

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker ovarium masih menjadi kanker yang paling mematikan di antara semua keganasan ginekologis (Ray & Cleary, 2017). Kanker ovarium merupakan kelompok tumor yang heterogen dimana asal sel ganas dapat berasal dari sel epitelial, sel germinal, atau sel stromal/sex cord. Di antara ketiga asal sel kanker tersebut, sekitar 90% kanker ovarium merupakan kanker asal epitel permukaan ovarium (Kumar, Abbas and Aster, 2021, IARC, 2021).

Berdasarkan data *The American Cancer Society*, jumlah kasus baru kanker ovarium pada tahun 2022 di Amerika Serikat berada pada kisaran 19.880 kasus dengan estimasi kasus kematian sekitar 12.810 kasus. Data ini menempatkan kanker ovarium sebagai penyebab ke-5 kematian terbanyak akibat keganasan pada wanita (*The American Cancer Society Medical and Editorial Content Team, 2022*).

Sementara itu, data epidemiologi kanker ovarium di Indonesia yang bersumber dari Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI tahun 2019, merilis insidensi kanker ovarium tahun 2018 yang mana menduduki peringkat ke-3 (3,8% dari total kasus keganasan ginekologi) dan peringkat ke-8 dalam hal proporsi kasus keganasan lintas gender (Budijanto, Pangribowo and et al, 2019). Hal ini menarik karena insiden kasus kanker ovarium masih terbilang tinggi bahkan setelah digabungkan dengan populasi laki-laki yang notabene tidak memiliki ovarium (Budijanto, Pangribowo and et al, 2019). Data kasus kanker ovarium di Indonesia tahun 2018 merilis angka kematian akibat kanker ovarium cukup tinggi yakni 3,8% dari total insidens 3,8% pada tahun 2018 (*IARC, 2021, The Union for International Cancer Control team, 2018*).

Kasus kematian yang nampak masih tinggi pada kanker ovarium diakibatkan oleh beberapa faktor, antara lain: pertama, kecenderungan kanker ovarium untuk menyebar jauh dari asalnya sehingga kadang tidak diketahui primer kanker ternyata berasal dari ovarium/tuba fallopi, hal ini menyebabkan jumlah kematian kanker ovarium seperti fenomena gunung es; kedua, sebagian besar wanita dengan kanker ovarium terdiagnosis pada saat stadium kanker sudah tinggi; ketiga, upaya deteksi dini kanker ovarium masih kalah dengan kanker ginekologi lain seperti kanker serviks; keempat, upaya preventif seperti *screening* mutasi BRCA masih tergolong mahal dan terselenggara hanya di beberapa sentra di Indonesia (Kumar, Abbas and Aster, 2021).

Saat ini diagnosis baku kanker ovarium bergantung pada pemeriksaan histopatologi jaringan. Berdasarkan gambaran diferensiasi epitel neoplasmanya, WHO menetapkan 8 kelompok neoplasma epitelial ovarium, antara lain: tipe serosum, tipe musinosum, tipe endometrioid, tipe *clear cell*, tipe transisional/ *brenner tumor*, *karsinosarkoma*, *mixed epithelial tumor*, dan *undifferentiated carcinoma* (Kumar, Abbas and Aster, 2021, WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020). Neoplasma ovarium tipe serosum merupakan jenis kanker ovarium yang terbanyak. Kanker ovarium tipe serosum selanjutnya terbagi lagi menjadi kanker ovarium tipe *low-grade* dan kanker ovarium tipe *high-grade* berdasarkan karakteristik histopatologinya. Pembagian ini juga merefleksikan perbedaan dari sisi proses karsinogenesis, pola mutasi, dan prognosis di antara kedua tipe kanker ovarium serosum. Dengan demikian karsinoma serosum *high-grade* bukan suatu perkembangan dari karsinoma *low-grade*, melainkan masing-masing berkembang sendiri-sendiri (Kumar, Abbas and Aster, 2021, WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020, Koshiyama et al., 2014).

Faktor resiko keganasan ovarium sebelumnya cenderung menitikberatkan pada riwayat keluarga, resiko genetik dan resiko reproduktif seperti nullipara, menarke usia dini, menopause terlambat atau penggunaan terapi hormonal (Hoffman et al., 2016). Namun, dalam dekade terakhir insiden kanker ovarium yang masih tinggi kembali mendapat perhatian dan akhirnya dikaitkan dengan obesitas, suatu kelainan metabolik yang sedang menjadi tren pada populasi dunia saat ini.

Obesitas merupakan kondisi penumpukan massa lemak tubuh yang berlebihan akibat adanya ketidakseimbangan antara asupan energi (*energy intake*) dan pemakaian energi (*energy expenditure*) yang berlangsung lama (Ross et al., 2014). Saat ini obesitas telah menjadi masalah kesehatan dunia dan telah dikaitkan dengan banyak penyakit kronik tidak menular seperti penyakit kardiovaskular, kanker, bahkan penyakit muskuloskeletal (Ross et al., 2014).

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan akan terjadi peningkatan resiko menderita penyakit tidak menular (*Non-Communicable Diseases/ NCDs*) seiring dengan peningkatan Indeks Massa Tubuh (IMT). Di Amerika Serikat, obesitas telah menjadi kontributor utama kematian akibat penyakit-penyakit tidak menular ini yang sebenarnya dapat dicegah (Ross et al., 2014).

Diketahui salah satu penyakit tidak menular yang dihubungkan dengan obesitas dan berat badan berlebih adalah kanker. Terdapat banyak studi yang mengaitkan parameter indeks massa tubuh dengan peningkatan resiko kanker (Olsen et al., 2013, Dixon et al., 2016, Zhang et al., 2014). WHO akhirnya menetapkan tiga belas jenis kanker yang memiliki korelasi dengan status obesitas dan berat badan berlebih. Ketiga belas jenis kanker tersebut antara lain meningioma, keganasan pada tiroid, adenokarsinoma esofagus, keganasan pada payudara, *multiple myeloma*, keganasan pada hepar, keganasan pada kandung empedu,

keganasan pada gaster superior/ cardia gaster, keganasan pada ginjal, keganasan pada pancreas, adenocarcinoma kolorektal, keganasan pada endometrium dan ovarium. Penderita jenis keganasan yang disebutkan di atas juga akan memiliki tingkat mortalitas yang lebih tinggi bila mengalami obesitas (WHO, 2021b).

Studi kasus kontrol yang dilakukan oleh Olsen dkk (2013) menemukan bahwa peningkatan indeks massa tubuh memiliki korelasi dengan peningkatan insiden kanker ovarium musinosum dan tumor ovarium borderline serosum. Sementara itu studi oleh Dixon dkk (2016) dengan memasukkan parameter skor resiko genetik/ *Genetic Risk Score* (GRC) menemukan bahwa indeks massa tubuh yang tinggi lebih cenderung dikaitkan dengan peningkatan insiden kanker ovarium *non-HGSC* (*High-grade serous carcinoma*) dibanding kanker ovarium serosum *high-grade*.

Walaupun studi-studi di atas memperlihatkan kecenderungan peningkatan resiko kanker ovarium pada populasi sampel dengan indeks massa tubuh tinggi, hasil-hasil studi ini nampaknya masih beragam. Oleh karena itu terdapat kebutuhan akan variable yang lebih spesifik pada populasi obesitas yang mampu menunjukkan korelasi yang lebih bermakna dibandingkan parameter klinis semata.

