

**HUBUNGAN ANTARA JUMLAH PARITAS DENGAN KANKER OVARIUM
DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2022-2023**

NOURA ALISHA KHOLIS

C011211184



PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

**HUBUNGAN ANTARA JUMLAH PARITAS DENGAN KANKER OVARIUM
DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2022-2023**

NOURA ALISHA KHOLIS

C011211184

Skripsi

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana

Program Studi Pendidikan Dokter Umum

pada

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM

DEPARTEMEN FISILOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

SKRIPSI**HUBUNGAN ANTARA JUMLAH PARITAS DENGAN KANKER OVARIUM
DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2022-2023**

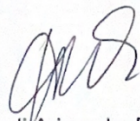
NOURA ALISHA KHOLIS
C011211184

Skripsi,

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Sarjana 2021 pada 05
Desember 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
pada

Program Studi Pendidikan Dokter Umum
Departemen Fisiologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Makassar

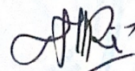
Mengesahkan:
Pembimbing Tugas Akhir,



dr. Andi Ariyandy, Ph.D

NIP: 198406042010121007

Mengetahui:
Ketua Program Studi,



dr. Ririn Nislawati, M.Kes, SpM (K)

NIP: 198101182009122003

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, skripsi berjudul "Hubungan Antara Jumlah Paritas dan Kanker Ovarium di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Tahun 2022-2023" adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing dr. Andi Ariyandy, Ph.D, dr. M. Aryadi Arsyad, M. BiomedSc., Ph.D, dan dr. Cita Nurinsani Akhmad, M.Kes. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka skripsi ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa skripsi ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 05-12-2024



NOURA ALISHA KHOLIS
NIM C011211184

Ucapan Terima Kasih

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi penelitian ini dengan judul “Hubungan Antara Jumlah Paritas dengan Kanker Ovarium di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2022-2023”. Skripsi penelitian ini disusun sebagai langkah penulis setelah melakukan penelitian. Adapun selama penyusunan skripsi ini, penulis tidak lepas dari segala dukungan, bantuan, bimbingan, dan nasehat dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar – besarnya kepada:

1. dr. Andi Ariyandy, Ph.D selaku pembimbing akademik yang senantiasa sabar memberikan arahan, bimbingan, dan masukan dalam proses dari pembuatan proposal hingga penyusunan skripsi penelitian ini.
2. dr. M. Aryadi Arsyad, M. BiomedSc., Ph.D dan dr. Cita Nurinsani Akhmad, M.Kes selaku penguji yang telah memberi arahan dan masukan dari proposal hingga skripsi penelitian ini.
3. Kepala RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan staff rumah sakit yang telah memberikan koordinasi, waktu, dan kesempatan dalam pengambilan data penelitian ini.
4. Kedua orangtua penulis, Ibu Sharvianty Arifuddin dan Ayah Khoirul Kholis yang tanpa hentinya memberikan dukungan dan senantiasa memberikan doa, cinta, dan kasih yang tulus dan tak terhingga kepada penulis.
5. Seluruh sahabat, keluarga, dan rekan yang penulis tidak dapat ucapkan satu persatu, atas segala bentuk dukungan dan bantuannya selama ini yang telah mendampingi perjalanan hidup dari penulis, terutama selama proses penelitian ini berlangsung hingga selesai.

Penulis sadar bahwa dalam mengerjakan skripsi penelitian ini masih ada kekurangan, untuk itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang sifatnya membangun. Semoga skripsi penelitian ini bisa bermanfaat khususnya bagi penulis dan umumnya bagi pembaca.

Makassar, 05 Desember 2024

Penulis

Noura Alisha Kholis

ABSTRAK

NOURA. Hubungan Antara Jumlah Paritas dan Kanker Ovarium di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Tahun 2022-2023 (dibimbing oleh Andi Ariyandy).

Latar Belakang. Kanker ovarium adalah salah satu kanker ginekologi yang di Indonesia, yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel epitel ovarium yang tidak terkendali. Yang dimana selama kehamilan tidak terjadi proses ovulasi sehingga tidak terjadi kerusakan epitel ovarium. Dengan demikian, hipotesis penelitian ini semakin banyak jumlah paritas maka akan semakin menurunkan risiko terjadinya kanker ovarium. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara jumlah paritas dengan kanker ovarium di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada tahun 2022-2023. **Metode.** Pendekatan cross-sectional dengan pengambilan sampel secara purposive sampling lalu dikelola menggunakan program *Statistical Package for Social Science (SPSS)* untuk mendeskripsikan karakteristik dari masing-masing variabel penelitian kemudian dilakukan analisis bivariat uji *chi-square* untuk melihat adanya hubungan terkait antara kedua variabel penelitian. **Hasil.** Dari 59 kasus penderita kanker ovarium ditemukan kasus terbanyak adalah pasien Multipara yaitu berjumlah 28 kasus (47,5%) yang terdiri dari 7 (25,0%) pada stadium awal, dan 21 (75,0%) pada stadium akhir. Sementara penderita kanker ovarium paling sedikit yaitu pada pasien grandemultipara dengan jumlah 7 (11,9%) yang terdiri dari 4 (57,1%) pada stadium awal, dan 3 (42,9%) pada stadium akhir. Dan dari uji bivariat dari hubungan antara jumlah paritas dengan kanker ovarium dengan p-value 0,157 ($p > 0,05$). **Kesimpulan.** tidak ada hubungan yang bermakna antara jumlah paritas dengan kanker ovarium dan multiparitas tidak menurunkan angka kejadian dari kanker ovarium.

Kata kunci: Jumlah paritas; kanker ovarium

ABSTRACT

NOURA. The Relationship Between Parity and Ovarian Cancer at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar in 2022-2023 (Supervised by Andi Ariyandy).

