

Korelasi Ekspresi CD47 terhadap Faktor-Faktor Klinikopatologi pada Karsinoma Ovarium

Fitrianti^{1*}, Heni Maulani¹, Aspitriani¹

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia
E-mail : rahmanfitrianti@gmail.com

Abstrak

Kanker ovarium adalah keganasan ginekologik yang paling mematikan merupakan peringkat keempat di dunia pada kematian wanita penderita kanker. *Cluster of differentiation 47* (CD47) merupakan sebuah protein sel permukaan yang terekspresi di banyak sel jinak dan maligna, termasuk karsinoma ovarium. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi ekspresi CD47 terhadap faktor-faktor klinikopatologi pada karsinoma ovarium. Penelitian serial kasus dengan populasi penelitian adalah kasus LGSC, HGSC, MC, EC dan CCC yang tersimpan di Departemen/Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Januari 2016 sampai dengan 31 Oktober 2019. Jumlah sampel 50 kasus, masing-masing sebanyak 10 kasus subtipe histopatologi. Slaid dilakukan pulasan imunohistokimia menggunakan antibodi anti CD47 klon B6H12. Analisis korelasi ekspresi CD47 terhadap usia, stadium klinis dan kadar CA125 dianalisis menggunakan uji *Gamma*. Analisis korelasi ekspresi CD47 terhadap subtipe histopatologi dan respon kemoterapi menggunakan uji *Contingensi*. Tidak terdapat korelasi bermakna antara ekspresi CD47 terhadap usia ($p=0,130$), subtipe histopatologi ($p=0,956$), stadium klinis FIGO ($p=0,459$), kadar CA125 ($p=0,366$) dan respon kemoterapi ($p=0,129$). Penelitian ini menemukan bahwa tidak ada korelasi yang bermakna antara ekspresi CD47 yang tinggi dengan faktor-faktor klinikopatologi pada karsinoma ovarium, namun ada kecenderungan semakin tinggi ekspresi CD47 semakin muda kelompok usia, semakin lanjut stadium klinis dan semakin tinggi kadar CA125.

Kata Kunci: CD47, Faktor-Faktor Klinikopatologi, Karsinoma Ovarium

Abstract

Correlation of CD47 Expression With Clinicopathological Factors In Ovarian Carcinoma. Ovarian carcinoma is the fourth most common cause of death in gynecological malignancies. CD47 is a surface protein widely expressed on many benign and malignant cells, including ovarian carcinoma. This study was aimed to identify the correlation between CD47 expression with clinicopathological factors in ovarian carcinoma. Case series studies was undertaken started on January 1, 2016 to October 31, 2019 at Department of Anatomic Pathology Faculty of Medicine Sriwijaya University/Mohammad Hoesin Hospital, Palembang. Fifty cases, consisting of LGSC, HGSC, MC, EC, CCC, each 10 cases were selected. The slides were stained with anti-CD47 antibody. The correlation of expression of anti CD47 protein with ages, clinical stages and CA125 serum were analysed by Gamma test. The correlation of expression of anti CD47 protein with histopathologic subtypes and chemotherapeutic responses were analyzed using Contingency test. There was no significant correlation between CD47 expression with ages ($p=0.130$), histopathological subtypes ($p=0.956$), FIGO clinical stages ($p=0.459$), CA125 serum level ($p=0.366$) and chemotherapeutic response ($p=0.129$). Although there was no significant correlation between CD47 expression and clinicopathological characteristics, a tendency that the higher expression CD47 will be followed by the younger age groups, higher clinical stages and higher CA125 serum was observed.

Keywords: CD47, Clinicopathological Factors, Ovarian Carcinoma

1. Pendahuluan

Kanker ovarium merupakan peringkat keempat di dunia pada kematian wanita penderita kanker.¹⁻⁵ Sekitar 80% pasien dijumpai pada stadium lanjut dari penyakit ketika didiagnosis dengan ketahanan hidup 5 tahunnya kurang lebih 30%.³ Mortalitas juga sangat terkait dengan komplikasi akibat metastasis pada kanker ini.⁶

Sel-sel karsinoma ovarium sering menyebar ke rongga peritoneum walaupun terdapat makrofag dalam jumlah yang banyak di rongga peritoneum.⁷ Terdapat interaksi sel-sel imun anti tumor di lingkungan mikrotumor dengan sel-sel karsinoma ovarium. Sel-sel karsinoma dapat merubah sel-sel tersebut dengan cara *cluster of differentiation 47* (CD47) yang berada di permukaan sel-sel karsinoma berikatan dengan SIRP α pada makrofag sehingga mencegah fagositosis dan meningkatkan invasi serta proliferasi sel-sel tumor.²

Cluster of differentiation 47 dulu disebut juga *ovarian tumor associated antigen* (OA3) merupakan sebuah molekul sel permukaan yang tereksresi di banyak sel dan banyak tipe kanker, termasuk karsinoma ovarium.⁸⁻¹¹ Liu R dkk mendapatkan bahwa ketahanan hidup *overall survival* lebih buruk dijumpai pada karsinoma ovarium stadium III-IV dan pada subtype karsinoma serosum derajat tinggi.² Weissman dkk mengevaluasi ekspresi CD47 pada tumor solid, menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi CD47 mRNA berkorelasi dengan ketahanan hidup yang buruk.¹² Brightwell dkk menemukan peningkatan ekspresi CD47 pada 79,2% pasien kanker ovarium.¹³

