

**HUBUNGAN RASIO MONOSIT-LIMFOSIT DARAH PERIFER
PRAOPERASI DENGAN STADIUM KLINIS, TIPE HISTOLOGI DAN
DERAJAT DIFERENSIASI PENDERITA KANKER OVARIUM TIPE
EPITELIAL**

*CORRELATION BETWEEN PREOPERATIVE MONOCYTE TO
LYMPHOCYTE RATIO PERIPHERAL BLOOD AND CLINICAL
STAGE, HISTOLOGICAL TYPE, GRADING IN WOMAN WITH
EPITHELIAL OVARIAN CANCER*

SUWANDI



**DEPARTEMEN OBSTETRI & GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

**HUBUNGAN RASIO MONOSIT-LIMFOSIT DARAH PERIFER
PRAOPERASI DENGAN STADIUM KLINIS, TIPE HISTOLOGI DAN
DERAJAT DIFRENSIASI PENDERITA KANKER OVARIUM TIPE
EPITELIAL**

*CORRELATION BETWEEN PREOPERATIVE MONOCYTE TO
LYMPHOCYTE RATIO PERIPHERAL BLOOD AND CLINICAL
STAGE, HISTOLOGICAL TYPE, GRADING IN WOMAN WITH
EPITHELIAL OVARIAN CANCER*

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan program pendidikan
dokter spesialis dan mencapai gelar spesialis

Program Studi

Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

SUWANDI

**DEPARTEMEN OBSTETRI & GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)
HUBUNGAN RASIO MONOSIT-LIMFOSIT DARAH PERIFER
PRAOPERASI DENGAN STADIUM KLINIS, TIPE HISTOLOGI
DAN DERAJAT DIFERENSIASI PENDERITA
KANKER OVARIUM TIPE EPITELIAL

Disusun dan diajukan oleh:

SUWANDI

Nomor pokok: C105215207

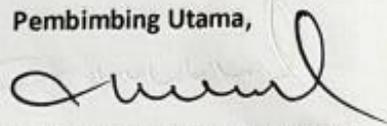
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri
dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 25 September 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

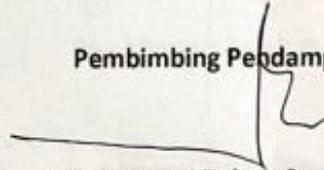
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf Sp. OG(K)
NIP. 196211161989031003

Pembimbing Pendamping,



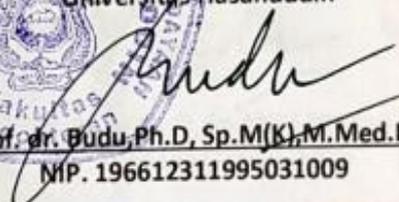
dr. Irnawati Bahar, Sp. OG(K)
NIP. 197912052010122002

Ketua Program Studi Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp. OG (K)
NIP. 196809042000032001


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp. M(K), M. Med. Ed
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Suwandi

No. Pokok : C105215207

Program Studi : Obstetri dan Ginekologi

Konsentrasi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Fakultas
Kedokteran Universitas Hasanuddin

Saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 02 April 2020

Yang menyatakan



Suwandi

ABSTRAK

SUWANDI. *Hubungan Rasio Monosit limfosit Darah Perifer Praoperasi Dengan Stadium Klinis, Tipe Histologi, dan Derajat Diferensiasi pada Penderita Kanker Ovarium Epitelial* (dibimbing oleh Syahrul Rauf, Irnawaty Bahar, St Nur Asni, Nugraha Utama P., Ajardiana) Departemen Obstetri

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan rasio monosit limfosit darah perifer praoperasi dengan stadium klinis, tipe histologi dan derajat diferensiasi penderita kanker ovarium epitelial.

Metode: Penelitian ini menggunakan rancangan potong lintang dengan metode yang digunakan adalah observasional analitik. Penelitian dilaksanakan di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari – Desember 2019. Total sampel yang diperoleh adalah 100. Hasil: Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan rasio monosit limfosit dengan stadium klinis kanker ovarium tipe epitelial, bahwa makin tinggi stadium karsinoma ovarium maka nilai rasio monosit limfosit juga akan makin tinggi ($p=0,000$). Karsinoma ovarium stadium IV cenderung untuk memiliki rata – rata rasio monosit dan limfosit yang lebih tinggi, yaitu sebesar $0,70 \pm 0,10$, sedangkan karsinoma ovarium stadium I memiliki rata – rata rasio monosit limfosit yang paling rendah, yaitu sebesar $0,30 \pm 0,14$. Terdapat hubungan rasio monosit limfosit dengan tipe histologis. Tipe serosa mempunyai rasio monosit limfosit yang lebih tinggi daripada tipe yang lain ($p=0,005$). Karsinoma ovarium tipe serous sebagai kelompok dengan tipe histologi terbanyak pada penelitian ini menunjukkan nilai rata – rata monosit limfosit sebesar $0,50 \pm 0,26$. Nilai rata – rata rasio monosit limfosit pada kelompok dengan tipe histologi musin, endometrioid, dan *clear cell* memiliki nilai yang serupa, yaitu masing – masing $0,33 \pm 0,20$, $0,39 \pm 0,13$, dan $0,39 \pm 0,17$. Terdapat hubungan rasio monosit limfosit dengan derajat diferensiasi, bahwa makin buruk derajat diferensiasi karsinoma ovarium maka nilai rata – rata rasio monosit limfosit juga akan makin tinggi ($p=0,000$). Karsinoma ovarium dengan derajat diferensiasi buruk memiliki nilai rata – rata rasio monosit limfosit sebesar $0,61 \pm 0,25$. Hal tersebut berbeda dengan karsinoma ovarium diferensiasi baik yang memiliki nilai rata – rata monosit limfosit sebesar $0,33 \pm 0,21$.

Kata kunci: Kanker Ovarium Epitelial, Rasio Monosit Limfosit, Kanker Ovarium



ABSTRACT

SUWANDI. *Correlation between pre-operative peripheral blood monocyte lymphocyte ratio and clinical staging, histological type, grade of differentiation in epithelial ovarian carcinoma* (supervised by Syahrul Rauf, Irnawaty Bahar, St Nur Asni, Nugraha Utama P., Ajardiana) Obstetric Department

This study was aimed to identify correlation between pre-operative peripheral blood monocyte lymphocyte ratio and clinical staging, histological type, as well as grade of differentiation in epithelial ovarian carcinoma.

Methods: This study used a cross-sectional design with the method used was analytic observational. The research was conducted at Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar for January - December 2019. The total sample obtained was 100. **Results:** This study showed a relationship between the lymphocyte monocyte ratio and the clinical stage of epithelial ovarian cancer, that the higher the ovarian carcinoma stage, the higher the lymphocyte monocyte ratio ($p = 0.000$). Stage IV ovarian carcinoma tends to have a higher average ratio of monocytes to lymphocytes, namely $0,70 \pm 0,10$, while stage I ovarian carcinoma has the lowest average lymphocyte monocyte ratio, which is $0,30 \pm 0,14$. There is a relationship between the lymphocyte monocyte ratio and the histological type. Serous types have a higher ratio of lymphocyte monocytes than other types ($p = 0.005$). Serous ovarian carcinoma as the group with the most histological types in this study showed an average lymphocyte monocyte value of $0,50 \pm 0,26$. The mean value of the lymphocyte monocyte ratio in the group with the histological type of mucin, endometrioid, and clear cell had similar values, $0,33 \pm 0,20$, $0,39 \pm 0,13$, and $0,39 \pm 0,17$ respectively. There is a relationship between the lymphocyte monocyte ratio and the degree of differentiation, that the worse the differentiation degree of ovarian carcinoma, the higher the average value of the lymphocyte monocyte ratio ($p=0,000$). Carcinoma ovarium with a poor degree of differentiation has a mean lymphocyte monocyte ratio of $0,61 \pm 0,25$. This is different from well differentiated ovarian carcinoma which has an average lymphocyte monocyte value of $0,33 \pm 0,21$.

Keywords: Epithelial ovarian carcinoma, monocyte lymphocyte ratio, ovarian carcinoma.



PRAKATA

Dengan memanjatkan puji dan syukur ke hadapan Allah SWT, atas segala rahmat dan berkat kesehatan, karunia serta perlindungan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Saya menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, SpOG(K) sebagai pembimbing I dan Dr. dr. Irnawaty Bahar, SpOG(K) sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga saya sampaikan kepada DR.dr. St. Nur Asni, Sp. OG sebagai pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang statistik dan pengolahan data dalam penelitian ini. Terima kasih juga saya sampaikan kepada Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, SpOG(K) dan dr. Ajardiana, Sp. OG(K) sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

Saya juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp. OG(K) (periode Maret 2017 sampai sekarang); Ketua Program Studi Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp. OG(K); Sekretaris Program Studi, Dr.

dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG(K), seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada saya selama pendidikan.

2. Penasihat akademik, dr. Telly Tessa, SpOG(K) yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Kedua orang tua Suwitri dan Muliati, saudara kandung Susanti dan Sunarti yang telah memberikan restu untuk melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan moril, materiil, dan spiritual yang luar biasa tak terhingga selama saya menjalani pendidikan.
4. Kepada Dr. dr. H eddy R Moeljono, Sp.OG K dan istri dr. Hj. Sri Rahayu B, Sp.A yang telah mendukung penuh selama pendidikan dokter saya sampai saat ini baik secara moril, materiil dan spritual, saya tidak akan menjadi seperti sekarang ini tanpa campur tangan dokter, semoga Allah SWT membalas kebaikan dokter, Aamiin.
5. Istri tercinta drg Indah Kurnianingsih, yang merupakan motivator dan pendukung terbesar dalam menjalani suka duka proses pendidikan.
6. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi atas bantuan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
7. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama mengikuti pendidikan.

8. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu saya dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Obstetri dan Ginekologi pada khususnya di masa yang akan datang.