Terdapat upaya-upaya dalam mencari korelasi antara jalur patofisiologi penderita obesitas dengan kanker ovarium (Craig et al.,2016). Diketahui pada obesitas, jaringan adiposa memengaruhi lingkungan mikro sel kanker dengan jalan menyediakan asam lemak sebagai sumber energi sel kanker, mengaktifasi sitokin-sitokin pro-inflamasi dan enzim protease, serta ketidakseimbangan produksi adipokin leptin dan adiponectin (Craig et al.,2016; Tumminia et al., 2019). Interleukin-6, TNF-A, dan adipokin leptin merupakan kelompok sitokin yang diproduksi sendiri oleh adiposit, yang mana kadarnya akan meningkat seiring peningkatan massa lemak tubuh.

Leptin merupakan suatu produk hormon asal jaringan adiposa yang tersusun atas 167 asam amino (16kDa) (Mantzoros et al.,2011, Craig et al.,2016, Jiménez-Cortegana et al., 2021). Studi terbaru oleh Ray dkk (2017) menemukan protein leptin memiliki perilaku yang berbeda pada populasi obesitas dibandingkan dengan mereka dengan berat badan ideal. Secara fisiologis, leptin berperan dalam meregulasi homeostasis energi dan berat badan dengan bekerja pada reseptornya di nucleus arcuata (ARC) di hipotalamus melalui mekanisme umpan balik negatif, disebut juga jalur anoreksigenik sentral (Sherwood, 2015, Ross et al.,2014, Mantzoros et al.,2011, Ray & Cleary, 2017). Pada ovarium, leptin berperan dalam pertumbuhan folikular dan induksi ovulasi melalui suatu proses persinyalan intraseluler dengan mengintervensi aksis hipotalamus-pituitari-gonadal secara tidak langsung (Mantzoros et al., 2011, Catteau et al., 2015).

Sementara pada individu dengan obesitas, leptin cenderung berperilaku sebagai adipokin proinflamasi dan bahkan bersifat karsinogenik yang memicu invasi dan migrasi sel

tumor/metastasis. Kombinasi peningkatan konsentrasi leptin beserta ekspresi reseptornya (Ob-R) pada tumor tertentu adalah petanda prognosis yang buruk (Ray & Cleary, 2017).

Beberapa studi mulai mengorelasikan leptin dengan tipe kanker tertentu, seperti kanker payudara, kanker prostat (Ray & Cleary, 2017), kanker endometrium, dan kanker ovarium (Ray et al., 2018).

Peran protein leptin dalam keganasan sedang menjadi perdebatan akibat peran ganda yang dimainkan oleh protein leptin itu sendiri. Overekspresi leptin dan reseptornya (Ob-R atau LepR) pada jaringan karsinoma ovarium mengindikasikan terjadinya proses keganasan yang berat (Ray et al., 2018). Sementara itu penelitian Jiménez-Cortegana et al. (2021) justru menemukan efek positif leptin pada kanker ovarium melalui beberapa mekanisme, salah satunya leptin menghambat perkembangan Treg (sel T regulator) yang bersifat immunosupresif. Dengan demikian ekspresi Leptin yang tinggi berkorelasi terhadap tingkat keberhasilan imunoterapi. Penelitian terkait karakteristik protein leptin dan peran apa yang dimainkannya dalam tumorigenesis karsinoma ovarium tipe serosum ini belum pernah dilakukan pada sampel Indonesia. Di samping itu hasil-hasil penelitian terkait leptin pada kanker ovarium masih terbatas dan terdapat perbedaan signifikan. Pengetahuan berbasis bukti perlu dilakukan dalam menentukan tipe morfologi karsinoma ovarium tipe serosum mana yang memiliki hubungan dengan overekspresi leptin dan obesitas. Hasil ini bermanfaat dalam menentukan faktor prediktif, prognosis dan peluang imunoterapi.

Perbedaan hasil ekspresi Leptin yang muncul pada penelitian sebelumnya, kemungkinan dapat disebabkan oleh jenis kanker ovarium yang pada dasarnya heterogen. Hal ini dapat pula menjadi faktor perancu. Oleh sebab itu, penelitian ini memilih sampel dengan morfologi yang lebih terfokus dan homogen, karsinoma ovarium tipe serosum, sebagai permulaan dalam melakukan penilaian karakteristik dan pola ekspresi Leptin pada karsinoma epitelial ovarium. Upaya ini diharapkan akan mengurangi bias penelitian yang dihasilkan oleh penelitian-penelitian sebelumnya. Disamping itu penelitian ini bermanfaat dalam menilai kecenderungan sampel Indonesia dalam menempatkan positività leptin sebagai petanda prognostik buruk atau prognostik baik dalam kasus kanker ovarium tipe serosum.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut:

Bagaimana profil ekspresi leptin pada karsinoma ovarium tipe serosum?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum:

Menentukan ekspresi protein leptin pada karsinoma ovarium tipe serosum.

1.3.2. Tujuan khusus:

1. Mengidentifikasi data klinikopatologik meliputi onset usia saat terdiagnosis, indeks massa tubuh, jenis histomorfologi, status invasi limfovaskular, dan status metastasis pada kelompok karsinoma ovarium tipe serosum.
2. Menganalisis dan menilai perbedaan ekspresi leptin pada kelompok karsinoma ovarium tipe serosum.
3. Meninjau hubungan antara indeks massa tubuh penderita dengan ekspresi protein Leptin pada karsinoma ovarium tipe serosum,
4. Menilai hubungan antara ekspresi protein Leptin pada karsinoma ovarium tipe serosum dengan status invasi limfovaskular, dan
5. Menilai hubungan antara ekspresi protein Leptin pada karsinoma ovarium tipe serosum dengan kejadian metastasis.

1.4. Hipotesis

- Terdapat perbedaan skor ekspresi leptin diantara kelompok *high-grade serous carcinoma* dan *low-grade serous carcinoma*.
- Terdapat hubungan antara peningkatan indeks massa tubuh dengan peningkatan ekspresi protein Leptin pada populasi karsinoma ovarium tipe serosum
- Terdapat hubungan antara peningkatan ekspresi protein leptin dengan peningkatan kejadian invasi limfovaskular pada kelompok karsinoma ovarium tipe serosum, dan
- Terdapat hubungan antara peningkatan ekspresi protein leptin dengan peningkatan kejadian metastasis pada kelompok karsinoma ovarium tipe serosum.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat di Bidang Akademik

- a) Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan ilmiah tentang ekspresi leptin pada karsinoma ovarium tipe seroum.
- b) Penelitian ini diharapkan dapat menjadi stimulator penelitian terkait ekspresi leptin pada karsinoma ovarium pada populasi Indonesia.

1.5.2. Manfaat di Bidang Profesi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi ahli patologi untuk menegakkan diagnosis tidak hanya dari gambaran histopatologi namun juga berdasarkan imunohistokimia.