Li Y dkk meneliti bahwa peningkatan CD47 memiliki hubungan yang signifikan dengan kadar CA 125 pada pasien karsinoma serosum derajat tinggi namun ekspresi CD47 tidak dijumpai berhubungan secara signifikan dengan faktor resiko umur. Setelah kemoterapi dijumpai hubungan yang linier

antara rata-rata *overall survival* dan ekspresi CD 47 walaupun tidak signifikan. *Cluster of differentiation 47* dengan level yang rendah menunjukkan ketahanan yang lebih baik daripada CD47 dengan level yang tinggi. Karsinoma serosum derajat tinggi merupakan subtype dengan prognosis yang relatif buruk. Li Y dkk menunjukkan bahwa level ekspresi CD47 secara langsung berkorelasi dengan ketahanan hidup yang buruk pada pasien karsinoma ovarium serosum derajat tinggi.¹⁴

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi ekspresi CD47 dengan karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium di Departemen/Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang/Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

2. Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kasus serial untuk menganalisis korelasi ekspresi CD47 terhadap karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium di Departemen/Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang/Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Sampel penelitian ini adalah preparat yang telah didiagnosis secara histopatologis sebagai karsinoma ovarium dan tanpa diagnosa banding dengan subtype histopatologi *low grade serous carcinoma* (LGSC), *high grade serous carcinoma* (HGSC), *mucinous carcinoma* (MC), *endometrioid carcinoma* (EC), dan *clear cell carcinoma* (CCC), didapat dengan cara tindakan operasi pada periode 1 Januari 2016 – 30 Oktober 2019, yang diambil menggunakan teknik *cluster random sampling* sebanyak 50 sampel. Sampel penelitian kemudian dilakukan pulasan menggunakan antibodi primer anti CD47 (*clone* B6H12 dilusi 1:10; Medaysis) untuk melihat terekspresinya CD47 di sel-sel tumor.

Interpretasi ekspresi CD47 dilakukan oleh peneliti dan dikonfirmasi oleh 2 orang spesialis

Patologi Anatomi. Pemeriksaan dilakukan dengan perbesaran lemah (40x) untuk menilai luas area yang terpulas (P) dengan cara dilakukan penyisiran dan penilaian persentase area yang terpulas dimulai dari ujung slaid ke ujung slaid yang lain pada 1 slaid. Luas area yang terpulas diberi nilai 0 sampai 4. Intensitas pulasan (I) dinilai dengan perbesaran kuat (400x) dengan cara ditentukan warna coklat yang lebih dominan (tidak terwarnai, lemah, sedang atau kuat) yang diberi nilai 0 sampai 3, kemudian dinilai skor imunoreaktivitas yaitu perkalian antara nilai area yang terpulas (P) dan intensitas pulasan (I). Skor imunoreaktivitas bernilai 0-12, ditetapkan CD47 ekspresi rendah dengan skor imunoreaktivitas ≤ 4 , CD47 ekspresi tinggi dengan skor imunoreaktivitas >5 .

Setelah data terkumpul lengkap, dilakukan analisis univariat untuk mengetahui distribusi karakteristik pasien karsinoma ovarium, kemudian dilakukan analisis bivariat dengan uji *Gamma* dan *Contingensi* untuk mengetahui korelasi ekspresi CD47 dengan faktor-faktor klinikopatologi karsinoma ovarium.

3. Hasil

Karakteristik klinikopatologi subjek penelitian diperlihatkan pada tabel 1 yang menunjukkan bahwa karsinoma ovarium terbanyak ditemukan pada kelompok usia 49-54 tahun. Kelompok usia 19-24 tahun merupakan kelompok usia paling sedikit. Stadium FIGO banyak dijumpai pada stadium III. Kadar serum CA125 banyak dijumpai pada pasien dengan kadar serum >35 U/mL dan respon kemoterapi banyak ditemukan pada terapi komplit.

Tabel 2 menunjukkan distribusi ekspresi CD47 terhadap faktor-faktor klinikopatologi pada karsinoma ovarium. Ekspresi CD47 yang tinggi terbanyak yaitu pada kelompok usia 37-42 tahun. Kelompok usia karsinoma ovarium dengan ekspresi CD47 yang rendah terbanyak pada kelompok usia 49-54 tahun. Subtipe histopatologi karsinoma ovarium

terhadap ekspresi CD47 yang tinggi terbanyak yaitu pada HGSC dan MC. Subtipe histopatologi karsinoma ovarium terhadap ekspresi CD47 yang rendah terbanyak pada CCC, LGSC dan EC. Stadium klinis karsinoma ovarium terhadap ekspresi CD47. Ekspresi CD47 yang tinggi maupun rendah terbanyak dijumpai pada stadium III. Ekspresi CD47 yang tinggi maupun rendah banyak dijumpai pada kadar CA125 >35 kU/L