Background. Ovarian cancer is one of the gynecological cancers in Indonesia, which is caused by the uncontrolled growth of ovarian epithelial cells. During pregnancy, ovulation does not occur, and consequently, there is no damage to the ovarian epithelium. Based on this, the hypothesis of this study suggests that a higher number of parities may reduce the risk of developing ovarian cancer. **Aim.** The objective of this study is to determine whether there is a relationship between parity and ovarian cancer at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar in 2022-2023. **Method.** This study use cross-sectional design with purposive sampling. The data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) to describe the characteristics of each research variable. A bivariate chi-square test was then conducted to examine the relationship between the two research variables. **Results.** Of the 59 cases of ovarian cancer, the majority were patients with multiparity, accounting for 28 cases (47.5%), of which 7 (25.0%) were in the early stage and 21 (75.0%) were in the advanced stage. The fewest cases were found in patients with grand-multiparity, with 7 cases (11.9%), of which 4 (57.1%) were in the early stage and 3 (42.9%) in the advanced stage. The bivariate analysis indicated no significant relationship between parity and ovarian cancer, with a p-value of 0.157 ($p > 0.05$). **Conclusion.** There is no significant relationship between parity and ovarian cancer, and multiparity does not reduce the incidence of ovarian cancer.

Keywords: Parity; ovarian cancer

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	
HALAMAN JUDUL.....	
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	v
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN DAN NASKAH.....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI.....	viii
BAB 1_PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Klinis.....	3
1.4.2 Manfaat Akademis	3
BAB_2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Pendahuluan.....	5
2.2 Ovarium	6
2.2.1 Anatomi Ovarium	3
2.2.2 Fisiologi Ovarium	3
2.3 Kanker Ovarium.....	7
2.3.1 Epidemiologi.....	3
2.3.2 Faktor Risiko	3
2.3.3 Faktor Protektif.....	3
2.3.4 Patofisiologi.....	3
2.3.4.1 Teori Ovulasi Terus-Menerus (<i>Incessant Ovulation</i>).....	14
2.3.4.2 Teori Tuba Falopi	14
2.3.4.3 Teori Dua Jalur (<i>Two-Pathways Theory</i>)	14
2.3.5 Tanda dan Gejala.....	3
2.3.6 Kriteria Diagnosis	3
2.3.6.1 USG	14
2.3.6.2 Laparoscopi.....	14
2.3.7 Stadium	3

BAB_3 KERANGKA TEORI & KERANGKA KONSEPTUAL.....	22
3.1 Kerangka Teori	22
3.2 Kerangka Konsep	23
3.3 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	24
3.4 Hipotesis	24
3.4.1 Hipotesis Nol	3
3.4.2 Hipotesis Alternatif	3
BAB_4 METODE PENELITIAN	26
4.1 Desain Penelitian	26
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	26
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	26
4.3.1 Populasi Target	26
4.3.2 Populasi Terjangkau	26
4.3.3 Sampel	26
4.3.4 Teknik Pengambilan Sampel	26
4.4 Kriteria Inklusi & Eksklusi.....	27
4.4.1 Kriteria Inklusi.....	27
4.4.2 Kriteria Eksklusi.....	27
4.5 Jenis Data dan Instrumen Penelitian	27
4.5.1 Jenis Data	27
4.5.2 Instrumen Penelitian	27
4.6 Manajemen Penelitian	27
4.6.1 Pengumpulan Data	27
4.6.2 Pengolahan dan Analisis Data	27
4.7 Etika Penelitian	28
4.8 Alur Pelaksanaan Penelitian.....	29
4.9 Rencana Anggaran Penelitian	29
BAB 5 HASIL DAN PEMBAHASAN	30
5.1 Gambaran Umum Penelitian	30
5.2 Hasil Penelitian	29
5.2.1 Uji Univariat.....	30
5.2.1.1 Gambaran Usia dan Status Menopause	14
5.2.1.2 Gambaran Status Jumlah Paritas	14
5.2.1.1 Gambaran Stadium Kanker Ovarium	14
5.2.2 Uji Bivariat.....	31
5.2.1.1 Hubungan Jumlah Paritas dengan Stadium Kanker Ovarium.....	14
5.3 Pembahasan.....	33
5.3.1 Hubungan Antara Jumlah Paritas dengan Kanker Ovarium	33
5.4 Keterbatasan Penelitian.....	33

BAB 6 SIMPULAN DAN SARAN	39
6.1 Kesimpulan	39
6.2 Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN	46

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker ovarium adalah salah satu kanker ginekologi yang di Indonesia, dan terkait dengan tingkat kematian yang tinggi, yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel epitel ovarium yang tidak terkendali. Kesulitan dalam deteksi dini berkontribusi pada tingginya angka kematian. Berdasarkan penelitian yang dirangkum oleh I Nyoman Gede Budiana pada tahun 2019, sebagian besar pasien (>75%) didiagnosis sudah pada tahap lanjut (tahap III/IV), dengan tingkat kelangsungan hidup lima tahun kurang dari 30%. (Budiana ING, 2019)

Hingga saat ini, berbagai metode pencegahan dan deteksi dini untuk kanker ovarium belum mencapai hasil yang memuaskan. Sebelumnya, pencegahan utama kanker ovarium dengan cara modifikasi faktor risiko dan faktor pelindung, seperti penggunaan kontrasepsi oral. Sayangnya, modifikasi ini belum secara signifikan mengurangi insiden kanker ovarium. Meskipun diakui bahwa terdapat perbedaan berbagai jenis histologis, mayoritas kanker ovarium adalah karsinoma serosa derajat tinggi. Kanker ovarium berasal dari epitel permukaan ovarium (mesotelium) yang masuk ke stroma di bawahnya sehingga menghasilkan kista inklusi yang akhirnya mengalami transformasi ganas, dan juga dapat menyebar dari ovarium ke panggul, perut, dan tempat jauh. (Kurman RJ, 2011)

Siklus menstruasi merupakan perubahan berulang yang dipengaruhi oleh estrogen, progesteron, dan hormon-hormon lain yang berpuncak pada proliferasi endometrium, ovulasi, dan implantasi jika terjadi pembuahan. Namun, akhir dari siklus yang tidak terjadi pembuahan akan ditandai dengan pelepasan endometrium dan dimulainya siklus baru. Perempuan akan berhenti mengalami siklus ini saat menopause. Studi epidemiologi mengidentifikasi menarche, menopause, kelahiran, laktasi, dan penggunaan kontrasepsi oral sebagai faktor risiko utama untuk kanker ovarium. (Cramer DW, 2023)