Makassar, 02 April 2020

Suwandi

DAFTAR ISI

Halaman

BAB I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang.....	16
B. Rumusan Masalah.....	20
C. Tujuan Penelitian.....	20
D. Manfaat Penelitian.....	21

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Ovarium.....	22
B. Patogenesis Kanker Ovarium.....	22
C. Faktor Risiko Kanker Ovarium.....	25
D. Jenis Histopatologi Kanker Ovarium.....	31
E. Penatalaksanaan Kanker Ovarium.....	39
F. Stadium Kanker Ovarium.....	41
G. Sistem Imun.....	42
H. Kerangka Berfikir.....	55
I. Kerangka Teori.....	59
J. Kerangka Konsep.....	60
K. Hipotesis Penelitian.....	61
L. Defenisi Operasional.....	61

BAB III. METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian.....	64
B. Lokasi dan Waktu.....	64
C. Populasi dan Sampel.....	64

D. Kriteria Inklusi.....	65
E. Kriteria Eksklusi.....	65
F. Besar Sampel.....	66
G. Alur Penelitian.....	67
H. Pengumpulan Data.....	68
I. Manajemen dan analisis data.....	68
J. Penyajian Data.....	68
K. Cara Kerja	69
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHSAN	
A. Hasil Penelitian.....	70
B. Pembahasan.....	77
BAB V. PENUTUP	
A. Kesimpulan.....	86
B. Saran.....	86
DATA PERSONAL.....	88
DAFTAR PUSTAKA.....	89
DATA DASAR.....	91

DAFTAR TABEL

Nomor		halaman
1	Stadium Kanker Ovarium FIGO 2014	41
2.	Distribusi karakteristik sampel penelitian	72
3	Sebaran Monosit limfosit rasio menurut stadium klinis pada kanker ovarium epitelial.	74
4	Sebaran Monosit limfosit rasio menurut tipe histologi pada kanker ovarium epitelial.	75
5	Sebaran Monosit limfosit rasio menurut derajat diferensiasi pada kanker ovarium epitelial.	76

DAFTAR GAMBAR

Nomor		halaman
1	Karsinogenitas kanker ovarium	24
2	Tipe Histologi kanker ovarium	39
3	Perbedaan Monosit dan Limfosit	44
4	Kerangka Teori	59
5	Kerangka Konsep	60
6	Alur Penelitian	67
7	Cara pengambilan sampel	71

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		halaman
1	Surat persetujuan Etik	91
2.	Data dasar penelitian	92

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
MLR	Monosit Limfosit Rasio
TAMs	Tumor associated Macrophages
BRCA	Breast Cancer Antigen
DNA	D eoxyribonucleic acid
P53	Protein 53
FIGO	The international Federation of Gynaecological Oncology
WHO	World Health Organization
PID	Pelvic Inflammatory Disease
PCOS	Polycystic Ovarian Syndrome
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker ovarium, menurut American Cancer Society, merupakan urutan ke 5 penyebab kematian karena kanker pada wanita dan merupakan keganasan ginekologi yang paling mematikan. Diperkirakan terdapat 22.000 penderita baru, dan 14.000 yang meninggal setiap tahunnya. (Siegel et al., 2016)

Di Eropa pada tahun 2018, diperkirakan kejadian kanker ovarium 66.734 kasus dengan angka kematian diperkirakan 41.929 perempuan. Di Amerika Serikat, kanker ovarium didiagnosis pada 21.880 kasus dengan 13.850 kematian akibat kanker tahun lalu. Kedua insiden dan kematian menurun di Amerika Serikat dan Eropa. tingkat insiden lebih tinggi diamati di Amerika Utara dan negara-negara Eropa melebihi 10 per 100.000 penduduk. tingkat yang lebih rendah diamati di Amerika Selatan (7,7 per 100.000) dan Asia Selatan (7,5 per 100.000).⁶

Berdasarkan data Globocon 2018, kasus baru kanker ovarium di Indonesia mencapai 13.310 kasus setiap tahunnya. Jumlah ini mewakili 4,3% dari seluruh total kasus kanker baru dan menempati urutan No. 10 kasus kanker baru terbanyak. Sedangkan jika diurutkan dalam kategori kanker yang diderita oleh wanita kanker ovarium menempati urutan ke.3 kanker terbanyak setelah kanker payudara

dan kanker serviks di Indonesia. Selama rentan waktu lima tahun (2005 - 2010) terdapat 432 kasus kanker ginekologik di Rumah Sakit Umum Wahidin Sudirohusodo, dimana kanker ovarium menempati urutan ketiga sebanyak 23,45%.⁹

Sampai saat ini angka kematian pada kanker ovarium terus meningkat dan merupakan penyebab utama kematian tertinggi diantara kanker ginekologi lainnya. Kurang dari separuh pasien bertahan lebih dari 5 tahun setelah diagnosis. Lebih dari 75% pasien didiagnosis pada stadium lanjut setelah menopause, karena penyakit stadium awal biasanya bersifat asimtomatik, dan gejala penyakit stadium akhir tidak spesifik (2). Mengingat betapa buruknya prognosis kanker ovarium, oleh karena itu sebuah metode untuk memprediksi secara akurat prognosis pasien kanker ovarium sebelum dan setelah reseksi bedah kuratif sangatlah diperlukan untuk memperbaiki ketahanan hidup pasien (3,4).

Pada penelitian ini teori yang berperan adalah teori inflamasi, dimana proses inflamasi berperan dalam terjadinya kanker ovarium. Inflamasi secara fisiologis dibutuhkan oleh tubuh dalam proses sistem pertahanan tubuh, tetapi pada kasus kanker, inflamasi kronis merupakan lingkungan mikro pendukung pertumbuhan dan perkembangan kanker. Inflamasi kronis terjadi jika proses inflamasi akut gagal dan antigen menetap, hal ini memicu berbagai penyakit (termasuk kanker) (Raungkaemaniee et al, 2012).

Karena meningkatnya bukti mengenai peran peradangan pada biologi kanker, respons inflamasi sistemik ditemukan memiliki signifikansi prognostik pada berbagai jenis kanker. Kawata dkk. melaporkan bahwa infiltrasi limfosit di sekitar tumor dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik, sedangkan kehadiran monosit pada stroma tumor dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Selain neutrofil dan limfosit, monosit adalah jenis leukosit yang penting. Penelitian telah menunjukkan bahwa monosit adalah faktor prognostik independen, dan jumlah monosit yang lebih tinggi memprediksikan adanya prognosis yang buruk, Rasio Monosit Limfosit (MLR), yaitu jumlah monosit dibagi dengan jumlah limfosit, baru-baru ini terbukti menjadi prediktor prognostik yang jauh lebih efisien pada banyak tumor padat.

MLR yang lebih tinggi menunjukkan tingkat limfosit yang lebih rendah atau tingkat monosit yang lebih tinggi pada darah perifer pasien kanker ovarium. Limfosit memainkan peran penting dalam pertahanan melawan sel kanker dengan menginduksi kematian sel sitotoksik dan menekan proliferasi dan migrasi sel tumor. Kebanyakan jenis limfosit, seperti sel T, sel dendritik, monosit, dan makrofag, telah terbukti menyusup ke dalam kanker ovarium. Selama ini telah diterima dengan baik bahwa limfosit infiltrasi tumor membentuk penghalang dalam mempertahankan penyebaran kanker. Oleh karena itu, penurunan jumlah limfosit dalam darah dan stroma tumor menyebabkan turunnya respon kekebalan terhadap tumor. Selain itu, penurunan jumlah limfosit dalam darah telah diidentifikasi sebagai faktor prognostik independen pada berbagai jenis kanker. Selain itu,

jumlah monosit darah perifer pra-pengobatan telah terbukti berkorelasi dengan prognosis buruk pada pasien dengan berbagai jenis kanker. Setelah melakukan rekrutmen ke jaringan tumor, monosit berdiferensiasi menjadi makrofag terkait tumor (TAMs). TAMs, yang merupakan komponen penting dari populasi leukosit mononuklear tumor padat dan menunjukkan ambivalen. Hubungan dengan tumor TAMs dididik oleh lingkungan mikro tumor, dan mereka memfasilitasi angiogenesis, kerusakan matriks, dan motilitas sel tumor, yang kesemuanya merupakan elemen proses metastatik.

Selama respon inflamasi, makrofag juga menghasilkan banyak senyawa, mulai dari oksigen radikal dan nitrogen mutagenik sampai faktor angiogenik yang dapat menyebabkan inisiasi dan promosi timbulnya kanker. Dengan demikian, monosit / TAMs dapat meningkatkan perkembangan tumor padat dan metastasis. Selain itu, kanker ovarium juga memiliki kemampuan untuk melepaskan diri dari sistem kekebalan tubuh karena interaksi patologis antara sel kanker dan sel kekebalan host di lingkungan mikro tumor dalam menciptakan jaringan immunosupresif yang mendorong pertumbuhan tumor dan melindungi tumor dari sistem kekebalan tubuh. Oleh karena itu, kami menduga bahwa MLR yang lebih tinggi dari pasien kanker ovarium dapat mengindikasikan peningkatan diferensiasi monosit dan infiltrasi TAM, yang terlibat dalam pelepasan kekebalan sel kanker ovarium, sehingga merangsang perkembangan kanker ovarium dan metastasis.

Penelitian ini akan menilai hubungan rasio Monosit-Limfosit praoperasi dengan stadium klinis, derajat diferensiasi, dan jenis histologi pada penderita kanker ovarium primer.

B. Rumusan masalah

Apakah rasio Monosit-Limfosit praoperasi berhubungan dengan stadium klinis, jenis histologi dan derajat diferensiasi, pada penderita kanker ovarium tipe epitelial.

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Menilai hubungan rasio Monosit-Limfosit praoperasi pada kanker ovarium tipe epitelial.

2. Tujuan khusus

- a. Menentukan hubungan rasio Monosit-Limfosit praoperasi dengan stadium klinis pada pasien kanker ovarium tipe epitelial.
- b. Menentukan hubungan rasio Monosit-Limfosit praoperasi dengan pemeriksaan histopatologi pasca operasi pada pasien kanker ovarium tipe epitelial.
- c. Menentukan hubungan rasio Monosit-Limfosit praoperasi dengan derajat deferensiasi pasca operasi pada pasien kanker ovarium tipe epitelial.

C. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan rasio Monosit-Limfosit praoperasi dengan stadium klinis, tipe histologi dan derajat deferensiasi pada pasien kanker ovarium tipe epitelial.
2. Diharapkan dapat berperan sebagai prediktor yang relatif terjangkau dan efisien dalam penentuan prognosis penderita kanker ovarium tipe epitelial.
3. Memberikan tambahan informasi mengenai peran rasio Monosit-Limfosit dalam patogenesis kanker ovarium tipe epitelial.
4. Memberikan data dasar bagi penelitian selanjutnya untuk menggali faktor prognostik lain pada kanker ovarium tipe epitelial.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker ovarium

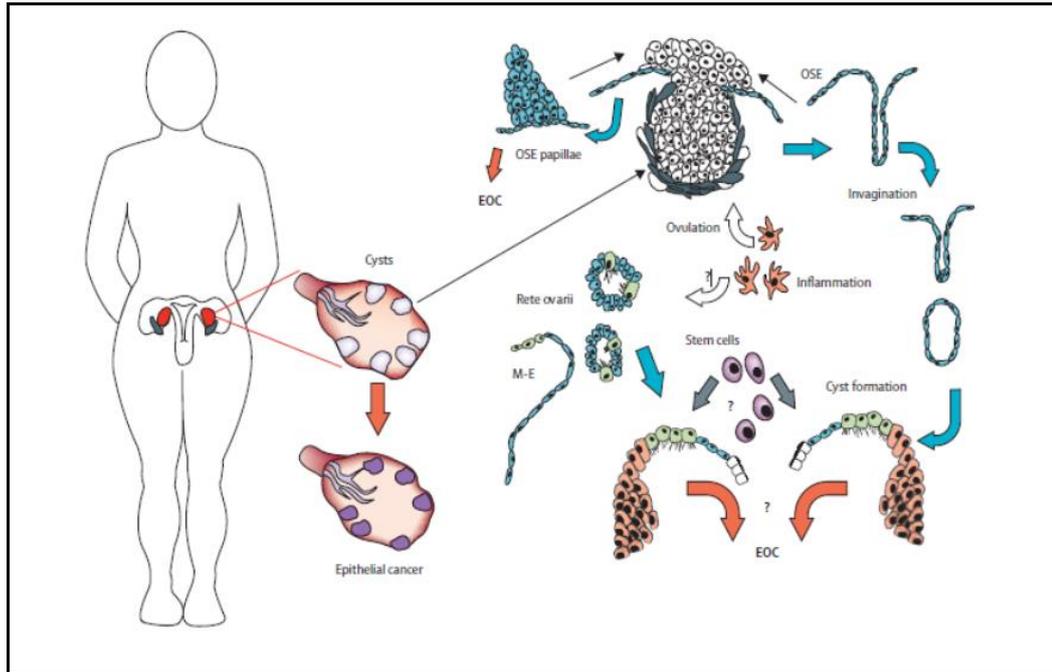
Kanker ovarium adalah kanker atau tumor ganas yang berasal dari ovarium dengan berbagai tipe histologi, yang dapat mengenai semua umur. Kanker ovarium menempati 2,4-5,6% dari tumor ganas yang sering ditemukan pada wanita, insidennya di bawah kanker leher rahim dan karsinoma endometrium, tapi mortalitas tinggi, menempati urutan teratas dari tumor ganas yang sering ditemukan pada wanita. Jenis histologisnya kompleks, diagnosa dinis sulit, survival 5 tahun keseluruhan sekitar 50%.⁵

B. Patogenesis kanker epitel ovarium

Terdapat 3 jalur tumorigenik yang bertanggung jawab atas heterogenitas kanker epitel ovarium. Pertama beberapa kasus berasal dari akumulasi perubahan genetik yang menyebabkan perubahan kista ovarium jinak menjadi low malignant potential tumor yang pada akhirnya berkembang menjadi kanker ovarium invasif. Umumnya tumor invasif ini bersifat low grade dan indolen secara klinis. Ras famili onkogen termasuk K-ras, dan N-ras. Produksi protein mereka ikut mempengaruhi regulasi siklus sel dan pengaturan proliferasi sel. Sehingga terjadinya mutasi dari ras ini ikut mempengaruhi proses pertumbuhan kanker melalui cara kerja penghambatan terhadap apoptosis sel dan peningkatan proliferasi sel.