1.5.3. Manfaat di Bidang Klinis

- a) Identifikasi leptin pada populasi sampel dapat menjadi penanda penting, tidak hanya untuk membantu diagnosis tapi juga untuk pengembangan terapi target yang membantu dalam pengambilan keputusan klinis.
- b) Mengetahui status ekspresi leptin di antara karsinoma ovarium tipe serosum dapat memberikan nilai prediktif dan prognosis terhadap respon imunoterapi.
- c) Dengan mengetahui pola ekspresi leptin pada karsinoma ovarium tipe serosum dikorelasikan dengan data klinikopatologik, dapat mulai lebih mengarahkan konsep upaya pencegahan kasus keganasan ovarium dengan cara modifikasi faktor risiko pada populasi Indonesia.

BAB II

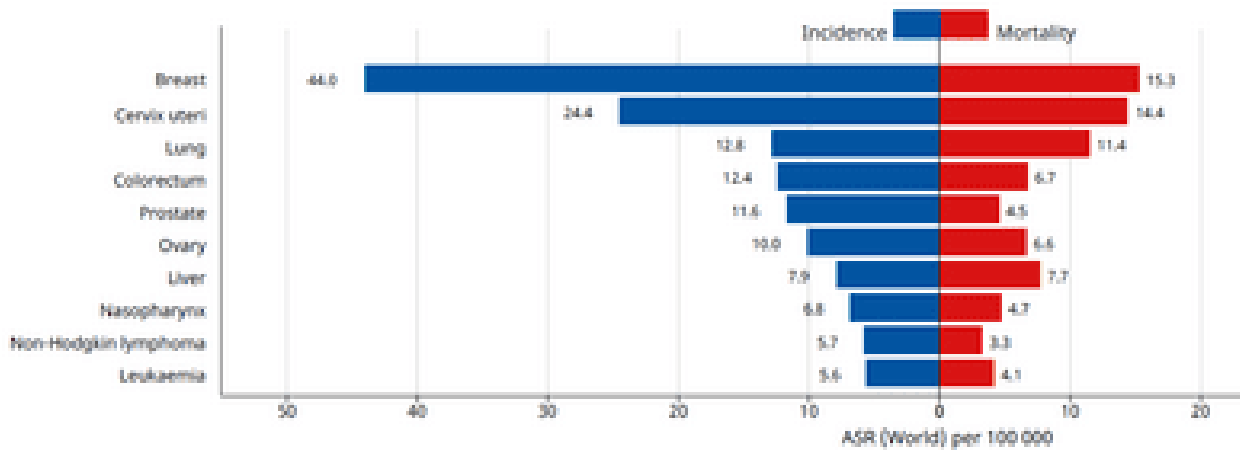
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker Ovarium

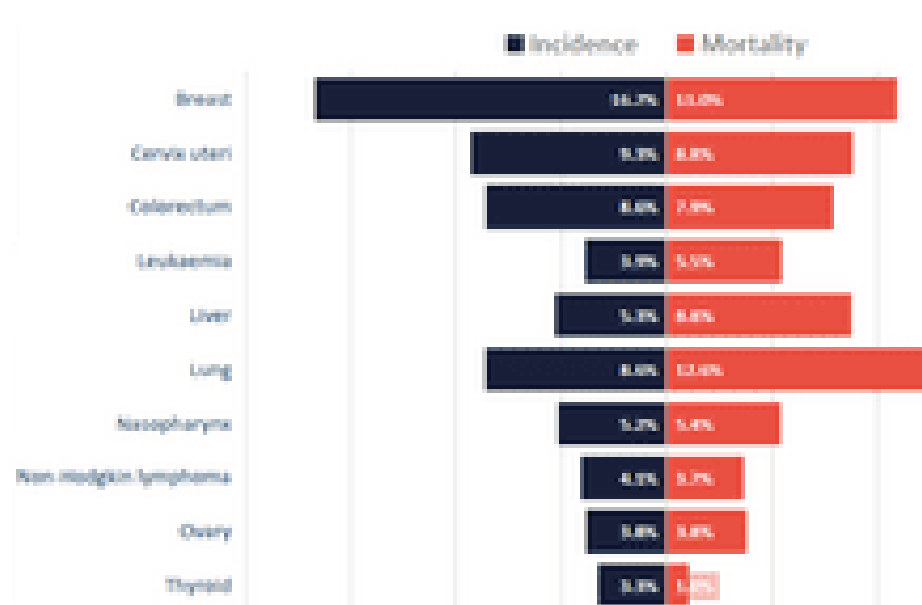
2.1.1. Epidemiologi Karsinoma Ovarium

Tumor ganas ovarium merupakan keganasan ginekologi yang mematikan di seluruh dunia. Keganasan ovarium asal epitel permukaan adalah jenis yang paling sering (Kumar, Abbas and Aster, 2021, The International Agency for Research on Cancer (IARC), 2021). Berdasarkan data *the American Cancer Society*, jumlah kasus baru kanker ovarium pada tahun 2022 di Amerika Serikat berada pada kisaran 19.880 kasus dengan estimasi kasus kematian sekitar 12.810 kasus. Survei ini menempatkan kanker ovarium sebagai penyebab ke-5 kematian akibat keganasan pada wanita terbanyak dalam 5 tahun terakhir, setelah kanker paru, payudara, kolorektal, dan pancreas secara berurutan (*The American Cancer Society medical and editorial content team*, 2022).

Sementara itu, data epidemiologi kanker ovarium di Indonesia bersumber dari Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI tahun 2019, merilis data insidensi kanker ovarium tahun 2018 menduduki peringkat 3 (3,8% dari total kasus keganasan ginekologi) (Budijanto, Pangribowo and et al, 2019) dan peringkat ke-8 dalam hal proporsi kasus keganasan lintas gender. Hal ini menarik karena insiden kasus kanker pada ovarium masih terbilang tinggi bahkan setelah digabungkan dengan populasi laki-laki yang tidak memiliki ovarium (Kierszenbaum et al., 2016). Bila kita bandingkan data kasus kanker ovarium di Indonesia tahun 2018 dan 2020, didapatkan nilai mortality rate kanker ovarium 3,8% dari total insidens 3,8% pada tahun 2018, dan nilai mortality rate 6,6% dari total insidens 10%. Data ini menyimpulkan telah terjadi peningkatan insidensi kanker ovarium selama kurun waktu 3 tahun. Tingkat mortalitas seolah mengalami peningkatan, namun bila dibandingkan dengan insidensinya, maka mortality rate kanker ovarium mengalami penurunan cukup signifikan (IARC, 2021, *The Union for International Cancer Control team*, 2018).