Selama siklus hidup seorang perempuan, ovulasi terjadi secara berulang, yang menyebabkan trauma berulang pada epitel, akhirnya menyebabkan kerusakan DNA seluler. Sel-sel epitel yang telah mengalami kerusakan DNA sangat rentan terhadap perubahan, yang memfasilitasi invaginasi ke dalam stroma kortikal. Invaginasi ini akhirnya terjebak dan membentuk bola sel epitel di stroma yang disebut kista inklusi kortikal. Saat berada di dalam ovarium, sel epitel terpapar hormon ovarium yang merangsang proliferasi sel, yang pada gilirannya berubah menjadi sel kanker. (Budiana ING, 2019) Sedangkan selama kehamilan, tidak terjadi proses ovulasi sehingga tidak terjadi kerusakan epitel ovarium. Dengan demikian, semakin banyak jumlah paritas maka akan semakin menurunkan risiko terjadinya kanker ovarium.

Di Indonesia, kanker ovarium berada di peringkat keenam setelah karsinoma serviks, kanker payudara, kanker kolorektal, kanker kulit, dan limfoma. Dalam lingkup nasional, menurut Survei Kesehatan dan Demografi Indonesia, prevalensi kanker ovarium mencapai 37.2% pada perempuan usia 20-50 tahun dengan jumlah kasus baru mencapai 14.979 orang dan tingkat kematian sebesar 9.581 orang. Data di Rumah Sakit Umum Pendidikan Dr. Wahidin Sudirohusodo pada tahun 2018 menunjukkan adanya 432 kasus kanker ginekologik dan kanker ovarium sebanyak 23.45% dari total kasus. (Zafirah Amirah, 2018)

Dengan tingginya insiden kanker ovarium, penulis bermaksud untuk meneliti bagaimana hubungan antara jumlah paritas dengan prevalensi kejadian pada penderita kanker ovarium di Rumah Sakit Umum Pendidikan Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada tahun 2022 hingga 2023.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara jumlah paritas dengan kejadian kanker ovarium di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara jumlah paritas dengan kanker ovarium di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada tahun 2022-2023.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengumpulkan data rekam medis pasien penderita kanker ovarium di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dari tahun 2022-2023
- b. Menentukan ada atau tidaknya hubungan dari jumlah paritas terhadap kanker ovarium

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Klinis

- a. Untuk mendeteksi dini faktor resiko kanker ovarium
- b. Menjadi evaluasi bagi masyarakat terkhususnya perempuan untuk mengenali diri

1.4.2 Manfaat Akademis

Sebagai bahan tambahan referensi maupun acuan bagi peneliti lain bila ingin melakukan penelitian lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pendahuluan

Kanker ovarium adalah tumor yang berasal dari sel-sel ovarium yang bersifat ganas. Kanker atau tumor ganas merupakan pertumbuhan sel-sel baru secara abnormal yang dapat menyerang bagian tubuh dan menyebar ke organ lain. Pada pasien kanker ovarium, banyak kasus kanker yang ditemukan sudah pada stadium lanjut. Hal ini disebabkan karena kanker tidak menunjukkan tanda dan gejala penyakit yang khas. Angka kejadian penyakit ini banyak ditemukan pada usia di atas 40 tahun dengan makin meningkatnya usia maka makin tinggi pula kasus yang ditemukan. (Simamora Rian, 2018, Fatimah S.T,2023)

Menurut World Health Organization (WHO), kehamilan adalah proses selama sembilan bulan atau lebih di mana seorang perempuan mengandung embrio dan janin yang berkembang di dalam rahimnya. Kehamilan normal berlangsung sekitar 40 minggu atau 10 bulan, atau 9 bulan menurut kalender internasional, dihitung dari saat fertilisasi hingga kelahiran bayi. Kehamilan dibagi menjadi tiga trimester: trimester pertama berlangsung selama 12 minggu, trimester kedua selama 15 minggu (dari minggu ke-13 hingga ke-27), dan trimester ketiga selama 13 minggu (dari minggu ke-28 hingga ke-40).

Kehamilan adalah proses fisiologis yang disertai dengan berbagai perubahan pada tubuh perempuan, yang sebagian besar merupakan respons terhadap janin. Perubahan anatomi dan fisiologis ini meliputi sistem reproduksi (uterus, serviks, ovarium, vagina, perineum, dan payudara), kulit, metabolisme, sistem kardiovaskuler, saluran pencernaan, saluran kemih, sistem endokrin, dan sistem muskuloskeletal. Akibat dari perubahan ini, ibu hamil sering mengalami keluhan karena masa transisi ini memerlukan persiapan baik secara fisik maupun psikologis.

Paritas adalah istilah medis yang merujuk pada jumlah kehamilan yang telah berakhir pada usia kehamilan yang layak hidup (*viable*), yaitu sekitar 20 minggu atau lebih, terlepas dari apakah bayi lahir hidup atau mati. Paritas tidak memperhitungkan jumlah janin dalam kehamilan, sehingga kelahiran kembar atau kelipatan lainnya dihitung sebagai satu kejadian paritas. Misalnya, seorang wanita yang telah melahirkan satu kali bayi hidup dan satu kali melahirkan mati setelah 20 minggu kehamilan akan memiliki paritas dua (P2). Jika wanita tersebut juga mengalami satu kali keguguran sebelum 20 minggu, itu tidak akan mempengaruhi angka paritasnya, tetapi akan dicatat sebagai bagian dari riwayat obstetriknya.