Sebaliknya kanker invasif yang timbul dari tumor LMP memiliki mutasi pada gen supresor tumor p53.¹¹

Jalur kedua, sekitar 5 sampai 10 persen kanker epitel ovarium merupakan faktor keturunan. Wanita yang lahir dengan mutasi BRCA hanya memerlukan pemicu pada copy allele yang normal untuk menyingkirkan produk BRCA supresor gen. Sehingga kanker yang berkaitan dengan BRCA berkembang selama 15 tahun sebelum timbulnya kasus. Setelah itu, BRCA-terkait ovarium dan kanker peritoneal tampaknya memiliki patogenesis molekuler yang unik, membutuhkan inaktivasi p53 untuk mengalami perkembangan. P53 merupakan produk protein yang mencegah sel untuk memasuki tahap pembelahan dan menghambat pertumbuhan sel yang tidak terkontrol. Terjadinya mutasi pada P53 dikaitkan dengan sejumlah kanker.¹¹



Gambar 1. Karsinogenitas epitel ovarium.

Selama epitelisasi ulang pascovulasi, sel epitel permukaan ovarium (OSE) (biru) membelah dan bermigrasi untuk menutupi lesi ovulasi (panah hitam). Hiperplasia dan transformasi OSE menjadi adenokarsinoma dapat terjadi sebagai akibat dari banyak faktor termasuk lonjakan gonadotropin hipofisis (panah merah, kiri atas). Preovulasi lonjakan hormon lutein menginduksi peningkatan ekspresi sitokin dan invasi makrofag dan monosit (sel oranye), yang mengarah ke eransiasi berbeda dari sel folikel menjadi sel luteal. Ovulasi juga merangsang pembentukan invaginasi dan inklusi kista. Sel-sel kista dapat berdiferensiasi berbeda untuk mengambil karakteristik Mullerian dan berkembang biak di bawah pengaruh stimulasi hormonal dan sitokin yang terus menerus dan menjadi silia (sel kuning) atau sekretori (sel tan). Akhirnya, sel-sel ini menumpuk penyimpangan genetik. Rete ovarii tubules di hilus ovarium, dekat dengan mesothelium ke OSE (M-E) transisi, juga mengandung sel bersilia dan sekretori dan bisa melebar membentuk kista. Apakah sel-sel di kedua jenis kista dapat menjadi kanker tidak diketahui.

Ketiga, sebagian besar kanker tampaknya berasal dari sel-sel de novo permukaan ovarium epitel yang diasingkan dalam kista inklusi dalam stroma ovarium. Sejumlah peristiwa memicu dan jalur berikutnya telah diusulkan. Sebagai contoh, perbaikan siklus dari permukaan ovarium selama periode panjang ovulasi berulang membutuhkan proliferasi sel melimpah. Pada wanita ini, mutasi p53 spontan yang timbul selama sintesis DNA yang menyertai proliferasi ini tampaknya memainkan peran utama dalam karsinogenesis. Tentu

saja, beberapa jalur perkembangan yang mungkin, berasal dari inaktivasi gen awal takterhitung.¹¹

C. Faktor risiko kanker ovarium

1. Faktor reproduksi dan hormonal

Hormon seperti estrogen dan progesteron yang diyakini terlibat dalam mempromosikan karsinogenesis ovarium. Beberapa hipotesis telah didalilkan salah satu yaitu "*incessant ovulation theory*" yang menyatakan bahwa risiko kanker ovarium meningkat melalui microtrauma ovulasi berulang pada epitel ovarium. Jumlah siklus ovulasi meningkatkan tingkat divisi seluler yang terkait dengan perbaikan epitel permukaan setelah setiap ovulasi, sehingga meningkatkan kemungkinan mutasi spontan yang mungkin memperantai karsinogenesis. Menyusui, kehamilan atau antikonsepsi oral yang menekan ovulasi akan memiliki efek perlindungan.¹²

The "*pituitary gonadotropin hypothesis*" menunjukkan bahwa estrogen yang tinggi dan gonadotropin seperti hormon luteinizing dan *follicle stimulating hormone* yang lebih akan menstimulasi epitel ovarium menyebabkan peningkatan proliferasi dan selanjutnya terjadi transformasi keganasan.¹²

Hipotesis lain telah dijelaskan bahwa androgen dapat merangsang pembentukan kanker ovarium sedangkan progestin bersifat protektif.¹²

The "*inflammation hypothesis*" mengusulkan bahwa faktor-faktor seperti endometriosis, penyakit radang panggul dan kondisi peradangan lainnya dapat merangsang pembentukan kanker.¹³

Terakhir hipotesis, juga disebut "the stromal ovarian hypothesis" menyatakan bahwa mungkin ada kegagalan apoptosis dari granulosa dan sel teka setelah ovulasi yang terus memproduksi hormon steroid, sehingga merangsang pembentukan kanker.⁷

2. Menarche dini dan keterlambatan menopause

Karena mendukung hipotesis ovulasi menarche dini (kurang dari 12 tahun) dan usia larut menopause (lebih dari 50 tahun) yang meningkatkan jumlah siklus ovulasi. Beberapa penelitian epidemiologi telah meneliti hubungan ini menunjukkan sedikit meningkat pada wanita dengan usia menarche dini, Odds Ratio (OR) mulai dari 1,1-1,5 dan wanita dengan usia larut menopause dengan OR Peringkat dari 1,4-4,6.⁷

3. Kehamilan

Wanita nulipara cenderung memiliki siklus ovulasi lebih daripada wanita multipara. Telah terbukti bahwa setiap ovulasi penuh dalam satu tahun terdapat peningkatan 6 persen risiko kanker ovarium. Temuan ini khusus relevan dalam 20 hingga 29 tahun kelompok usia di mana risiko tertinggi dengan kenaikan 20 persen.¹⁴

Umur pada saat lahir lalu juga sangat terkait dengan penurunan risiko kanker ovarium. Wanita dengan kelahiran terakhir setelah usia 30 sampai 35 tahun memiliki 58% penurunan risiko untuk kanker ovarium dibandingkan dengan wanita nulipara. Salah satu teori untuk menjelaskan hal ini juga disebut *exfoliated theory* didasarkan pada kecurigaan bahwa wanita yang lebih tua lebih mungkin dibandingkan dengan perempuan yang lebih muda untuk memiliki akumulasi perubahan permukaan epitel sel ovarium, dan progesteron seperti yang disarankan sebelum dapat diinduksi apoptosis sel ini, mengurangi jumlah sel yang rentan transformasi maligna.¹⁵

4. Menyusui

Menyusui menekan sekresi gonadotropin hipofisis menyebabkan anovulasi. Beberapa studi telah menunjukkan hubungan terbalik antara kanker ovarium dan menyusui terutama untuk subtype non mucinous. Periode peningkatan menyusui juga telah dilaporkan untuk mengurangi risiko kanker ovarium.¹⁶

Danforth et al menunjukkan bahwa menyusui 18 bulan atau lebih dikaitkan dengan penurunan yang signifikan dalam risiko kanker ovarium dibandingkan dengan tidak pernah menyusui (RR = 0,66, 95% CI 0,46-0,96). Untuk setiap bulan menyusui risiko relatif menurun 2 persen (RR = 0,98 per bulan, 95% CI 0,97-1,00).

5. Endometriosis

Endometriosis dan hormon mengatur lesi yang dapat memicu reaksi inflamasi lokal dengan aktivasi makrofag sehingga melepaskan sitokin dan faktor pertumbuhan. Beberapa seri klinis telah mengidentifikasi koeksistensi endometriosis dan histologi kanker ovarium sel clear. ¹⁸

Sebuah studi kohort Kanada juga menegaskan asosiasi ini. Mereka menemukan antisipasi dari 5,5 tahun antara orang dengan endometriosis dan kanker ovarium dan juga peningkatan risiko kanker ovarium. ¹⁹

6. PID (Pelvic Inflammatory Disease) dan PCOS (Polycystic ovarian syndrome)

Penyakit radang panggul telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker ovarium, dan lebih jika terjadi pada usia dini, jika perempuan nulipara, subur atau pernah mengalami episode berulang. ¹²

Presentasi klinis umum dari sindrom ovarium polikistik (PCOS) termasuk obesitas, hirsutisme, infertilitas dan gangguan menstruasi. Wanita dengan PCOS memiliki hormon luteinizing tinggi untuk hormon stimulasi folikel, hiperandrogenisme dan sekresi abnormal estrogen. Risiko kanker ovarium tampaknya lebih tinggi pada wanita yang tidak menggunakan kontrasepsi oral. ²⁰

7. Genetik

Genetik memegang peranan penting dalam patofisiologi terjadinya kanker ovarium yang bermanifestasi terhadap kromosom dan molekulnya. Studi menggunakan teknik CGH (Comparative Genomic Hybridization) membuktikan bahwa kebanyakan kasus kanker ovarium yang terjadi merupakan akibat dari kehilangan atau penambahan segmen pada kromosom.¹¹

Area kromosom yang paling sering mengalami gangguan berupa penghilangan segmen adalah kromosom 16q dan 17pter-q21, sedangkan yang sering mengalami penambahan adalah 3q25-26 and 8q24. Kejadian penghilangan segmen angkanya jauh lebih sedikit dari pada penambahan segmen kromosom. (Kumar et al, 2010). Delesi pada salah satu alel pada kebanyakan lokus genetik dapat ditentukan dengan menggunakan analisa LOH (Loss of Heterozygosity). LOH tampak mengalami peningkatan frekuensi pada banyak lengan kromosom, termasuk 5q (6,7), 6q (8,9,10 and 11), 7p (6,12), 8p (13), 11p (14), 11q (15,16,17 and 18), 13q (6,19), 14q (20), 17p (21), 17q (22), 22q (23), dan lainnya (6,19,24). Tidak diketahui dengan pasti apakah gangguan kromosom yang luas ini sebagai akibat dari tidak aktifnya TSGs atau akibat ketidakstabilan genom secara umum.¹¹