Tabel 1. Karakteristik aspek klinis pada karsinoma ovarium

Karakteristik klinik	n	(%)
Usia (sesuai rumus <i>Sturges</i>)		
- 19 – 24 tahun	1	2
- 25 – 30 tahun	4	8
- 31 – 36 tahun	7	14
- 37 – 42 tahun	8	16
- 43 – 48 tahun	12	24
- 49 – 54 tahun	14	28
- 55 – 60 tahun	4	8
Stadium FIGO		
- Stadium I	12	24
- Stadium II	4	8
- Stadium III	30	60
- Stadium IV	4	8
Kadar serum CA 125		
- ≤ 35 kU/L	13	29
- >35 kU/L	32	71
Respon kemoterapi		
- Komplit	23	70
- Parsial	9	27
- Progresif	1	3

Ekspresi CD47 yang tinggi terbanyak dijumpai pada respon kemoterapi parsial, ekspresi CD47 yang rendah dijumpai pada respon kemoterapi komplit. Analisis bivariat untuk melihat besar dan arah korelasi antara ekspresi CD47 dengan variabel-variabel penelitian lainnya (stadium FIGO, subtipe histopatologi, kadar CA125 dan respon kemoterapi) dengan menggunakan uji *Gamma* dan kontingensi. Nilai p dianggap bermakna jika $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan 95%. Hasil analisis uji statistik dengan menggunakan uji *Gamma*

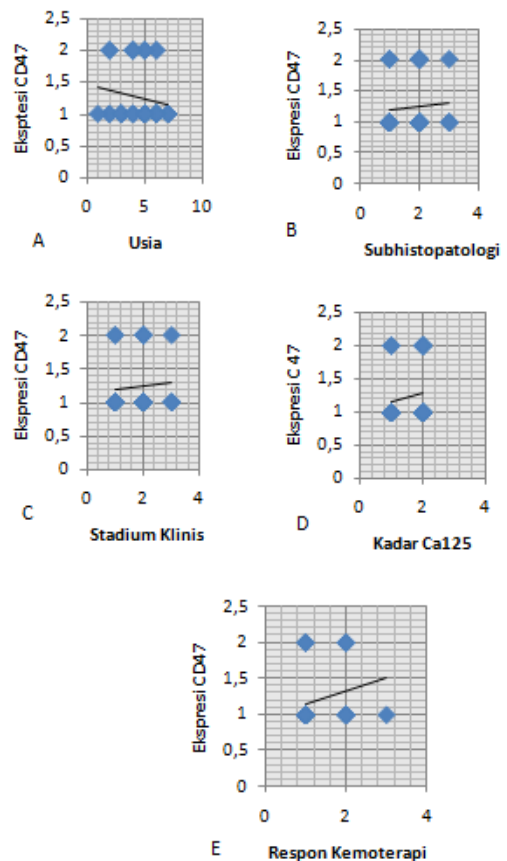
menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara kelompok usia, stadium klinis dan kadar CA125 terhadap ekspresi CD47.

Tabel 2. Distribusi ekspresi CD47 terhadap kelompok usia

Faktor-faktor klinikopatologi	Ekspresi CD47	
	Tinggi	Rendah
	n(%)	n(%)
Kelompok usia		
- 19 – 24 tahun	0(0)	1(2)
- 25 – 30 tahun	2(4)	2(4)
- 31 – 36 tahun	0(0)	7(14)
- 37 – 42 tahun	5(10)	3(6)
- 43 – 48 tahun	3(6)	9(18)
- 49 – 54 tahun	2(4)	12(24)
- 55 – 60 tahun	0(0)	4(8)
Total	12(24)	38(76)
Subtipe histopatologi		
- LGSC	2(4)	8(16)
- HGSC	3(6)	7(14)
- MC	3(6)	7(14)
- EC	2(4)	8(16)
- CCC	2(4)	8(16)
Total	12(24)	38(76)
Stadium klinik		
- Stadium I	2(4)	10(20)
- Stadium II	0(0)	4(8)
- Stadium III	8(16)	22(44)
- Stadium IV	2(4)	2(4)
Total	12(24)	38(76)
Kadar CA125		
- ≤35 kU/L	2(4,4)	11(24,4)
- >35 kU/L	9(20)	23(51,1)
Total	11(24,4)	34(75,6)
Respon kemoterapi		
- komplrit	3(9,1)	20(60,6)
- parsial	4(12,1)	5(15,2)
- persisten/progresif	0(0)	1(3)
Total	7(21,2)	26(78,8)

Nilai p yang didapatkan berturut-turut adalah 0,130, 0,282 dan 0,323 ($p > 0,05$). Pada kelompok usia didapatkan nilai $r = -0,301$ artinya arah korelasi negatif dengan kekuatan korelasi lemah (Gambar 1A). Stadium klinis

dengan nilai r sebesar 0,459 artinya arah korelasi positif dengan kekuatan korelasi sedang (Gambar 1C). Kadar CA125 dengan nilai $r = 0,366$ artinya arah korelasi positif dengan kekuatan korelasi lemah (Gambar 1D).