Klasifikasi paritas merujuk pada pengelompokan jumlah kelahiran yang dialami seorang wanita berdasarkan kategori tertentu. Berikut adalah klasifikasi umum yang digunakan dalam praktik obstetri:

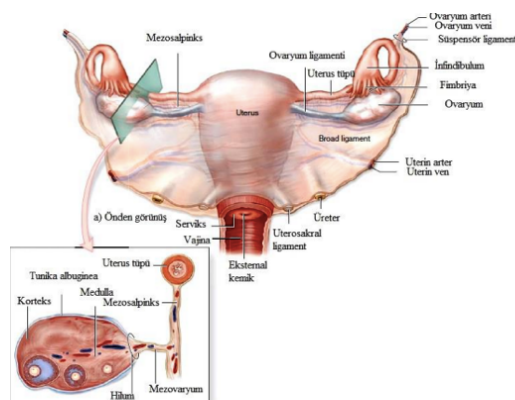
- Nullipara (Nulliparous): Seorang wanita yang belum pernah melahirkan bayi yang mencapai usia kehamilan layak hidup (sekitar 20 minggu atau lebih). Wanita ini mungkin pernah mengalami kehamilan tetapi tidak ada yang berakhir pada kelahiran yang layak hidup.
- Primipara (Primiparous): Seorang wanita yang telah melahirkan satu kali bayi yang mencapai usia kehamilan layak hidup, terlepas dari apakah bayi lahir hidup atau mati.
- Multipara (Multiparous): Seorang wanita yang telah melahirkan dua kali atau lebih bayi yang mencapai usia kehamilan layak hidup, terlepas dari apakah bayi lahir hidup atau mati.
- Grand Multipara (Grand Multiparous): Seorang wanita yang telah melahirkan lima kali atau lebih bayi yang mencapai usia kehamilan layak hidup.
- Great-Grand Multipara (Great-Grand Multiparous): Seorang wanita yang telah melahirkan sepuluh kali atau lebih bayi yang mencapai usia kehamilan layak hidup.

Klasifikasi ini membantu tenaga medis dalam memahami riwayat kehamilan seorang wanita dan memberikan perawatan yang sesuai berdasarkan pengalaman obstetri mereka. (Buku teks “William Obstetrics”)

2.2 Ovarium

2.2.1 Anatomi

Indung telur atau ovarium memegang peran penting dalam sistem reproduksi wanita, bertanggung jawab atas produksi ovum (sel telur) dan hormon-hormon penting seperti progesteron dan estrogen. Terletak di dalam rongga panggul, khususnya pada area yang disebut fossa ovarica, yang terletak di antara arteri dan vena iliaka interna.



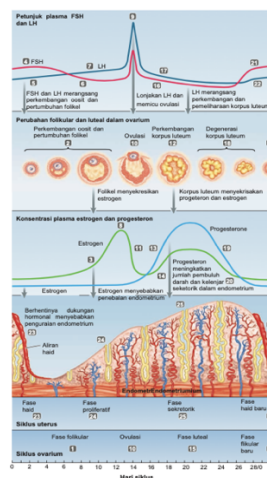
Gambar 1. Lokasi dan struktur ovarium manusia dari buku “*OVARIUM*” (Umut SARI dan Ayşenur SEVİNÇ AKDENİZ, 2023)

Secara eksternal, ovarium memiliki warna abu-abu kemerahan dan permukaan yang halus sebelum masa pubertas. Namun, setelah pubertas dan ovulasi berikutnya, tekstur permukaannya menjadi kasar. Organ kecil berukuran kacang ini memiliki lebar sekitar 2 cm, panjang 4 cm, tebal 1 cm, dan berat sekitar 5 gram. ovarium ditandai dengan dua permukaan yaitu facies medialis dan facies lateralis, dua ujung yang disebut extremitas uterina dan extremitas tubaria, serta dua tepi yang disebut margo liber dan margo mesovaricus. (NIH National Cancer Institute)

Terdapat pula ligamentum suspensorium ovarii membentang dari ujung ovarium yang menghadap rahim (extremitas uterina) ke sudut luar atas rahim, memberikan dukungan dan stabilitas. Ligamen suspensorium membawa arteri dan vena ovarium serta pleksus simpatis dan parasimpatis. Ligamen proprium ovarium adalah sisa gubernaculum dan tidak mengandung pembuluh darah dan dikelilingi oleh peritoneum, yang mengandung pembuluh yang memasok indung telur (a.v. ovarica), sehingga mengambil bentuk ligamen. Sehingga ligamen ini bisa berfungsi sebagai mobilitas, yang memungkinkan ovarium menyesuaikan posisinya sejalan dengan rahim, terutama selama kehamilan. (Gibson Emily, 2023)

Ovarium juga dibagi menjadi dua bagian: korteks luar ovarium yang mengandung jaringan ikat yang diselingi dengan folikel pada berbagai tahap perkembangan. Dan Medulla ovarii, terdapat jaringan ikat longgar, pembuluh darah, saraf, dan ligamen penyangga yang membawa pasokan vaskular ke indung telur, membentang ke bagian atasnya. Di antara lapisan-lapisan mesovarium berjalan arteri, vena, saraf, dan limfatik yang mencapai hilum ovarii. (SARI Umot, 2023)

2.2.2 Fisiologi Ovarium



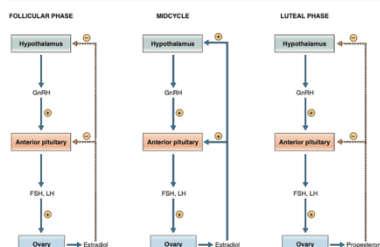
Gambar 2. Korelasi antara kadar hormon dan perubahan siklik ovarium dan uterus.

Ovarium memiliki dua fungsi utama: produksi hormon dan tempat penyimpanan sel telur. Selama masa pubertas, ovarium meningkatkan sekresi hormon sebagai respons terhadap hormon pelepasan gonadotropin (GnRH), yang mengarah pada perkembangan karakteristik seks sekunder. Hormon yang diproduksi meliputi estrogen, testosteron, inhibin, dan progesteron. Hormon-hormon ini bekerja sama untuk mendorong fertilisasi ovum dan mempersiapkan sistem reproduksi wanita untuk kehamilan.