Pengertian mengenai penyebab dari kerusakan kromosom ini sangat penting dalam rangka untuk mencegah terjadinya kanker ovarium. Sampai saat ini penyebab pasti dari kanker ovarium ini

masih belum dipahami seluruhnya. Pada dasarnya kanker ovarium ini merupakan penyakit yang bersifat monoklonal yang berasal dari permukaan epitel ovarium atau dari kista inklusi. Sekitar 10% kasus kanker ovarium berkembang dari wanita yang bersifat sebagai pembawa mutasi pada gen kanker (BRCA1, BRCA2, gen DNA repair).¹¹

8. Indeks Massa Tubuh

Indeks massa tubuh juga mempunyai pengaruh dalam terjadinya kanker ovarium dimana peningkatan indeks massa tubuh akan meningkatkan terjadinya kanker ovarium hal ini ditunjang dengan penelitian yang dilakukan oleh Gillian dkk dimana peningkatan indeks massa tubuh akan berhubungan dengan peningkatan faktor resiko terjadinya kanker ovarium, bahkan dari semua wanita postmenopause di United Kingdom 5% wanita yang mengalami kanker (6000 tiap tahunnya) adalah wanita dengan berat badan berlebih (obesitas). Sedangkan dalam penelitian Lubin F dkk. terhadap wanita usia 18 tahun didapatkan Peningkatan indeks massa Tubuh pada wanita usia 18 tahun merupakan faktor risiko yang independen untuk terjadinya kanker ovarium. Anders Engeland dkk. juga menyebutkan hal yang sama dalam penelitiannya dimana wanita muda yang mengalami obesitas memiliki resiko lebih besar untuk menderita kanker ovarium.¹²

9. Kontrasepsi

Pada penggunaan hormon pengganti pada masa menopause sampai saat ini belum bisa dibuktikan secara pasti dapat meningkatkan resiko terjadinya kanker ovarium, pada beberapa penelitian ada yang menunjukkan hubungan yang signifikan pada mereka yang menggunakan kontrasepsi oral dengan kejadian kanker ovarium, salah satu penelitian yang dilakukan oleh Moorman dkk dimana adanya penurunan resiko kanker ovarium pada wanita dengan kanker ovarium yang membawa (carrier) gen mutasi pada BRCA1 dan BRCA2.¹²

10. Riwayat Keluarga

Adanya riwayat keluarga yang menderita kanker ovarium juga dapat meningkatkan resiko terjadinya kanker ovarium secara umum resiko terjadinya kanker ovarium adalah 1,6% pada keseluruhan populasi dan akan meningkat menjadi 5% apabila ada salah satu keluarga yang menderita kanker ovarium dan apabila terdapat dua anggota keluarga yang menderita kanker ovarium maka resiko akan meningkat menjadi 7%.¹²

D. Jenis histopatologi kanker epitel ovarium

Klasifikasi kanker ovarium berdasarkan World Health Organization (WHO) :

- Adenocarcinoma serous
- Tumor mucin (Adenocarcinoma mucinous)

- Adenocarcinoma
- Small cell carcinoma
- Tumor endometrioid
- Malignant mixed müllerian tumor
- Clear cell adenocarcinoma
- Tumor sel transisional
- Malignant Brenner tumor
- Kanker sel transisional
- Kanker sel skuamosa
- Mixed carcinoma
- Undifferentiated carcinoma

Kanker ovarium jenis epitel dibagi sesuai grading / differensiasinya:

- GX : Grading tidak dapat ditentukan
- G1 : Berdifferensiasi baik
- G2 : Berdifferensiasi sedang
- G3 : Berdifferensiasi buruk.

Pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh William E. Winter III et al yang mencoba mengidentifikasi faktor-faktor sebagai prediktor buruknya prognosis pada pasien dengan kanker epitel ovarium stadium lanjut dimana salah satunya adalah jenis histopatologi, mereka menemukan bahwa pada pasien dengan stadium IV kanker epitel ovarium dengan gambaran histopatologi musinus dan clear cell memiliki overall survival yang lebih buruk dibandingkan dengan jenis seorus. Pada penelitian lainnya oleh Hess V, A'Hern, yang

membandingkan kelompok histopatologi musinus yang dibandingkan dengan kelompok lainnya menemukan penurunan progression free survival dan overall survival pada kelompok musinus

Serous Adenokarsinoma

Setengah dari seluruh kanker ovarium epitel memiliki histologi serosa. Mikroskopik, sel-sel mungkin menyerupai epitel tuba fallopi pada tumor diferensiasi baik atau sel anaplastik dengan nukleus atipik pada tumor diferensiasi buruk. Pada tumor diferensiasi baik, struktur papiler nampak pada daerah kistik, dan sering diidentifikasi psammoma bodies. Selama evaluasi frozen section, psammoma bodies pada dasarnya pathognomonis dari suatu kanker ovarium tipe serosa. Seringkali tumor ini mengandung berbagai jenis sel lain sebagai komponen minor (<10 persen) yang dapat menyebabkan masalah diagnostik tapi tidak mempengaruhi hasil.¹¹

Endometrioid Adenokarsinoma

Sekitar 15 sampai 20 persen dari kanker ovarium epitel adalah adenokarsinoma endometrioid, jenis histologis kedua yang paling umum. Namun, hasil frekuensinya lebih rendah karena tumor endometrioid diferensiasi buruk dan tumor serosa tidak dapat dibedakan dengan mudah, dan kasus tersebut biasanya diklasifikasikan sebagai tumor serosa.. Akibatnya, tumor endometrioid diferensiasi baik yang lebih umum ditemukan, yang juga menjelaskan prognosis tumor ini relatif baik. Variasi tipe sel endometrioid berdiferensiasi baik menyerupai adenocarcinoma dari endometrium,

sering menunjukkan gambaran yang sama (diferensiasi skuamosa). Psammoma bodies kadang-kadang dapat muncul. Adenokarsinoma endometrioid berdiferensiasi buruk memiliki bentuk utama padat. Area dengan gambaran residu mikroglanduler membedakan tumor ini dari serosa atau tipe histologi undifferentiated.¹¹

Mucinous Adenokarsinoma

Sekitar 5-10% kanker epitel ovarium adalah adenokarsinoma mucinous. Frekuensi ini biasanya berlebihan karena ada tumor primer dari apendiks dan kolon yang tidak terdeteksi. Tumor ovarium mucinous berdiferensiasi baik mirip adenokarsinoma yang mensekresi musin yang berasal dari usus atau endoservikal. Secara histologi, perbedaan mungkin sulit tanpa korelasi klinis. Pseudomyxoma peritonei adalah istilah klinis yang digunakan untuk menggambarkan temuan bahan mukoid atau gelatin di rongga pelvis dan abdomen yang dikelilingi oleh kapsul berserat tipis. Kanker ovarium mucinous dengan asites jarang menyebabkan kondisi ini, dan ada bukti yang meyakinkan bahwa tumor ovarium mucinous terkait dengan pseudomyxoma peritonei hampir semua metastasis dan bukan tumor primer. Akibatnya, apendiks dan daerah usus lainnya harus dieksklusi. Tumor apendiks primer mungkin relatif kecil dibanding tumor ovarium dan mungkin tidak diperhatikan secara makroskopik. Dengan demikian pengangkatan dan pemeriksaan histologis menyeluruh apendiks ditunjukkan dalam semua kasus pseudomyxoma peritonei. Jika sel epitel peritoneal menunjukkan jinak

atau borderline, kondisi ini disebut sebagai disseminated peritoneal adenomucinosis. Pasien dengan diagnosis ini memiliki perjalanan klinis jinak atau lamban . Ketika sel epitel peritoneal muncul ganas, perjalanan klinis selalu fatal.¹¹

Clear Cell Adenokarsinoma

Terdiri dari 5 sampai 10 persen dari kanker epitel ovarium, clear cell adenocarcinoma adalah yang paling sering dikaitkan dengan endometriosis pelvis. Munculnya tumor ini sama dengan clear cell carcinoma yang berkembang secara sporadis dalam uterus, vagina, dan serviks. Secara mikroskopis, baik clear cell dan "hobnail" merupakan karakteristik. Pada clear cell, hasil sitoplasma terlihat jelas dari pelarutan glikogen sebagai spesimen jaringan secara histologis. Hobnail cell memiliki inti sel bulat yang menonjol jauh ke dalam lumen kistik di luar batas sitoplasma dari sel. Foto mikro spesimen histologi dari clear cell adenocarcinoma.¹¹

Malignant mixed Müllerian tumor

Tumor ini jarang terjadi, mewakili kurang dari 1 persen dari kanker ovarium dan secara histologis mirip dengan tumor primer uterus. Menurut definisi, tumor mengandung unsur ganas epitel dan mesenkim. ¹¹

Tumor Sel Transisional/Tumor Brenner

Ini merupakan kanker ovarium yang jarang, dicirikan dengan koeksistensi kanker sel transisional diferensiasi buruk dan fokus yang diselingi tumor jinak atau tumor Brenner borderline. Mikroskopik,

komponen sel transisional menyerupai kanker yang timbul dari saluran kemih, sering berupa diferensiasi skuamosa. Tumor Brenner ditandai dengan bagian padat yang mendominasi, stroma fibrosa dengan sarang sel epitel transisional. ¹¹

Kanker Sel Transisional

Sejumlah kurang dari 5 persen kanker ovarium, ditandai secara histologi oleh adanya komponen Brenner. Pasien dengan kanker sel transisional memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan dengan tumor ganas Brenner tapi lebih baik dibandingkan dengan jenis histologis lain kanker ovarium epitel. Mikroskopis, menyerupai kanker kandung kemih utama namun memiliki pola immunoreactive konsisten dengan asal dari ovarium. ¹¹

Kanker Sel Skuamosa

Jarang sekali tumor dapat diklasifikasikan sebagai kanker sel skuamosa primer. Pada kenyataannya, ini adalah kategori terbaru yang diakui. Lebih umum, kanker sel skuamosa berasal dari teratoma kistik mature (kista dermoid) dan diklasifikasikan sebagai tumor ganas sel benih ovarium. Dalam kasus lain, varian endometrioid ovarium mungkin memiliki diferensiasi skuamosa yang luas, atau sebagai alternatif, metastasis primer dari serviks. ¹¹

Karsinoma campuran

Jenis sel tumor campuran merupakan kombinasi umum yang meliputi campuran clear cell-endometrioid atau serous-endometrioid adenocarcinoma. ¹¹

Undifferentiated Carcinoma

Jarang sekali tumor ovarium epitel berdiferensiasi buruk diklasifikasikan sebelumnya ke dalam salah satu jenis mullerian. Mikroskopik, sel-sel tersebut diatur dalam kelompok padat atau lembaran dengan banyak aktivitas mitosis dan ditandai dengan sitologi yang atipik. Biasanya, fokus kanker mullerian di dalam tumor berupa serosa. Secara keseluruhan, undifferentiated carcinoma ovarium memiliki prognosis yang sangat buruk dibandingkan dengan jenis histologis lain.¹¹