Gambar 2.1. Grafik insidensi dan mortalitas kasus kanker terbanyak di Indonesia Tahun 2020 (IARC, 2021)



Gambar 2.2. Grafik insidensi dan mortalitas kasus kanker terbanyak di Indonesia Tahun 2018 (The Union for International Cancer Control team, 2018)

2.1.2. Faktor Risiko Karsinoma Ovarium

Sejumlah faktor dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker ovarium, antara lain: (Hoffman et al., 2016)

- a. Nullipara. Wanita yang tidak pernah hamil diasosiasikan dengan jumlah ovulasi repetitive yang lebih banyak, yang kemudian dikaitkan dengan jumlah stimulasi/jejas pada epitel permukaan ovarium (OSE) yang lebih banyak selama hidupnya. Wanita nullipara yang mempunyai riwayat infertilitas bahkan memiliki risiko kanker ovarium yang lebih tinggi lagi (Hoffman et al., 2016). Sederhananya dapat dikatakan setiap kelahiran dapat menurunkan risiko kanker ovarium.
- b. Tidak pernah menyusui. Menyusui memiliki efek protektif melalui efek memperpanjang periode amenore. Kehamilan dan menyusui dapat menginterupsi siklus ovulasi sementara (Hoffman et al., 2016).
- c. Usia menarke terlalu dini.
- d. Usia menopause terlalu lama.
- e. Ras kulit putih, utamanya ras Yahudi Eropa, Islandia dan Hungaria. Secara umum ras kulit putih memiliki insiden kanker ovarium tertinggi, begitupula dengan kanker payudara. Bila dibandingkan dengan wanita ras kulit hitam dan hispanik, risiko wanita dengan ras kulit putih lebih tinggi 30-40% (Hoffman et al., 2016).
- f. Usia. Insiden kanker ovarium meningkat hingga usia 70-an tahun dan selanjutnya sedikit menurun pada usia 80-an tahun.
- g. Penduduk wanita Amerika Utara dan Eropa Utara, serta negara-negara industri lainnya memiliki risiko kanker ovarium yang lebih tinggi. Negara-negara berkembang dan Jepang memiliki insiden yang relatif rendah. Faktor pola makanan seperti konsumsi rendah lemak, tinggi serat, karoten dan vitamin kemungkinan berperan dan nampaknya memberi efek protektif.
- h. Riwayat keluarga. Terdapat dua sindroma kanker ovarium familial tipe autosomal dominan yang paling sering ditemui, yaitu HBOCS (*Hereditary Breat and Ovarian Cancer Syndrome*) dan sindrom Lynch (Facg et al., 2017a). Riwayat keluarga yang menderita kanker ovarium dan/atau kanker payudara utamanya kerabat generasi pertama, dalam hal ini ibu, saudara perempuan dapat meningkatkan risiko kanker ovarium sebanyak tiga kali lipat. Wanita dengan riwayat keganasan payudara dan ovarium dalam keluarga yang kuat perlu menjalani screening genetic, di mana 90% dari total kanker ovarium familial/herediter adalah hasil dari mutase gen BRCA1 atau BRCA2. Lihat tabel 2.

- i. Riwayat penyakit terdahulu/sekarang. Pasien yang menderita *Lynch Syndrome/ Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer/HNPCC* memiliki kemungkinan 10-20% menderita kanker ovarium, 40-60% menderita kanker endometrium.
- j. Pemakaian terapi hormone postmenopause.
- k. Riwayat *Pelvic Inflammatory Disease*.

Tabel 1. Indikasi Wanita Sebaiknya Menjalani Pemeriksaan Genetik Terkait Kanker Ovarium (Hoffman et al., 2016).

Wanita dan/atau riwayat keluarga memiliki kriteria berikut:
Kanker epithelial ovarium pada usia berapapun
Kanker payudara yang terdiagnosis pada usia dibawah 45 tahun
Kanker payudara dengan dua primer yang berbeda , yang mana primer pertama terdiagnosis pada usia dibawah 50 tahun
Kanker payudara dengan tipe TNBC yang terdiagnosis pada usia dibawah 60 tahun
Kanker payudara pada usia berapapun, dengan 2 atau lebih keluarga menderita kanker payudara, satu keluarga dekat menderita kanker ovarium epithelial, atau 2 keluarga dekat dengan kanker pancreas atau kanker prostat agresif
Kanker payudara, di mana anggota keluarga laki-laki ada yang menderita kanker payudara di usia berapapun
Kanker payudara dengan keturunan ras Yahudi Ashkenazi
Seseorang dari keluarga yang diketahui membawa mutase BRCA1 atau BRCA2
NB. Kanker payudara tipe TNBC dikaitkan dengan mutase BRCA1 (Kumar, Abbas and Aster, 2021)

2.1.3. Klasifikasi Karsinoma Ovarium

Ovarium tersusun atas empat komponen jaringan, yaitu sel epitel, sel germinal, *sex-cord* dan stroma ovarium (Facg et al., 2017a). Telah diketahui bahwa tumor-tumor ovarium dapat berasal dari salah satu dari ke-empat kelompok jaringan tersebut. (Kumar, Abbas and Aster, 2021, WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020, Facg et al., 2017a). Tumor epitel ovarium yang berasal dari epitel permukaan ovarium (*Ovarian Surface Epithelium/ OSE*) dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jaringan. Diferensiasi endoservikal akan menghasilkan gambaran histopatologi tumor musinosum, diferensiasi tubal menghasilkan tumor serosum, diferensiasi endometrial menghasilkan tumor endometrioid dan *clear cell*,

serta diferensiasi transisional menghasilkan tumor Brenner (Facg et al., 2017a, Kumar, Abbas and Aster, 2021).

Berdasarkan pola histopatologinya pula tumor epitel ovarium diklasifikasikan lebih lanjut menjadi tumor jinak (*benign*), tumor borderline, dan tumor ganas (*malignant*). Tumor jinak sendiri digolongkan lagi berdasarkan struktur jaringannya, Jaringan tumor dengan konsistensi kistik disebut kistadenoma, gabungan kistik dan solid disebut kistadenofibroma, dan dominan solid dengan stroma fibromatosa disebut adenofibroma (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020, Facg et al., 2017a).

Tumor borderline memiliki karakteristik sitologi atypia (ringan hingga moderat) tanpa adanya temuan invasi (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020). Studi menemukan terdapat tumor-tumor ovarium stadium lanjut yang tidak menunjukkan perilaku selayaknya kanker stadium lanjut, dan benar saja, ketika tumor jenis ini diterapi ajuvan seperti kemoterapi malah menimbulkan efek yang lebih buruk. Bila sudah dijumpai tanda-tanda invasi maka tumor dikategorikan dalam tumor malignan (Facg et al., 2017a).

Tabel 2. KLASIFIKASI WHO NEOPLASMA EPITEL OVARIUM (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020)

Serous Tumors	
8441/0	Serous cystadenoma NOS
8461/0	Serosu surface papilloma
9014/0	Serous adenofibroma NOS
9014/0	Serous cystadenofibroma NOS
8442/1	Serous Borderline tumour NOS
8460/2	Serous borderline tumour, micropapillary variant
8460/2	Serous carcinoma, non-invasive, low grade
8460/3	Low-grade serous carcinoma
8461/3	High grade serous carcinoma
Mucinous Tumors	
8470/0	Mucinous cystadenoma NOS
9015/0	Mucinous adenofibroma NOS
8472/1	Mucinous borderline tumor
8480/3	Mucinous adenocarcinoma
Endometrioid Tumors	
8380/0	Endometrioid cystadenoma NOS
8381/0	Endometrioid adenofibroma NOS
8380/1	Endometrioid tumor, borderline
8380/3	Endometrioid adenocarcinoma NOS
8474/3	Seromucinous carcinoma
Clear Cell Tumors	
8443/0	Clear cell cystadenoma
8313/0	Clear cell cystadenofibroma
8313/1	Clear cell borderline tumor