Selain itu, ovarium juga menjadi tempat bagi sel telur, yang mulai berkembang sebelum lahir dan matang selama masa pubertas. Ovulasi, pelepasan sel telur yang matang, terjadi karena lonjakan hormon luteinisasi dari kelenjar hipofisis. Folikel di dalam ovarium, yang mengandung sel telur, mengalami pertumbuhan dan kematangan, dengan satu folikel dominan biasanya yang mengalami ovulasi sementara yang lain mengalami degenerasi. (Gibson Emily, 2023)

Pada setiap siklus, saluran reproduksi wanita dipersiapkan untuk fertilisasi dan implantasi ovum yang dibebaskan dari ovarium saat ovulasi. Setelah pubertas dimulai, ovarium secara terus-menerus mengalami dua fase secara bergantian: (1) fase folikular, yang didominasi oleh keberadaan folikel matang; dan (2) fase luteal, yang ditandai oleh adanya korpus luteum (akan segera diuraikan). Dalam keadaan normal, siklus ini hanya terinterupsi jika terjadi kehamilan dan akhirnya berakhir pada menopause. Jika pembuahan tidak terjadi, siklus berulang. Jika pembuahan terjadi, siklus terhenti; sementara sistem pada wanita tersebut beradaptasi untuk memelihara dan melindungi manusia yang baru terbentuk hingga ia berkembang menjadi individu yang mampu hidup di luar lingkungan ibu.

Selain itu, wanita melanjutkan fungsi reproduksinya setelah melahirkan dengan menghasilkan susu (laktasi) untuk memberi makan bayi. Karena itu, sistem reproduksi wanita ditandai oleh siklus kompleks yang terputus oleh perubahan yang lebih kompleks lagi seandainya terjadi kehamilan. Folikel bekerja pada paruh pertama siklus untuk menghasilkan telur matang yang siap untuk berovulasi pada pertengahan siklus. Korpus luteum mengambil alih selama paruh terakhir siklus untuk mempersiapkan saluran reproduksi wanita untuk kehamilan jika terjadi pembuahan pada telur yang dibebaskan tersebut. (Sherwood, 8th Generation)



Gambar 3. Sekresi *follicle-stimulating hormone (FSH)* dan *luteinizing hormone (LH)* pada wanita dalam siklus haid.

Ovarium memiliki tiga zona, yaitu :

1. Korteks adalah zona luar dan terbesar yang dilapisi oleh epitel germinal dan mengandung semua ovosit, masing-masing terbungkus dalam folikel dan bertanggung jawab untuk sintesis hormon steroid.
2. Medulla adalah zona tengah dan merupakan campuran dari berbagai jenis sel.
3. Hilum adalah zona dalam, melalui pembuluh darah dan limfatik.

Dalam fase folikular dari siklus menstruasi, FSH dan LH merangsang sintesis dan sekresi estradiol oleh sel-sel folikular. Salah satu tindakan estradiol adalah umpan balik negatif terhadap sekresi GnRH oleh hipotalamus dan FSH dan LH oleh kelenjar pituitari anterior. Oleh karena itu, fase folikular didominasi oleh efek umpan balik negatif estradiol pada sumbu hipotalamus-hipofisis.

Tingkat estrogen dan progesteron tertinggi terjadi selama kehamilan, disintesis pada awal kehamilan oleh korpus luteum dan pada pertengahan hingga akhir kehamilan oleh plasenta. Estrogen merangsang pertumbuhan miometrium, pertumbuhan sistem saluran duktus payudara, sekresi prolaktin, dan pembesaran alat kelamin eksternal. Progesteron menjaga lapisan endometrium rahim dan meningkatkan ambang batas rahim terhadap stimulus kontraksi, dengan demikian menjaga kehamilan sampai janin siap untuk lahir. (Costanzo, 6th Edition)

2.3 Kanker Ovarium

2.3.1 Epidemiologi

Kanker ovarium merupakan perhatian utama dalam bidang kesehatan masyarakat. Meskipun jarang terjadi, tetap menjadi jenis kanker ginekologi yang paling mematikan. Menurut WHO, setiap tahun diperkirakan ada total sekitar 225.500 kasus kanker ovarium yang didiagnosis dan 140.200 pasien akan meninggal akibat penyakit ini, yang merupakan bentuk kanker yang paling umum ke-7 dan penyebab kematian terkait kanker ke-8 di antara wanita di seluruh dunia. Angka-angka ini, saat digabungkan, menegaskan status kanker ovarium sebagai sumber morbiditas dan mortalitas yang signifikan dalam populasi global. Di negara-negara Barat, kanker ovarium merupakan penyebab kematian terkait kanker ke-5 yang paling sering terjadi pada wanita. (Michael-Antony, 2019)

2.3.2 Faktor Risiko

Terjadinya kanker ovarium sampai sekarang tidak diketahui secara pasti etiologinya. Akan tetapi, berdasarkan penelitian yang ada, terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya kanker ovarium. Salah satu faktor risiko paling penting untuk kanker ovarium adalah faktor genetik. Predisposisi genetik ditemukan pada 10-15% kasus kanker

ovarium. Mutasi gen BRCA1 dan BRCA2 terkait dengan kanker ovarium dan payudara. Gen BRCA1 dan BRCA2 pertama kali ditemukan pada tahun 1994 dan 1995, dan hingga saat ini merupakan gen yang paling berpengaruh terhadap kejadian kanker ovarium. BRCA1 adalah gen penekan tumor pada kromosom 17q21, dan BRCA2 terletak pada kromosom 13q. Penghapusan atau penyisipan gen-gen ini menyebabkan kodon berhenti secara prematur dan protein yang dihasilkan menjadi lebih pendek. Gen-gen ini juga berperan dalam proses perombakan kromatin, sehingga mutasinya menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali. Mutasi pada BRCA1 dan BRCA2 masing-masing terkait dengan risiko kanker ovarium sebesar 50% dan 20%. (Kurman RJ, 2011)

Jumlah kelahiran hidup (paritas) diduga memiliki pengaruh terhadap penurunan risiko kanker ovarium. Beberapa penelitian menunjukkan kelahiran pertama dapat menurunkan risiko kanker ovarium dibandingkan kelahiran berikutnya. Wanita yang memiliki anak memiliki faktor risiko 29% lebih rendah bila dibandingkan dengan wanita nulipara dan semakin meningkat setiap kehamilan selanjutnya. Kondisi wanita yang infertil pun telah diketahui dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker ovarium. Penggunaan obat-obat fertilitas sudah banyak digunakan untuk mengatasi hal ini. Akan tetapi, penggunaan obat-obat itu diduga justru meningkatkan faktor risiko kanker tersebut. Obat-obat fertilitas dapat mempercepat maturasi folikel dan proses ovulasi sehingga menaikkan tingkat gonadotropin. (Simamora Rian, 2018)

2.3.3 Faktor Protektif

Faktor yang berbeda menyebabkan jenis kanker yang berbeda. Penelitian menunjukkan bahwa faktor-faktor tertentu dapat mengurangi risiko seorang wanita untuk mengembangkan kanker ovarium: (Gynecologic Oncology Portal, 2021)

1. Mengonsumsi Pil KB

Wanita yang mengonsumsi kontrasepsi oral selama 3 tahun atau lebih memiliki kemungkinan 30% hingga 50% lebih rendah untuk mengembangkan kanker ovarium. Penurunan risiko ini dapat bertahan selama 30 tahun setelah wanita berhenti mengonsumsi pil tersebut. Alat kontrasepsi dalam rahim (IUD) juga telah dikaitkan dengan penurunan risiko kanker ovarium.