Small Cell Carcinoma

Jenis ini jarang terjadi, sangat ganas, dan terdiri dari dua sub kelompok. Kebanyakan pasien memiliki tipe hiperkalemia, yang biasanya berkembang pada wanita muda pada usia 20 tahunan. Hampir semua tumor ini adalah unilateral, dan dua pertiga berhubungan dengan kadar kalsium serum yang meningkat pasca operasi. Tipe pulmoner menyerupai kanker oat cell paru-paru dan berkembang pada wanita yang lebih tua, dan setengah dari kasus memiliki penyakit ovarium bilateral. Secara umum, pasien dengan small cell kanker sel kecil meninggal dalam waktu 2 tahun dari perkembangan penyakit.¹¹

Karsinoma Primer Peritoneal

Sampai dengan 15 persen dari kanker ovarium epitel adalah karsinoma primer peritoneal yang timbul de novo dari lapisan pelvis dan abdomen. Dalam beberapa kasus, terutama di kalangan carrier

mutasi BRCA1, transformasi maligna independen terjadi pada daerah peritoneal secara bersamaan. Secara klinis dan histologi, tumor ini hampir tidak bisa dibedakan dari kanker ovarium epitel. Namun, kanker peritoneal primer dapat berkembang pada wanita beberapa tahun setelah menjalani Bilateral Salpingoforektomi . Jika ovarium masih ada, beberapa kriteria yang diperlukan untuk membuat diagnosis. Sejauh ini, varian yang paling umum adalah papiler serous, tapi beberapa jenis histologis lain yang masih memungkinkan. Secara umum pengklasifikasian, pengobatan, dan prognosis dari kanker peritoneal primer adalah sama seperti untuk kanker ovarium epitel. Diagnosis diferensial meliputi mesothelioma ganas.¹¹

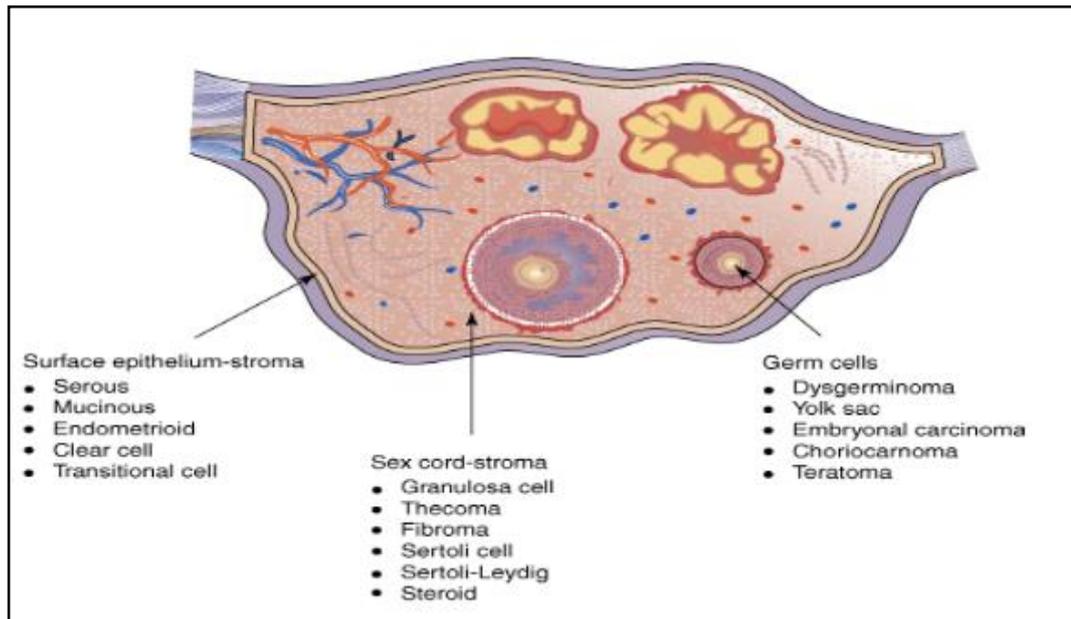
Karsinoma Tuba Falopii

Kasus ini jauh lebih jarang daripada tumor ovarium epitel, kanker tuba fallopi memiliki kesamaan klinis yang mirip. Untuk sebagian besar, faktor risiko, jenis histologis, pengklasifikasian bedah, pola penyebaran, pengobatan, dan prognosis sebanding. Dianggap sebagai kanker utama dari tuba fallopi, tumor harus berada secara makroskopik dalam tuba atau akhir dari fimbriae. Selain itu, uterus dan ovarium tidak boleh mengandung kanker, atau jika ada, maka jelas berbeda dari lesi tuba fallopi.¹¹

Tumor Sekunder

Tumor ganas yang bermetastasis ke ovarium hampir selalu bilateral. Tumor Krukenberg merujuk pada suatu metastasis

adenocarcinoma mucinous-signet ring cell dari ovarium yang biasanya tumor primer berasal dari saluran intestinal. Metastasis ovarium sering merupakan tahap akhir penyebaran penyakit di mana metastase secara hematogen juga ditemukan.¹¹



Gambar 2. Jenis histologi kanker ovarium

D. Penatalaksanaan kanker epitel ovarium

Penanganan kanker epitel ovarium telah mengalami perubahan dalam beberapa dekade belakangan ini. Cisplatin yang pertama sekali diperkenalkan di Amerika Serikat pada tahun 1970 an, kini telah menjadi kemoterapi lini pertama dalam penanganan kanker epitel ovarium. Sebelumnya pada akhir tahun 1960an dan 1970an konsep operasi sitoreduksi pertama sekali diperkenalkan, sebuah metanalais oleh Bristow menunjukkan dengan peningkatan ketahanan hidup setelah dilakukannya sitoreduktif yang maksimal. Pada dekade

belakangan ini tercapainya debulking yang lengkap merupakan tujuan utama dalam penanganan kanker epitel ovarium.

Pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh Anne M. van Altena di Belanda yang mencoba menjelaskan kecenderungan ketahanan hidup dan terapi pada kanker epitel ovarium, dan menentukan apakah perubahan pada terapi ikut menentukan ketahanan hidup pasien. Hasilnya dari 23.399 orang yang terdiagnosis kanker epitel ovarium, sebanyak 15.892 orang berada pada stadium lanjut (stadium IIB). Pada pasien yang mendapatkan kemoterapi neoadjuvat dan optimal debulking (residu tumor < 1 cm) mengalami peningkatan ketahanan hidup. Ketahanan hidup 5 tahun pada pasien yang didagnosa pada stadium lanjut meningkat mulai dari 18% pada periode 1989-1993, menjadi 28% pada periode tahun 2004-2009.

E. Stadium kanker ovarium

Tabel 1. Stadium kanker ovarium yang dipakai adalah criteria FIGO

2014.(Prat, 2014, Zeppernick and Meinhold-Heerlein, 2014):

Stadium IA	Terbatas pada satu ovarium, kapsul intak, tidak ada tumor pada permukaan dan bilasan peritoneum / ascites.
Stadium IB	Terbatas pada kedua ovarium kapsul intak, tidak ada tumor pada permukaan dan bilasan peritoneum / ascites.
Stadium IC	Terbatas pada satu / kedua ovarium <ol style="list-style-type: none"> 1 <i>Surgical spill</i> Ruptur kapsul / tumor sebelum pembedahan atau tumor 2 pada permukaan ovarium 3 Sel ganas pada bilasan peritoneum / ascites.
Stadium IIA	Penyebaran ke uterus atau tuba
Stadium IIB	Penyebaran ke organ pelvis lainnya
Stadium IIIA	Perluasan ke kelenjar limfe dan/atau metastasis mikroskopis diluar perlvvis <ol style="list-style-type: none"> 1 Hanya positif pada kelenjar limfe retroperitoneal <ol style="list-style-type: none"> (i) Metastasis \leq 10 mm (ii) Metastasis $>$ 10 mm 2 Mikroskopik ekstrapelvik dengan keterlibatan peritoneum
Stadium IIIB	Makroskopik ekstrapelvik peritoneal metastasis \leq 2 cm. Ekstensi ke kapsula hepar/lien
Stadium IIIC	Makroskopik ekstrapelvik peritoneal metastasis $>$ 2 cm. Ekstensi ke kapsula hepar/lien
Stadium IVA	Efusi pleura dengan sitologi positif
Stadium IVB	Metastasis ke parenkim hepar dan/atau lien. Metastasis ke organ ekstra abdomen (termasuk kelenjar limfe inguinal dan kelenjar limfe ekstra abdomen)

F. Sistem Imun

Sistem imun adalah serangkaian molekul, sel dan organ yang bekerja sama dalam mempertahankan tubuh dari serangan luar yang dapat mengakibatkan penyakit, seperti bakteri, jamur dan virus. Kesehatan tubuh bergantung pada kemampuan sistem imun untuk mengenali dan menghancurkan serangan ini.

Sistem imun memiliki beberapa fungsi bagi tubuh, yaitu sebagai:

- Penangkal “benda” asing yang masuk ke dalam tubuh
- Untuk keseimbangan fungsi tubuh terutama menjaga keseimbangan komponen tubuh yang telah tua
- Sebagai pendeteksi adanya sel-sel abnormal, termutasi atau ganas, serta menghancurkannya.

Sistem imun menyediakan kekebalan terhadap suatu penyakit yang disebut imunitas. Respon imun adalah suatu cara yang dilakukan tubuh untuk memberi respon terhadap masuknya patogen atau antigen tertentu ke dalam tubuh.

Sistem pertahanan tubuh terbagi atas 2 bagian yaitu:

1. **Pertahanan non spesifik**, merupakan garis pertahanan pertama terhadap masuknya serangan dari luar. Pertahanan non spesifik terbagi atas 3 bagian yaitu :

- a. Pertahanan fisik :kulit, mukosa membran
- b. Pertahanan kimiawi: saliva,air mata, lisozim(enzim penghancur)

- c. **Pertahanan biologis:** sel darah putih yang bersifat fagosit(neutrofil,monosit,acidofil),protein antimikroba dan respon pembengkakan(inflammatory)
2. **Pertahanan spesifik,** dilakukan oleh sel darah putih yaitu sel darah putih Limfosit. Disebut spesifik karena: dilakukan hanya oleh sel darah putih Limfosit, membentuk kekebalan tubuh, dipicu oleh antigen (senyawa asing) sehingga terjadi pembentukan antibodi dan setiap antibodi spesifik untuk antigen tertentu. Limfosit berperan dalam imunitas yang diperantarai sel dan anibodi.

KOMPONEN DALAM SISTEM IMUN

Komponen utama dalam sistem imun selain yang telah disebutkan diatas, adalah sel darah putih. Sistem kekebalan tubuh berkaitan dengan sel darah putih atau leukosit.

Selain itu, ada juga sel bernama makrofag, yang biasanya berasal dari monosit. Makrofag bersifat fagositosis, menghancurkan sel lain dengan cara memakannya. Kemudian, pada semua limfosit dewasa, permukaannya terempel reseptor antigen yang hanya dapat mengenali satu antigen. Ada juga Sel Pemuncil Antigen (Antigen Presenting Cells). Saat antigen memasuki sel tubuh, molekul tertentu mengikatkan diri pada antigen dan memunculkannya di hadapan limfosit. Molekul ini dibuat oleh gen yang disebut Major Histocompatibility Complex(MHC) dan dikenal sebagai molekul MHC.

MHC 1 menghadirkan antigen di hadapan Limfosit T pembunuh dan MHC II menghadirkan antigen ke hadapan Limfosit T Pembantu.

Limfosit berperan utama dalam respon imun diperantari sel. Limfosit terbagi atas 2 jenis yaitu Limfosit B dan Limfosit T. Berikut adalah perbedaan antara Limfosit T dan Limfosit B.