8310/3	Clear cell adenocarcinoma NOS
Seromucinous tumor	
8474/0	Seromucinous cystadenoma
9014/0	Seromucinous adenofibroma
8474/1	Seromucinous borderline tumor
Brenner tumors	
9000/0	Brenner tumor NOS
9000/1	Brenner tumor, borderline malignancy
9000/3	Brenner tumor, malignant
Other Carcinomas	
9111/3	Mesonephric-like adenocarcinoma
8020/3	Carcinoma, undifferentiated, NOS
8020/3	Dedifferentiated carcinoma
8980/3	Carcinosarcoma NOS
8323/3	Mixed cell adenocarcinoma

2.1.4. Neoplasma Ovarium Tipe Serosum

Neoplasma epitel ovarium tipe serosum merupakan tipe neoplasma yang paling banyak dan paling sering bertransformasi ganas dibandingkan neoplasma epitel ovarium lainnya (Kumar, Abbas and Aster, 2021). Insidensi neoplasma epitel ovarium mencakup 30% dari seluruh tipe neoplasma ovarium. Tabel 4 menunjukkan 80 persen kanker ovarium tipe serosum, baik yang *high-grade* maupun *low-grade*, ditemukan sudah dalam stadium lanjut (Facg et al., 2017a).

Seperti yang dipaparkan sebelumnya terminology serosum (*serous*) lebih dikorelasikan dengan jenis neoplasma asal epitel tubal. Etiopatogenesis neoplasma tipe serosum sampai saat ini belum banyak diketahui, walaupun faktor-faktor risiko yang dijelaskan sebelumnya, seperti nullipara dll nampaknya meningkatkan insiden karsinoma ovarium (Kumar, Abbas and Aster, 2021). Faktor genetic yang diketahui adalah adanya *germline mutation* BRCA1 dan BRCA2 yang diturunkan dan dapat meningkatkan risiko kanker payudara sebesar 80-90% dan kanker ovarium sebesar 20-60% ketika menginjak usia 70 tahun (Kumar, Abbas and Aster, 2021).

Tabel 3. Distribusi Stadium Awal (Stadium I/II) Vs Stadium Lanjut (Stadium III/IV) Pada Kanker Epithelial Ovarium (Facg et al., 2017a)

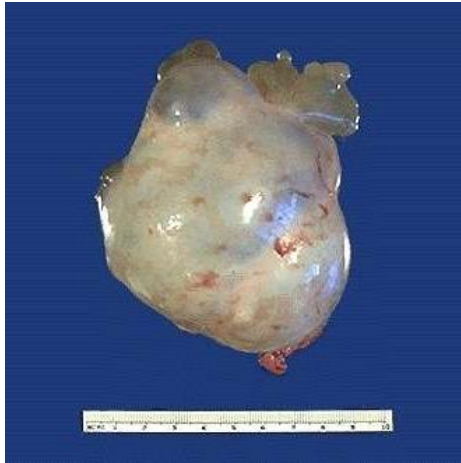
Karsinoma Ovarium	Persentase (%)	Persentase (Stadium III/IV)	Stadium I/II : Stadium III/IV
HGSC	68,1	87,7	20:80
<i>Clear cell</i>	12,2	4,5	82:18
Endometrioid	11,3	2,5	88:12

Mucinosum	3,4	1,2	82:18
LGSC	3,4	5,3	18:82

Karsinoma ovarium tipe serosum dibedakan menjadi dua kelompok besar, yaitu: karsinoma *low-grade* dan karsinoma *high-grade*. Karsinoma *low-grade* berasal dari perkembangan tumor tipe serosum borderline, sedangkan karsinoma *high-grade* berasal dari lesi in situ pada fimbriae tuba fallopi atau dari kista inklusi ovarium. Terlepas dari asalnya, kedua tipe karsinoma serosum ini memiliki profil mutasi yang berbeda pula. Tumor *low-grade* cenderung memiliki mutase onkogen KRAS, BRAF atau ERBB2 dan biasanya memiliki gen TP53 *wild-type*, sebaliknya tumor *high-grade* sering mengalami mutasi gen TP53, jarang mutasi KRAS atau BRAF. Hampir semua karsinoma ovarium pada wanita dengan mutasi BRCA1 atau BRCA2 adalah karsinoma serosum *high-grade* tipe familial dengan mutase TP53 (Kumar, Abbas and Aster, 2021).

Neoplasma epitel tipe serosum *low-grade* terdiri dari tumor *benign*, *borderline* hingga karsinoma serosum *low-grade*. Penampakan neoplasma epitel tipe serosum biasanya nampak massa kistik unilokular yang berisi cairan jernih atau kental, formasi epitel papiler intrakistik ataupun menonjol ke permukaan luar (Kumar, Abbas and Aster, 2021, Facq et al., 2017a).

Neoplasma epitel tipe serosum yang jinak/benign dapat berupa kistadenoma serosum, adenofibroma serosum, dan papilloma ovarium (*WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020*). Tumor ini merupakan sel-sel asal ovarium yang menyerupai epitel tuba fallopi (*WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020*). Penampakan makroskopis kistadenoma dapat bersepta/multiokuler berisi cairan encer, dapat pula memiliki permukaan halus luar dan dalam, tanpa ada area solid. Kistadenofibroma tersusun atas kista-kista yang dikelilingi sejumlah area solid. Adenofibroma umumnya dominan area solid dengan penonjolan kista kecil. Papiloma merupakan massa eksofitik di permukaan (Nucci & Parra-Herran, 2019, *WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020*).



A



B

Sumber: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorserousbenign.html>

Gambar 2.3. Neoplasma epitel ovarium tipe serosum jinak. A. Kistadenoma serosum pada gambar berbentuk kista dengan kavitas tunggal berisi cairan kuning jernih encer; B. Penampang irisan kistadenoma serosum menunjukkan adanya multilokulasi, permukaan dalam mulus, tampak sebuah papilasi di salah satu lokus.



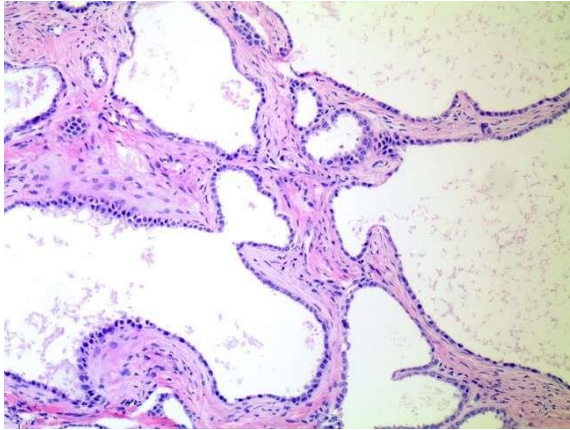
Sumber: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorserousbenign.html>

Gambar 2.4. Makroskopik kistadenofibroma ovarium pada wanita dengan keluhan tumor intraabdomen dan dismenorea perimenopause dengan hasil Ca125 normal. Penampakan makroskopik tumor permukaan mulus, sebagian kistik (sebelah kanan, kecil) dan sebagian solid (sebelah kiri, besar), ukuran terpanjang mencapai 24 cm.