Gambar 1. Uji korelasi antara faktor-faktor klinikopatologi dan ekspresi CD47. (A) korelasi CD47 terhadap kelompok usia menunjukkan arah korelasi negatif. (B-E) Korelasi ekspresi CD47 terhadap subtipe histopatologi, stadium klinis, kadar CA125 dan respon kemoterapi, dengan arah korelasi positif

Demikian juga dengan hasil analisis uji statistik dengan menggunakan uji *Contingensi* menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara subtipe histopatologi dan respon kemoterapi terhadap ekspresi CD47 didapatkan nilai p masing-masing sebesar 0,956 dan 0,129. Subtipe histopatologi dengan nilai $r = 0,114$ yang artinya arah korelasi positif dengan kekuatan korelasi sangat lemah (Gambar 1B). Respon

kemoterapi dengan nilai r sebesar 0,332 artinya arah korelasi positif dengan kekuatan korelasi lemah (Gambar 1E).

4. Pembahasan

Penelitian ini mengelompokkan usia berdasarkan aturan *Sturges* karena rentang yang luas dari usia pasien saat didiagnosis, termuda 19 tahun dan tertua 58 tahun. Penggunaan aturan *Sturges* ini bertujuan untuk membuat distribusi usia lebih sederhana untuk dianalisis. Kelompok usia mayoritas kasus karsinoma ovarium adalah kelompok usia 49-54 tahun sebanyak 14 kasus (28%) dan kelompok usia 43-48 tahun sebanyak 12 kasus (24%) yang bila dijumlahkan kedua kelompok usia tersebut, hampir separuh pasien karsinoma ovarium berkisar pada usia 43-54 tahun sebanyak 26 kasus (52%).

Menurut WHO tahun 2014 angka kejadian LGSC terjadi satu dekade lebih dini daripada HGSC. Angka kejadian MC dijumpai dalam rentang usia yang cukup luas, rata-rata usia 45 tahun. EC sering dijumpai pada usia kelima dan keenam dengan rata-rata usia 58 tahun.⁸ Hasil penelitian ini menunjukkan didapatkan HGSC terbanyak adalah kelompok usia yang lebih muda yaitu 43-48 tahun sebanyak 3 kasus. Kasus LGSC mayoritas juga pada kelompok usia yang lebih muda yaitu 31-36 tahun. Insiden dan mortalitas karsinoma ovarium berbeda di setiap wilayah di dunia yang sangat dipengaruhi oleh faktor genetik dan faktor lingkungan. Faktor-faktor lain termasuk faktor-faktor resiko seperti pola hidup, riwayat merokok, alkohol, polusi, jenis makanan, aktivitas fisik, agen infeksi dan radiasi ultra violet.⁷

Simamora dkk (Lampung, Indonesia) menemukan kasus karsinoma ovarium banyak dijumpai pada usia yang relatif lebih muda (>35 tahun) namun tidak dijumpai hubungan signifikan antara usia dan derajat histopatologi.¹⁵ Ivanova V dkk (Bulgaria)

menemukan usia penderita karsinoma ovarium banyak dijumpai pada usia <60 tahun, mayoritas pada karsinoma serosum tanpa dibedakan menjadi derajat rendah dan tinggi.¹⁶ Deng F dkk, mayoritas HGSC dan LGSC dijumpai pada usia <65 tahun.¹⁷

Peres LC dkk menemukan kasus HGSC banyak pada kelompok usia 60-64 tahun sedangkan penelitian ini mayoritas pada kelompok usia lebih muda yaitu 43-48 tahun. Kasus CCC pada penelitian Peres LC dkk banyak pada kelompok usia 55-59 tahun sedangkan penelitian ini banyak pada kelompok usia lebih muda uga usia 43-48 tahun. Hasil yang berbeda dengan Peres LC dkk karena pengelompokan usia yang berbeda rentangnya menyesuaikan dengan penemuan umur kasus karsinoma ovarium pada masing-masing penelitian. Faktor genetik dan lingkungan juga berpengaruh selain faktor sampel yang cukup besar pada penelitian Peres LC dkk.¹⁸ Usia menopause mempunyai risiko lebih tinggi terjadinya karsinoma ovarium karena terpapar hormon estrogen lebih lama.⁸ Teori hipotesis *incessant ovulation* yaitu bahwa siklus ovulasi meningkat rata-rata perbulan sehingga berhubungan dengan perbaikan epitel permukaan setelah setiap ovulasi sehingga meningkatkan mutasi spontan.^{19,20}

Penelitian ini menemukan 1 kasus EC berusia 19-24 tahun, hal ini mungkin disebabkan faktor yang berhubungan dengan endometriosis. Pasien EC yang berhubungan dengan endometriosis dapat muncul pada pasien yang lebih muda 5-10 tahun dari rata-rata pasien EC tanpa endometriosis.⁸ Meningkatnya usia berhubungan dengan stadium lanjut saat pertama kali didiagnosis sehingga ketahanan hidup menurun bersamaan dengan meningkatnya usia.²¹