Limfosit B	Limfosit T
Dibuat di sumsum tulang yaitu sel batang yang sifatnya pluripotensi (pluripotent stem cells) dan dimatangkan di sumsum tulang (Bone Marrow)	Dibuat di sumsum tulang dari sel batang yang pluripotensi(pluripotent stem cells) dan dimatangkan di Timus
Berperan dalam imunitas humoral	Berperan dalam imunitas selular
Menyerang antigen yang ada di cairan antar sel	Menyerang antigen yang berada di dalam sel
Terdapat 3 jenis sel Limfosit B yaitu : 1. Limfosit B plasma, memproduksi antibodi 2. Limfosit B pembelah, menghasilkan Limfosit B dalam jumlah banyak dan cepat 3. Limfosit B memori, menyimpan mengingat antigen yang pernah masuk ke dalam tubuh	Terdapat 3 jenis Limfosit T yaitu: 1. Limfosit T pempantu (Helper T cells), berfungsi mengatur sistem imun dan mengontrol kualitas sistem imun 2. Limfosit T pembunuh(Killer T cells) atau Limfosit T Sitotoksik, menyerang sel tubuh yang terinfeksi oleh patogen 3. Limfosit T surpressor (Surpressor T cells), berfungsi menurunkan dan menghentikan respon imun jika infeksi berhasil diatasi

PROSES PERTAHANAN NON SPESIFIK TAHAP PERTAMA

Proses pertahanan tahap pertama ini bisa juga disebut kekebalan tubuh alami. Tubuh memberikan perlawanan atau penghalang bagi masuknya patogen/antigen. Kulit menjadi penghalang bagi masuknya patogen karena lapisan luar kulit mengandung keratin dan sedikit air sehingga pertumbuhan mikroorganisme terhambat. Air mata memberikan perlawanan terhadap senyawa asing dengan cara mencuci dan melarutkan mikroorganisme tersebut. Minyak yang dihasilkan oleh Glandula Sebaceae mempunyai aksi antimikrobia. Mukus atau lendir digunakan untuk memerangkap patogen yang masuk ke dalam hidung atau bronkus dan akan dikeluarkan oleh paru-paru. Rambut hidung juga memiliki pengaruh karena bertugas menyaring udara dari partikel-partikel berbahaya. Semua zat cair yang dihasilkan oleh tubuh (air mata, mukus, saliva) mengandung enzim yang disebut lisozim. Lisozim adalah enzim yang dapat menghidrolisis membran dinding sel bakteri atau patogen lainnya sehingga sel kemudian pecah dan mati. Bila patogen berhasil melewati pertahanan tahap pertama, maka pertahanan kedua akan aktif.

PROSES PERTAHANAN NON SPESIFIK TAHAP KEDUA

Inflamasi merupakan salah satu proses pertahanan non spesifik, dimana jika ada patogen atau antigen yang masuk ke dalam tubuh dan menyerang suatu sel, maka sel yang rusak itu akan melepaskan signal kimiawi yaitu histamin. Signal kimiawi berdampak pada

dilatasi(pelebaran) pembuluh darah dan akhirnya pecah. Sel darah putih jenis neutrofil, acidofil dan monosit keluar dari pembuluh darah akibat gerak yang dipicu oleh senyawa kimia(kemokinesis dan kemotaksis). Karena sifatnya fagosit, sel-sel darah putih ini akan langsung memakan sel-sel asing tersebut. Peristiwa ini disebut fagositosis karena memakan benda padat, jika yang dimakan adalah benda cair, maka disebut pinositosis. Makrofag atau monosit bekerja membunuh patogen dengan cara menyelubungi patogen tersebut dengan pseudopodianya dan membunuh patogen dengan bantuan lisosom. Pembunuh dengan bantuan lisosom bisa melalui 2 cara yaitu lisosom menghasilkan senyawa racun bagi si patogen atau lisosom menghasilkan enzim lisosomal yang mencerna bagian tubuh mikroba. Pada bagian tubuh tertentu terdapat makrofag yang tidak berpindah-pindah ke bagian tubuh lain, antara lain : paru-paru(alveolar macrophage), hati(sel-sel Kupffer), ginjal(sel-sel mesangial), otak(sel-sel microglial), jaringan penghubung(histocyte) dan pada nodus dan spleen. Acidofil/Eosinofil berperan dalam menghadapi parasit-parasit besar. Sel ini akan menempatkan diri pada dinding luar parasit dan melepaskan enzim penghancur dari granul-granul sitoplasma yang dimiliki. Selain leukosit, protein antimikroba juga berperan dalam menghancurkan patogen. Protein antimikroba yang paling penting dalam darah dan jaringan adalah protein dari sistem komplemen yang berperan penting dalam proses pertahanan non spesifik dan spesifik serta interferon. Interferon dihasilkan oleh sel-sel yang terinfeksi oleh

virus yang berfungsi menghambat produksi virus pada sel-sel tetangga. Bila patogen berhasil melewati seluruh pertahanan non spesifik, maka patogen tersebut akan segera berhadapan dengan pertahanan spesifik yang diperantarai oleh limfosit.

PERTAHANAN SPESIFIK: IMUNITAS DIPERANTARAI ANTIBODI

Untuk respon imun yang diperantarai antibodi, limfosit B berperan dalam proses ini, dimana limfosit B akan melalui 2 proses yaitu respon imun primer dan respon imun sekunder.

Jika sel limfosit B bertemu dengan antigen dan cocok, maka limfosit B membelah secara mitosis dan menghasilkan beberapa sel limfosit B. Semua Limfosit b segera melepaskan antibodi yang mereka punya dan merangsang sel Mast untuk menghancurkan antigen atau sel yang sudah terserang antigen untuk mengeluarkan histamin. 1 sel limfosit B dibiarkan tetap hidup untuk menyimpan antibodi yang sama sebelum penyerang terjadi. Limfosit B yang tersisa ini disebut limfosit B memori. Inilah proses respon imun primer. Jika suatu saat, antigen yang sama menyerang kembali, Limfosit B dengan cepat menghasilkan lebih banyak sel Limfosit B daripada sebelumnya. Semuanya melepaskan antibodi dan merangsang sel Mast mengeluarkan histamin untuk membunuh antigen tersebut. Kemudian, 1 limfosit B dibiarkan hidup untuk menyimpan antibodi yang ada dari sebelumnya. Hal ini menyebabkan kenapa respon imun sekunder jauh lebih cepat daripada respon imun primer.

Suatu saat, jika suatu individu lama tidak terkena antigen yang sama dengan yang menyerang sebelumnya, maka bisa saja ia akan sakit yang disebabkan oleh antigen yang sama karena limfosit B yang mengingat antigen tersebut sudah mati. Limfosit B memori biasanya berumur panjang dan tidak memproduksi antibodi kecuali dikenai antigen spesifik. Jika tidak ada antigen yang sama yang menyerang dalam waktu yang sangat lama, maka Limfosit b bisa saja mati, dan individu yang seharusnya bisa resisten terhadap antigen tersebut bisa sakit lagi jika antigen itu menyerang, maka seluruh proses respon imun harus diulang dari awal.

PERTAHANAN SPESIFIK IMUNITAS DIPERANTARAI SEL

Untuk respon imun yang diperantarai sel, Limfosit yang berperan penting adalah limfosit T.

Jika suatu saat ada patogen yang berhasil masuk dalam tubuh kemudian dimakan oleh suatu sel yang tidak bersalah (biasanya neutrofil), maka patogen itu dicerna dan materialnya ditempel pada permukaan sel yang tidak bersalah tersebut. Materi yang tertempel itu disebut antigen. Respon imun akan dimulai jika kebetulan sel tidak bersalah ini bertemu dengan limfosit T yang sedang berpatroli, yaitu sel tadi mengeluarkan interleukin 1 sehingga limfosit T terangsang untuk mencocokkan antibodi dengan antigennya. Permukaan Limfosit T memiliki antibodi yang hanya cocok pada salah satu antigen saja. Jadi, jika antibodi dan antigennya cocok, Limfosit T ini, yang disebut

Limfosit T pembantu mengetahui bahwa sel ini sudah terkena antigen dan mempunyai 2 pilihan untuk menghancurkan sel tersebut dengan patogennya. Pertama, Limfosit T pembantu akan lepas dari sel yang diserang dan menghasilkan senyawa baru disebut interleukin 2, yang berfungsi untuk mengaktifkan dan memanggil Limfosit T Sitotoksik. Kemudian, Limfosit T Sitotoksik akan menghasilkan racun yang akan membunuh sel yang terkena penyakit tersebut. Kedua, Limfosit T pembantu bisa saja mengeluarkan senyawa bernama perforin untuk membocorkan sel tersebut sehingga isinya keluar dan mati.

Leukosit (Sel darah putih) berfungsi sebagai pertahanan tubuh yaitu membunuh dan memakan bibit penyakit / bakteri yang masuk kedalam jaringan RES (sistem retikuloendotel), tempat pembiakannya didalam limpa dan kelenjar limfe, sebagai pengangkut yaitu mengangkut membawa zat lemak dari dinding usus melalui limpa terus ke pembuluh darah.

Anatomi : Berbentuk bening, tidak bewarna, memiliki inti, lebih besar dari sel darah merah (eritrosit), dapat berubah dan bergerak dengan perantaraan kaki palsu (pseudopodia), dalam keadaan normalnya terkandung 4×10^9 hingga 11×10^9 sel darah putih di dalam seliter darah manusia dewasa yang sehat, sekitar 7000-25000 sel per tetes. Dalam setiap milimeter kubik darah terdapat 6000 sampai 10000 (rata-rata 8000) sel darah putih.

Leukosit selain berada di dalam pembuluh darah juga terdapat di seluruh jaringan tubuh manusia. Pada kebanyakan penyakit di

sebabkan oleh masuknya kuman / infeksi maka jumlah leukosit yang ada di dalam darah akan lebih banyak dari biasanya. Hal ini disebabkan sel leukosit yang biasanya tinggal di dalam kelenjar limfe, sekarang beredar dalam darah untuk mempertahankan tubuh dari serangan penyakit tersebut.

Rentang kehidupan leukosit setelah di produksi di sumsum tulang, leukosit bertahan kurang lebih satu hari di dalam sirkulasi sebelum masuk ke jaringan. Sel ini tetap dalam jaringan selama beberapa hari, beberapa minggu, atau beberapa bulan, tergantung jenis leukositnya.

Macam-Macam Sel Darah Putih (Leukosit), meliputi :

A. Agranulosit sel leukosit yang tidak mempunyai granula di dalamnya,

yang terdiri dari :

1. Limfosit

Yaitu macam leukosit yang dihasilkan dari jaringan RES dan kelenjar limfe, bentuknya ada yang besar dan kecil, didalam sitoplasmanya tidak terdapat glandula dan intinya besar, banyaknya kira-kira 15%-20%. rentang hidupnya dapat mencapai beberapa tahun.