2. Menyusui

Semakin lama seorang wanita menyusui, semakin rendah risikonya untuk mengembangkan kanker ovarium.

3. Kehamilan

Semakin banyak kehamilan penuh yang dialami seorang wanita, semakin rendah risikonya terhadap kanker ovarium.

4. Prosedur Bedah

Wanita yang telah menjalani histerektomi atau ligasi tuba mungkin memiliki risiko lebih rendah untuk mengembangkan kanker ovarium. Histerektomi adalah pengangkatan rahim dan, kadang-kadang, leher rahim. Ligasi tuba adalah penutupan atau pengikatan tuba falopi secara bedah untuk mencegah kehamilan.

Untuk wanita dengan mutasi genetik berisiko tinggi seperti BRCA1, BRCA2, dan gen terkait sindrom Lynch, pengangkatan ovarium (Salpingektomi, Ooforektomi, Salpingooforektomi bilateral) dan tuba falopi setelah melahirkan anak-anak dianjurkan untuk mencegah kanker ovarium dan mungkin mengurangi risiko kanker ovarium. Ini dapat mengurangi risiko kanker ovarium hingga 96%. Jika dilakukan sebelum menopause terjadi secara alami, mungkin ada pengurangan risiko sebesar 40% hingga 70% untuk mengembangkan kanker ovarium, terutama pada wanita dengan mutasi BRCA2. (Gynecologic Oncology Portal, 2021)

2.3.4 Patofisiologi Kanker Ovarium

Kanker ovarium bermestastasis dengan invasi langsung antara struktur yang berdekatan dengan abdomen dan pelvis. Sel-sel ini mengikuti sirkulasi alami cairan peritoneal sehingga dapat berimplantasi dan mengalami pertumbuhan. Keganasan selanjutnya dapat timbul pada semua permukaan intraperitoneal. Penyebaran awal kanker ovarium dengan jalur intraperitoneal dan limfatik muncul tanpa gejala atau tanda spesifik. (Rahayu Ela, 2020)

Limfasi yang disalurkan ke ovarium juga merupakan jalur untuk penyebaran sel-sel ganas. Semua kelenjar pada pelvis dan kavum abdominal pada akhirnya akan terkena. Gejala tidak pasti akan muncul seiring dengan waktu adalah perasaan berat pada pelvis, sering berkemih, dan disuria, dan perubahan gastrointestinal, seperti rasa mual, tidak nyaman pada perut, cepat kenyang dan konstipasi. Pada beberapa perempuan dapat terjadi perdarahan abnormal vagina sekunder akibat hiperplasia endometrium bila terdapat tumor yang menghasilkan estrogen. Namun, tumor ovarium paling sering terdeteksi selama pemeriksaan pelvis rutin. (Rahayu Ela, 2020)

Hingga saat ini, belum ada teori patogenesis kanker ovarium yang diterima secara luas. Salah satu masalah terbesar dalam mengungkap patogenesis kanker ovarium adalah sifatnya yang heterogen, terdiri dari berbagai jenis histologis dengan perilaku dan karakteristik yang berbeda. Meskipun 40% tumor ovarium adalah tipe non-epitelial, hanya 10% dari kanker ovarium yang merupakan non-epitelial.

2.3.4.1 Teori Ovulasi Terus-Menerus (*Incessant Ovulation*)

Awalnya, semua kanker ovarium dianggap berasal dari epitel permukaan sel ovarium. Selama ovulasi, sel-sel epitel permukaan ini mengalami trauma fisik yang segera diperbaiki. Selama siklus hidup seorang wanita, ovulasi terjadi berulang kali, menyebabkan trauma berulang pada epitel yang akhirnya menyebabkan kerusakan DNA seluler. Sel epitel yang mengalami kerusakan DNA sangat rentan terhadap perubahan, yang memfasilitasi invaginasi ke stroma kortikal. Invaginasi ini akhirnya terperangkap dan membentuk bola sel epitel dalam stroma yang disebut kista inklusi kortikal. Saat berada di dalam ovarium, sel epitel terpapar hormon ovarium yang merangsang proliferasi sel, yang pada gilirannya berubah menjadi sel kanker. (Budiana ING, 2019)

Teori ini konsisten dengan data epidemiologis di mana jumlah siklus ovulasi berhubungan dengan risiko kanker ovarium. Kelemahan teori ini adalah tidak dapat menjelaskan patogenesis berbagai jenis histologis kanker ovarium dan perbedaan prognosis. Secara histologis, epitel permukaan ovarium (mesotelium) tidak memiliki kesamaan dengan sel serosa, endometrioid, musinosa, sel jernih atau sel transisional. Selain itu, teori ini juga bertentangan dengan fakta bahwa pada pasien dengan sindrom ovarium polikistik yang mengalami penurunan siklus ovulasi, risiko terkena kanker ovarium justru lebih tinggi. (Budiana ING, 2019)

2.3.4.1 Teori Tuba Falopi

Sebelumnya, sebagian besar peneliti percaya bahwa kanker ovarium berasal dari ovarium itu sendiri. Oleh karena itu, hanya sedikit yang mencoba mencari lesi prekursor kanker ovarium di tempat lain. Dilaporkan bahwa displasia epitel ditemukan pada insiden tinggi di tuba falopi (50%) pada wanita dengan mutasi gen BRCA1/2 yang menjalani salpingo-ooforektomi profilaksis. Displasia epitel ini menyerupai karsinoma serosa ovarium tingkat tinggi, yang mereka sebut karsinoma intraepitel tuba (TIC).