Menurut WHO tahun 2014 karsinoma ovarium banyak dijumpai pada stadium lanjut, hal ini sesuai dengan penelitian ini bahwa kasus terbanyak pada stadium III

yaitu sebanyak 9 kasus (90%).^{2,8} Singh dkk, Wang CL dkk, Ivanova dkk, Zhou dkk, Deng F dkk menemukan bahwa stadium karsinoma ovarium menurut sub tipe histopatologi didominasi HGSC dan pada stadium III dan IV, sejalan dengan penelitian ini didapatkan mayoritas pada HGSC dan didominasi pada stadium III sebanyak 5 kasus (50%).^{15-17,22,23}

Hasil ini dikarenakan kasus karsinoma serosum merupakan kasus dengan insiden paling banyak di antara jenis karsinoma ovarium lainnya, terutama untuk HGSC. Pasien yang datang berobat ke rumah sakit Mohammad Hoesin Palembang juga banyak dijumpai setelah stadium lanjut (III dan IV) dikarenakan secara klinis stadium awal biasanya tanpa keluhan.⁷

Kadar CA125 ≤ 35 U/mL tidak dijumpai pada HGSC sebaliknya pada kadar CA125 > 35 U/mL didapatkan paling tinggi pada sub tipe ini di antara sub tipe yang lain yaitu sebanyak 8 kasus (100%). Penelitian ini menunjukkan bahwa kejadian HGSC berbanding lurus dengan semakin tingginya kadar CA125 sejalan dengan penelitian Vasquez FM dkk dan Kobel dkk.^{20,24} Kobel dkk juga meneliti bahwa kadar CA125 sangat tinggi pada 80% pasien dengan stadium IV, hal ini dikarenakan level kadar CA125 tergantung dari stadium penyakit dan tipe histologi karena antigen CA125 dihasilkan oleh sel-sel epitel kanker ovarium.²⁴⁻²⁷

Sebagian besar kasus karsinoma ovarium dijumpai dengan respon kemoterapi yang kompli, hanya dijumpai 1 kasus persisten/progresif yaitu pada CCC. Respon terapi yang kompli dijumpai pada kebanyakan pasien yang menerima inisial kemoterapi namun dapat tetap dijumpai rekurensi penyakit karena resisten terhadap kemoterapi. Pendekatan terapi target imunoterapi dapat dipertimbangkan menjadi salah satu terapi untuk karsinoma ovarium.²⁸

Penelitian Zhao dkk, Wang JH dkk dan Tan M dkk meneliti bahwa tidak ada

hubungan yang signifikan antara usia dan ekspresi CD 47, berturut-turut dengan nilai $p=0,878$, $p=0,526$, dan $p>0,05$, hal ini sejalan dengan penelitian ini.^{22,29,30} Arah korelasi yang negatif menunjukkan bahwa bila kelompok usia pasien karsinoma ovarium semakin muda maka kadar CD47 tinggi, atau bila kelompok usia pasien karsinoma ovarium semakin tua maka kadar CD47 semakin rendah dan sebaliknya. Zhao dkk yang mengelompokkan pasien berdasarkan usia <60 dan >60 tahun, nilai $p=0,878$ sedangkan Wang dkk mendapatkan nilai $p=0,547$ dengan membagi kelompok usia sama seperti penelitian Zhao dkk. Yuan J membagi usia menjadi <50 tahun dan >50 tahun dengan nilai $p=0,34$ namun penelitian dilakukan pada kasus kanker payudara dengan *triple negative*.^{29,31,32} Data pada penelitian ini tidak sejalan dengan Aktas S dkk dan Baccelli I dkk. Aktas S dkk mendapatkan bahwa ekspresi CD47 meningkat seiring usia dengan nilai p yang signifikan ($p=0,018$), hasil yang berbeda dikarenakan menggunakan uji *Chi square* dan *Mann whitney* selain jumlah pasien lebih banyak, serta dilakukan pada kasus neuroblastoma. Penelitian Baccelli I dkk dengan pembagian usia yaitu <60,77 dan >60,77 dengan $p=0,001$, diteliti pada kanker payudara tipe luminal.^{33,34} Nagahara dkk meneliti ekspresi CD 47 terhadap usia pada kanker payudara dan dibedakan dengan ekspresi CD47 di sumsum tulang dan darah perifer. Nagahara dkk mendapatkan hubungan usia dengan ekspresi CD47 signifikan hanya dijumpai di sumsum tulang ($p=0,01$).³⁵

Ekspresi CD47 yang tinggi pada HGSC dan MC sedangkan sub tipe histopatologi karsinoma ovarium terhadap ekspresi CD47 yang rendah, terbanyak pada CCC, LGSC dan EC. Hasil ini sejalan dengan Brightwell dkk walaupun Brightwell dkk tidak membedakan karsinoma serosum menjadi derajat rendah ataupun yang tinggi. Sejalan juga dengan Liu

R dkk bahwa ekspresi CD47 yang tinggi secara berturut-turut dijumpai banyak pada subtipe serosum, MC, EC dan terakhir CCC. Liu R dkk ini tidak sejalan dengan penelitian ini karena lebih banyak dijumpai pada MC dan serosum pada ekspresi CD47 yang rendah.^{2,13} Jumlah sampel yang lebih banyak pada penelitian Liu R dkk ini mungkin menyebabkan hasil yang berbeda.