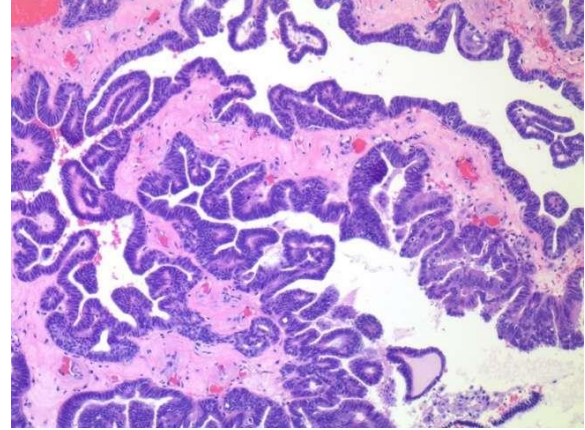
Gambaran histopatologi neoplasma serosum benign dilapisi oleh jenis epitel kuboidal atau kolumnar selapis menyerupai epitel tubal. Gambaran kistadenoma sebagian besar kistik; adenofibroma tersusun atas struktur kelenjar-kelenjar kecil dan kista dalam stroma fibromatosa prominen; kistadenofibroma memiliki struktur kista dan papil-papil yang luas yang terbenam dalam stroma fibromatosa; papilla permukaan berbentuk papil-papil kecil

sederhana. Bila tumor menunjukkan proliferasi epitel yang mirip dengan tumor borderline namun hanya sebatas <10% dari volume total tumor, maka masih disebut kistadenoma serosum dengan proliferasi epitel fokal. (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020, *Serous Cystadenoma / Adenofibroma*, 2021b).

A

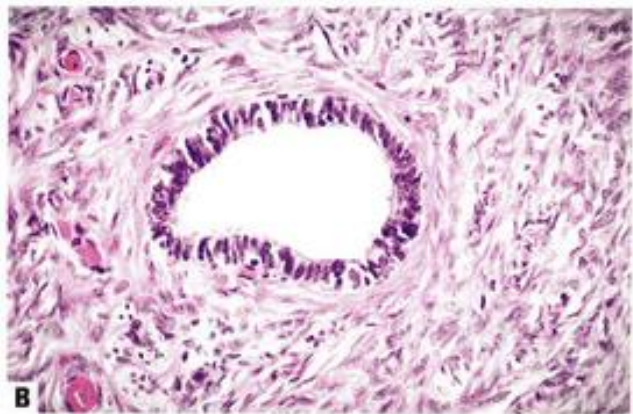
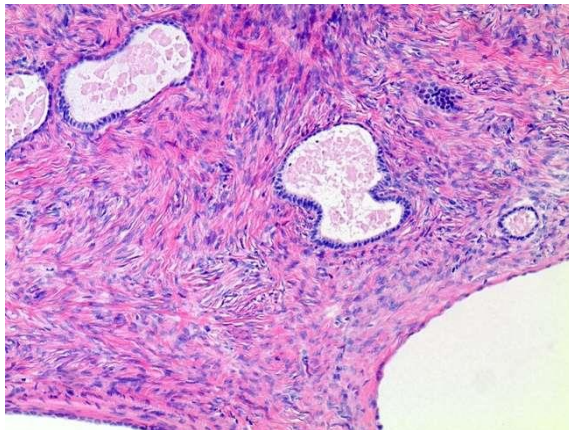


B



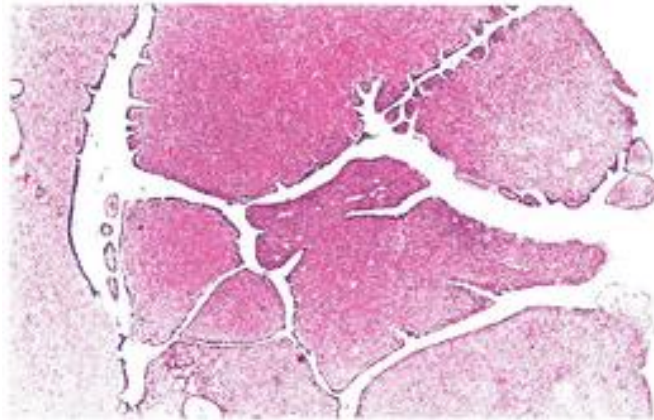
Sumber: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorserousbenign.html>

Gambar 2.5. A. Kistadenoma serosum tersusun atas dinding-dinding kista tanpa struktur papiler, dilapisi epitel selapis kuboid; B. Kistadenoma serosum dengan proliferasi papiler fokal (gambaran histopatologi hanya mewakili 10% dari keseluruhan dinding kista).



Sumber: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorserousbenign.html> dan WHO

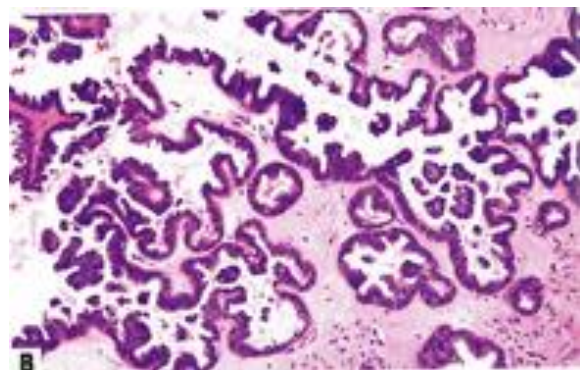
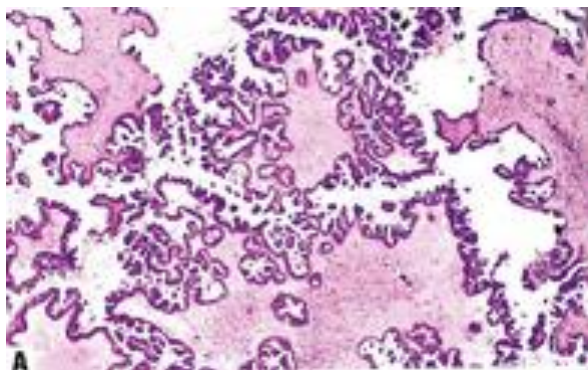
Gambar 2.6. Kistadenofibroma serosum. Dapat diidentifikasi ruang kistik yang dilapisi epitel kelenjakuboid selapis dan stroma fibrosa yang padat (kiri). Pada pembesaran lebih tinggi kadang kita bisa menjumpai sel bersilia pada struktur epitel kelear



Sumber: IARC. (2020). WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs (Medicine) (5th ed.). World Health Organization.