Struktur : Limfosit mengandung nukleus bulat berwarna biru gelap yang dikelilingi lapisan tipis sitoplasma. Ukurannya bervariasi ukuran kecil 5 μm – 8 μm , ukuran terbesar 15 μm

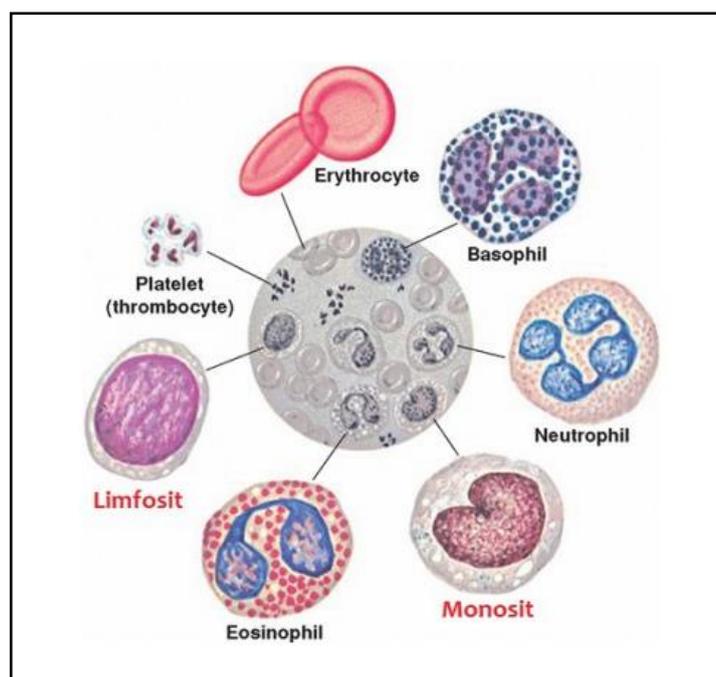
Fungsi : membunuh dan memakan bakteri yang masuk kedalam jaringan tubuh dan berfungsi juga dalam reaksi imunologis.

2. Monosit

Terbanyak dibuat di sumsum merah, lebih besar dari limfosit, mencapai 3%-8% jumlah total.

Struktur : merupakan sel darah terbesar. Memiliki protoplasma yang lebar, berwarna biru abu-abu mempunyai bintik-bintik sedikit kemerahan, inti selnya bulat dan panjang, warnanya lembayung muda.

Fungsi : sangat fagositik dan sangat aktif. Sel ini siap bermigrasi melalui pembuluh darah. Jika monosit telah meninggalkan aliran darah, maka sel ini menjadi hitosit jaringan (makrofag tetap).



Gambar 3. Perbedaan antara monosit dan limfosit.

B. Granulosit disebut juga leukosit granular yang terdiri dari :

3. Neutrofil

Disebut juga polimorfonuklear leukosit banyaknya mencapai 50%-60%.

Struktur : neutrofil memiliki granula kecil berwarna merah muda dalam sitoplasmanya dan banyak bintik-bintik halus / glandula.

Nukleusnya memiliki 3-5 lobus yang terhubung dengan benang kromatin tipis. Diameternya mencapai 9 μm – 12 μm

Fungsi : pertahanan tubuh terhadap infeksi bakteri serta proses peradangan kecil lainnya, serta biasanya juga juga yang memberikan tanggapan pertama terhadap infeksi bakteri, aktivitas dan matinya neutrofil dalam jumlah yang banyak menyebabkan adanya nanah.

4. Eusinofil

Mencapai 1%-3% jumlah sel darah putih.

Struktur : memiliki granula sitoplasma yang kasar dan besar, dengan pewarnaan oranye kemerahan. Sel ini memiliki nukleus berlobus dua, dan berdiameter 12 μm – 15 μm .

Fungsi : merupakan fagosti lemah, jumlahnya akan mengikat saat terjadi alergi atau penyakit parasit, tetapi akan berkurang selama stres berkepanjangan. Sel ini berfungsi dalam detoksifikasi histamin yang di produksi sel mast dan jaringan yang cedera saat inflamasi berlangsung.

5. Basofil

Mencapai kurang dari 1% jumlah leukosit.

Struktur ; memiliki sejumlah granula sitoplasma besar yang bentuknya tidak beraturan dan akan berwarna keunguan sampai hitam serta memperlihatkan nukleus berbentuk S. Diameternya 12 μm – 15 μm .

Fungsi : bertanggung jawab untuk memberi reaksi alergi dan antigen dengan jalan mengeluarkan histamin kimia yang menyebabkan peradangan.

MLR yang lebih tinggi menunjukkan tingkat limfosit yang lebih rendah atau tingkat monosit yang lebih tinggi pada darah perifer pasien kanker ovarium. Limfosit memainkan peran penting dalam pertahanan melawan sel kanker dengan menginduksi kematian sel sitotoksik dan menekan proliferasi dan migrasi sel tumor. Kebanyakan jenis limfosit, seperti sel T, sel dendritik, monosit, dan makrofag, telah terbukti menyusup ke dalam kanker ovarium. Selama ini telah diterima dengan baik bahwa limfosit infiltrasi tumor membentuk penghalang dalam mempertahankan penyebaran kanker. Oleh karena itu, penurunan jumlah limfosit dalam darah dan stroma tumor menyebabkan turunnya respon kekebalan terhadap tumor. Selain itu, penurunan jumlah limfosit dalam darah telah diidentifikasi sebagai faktor prognostik independen pada berbagai jenis kanker. Selain itu, jumlah monosit darah perifer pra-pengobatan telah terbukti berkorelasi

dengan prognosis buruk pada pasien dengan berbagai jenis kanker. Setelah melakukan rekrutmen ke jaringan tumor, monosit berdiferensiasi menjadi makrofag terkait tumor (TAMs). TAMs, yang merupakan komponen penting dari populasi leukosit mononuklear tumor padat dan menunjukkan ambivalen. Hubungan dengan tumor TAMs dididik oleh lingkungan mikro tumor, dan mereka memfasilitasi angiogenesis, kerusakan matriks, dan motilitas sel tumor, yang kesemuanya merupakan elemen proses metastatik.(1)

Selama respon inflamasi, makrofag juga menghasilkan banyak senyawa, mulai dari oksigen radikal dan nitrogen mutagenik sampai faktor angiogenik yang dapat menyebabkan inisiasi dan promosi timbulnya kanker. Dengan demikian, monosit / TAMs dapat meningkatkan perkembangan tumor padat dan metastasis. Selain itu, kanker ovarium juga memiliki kemampuan untuk melepaskan diri dari sistem kekebalan tubuh karena interaksi patologis antara sel kanker dan sel kekebalan host di lingkungan mikro tumor dalam menciptakan jaringan immunosupresif yang mendorong pertumbuhan tumor dan melindungi tumor dari sistem kekebalan tubuh. Oleh karena itu, kami menduga bahwa MLR yang lebih tinggi dari pasien kanker ovarium dapat mengindikasikan peningkatan diferensiasi monosit dan infiltrasi TAM, yang terlibat dalam pelepasan kekebalan sel kanker ovarium, sehingga merangsang perkembangan kanker ovarium dan metastasis.(1)

G. Kerangka Berpikir

Kanker ovarium adalah kanker ginekologi yang paling mematikan dan salah satu penyebab utama kematian pada wanita di seluruh dunia. Kurang dari separuh pasien bertahan lebih dari 5 tahun setelah diagnosis. Lebih dari 75% pasien didiagnosis pada stadium lanjut setelah menopause, karena penyakit stadium awal biasanya bersifat asimtomatik, dan gejala penyakit stadium akhir tidak spesifik. Mengingat betapa buruknya prognosis kanker ovarium, oleh karena itu sebuah metode untuk memprediksi secara akurat prognosis pasien kanker ovarium sebelum dan setelah reseksi bedah kuratif sangatlah diperlukan untuk memperbaiki ketahanan hidup pasien.

Telah diketahui bahwa respons inflamasi dan imun dalam lingkungan mikro tumor memainkan peran penting dalam tumorigenesis dan perkembangan kanker. Beberapa faktor prognostik terkait peradangan, seperti platelet-ke-limfosit (PLR), neutrofil-tolymfosit (NLR), limfosit-ke-monosit (LMR), dan rasio protein / albumin (CAR) C-reaktif telah dievaluasi kemampuannya untuk memprediksi prognosis pasien berbagai jenis kanker.

Karena meningkatnya bukti mengenai peran peradangan pada biologi kanker, respons inflamasi sistemik ditemukan memiliki signifikansi prognostik pada berbagai jenis kanker. Kawata dkk. melaporkan bahwa infiltrasi limfosit di sekitar tumor dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik, sedangkan kehadiran monosit pada stroma tumor dikaitkan dengan prognosis yang buruk (6). Selain neutrofil dan

limfosit, monosit adalah jenis leukosit yang penting. Penelitian telah menunjukkan bahwa monosit adalah faktor prognostik independen, dan jumlah monosit yang lebih tinggi memprediksikan adanya prognosis yang buruk, Rasio monocyte-to-lymphocyte (MLR), yaitu jumlah monosit dibagi dengan jumlah limfosit, baru-baru ini terbukti menjadi prediktor prognostik yang jauh lebih efisien pada banyak tumor padat.

Meskipun mekanisme potensial yang mendasari kemampuan prognostik MLR belum diklarifikasi. Diketahui bahwa limfosit berperan penting pada respon imun antitumor yang dimediasi sel dan dalam surveilans imunologis tumor. MLR yang lebih tinggi menunjukkan tingkat limfosit yang lebih rendah atau tingkat monosit yang lebih tinggi pada darah perifer pasien kanker ovarium. Limfosit memainkan peran penting dalam pertahanan melawan sel kanker dengan menginduksi kematian sel sitotoksik dan menekan proliferasi dan migrasi sel tumor. Kebanyakan jenis limfosit, seperti sel T, sel dendritik, monosit, dan makrofag, telah terbukti menyusup ke dalam kanker ovarium. Selama ini telah diterima dengan baik bahwa limfosit infiltrasi tumor membentuk penghalang dalam mempertahankan penyebaran kanker. Oleh karena itu, penurunan jumlah limfosit dalam darah dan stroma tumor menyebabkan turunnya respon kekebalan terhadap tumor. Selain itu, penurunan jumlah limfosit dalam darah telah diidentifikasi sebagai faktor prognostik independen pada berbagai jenis kanker. Selain itu, jumlah monosit darah perifer pra-

pengobatan telah terbukti berkorelasi dengan prognosis buruk pada pasien dengan berbagai jenis kanker. Setelah melakukan rekrutmen ke jaringan tumor, monosit berdiferensiasi menjadi makrofag terkait tumor (TAMs). TAMs, yang merupakan komponen penting dari populasi leukosit mononuklear tumor padat dan menunjukkan ambivalen. Hubungan dengan tumor TAMs dididik oleh lingkungan mikro tumor, dan mereka memfasilitasi angiogenesis, kerusakan matriks, dan motilitas sel tumor, yang kesemuanya merupakan elemen proses metastatik.