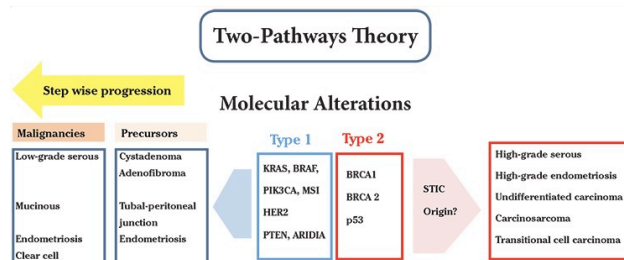
Studi lain juga menemukan karakteristik histologi serupa antara kanker ovarium dan kanker peritoneum serosa tingkat tinggi, terlepas dari status BRCA. Studi yang memeriksa ovarium kontralateral dari pasien dengan kanker ovarium menunjukkan histologi normal atau perubahan morfologis yang tidak menyerupai karakteristik neoplasma serosa tingkat tinggi. Berdasarkan studi ini, dapat disimpulkan bahwa tuba falopi kemungkinan menjadi lokasi lesi prekursor kanker ovarium, yang kemudian menyebar ke ovarium yang berdekatan. (Budiana ING, 2019)

Mutasi gen TP53 juga ditemukan pada TIC. Pada tuba falopi normal, pemeriksaan imunohistokimia menunjukkan bahwa ekspresi TP53 pada sel sekresi identik dengan mutasi TP53 pada kanker ovarium serosa. Namun, tidak semua mutasi TP53 menjadi kanker. Ekspresi TP53 dianggap sebagai respons yang menunjukkan kerusakan DNA pada sel epitel tuba akibat paparan sitokin dan oksidan. Sekitar 50% mutasi TP53 akhirnya menjadi kanker. (Budiana ING, 2019)

Hampir semua TIC (70-90%) ditemukan di daerah fimbria, yaitu bagian distal dari tuba falopi. Meskipun awalnya kontroversial, teori ini mulai diterima oleh para ahli. Fimbria yang terletak sangat dekat dengan ovarium terpapar oleh stres lingkungan yang sama dengan ovarium. Selain itu, fimbria juga kaya akan pembuluh darah yang memfasilitasi metastasis ke ovarium melalui aliran darah. (Budiana ING, 2019)

2.3.4.2 Teori Dua Jalur (*Two-Pathways Theory*)

Teori ini awalnya diajukan oleh Kurman dan Shih pada tahun 2004, yang mencoba mengintegrasikan temuan histologis, klinis, dan genetik kanker ovarium. Mereka membagi kanker ovarium menjadi 2 jenis, yaitu tipe I dan tipe II. Kanker ovarium tipe I terdiri dari jenis histologi serosa tingkat rendah, musinosa, endometrioid, sel jernih, dan transisional. Sementara itu, kanker ovarium tipe II terdiri dari jenis histologi serosa tingkat tinggi, tidak terdiferensiasi, dan karsinosarkoma. (Budiana ING, 2019)



Gambar 4. Two-Pathways Theory

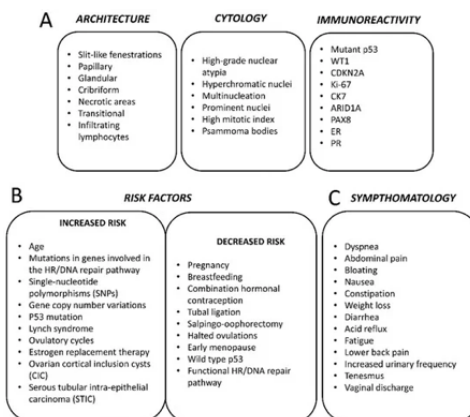
- Tipe I : Lesi prekursor diduga berasal dari ovarium pada kanker ovarium. Dalam hal ini, kanker ovarium tumbuh perlahan, cenderung jinak, biasanya hanya mempengaruhi ovarium pada saat diagnosis, dan secara genetik stabil. Tumor ovarium mengalami serangkaian perubahan morfologis secara terus-menerus dan menjadi kanker ovarium setelah melewati fase menengah (borderline). Patogenesis kanker ovarium tipe I melalui jalur tradisional: kista inklusi epitel permukaan ovarium yang menerima rangsangan proliferasi dari lingkungan, yang akhirnya mengubahnya menjadi sel kanker.

Perubahan genetik yang paling umum pada kanker ovarium tipe I adalah mutasi KRAS dan BRAF, yang keduanya dapat mengaktifkan jalur onkogenik MAPK. (Budiana ING, 2019)

- Tipe II : Lesi prekursor kanker ovarium diduga berasal dari luar ovarium, salah satunya dari tuba falopi. Kanker ovarium tipe II cenderung tumbuh lebih agresif, secara genetik tidak stabil, dan biasanya didiagnosis pada tahap yang lebih lanjut. Mayoritas kanker ovarium tipe II menunjukkan mutasi gen TP53 (50-80%), juga overekspresi gen HER2/neu (10-20%) dan AKT (12-18%). Hampir setengah dari semua kanker ovarium tipe II terkait dengan mutasi gen BRCA1/2. Prekursor sel kanker tipe II mungkin berasal dari tuba falopi, di mana kombinasi mutasi TP53 dan faktor stres lingkungan seperti sitokin inflamasi dan spesies oksigen reaktif menyebabkan sel epitel sekretori di tuba falopi mengalami perubahan neoplastik. Peneliti menunjukkan bahwa mutasi TP53 terkait dengan paritas yang lebih rendah, sehingga ovulasi masih dianggap sebagai faktor risiko mutasi gen TP53. Secara umum, teori ini dianggap lebih mampu menjelaskan patogenesis kanker ovarium dibandingkan teori lainnya. Namun, masih kurang pemahaman tentang perkembangan kanker yang berasal dari non-ovarium. (Budiana ING, 2019)

2.3.5 Tanda dan Gejala Kanker Ovarium

Ovarian Cancer Awareness menyebut kanker ovarium sebagai “silent killer” karena gejala awal tidak dikenali. Telah terbukti bahwa pasien dengan kanker ovarium mungkin memiliki gejala setidaknnya selama beberapa bulan sebelum diagnosis. Gejala tersebut akan muncul lebih sering, parah, dan terus-menerus daripada wanita tanpa penyakit. (Harsono Ali Budi, 2020)



Gambar 5. Histopathological features (A), risk factors (B) and symptoms (C) of high-serous ovarian cancer.