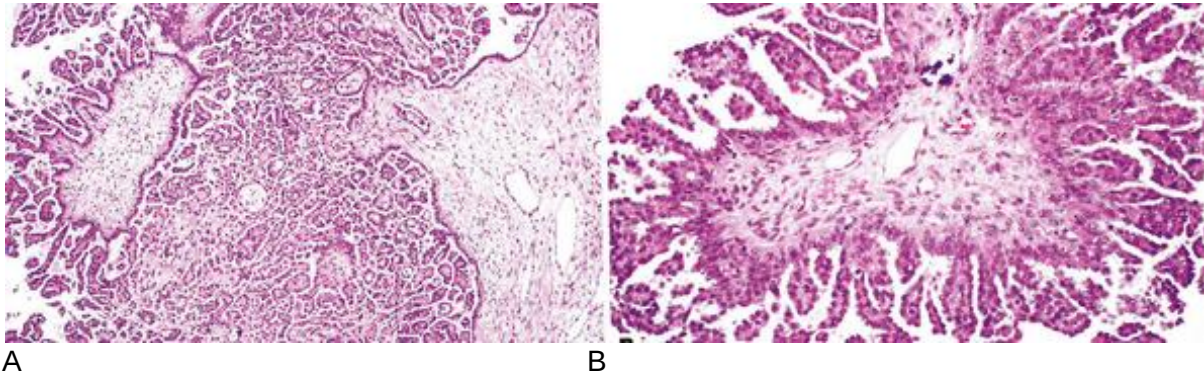
Gambar 2.7. Papilloma permukaan serosum (serous surface papilloma). Tampak papilla berstroma dilapisi epitel tubal dengan proyeksi ke permukaan ovarium

Neoplasma epitel borderline tipe serosum (*Serous Borderline Tumor/ SBT*) adalah neoplasma epitel proliferasif non-invasif yang umumnya berukuran >5 cm, dapat tumbuh intrakistik dan/atau eksofitik. Gambaran histopatologi berupa proliferasi epitel bertingkat dengan pola percabangan papiler (SBT tipikal) atau pola cribriform/ mikropapiler tanpa adanya invasi stroma. SBT tipikal memiliki ciri berupa papil-papil bertangkai stroma yang bercabang, nucleus heterogen, banyak budding cluster. Bila morfologi ini hanya mencakup <10% dari tumor, belum bisa dikatakan tumor borderline dan tetap digolongkan sebagai kistadenoma serosum dengan proliferasi epitel fokal. SBT subtype mikropapiler/ cribriform memiliki mikropapilla yang panjang dan seringkali menonjol langsung dari satu papilla besar (*medusa head appearance*), inti kecil dan uniform, nucleoli kecil, mitosis jarang, pertumbuhan mencapai $\geq 5\text{mm}$ (Nucci & Parra-Herran, 2019, WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020).



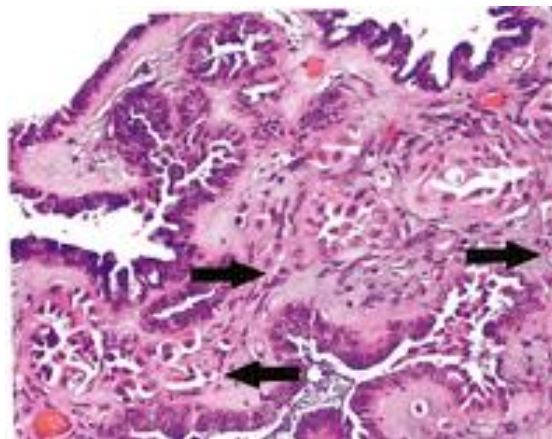
Sumber: IARC. (2020). WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs (Medicine) (5th ed.). World Health Organization.

Gambar 2.8. Neoplasma epitel borderline tipe serosum tipikal . A. kompleks papilla dengan percabangan bertingkat. B. Papilla dilapisi oleh epitel bertingkat dengan kelompokan sel tumor yang terlepas-lepas (*budding cluster*).



Sumber: IARC. (2020). WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs (Medicine) (5th ed.). World Health Organization.

Gambar 2.9. Neoplasma epitel borderline tipe serosum subtype mikropapiler/cribriform . A. Tampak arsitektur mikropapiller yang dominan bercampur dengan pola cribriform. B. Mikropapil-mikropapil kecil yang tumbuh dari sebuah papil besar/ *Medusa Head Appearance*



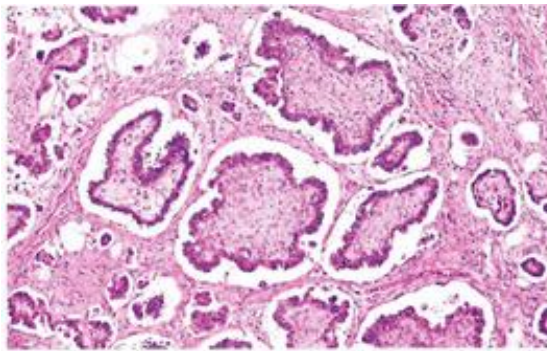
Sumber: IARC. (2020). WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs (Medicine) (5th ed.). World Health Organization.

Gambar 2.10. Tumor borderline serosum mikroinvasif (SBT mikroinvasif) didefinisikan sebagai invasi stroma < 5mm pada dimensi terbesar di fokus manapun. Ditemukan sarang-sarang tumor dan sel tumor individual dengan ciri sitoplasma eosinofilik dalam stroma. Morfologi sel masih tampak sebagai sel tumor borderline.

Low-grade serous carcinoma (LGSC) adalah neoplasma invasif dengan profil malignansi rendah/ *low-grade*. (WHO) Sebagian kecil pasien dengan tumor borderline (SBT) akan berkembang menjadi LGSC. *Low-grade serous carcinoma* memiliki profil mutasi KRAS, NRAS, BRAF, USP9X, dan EIF1AX. Mutasi KRAS dikaitkan dengan rekurensi.

Penampakan makroskopis tumor umumnya menunjukkan pertumbuhan kista dengan struktur papiler dan biasanya bilateral. Saat pemotongan mungkin menimbulkan sensasi kasar (*gritty*) disebabkan oleh efek kalsifikasi (Nucci & Parra-Herran, 2019, WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020).

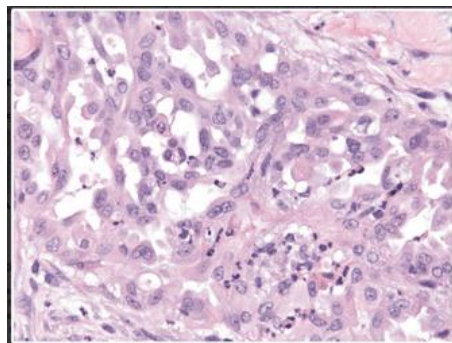
Morfologi *low-grade serous carcinoma* cukup bervariasi mulai dari bentukan sarang-sarang tumor kecil, kelenjar, papilla atau mikropapil dan makropapilla. Karakteristik *low-grade serous carcinoma* antara lain: nukleus atipik ringan hingga moderat, pleomorfisme minimal (variasi ukuran nukleus kurang dari 3 kali lipat), anak inti di sentral, aktivitas mitosis rendah 1-2 mitosis/mm² (setara dengan 3-5 mitosis/10 LPB), *psammoma body* sering muncul, necrosis jarang. Pemeriksaan imunohistokimia yang positif pada LGSC antara lain: CK7, PAX8, ER, dan WT1. P53 tidak mutasi (*wild type*) (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020). Secara sitologi, LGSC sulit dibedakan dengan SBT karena pada dasarnya SBT merupakan lesi prekursor dari LGSC (Nucci & Parra-Herran, 2019).



Sumber: IARC. (2020). WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs (Medicine) (5th ed.). World Health Organization.