Brightwell dkk sejalan dengan penelitian ini bahwa tidak terdapat hubungan bermakna ekspresi CD47 dengan subtipe histopatologi karsinoma ovarium ($p=0,8$). Olcucuoglu dkk juga meneliti bahwa subtipe histologi tidak dijumpai hubungan yang bermakna pada kandung kemih/*bladder*, begitu juga pada organ paru menurut penelitian Zhao dkk ($p=0,310$).^{13,29,36} Penelitian ini tidak sejalan dengan Wang CL dkk bahwa CD47 berkorelasi positif dan signifikan terhadap histologi dan derajat/*grade* tumor pada karsinoma ovarium.²² Wang CL dkk menggunakan sampel yang relatif tidak jauh berbeda dengan penelitian ini namun analisis dan pengolahan data menggunakan *prism version 6.0 software*.

Stadium klinis FIGO pada semua subtipe histopatologi karsinoma ovarium terbanyak adalah stadium lanjut pada semua tingkat ekspresi CD47, sejalan dengan penelitian Liu R dkk, Wang CL, dan Tan dkk.^{2,22,30} Hasil penelitian ini sejalan dengan Liu R dkk bahwa ekspresi CD47 yang rendah lebih banyak dijumpai daripada yang tinggi. Penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian Brightwell dkk, Wang H dkk dan Li Y dkk didapatkan bahwa ekspresi CD47 yang tinggi lebih banyak dijumpai daripada ekspresi CD47 yang rendah. Ketiga penelitian ini juga banyak dijumpai terpulas pada stadium yang lanjut.^{13,14,37}

Nagahara M dkk meneliti ekspresi CD 47 yang rendah, baik di sumsum tulang maupun di darah perifer lebih banyak dari ekspresi CD47 yang tinggi namun hubungan antara

ekspresi CD47 dan stadium klinik pada penelitian ini adalah tidak bermakna.³⁵ Sejalan dengan penelitian Brightwell dkk ($p=0.16$), Li Y dkk ($p=0,5631$) dan Wang JH ($p=0,252$), juga pada penelitian Wang CL dkk dan Tan M dkk didapatkan bahwa tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara stadium klinik dengan ekspresi CD47 pada karsinoma ovarium karena proses fagositosis terhadap sel-sel tumor tidak dihalangi oleh ikatan CD47 dengan SIRP α pada makrofag.^{13,14,31} Uji korelasi menunjukkan bila stadium klinis pasien karsinoma ovarium semakin lanjut maka kadar CD47 tinggi, atau bila stadium klinis pasien karsinoma ovarium semakin dini maka kadar CD47 semakin rendah, dan sebaliknya. Wang H dkk menemukan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi CD47 dengan stadium klinis FIGO ($p=0,001$).³⁷ Wang H mengelompokkan stadium I dan II menjadi satu kelompok, stadium III dan IV menjadi satu kelompok yang lain sedangkan pada penelitian ini mengelompokkan stadium dini yang hanya terdiri dari stadium I dan stadium lanjut terdiri dari stadium II-IV, hal ini mungkin menyebabkan keluaran yang berbeda dengan penelitian Wang H.

Kadar ekspresi CD47 yang tinggi dijumpai dominan pada kadar CA125 >35 U/mL. Kadar ekspresi CD47 yang rendah sebaliknya dominan dijumpai pada kadar CA125 ≤ 35 U/mL. Penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian Li Y dkk bahwa dijumpai hubungan yang bermakna antara kadar CA125 dan ekspresi CD47 dengan $p=0,0205$, mungkin dikarenakan kadar CA125 yang diukur pada penelitian Li Y dkk ini menggunakan *cut off* 600 U/mL.¹⁴

Kasus karsinoma ovarium dengan kehamilan tidak dilakukan kemoterapi untuk mempertahankan kehamilan tersebut. Respon komplit/sensitif terhadap kemoterapi banyak pada ekspresi CD47 yang rendah yaitu 20 dari 32 kasus (63%). Respon

progresif/persisten tidak dijumpai (0%) pada ekspresi CD47 yang rendah. Hasil ini sejalan dengan penelitian Brightwell dkk, Liu R dkk, Wang H dkk dan Li Y dkk. Hasil sejalan dengan penelitian Li Y dkk yang menyatakan bahwa CD47 dengan ekspresi yang rendah memiliki respon terapi yang lebih baik pada terapi standar (kemoterapi) walaupun tidak ada hubungan yang bermakna antara respon kemoterapi terhadap ekspresi CD47.^{2,13,14,37} Sebaliknya penelitian Wang H dkk mendapatkan $p=0,015$ dan Brightwell dkk ($p=0,037$), sehingga dijumpai hubungan yang bermakna antara kemoterapi terhadap ekspresi CD47.^{13,37} Hasil yang berbeda dikarenakan sampel lebih besar pada penelitian Wang H dkk dan Brightwell dkk.