2.3.6 Kriteria Diagnosis

2.3.6.1 USG

Untuk mendiagnosis kanker ovarium biasanya melalui USG rutin selama kontrol kehamilan. Adanya asites, peritoneal seeding, atau omental cake menunjukkan stadium lanjut. Kebanyakan berupa tumor nonepitelial (sel germinal dan sex chord) diikuti oleh tumor borderline dan kanker epitelial. Sepuluh persen keganasan ovarium juga bermetastasis ke organ lain, terutama ke saluran cerna atau payudara. Dan tumor biasanya merupakan tumor padat dan bilateral. (Avriyani Renny, 2017)

2.3.6.2 Laparoscopi

Untuk membantu dalam diagnosis, biasanya dilakukan operasi laparoscopi untuk mendapatkan kasus tumor untuk biopsi dan membantu dalam penentuan stadium penyakit. Sistem penentuan stadium FIGO (2014) didasarkan pada tingkat penyebaran penyakit pada saat diagnosis. Studi lanjutan juga telah memberikan gambaran yang lebih jelas tentang sifat dan fungsi yang tepat dari mutasi P53 yang hadir pada pasien dengan HGSOV. Salah satu studi, menggunakan data dari database P53 Badan Internasional untuk Penelitian Kanker (IARC), melaporkan bahwa 70,4% dari mutasi TP53 sebenarnya adalah mutasi missense, yang mengodekan untuk protein dengan substitusi asam amino. Mutasi missense dapat menghasilkan tiga fenotipe yang berbeda tergantung pada efeknya pada fungsi protein P53: ada potensi untuk either a loss of function, dominant negative, atau a gain of function mutation. (Michael-Antony, 2019)

2.3.7 Stadium Kanker Ovarium

Berdasarkan data dari Ovarian Cancer Research Alliance, system penentuan stadium kanker ovarium mengacu pada stadium patologisnya (stadium pembedahan), yang ditentukan oleh sampel jaringan yang diangkat melalui pembedahan dan dibiopsi. Jika pembedahan tidak memungkinkan, stadium klinis ditetapkan berdasarkan pencitraan dan pemeriksaan fisik. Secara umum, penentuan stadium dapat dibagi menjadi stadium awal dan stadium lanjut yang terdiri dari empat tahapan (I, II, III, IV). Empat tahapan ini masing-masing memiliki pembagian subkelas sesuai dengan tingkat keparahan dari kanker ovarium yang diderita.

Stadium awal merupakan kondisi saat kanker lebih terlokalisasi dan belum ada penyebaran ke luar dari rahim, yang terdiri dari stadium I-IIA. Sedangkan, pada stadium lanjut didapatkan kondisi kanker yang telah mengalami penyebaran ke luar dari rahim. Berdasarkan dari derajat keparahan dan luas penyebarannya, stadium lanjut terdiri dari stadium IIB-IVB.

Berdasarkan keparahan dan penyebaran yang diakibatkan oleh kanker tersebut, maka akan dibagi menjadi beberapa kelas dan subkelas sebagai berikut:

a. Stadium Awal:

- Stadium 1A: Kanker berada di satu ovarium atau tuba falopi dan terbatas di dalamnya.
- Stadium 1B: Kanker terdapat di kedua ovarium atau kedua tuba falopi tetapi tidak ditemukan di permukaan luar.
- Stadium 1C: Kanker berada di satu atau kedua ovarium atau tuba falopi, dan lapisan tumor terganggu selama operasi (1C1); atau kanker ditemukan pada permukaan luar ovarium atau tuba falopi (1C2); atau kanker ditemukan dalam cairan (kondisi yang disebut asites) atau cairan yang keluar dari perut atau panggul (1C3).
- Stadium 2A: Kanker telah menyebar ke, atau ke dalam, rahim.

b. Stadium Lanjut:

- Stadium 2B: Kanker ditemukan di tempat lain di panggul tetapi tidak melampaui panggul.
- Stadium 3A1: Kanker melibatkan ovarium, tuba falopi, atau kanker peritoneum primer yang melibatkan kelenjar getah bening panggul atau para-aorta tanpa menyebar ke tempat lain di perut atau panggul.
- Stadium 3A2: Kanker terdapat di salah satu atau kedua ovarium atau tuba falopi, atau merupakan kanker peritoneum primer, dengan bukti adanya implan mikroskopis di luar daerah panggul. Kanker juga dapat menyebar ke kelenjar getah bening panggul atau para-aorta.
- Stadium 3B: Kanker berada di salah satu atau kedua ovarium atau tuba falopi, atau merupakan kanker peritoneum primer, dan telah menyebar ke organ di luar daerah panggul, tetapi endapan kanker tidak lebih besar dari 2 cm. Kanker juga dapat menyebar ke kelenjar getah bening panggul atau para-aorta.
- Stadium 3C: Kanker berada di salah satu atau kedua ovarium atau tuba falopi, atau merupakan kanker peritoneum primer, dan telah menyebar secara kasat mata ke organ-organ di luar daerah panggul dengan endapan yang lebih besar dari 2 cm. Kanker juga dapat menyebar ke kelenjar getah bening panggul atau para-aorta, atau ke permukaan hati atau limpa.

- Stadium 4A: Sel kanker hadir dalam cairan di sekitar paru-paru (kondisi ini disebut efusi pleura ganas) tetapi belum menyebar ke area lain seperti limpa, hati, atau kelenjar getah bening yang tidak berada di perut.
- Stadium 4B: Kanker terlihat di dalam limpa atau hati, di kelenjar getah bening di luar perut atau panggul, dan/atau di tempat lain di luar rongga perut.