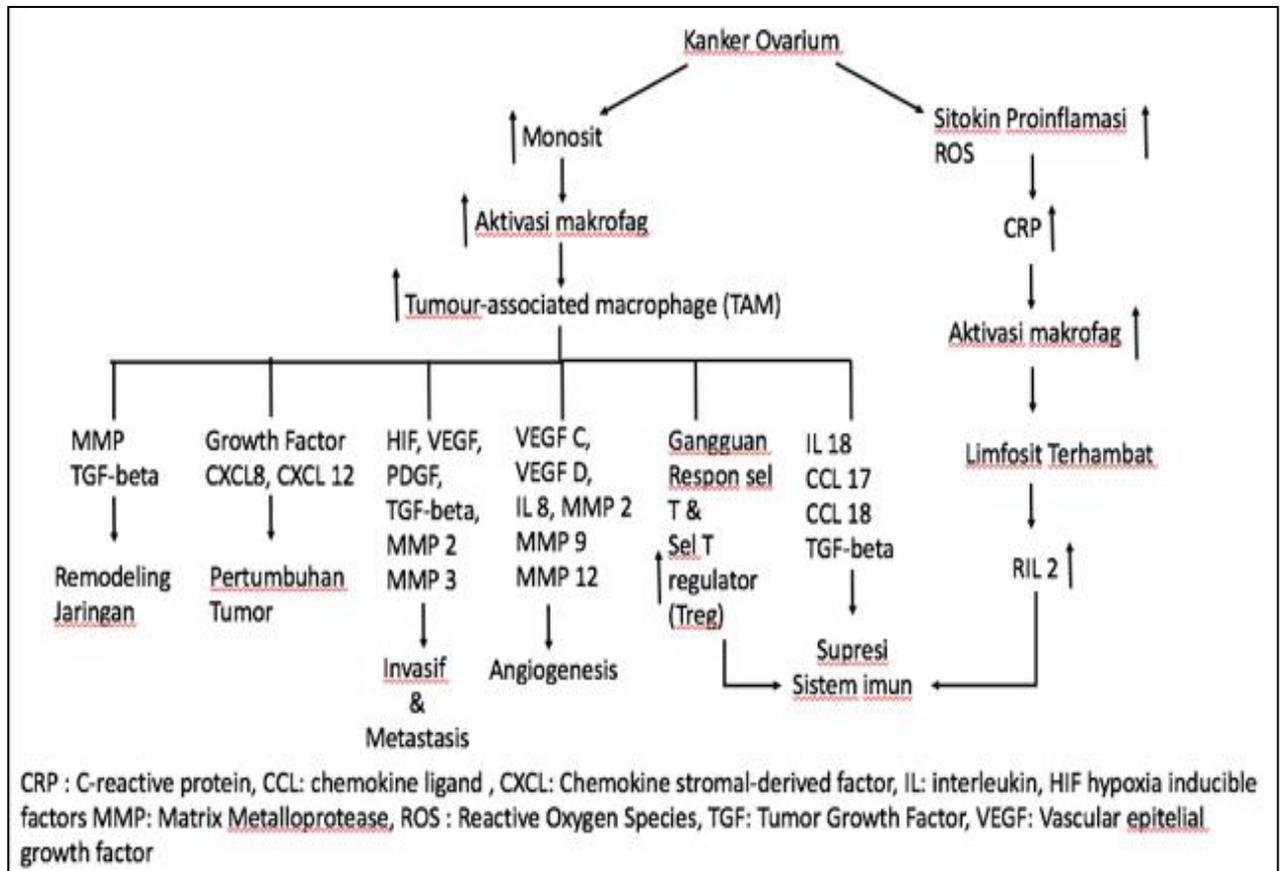
Selama respon inflamasi, makrofag juga menghasilkan banyak senyawa, mulai dari oksigen radikal dan nitrogen mutagenik sampai faktor angiogenik yang dapat menyebabkan inisiasi dan promosi timbulnya kanker. Dengan demikian, monosit / TAMs dapat meningkatkan perkembangan tumor padat dan metastasis. Selain itu, kanker ovarium juga memiliki kemampuan untuk melepaskan diri dari sistem kekebalan tubuh karena interaksi patologis antara sel kanker dan sel kekebalan host di lingkungan mikro tumor dalam menciptakan jaringan immunosupresif yang mendorong pertumbuhan tumor dan melindungi tumor dari sistem kekebalan tubuh.

Sebuah studi meta-analisis untuk memperkirakan prognostik nilai MLR pada kanker ovarium tahun 2019 menunjukkan data yang dikumpulkan beserta hasil konfirmasi oleh analisis subkelompok, terdapat hubungan yang signifikan antara MLR tinggi dan kelangsungan hidup yang buruk pada pasien kanker ovarium,

khususnya pada *patient's overall survival* (OS) dan *progression-free survival* (PFS). Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa MLR adalah faktor prognostik independen pada kanker ovarium. Selain itu, dalam penelitian ini, evaluasi korelasi antara MLR dan beberapa parameter klinisnya menemukan bahwa MLR tinggi sangat berkaitan dengan tumor yang tinggi nilai histologis G2 / G3 dan stadium FIGO III-IV.

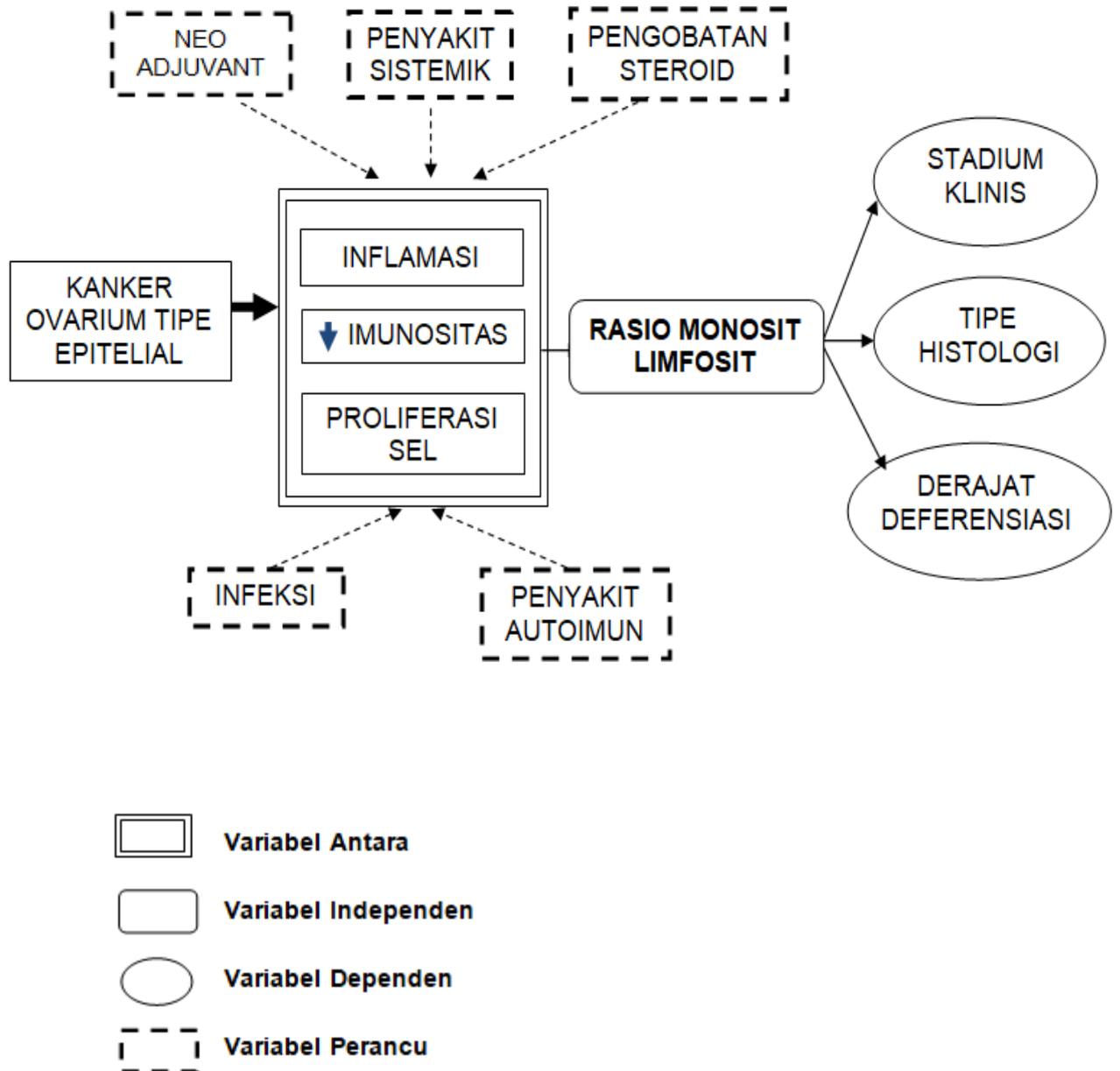
Oleh karena itu, kami menduga bahwa MLR yang lebih tinggi dari pasien kanker ovarium dapat mengindikasikan peningkatan diferensiasi monosit dan infiltrasi TAM, yang terlibat dalam pelepasan kekebalan sel kanker ovarium, sehingga merangsang perkembangan kanker ovarium dan metastasis.

H. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

I. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

J. Hipotesis Penelitian

Berdasarkan kerangka konsep di atas maka dibuatlah hipotesis penelitian sebagai berikut : Terdapat hubungan antara rasio Monosit-Limfosit praoperasi dengan stadium kanker ovarium primer tipe epitelial.

K. Defenisi Operasional

4. Monosit Limfosit Rasio (MLR)

Rasio monocyte-to-lymphocyte (MLR), yaitu jumlah monosit (%) dibagi dengan jumlah limfosit (%) dengan menggunakan alat hitung kalkulator, baru-baru ini terbukti menjadi prediktor prognostik yang jauh lebih efisien pada banyak tumor padat.

5. Kanker Ovarium

Adalah ditemukannya sel karsinoma ovarium epitelial pada pemeriksaan histopatologik rutin oleh ahli patologi anatomi pada laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

6. Tipe Histologi

Berdasarkan histopatologi atau pemeriksaan mikroteknik dengan serangkaian proses pengambilan jaringan, fiksasi, blok parafin dan pewarnaan, kanker ovarium dibedakan menjadi beberapa jenis di antaranya tipe epitelial tipe yang terbanyak (90%) yang meliputi subtipe serosa, endometrioid, clear-cell dan karsinoma musinosa.

Serosum: Pemeriksaan histopatologi didapatkan gambaran tumor yang dilapisi oleh epitel kolumnar tinggi bersilia dan berisi cairan serosa.

Musinosum: Pemeriksaan histopatologi didapatkan gambaran tumor yang dilapisi oleh epitel kolumnar tinggi yang menunjukkan vakuolisasi musinosa apikal.

Endometrioid: Pemeriksaan histopatologi didapatkan gambaran tumor yang terdiri dari sel-sel kuboid yang membentuk kelenjar dengan bentuk dan ukuran yang tidak teratur, secara histologis tumor ini tidak dapat dibedakan dengan adenokarsinoma uterus.

Clear Cell: Pemeriksaan histopatologi didapatkan gambaran tumor dengan sel-sel yang memiliki sitoplasma jernih dan tersusun dalam sarang-sarang padat atau kelenjar abortif.

7. Stadium Klinis

Tingkat perluasan tumor pada jaringan sekitarnya, penentuan stadium berdasarkan kriteria FIGO 2014.

8. Deferensiasi Sel

Adalah tingkat kerusakan sel atau abnormalitas sel dengan sel normal sebagai pembandingnya, dengan kriteria diferensiasi baik, sedang dan buruk. Dibagi menjadi :

- a. **Diferensiasi baik** adalah gambaran struktur sitologi tumor dimana kelenjar terlihat jelas, dilapisi sel matang asal sel goblet atau abortif, dengan mitosis 1-5/lpb.

- b. **Diferensiasi sedang** adalah gambaran struktur sitologi tumor dengan kelenjar bercabang atau kompleks atau papil tidak lengkap, dengan mitosis 5-10/lpb.
- c. **Diferensiasi buruk** adalah gambaran struktur sitologi tumor dengan kelenjar yang susunannya tidak teratur, bentuk tubuler tidak ada lagi, dengan mitosis >10/lpb.