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak dilakukan uji ketahanan hidup untuk mengetahui prognosis karsinoma ovarium berdasarkan ekspresi CD 47. Penelitian-penelitian yang melakukan uji ketahanan hidup dengan metode *Kaplan Meier* menunjukkan ekspresi CD47 berhubungan dengan ketahanan hidup pasien karsinoma ovarium. Brightwell dkk menemukan bahwa median *overall survival* (OS) adalah 37,64 bulan pada ekspresi CD47 yang tinggi sedangkan ekspresi CD47 yang rendah adalah lebih panjang yaitu 45,26 bulan walaupun secara statistik tidak signifikan ($p=0,92$). *Median progression free survival* (PFS) tercatat 21,86 bulan pada ekspresi CD47 yang tinggi dan 24,6 bulan pada ekspresi CD47 yang rendah. Wang H dkk menyimpulkan bahwa rata-rata ketahanan hidup pasien dengan ekspresi CD47 yang tinggi lebih rendah ($p=0,003$). Li Y dkk juga mendapatkan ekspresi CD47 yang tinggi secara signifikan memperpendek *Overall survival time*. Hal ini mengindikasikan bahwa peningkatan CD47 berhubungan dengan prognosis yang buruk pada karsinoma ovarium.^{13,14,37}

5. Kesimpulan

Penelitian ini menemukan bahwa tidak ada korelasi yang bermakna antara ekspresi CD47 yang tinggi terhadap faktor-faktor klinikopatologi pada karsinoma ovarium, namun ada kecenderungan semakin tinggi ekspresi CD47 semakin muda kelompok usia, semakin lanjut stadium klinis dan semakin tinggi kadar CA125.

Daftar Pustaka

1. Hansen JM, Coleman RL, Sood AK. Targeting the tumour microenvironment in ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2016;56:131–43.
2. Liu R, Wei H, Gao P, Yu H, Wang K, Fu Z, et al. CD47 promotes ovarian cancer progression by inhibiting macrophage phagocytosis. *Oncotarget*. 2017;8(24):39021.
3. Rastogi M, Gupta S, Sachan M. Biomarkers towards ovarian cancer diagnostics: present and future prospects. *Brazilian Arch Biol Technol*. 2016;59.
4. Jemal RS, Siegel R. E: Ward et al.: Cancer Statistic. *CA Cancer J Clin*. 2008;58:71–96.
5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J cancer*. 2019;144(8):1941–53.
6. Merritt MA, Bentink S, Schwede M, Iwanicki MP, Quackenbush J, Woo T, et al. Gene expression signature of normal cell-of-origin predicts ovarian tumor outcomes. *PLoS One*. 2013;8(11):e80314.
7. Razi S, Ghoncheh M, Mohammadian-Hafshejani A, Aziznejhad H, Mohammadian M, Salehiniya H. The incidence and mortality of ovarian cancer and their relationship with the Human Development Index in Asia. *Ecancermedicalscience*. 2016;10.
8. Carcangiu ML, Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS. WHO classification of tumours of female reproductive organs. International Agency for Research on Cancer; 2014.

9. Golubovskaya V, Berahovich R, Zhou H, Xu S, Harto H, Li L, et al. CD47-CAR-T cells effectively kill target cancer cells and block pancreatic tumor growth. *Cancers (Basel)*. 2017;9(10):139.
10. Schürch CM, Forster S, Brühl F, Yang SH, Felley-Bosco E, Hewer E. The “don’t eat me” signal CD47 is a novel diagnostic biomarker and potential therapeutic target for diffuse malignant mesothelioma. *Oncoimmunology*. 2018;7(1):e1373235.
11. Sick E, Jeanne A, Schneider C, Dedieu S, Takeda K, Martiny L. CD47 update: a multifaceted actor in the tumour microenvironment of potential therapeutic interest. *Br J Pharmacol*. 2012;167(7):1415–30.
12. Orozco-Morales M, Soca-Chafre G, Barrios-Bernal P, Hernández-Pedro N, Arrieta O. Interplay between cellular and molecular inflammatory mediators in lung cancer. *Mediators Inflamm*. 2016;2016.
13. Brightwell RM, Grzankowski KS, Lele S, Eng K, Arshad M, Chen H, et al. The CD47 “don’t eat me signal” is highly expressed in human ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2016;143(2):393–7.
14. Li Y, Lu S, Xu Y, Qiu C, Jin C, Wang Y, et al. Overexpression of CD47 predicts poor prognosis and promotes cancer cell invasion in high-grade serous ovarian carcinoma. *Am J Transl Res*. 2017;9(6):2901.
15. Simamora RPA. HUBUNGAN USIA, JUMLAH PARITAS, DAN USIA MENARCHE TERHADAP DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER OVARIUM DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDARLAMPUNG TAHUN 2015-2016. 2018;
16. Ivanova V, Dikov T, Dimitrova N. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: selected diagnostic and classification problems in Bulgaria: is low hospital volume an issue? *Tumori J*. 2017;103(2):148–54.
17. Deng F, Xu X, Lv M, Ren B, Wang Y, Guo W, et al. Age is associated with prognosis in serous ovarian carcinoma. *J Ovarian Res*. 2017;10(1):36.
18. Peres LC, Cushing-Haugen KL, Köbel M, Harris HR, Berchuck A, Rossing MA, et al. Invasive epithelial ovarian cancer survival by histotype and disease stage. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2019;111(1):60–8.
19. Singh N, McCluggage WG, Gilks CB. High-grade serous carcinoma of tubo-ovarian origin: recent developments. *Histopathology*. 2017;71(3):339–56.
20. Morales-Vásquez F, Pedernera E, Reynaga-Obregón J, López-Basave HN, Gómora MJ, Carlón E, et al. High levels of pretreatment CA125 are associated to improved survival in high grade serous ovarian carcinoma. *J Ovarian Res*. 2016;9(1):41.
21. Tortorella L, Vizzielli G, Fusco D, Cho WC, Bernabei R, Scambia G, et al. Ovarian cancer management in the oldest old: improving outcomes and tailoring treatments. *Aging Dis*. 2017;8(5):677.
22. Wang C-L, Lin M-J, Hsu C-Y, Lin H-Y, Tsai H-P, Long C-Y, et al. CD47 promotes cell growth and motility in epithelial ovarian cancer. *Biomed Pharmacother*. 2019;119:109105.
23. Zhou J, Wu S-G, Wang J, Sun J-Y, He Z-Y, Jin X, et al. The effect of histological subtypes on outcomes of stage IV epithelial ovarian cancer. *Front Oncol*. 2018;8:577.
24. Kobel M, Kalloger SE, Boyd N, McKinney S, Mehl E, Palmera C, et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. *PLoS Med*. 2008;5(12):1749–61.
25. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, Rustin GJS, Soletormos G, Torre GC, et al. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(5).
26. Gronlund B, Hansen HH, Høgdall C, Høgdall EVS, Engelholm SA. Do CA125 response criteria overestimate tumour response in second-line treatment of epithelial ovarian carcinoma? *Br J Cancer*. 2004;90(2):377–82.
27. Chan DW, Bast Jr RC, Shih IM, Sokoll LJ, Sölétormos G. Tumor markers in ovarian cancer. Use tumor markers Testic prostate, Color breast ovarian cancers. 2009;51–9.

28. Rojas V, Hirshfield KM, Ganesan S, Rodriguez-Rodriguez L. Molecular characterization of epithelial ovarian cancer: implications for diagnosis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):2113.
29. Zhao H-J, Pan F, Shi Y-C, Luo X, Ren R-R, Peng L-H, et al. Prognostic significance of CD47 in human malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Trans Cancer Res*. 2018;7:609–21.
30. Tan M, Zhu L, Zhuang H, Hao Y, Gao S, Liu S, et al. Lewis Y antigen modified CD47 is an independent risk factor for poor prognosis and promotes early ovarian cancer metastasis. *Am J Cancer Res*. 2015;5(9):2777.
31. Wang J, Huang S, Zhang L, Liu Z, Liang R, Jiang S, et al. Combined prognostic value of the cancer stem cell markers CD47 and CD133 in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Med*. 2019;8(3):1315–25.
32. Yuan J, Shi X, Chen C, He H, Liu L, Wu J, et al. High expression of CD47 in triple negative breast cancer is associated with epithelial-mesenchymal transition and poor prognosis. *Oncol Lett*. 2019;18(3):3249–55.
33. Aktas S, Ozdemir APE, Serinan EO, Altun Z, Olgun N. “Don’t Eat Me” Signals of Neuroblastoma by CD47 for Immune Escape: A Novel Prognostic Biomarker. In: *Multidisciplinary Digital Publishing Institute Proceedings*. 2018. p. 1538.
34. Baccelli I, Stenzinger A, Vogel V, Pfitzner BM, Klein C, Wallwiener M, et al. Co-expression of MET and CD47 is a novel prognosticator for survival of luminal-type breast cancer patients. *Oncotarget*. 2014;5(18):8147.
35. Nagahara M, Mimori K, Kataoka A, Ishii H, Tanaka F, Nakagawa T, et al. Correlated expression of CD47 and SIRPA in bone marrow and in peripheral blood predicts recurrence in breast cancer patients. *Clin cancer Res*. 2010;16(18):4625–35.
36. Olcucuoglu E, Sirin ME, Aydog G, Gazel E, Tastemur S, Odabas O. Relationship between immunohistochemical staining extent of CD47 and histopathologic features of bladder tumor. *Cent Eur J Urol*. 2017;70(4):349.
37. Wang H, Tan M, Zhang S, Li X, Gao J, Zhang D, et al. Expression and significance of CD44, CD47 and c-met in ovarian clear cell carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2015;16(2):3391–404.