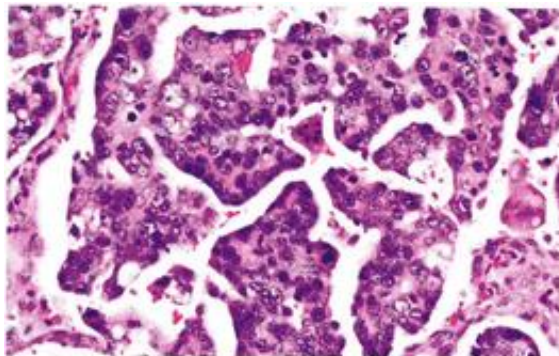
Gambar 2.11. *Low-Grade Serous Carcinoma* (LGSC) dengan pola invasi makropapiler. Makropapilla nampak dikelilingi dalam kavitas yang tidak dilapisi epitel. Beberapa sel-sel tumor tersebar satu-satu, atau berkelompok atau membentuk pola papilla kecil-kecil di dalam stroma

Sumber: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorserouscarcinomalg.html>



Gambar 2.12. *Low-Grade Serous Carcinoma* (LGSC). Pada pembesaran mikroskopik 40x dapat diamati pola invasive terdiri dari sel-sel monoton dengan inti atipik sedang. Aktivitas mitosis rendah. Hal ini yang membedakan dengan lesi prekursornya.

High-grade serous carcinoma (HGSC) adalah tumor yang berasal dari epitel tuba, biasanya di fimbria tuba fallopi dan pada kasus yang jarang berasal dari permukaan ovarium atau kista inklusi epitel ovarium. Berbeda dengan LGSC yang memiliki p53 *wild type*, hampir semua HGSC mengalami mutasi TP53. Gambaran makroskopis tumor ini biasanya bilateral, ukuran besar, eksofitik dan menunjukkan pertumbuhan solid dan papiler, serta kista berisi cairan. Kadang-kadang bisa ditemukan nodul/tumor kecil di fimbria tuba (*WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020*).



Sumber: IARC. (2020). *WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs (Medicine)* (5th ed.). World Health Organization.

Gambar 2.13. *High-Grade Serous Carcinoma* (HGSC) dengan pola papiler menyerupai labirin. Tumor tersusun atas sel-sel inti atipik pleomorfik dengan aktivitas mitosis yang tinggi.

Gambaran histopatologi HGSC dapat menunjukkan gambaran solid, papiler, menyerupai labirin (*slit-like space*), glandular, atau cribriformis. Nukleus bulat, atipik (variasi ukuran >3 kali lipat), aktivitas mitosis tinggi dan atipik >5 mitosis/mm² (setara dengan >12 mitosis/ 10 LPB). Sel multinuklear dan nekrosis sel banyak dijumpai. Profil imunohistokimia yang menunjang adalah WT1 yang 90% terwarnai difus di inti, ekspresi p53 abnormal yang terwarnai difus pada 80% sel. Hasil positif pada CK7, Ca125, p16, ER, dan PAX8 (Nucci & Parra-Herran, 2019, *WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020*).

2.1.5. Karsinogenesis Kanker Ovarium

Epitel permukaan ovarium dilapisi oleh sel epitel tipe skuamous hingga kuboid rendah. Sel epitel permukaan ovarium juga memiliki stem sel Lgr5+ yang berperan dalam proses regenerasi sel epitel yang ruptur setiap kali ovulasi (Kierszenbaum et al., 2016). Eksistensi sel Lgr5+ pada epitel permukaan ovarium, hilum ovarium, dan fimbria tuba fallopi dikaitkan dengan cikal bakal karsinoma ovarium tipe serosum (Kierszenbaum et al., 2016).

Berdasarkan klasifikasi klinikopatologi dan molekular, karsinoma ovarium terbagi secara dualistik menjadi karsinoma ovarium tipe I dan tipe II. Tipe I adalah *low-grade*

carcinoma dengan frekuensi tinggi mutasi KRAS, BRAF, dan PTEN namun memiliki *wild type* p53. Tipe II adalah *high grade carcinoma* yang ditandai dengan mutasi p53 (Kumar, Abbas and Aster, 2021, Facg et al., 2017a, Ray et al., 2018, Koshiyama et al., 2014).

Selapis epitel permukaan ovarium (*Ovarian Surface Epithelium/ OSE*) menyusun 1% dari massa ovarium, namun 90% karsinoma ovarium adalah berasal dari epitel permukaan. OSE mengalami trauma berulang dan proses *repair* setiap siklus ovulasi (Kierszenbaum et al., 2016). Terdapat hipotesis bahwa keadaan dimana OSE yang mengalami trauma berulang tersebut lalu diikuti oleh meningkatnya proliferasi epitel sebagai mekanisme repair dapat meningkatkan kemungkinan kerusakan DNA dan mutasi karsinogenik (Banet & Kurman, 2015, Koshiyama et al., 2014). Reepitelialisasi setelah ovulasi dapat meningkatkan pembentukan kista yang dilapisi OSE dengan lingkungan mikro yang cenderung mengalami metaplasia membentuk jaringan jenis Mullerian kemudian mengalami transformasi maligna (Banet & Kurman, 2015). Hipotesis lain beranggapan bahwa trauma berulang OSE bukan mekanisme karsinogenesis yang mendasari karena pasien PCOS yang frekuensi ovulasinya kurang malah memiliki risiko kanker ovarium yang lebih tinggi. Stimulasi gonadotropin pada OSE diyakini menjadi dasar peningkatan risiko kanker ovarium, didukung oleh fakta bahwa insiden kanker ovarium meningkat setelah menopause, dimana wanita saat itu sudah tidak ovulasi dan kadar gonadotropinnya meningkat (Koshiyama et al., 2014).

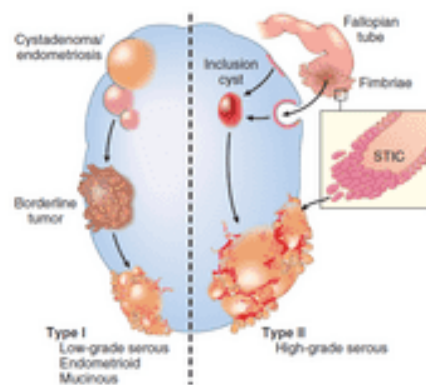
Karsinoma tipe I terdiri dari *low-grade serous carcinoma*, karsinoma endometrioid, *clear cell carcinoma*, karsinoma musinosum, tumor brenner/ *transitional cell carcinoma* (Ray et al., 2018, Koshiyama et al., 2014). Karsinoma musinosum bisa berkembang dari teratoma ovarium walaupun karsinoma ini tidak memiliki komponen teratomatous. Teori lain perkembangan karsinoma musinosum antara lain metaplasia musinosum dari kista inklusi permukaan epitel, endometriosis dan tumor brenner. Didapatkan karsinoma musinosum (*intestinal type*) dan tumor brenner memiliki histogenesis yang sama dari sarang sel transisional (*Walthard*) di *tubal peritoneal junction* (TPJ). *Low-grade serous carcinoma* diketahui berkembang perlahan dan bertahap dari lesi prekursor berupa kistadenoma serosum lalu tumor *borderline* serosum (*Serous borderline tumor/ SBT*) dan akhirnya menjadi *low-grade serous carcinoma*. *Low-grade serous carcinoma* merupakan tipe kanker yang stabil secara genetik, jumlah mutasinya sedikit (mutase BRAF dan KRAS bahkan terjadi sebelum munculnya lesi prekursor SBT). *Low-grade serous carcinoma* memiliki copy DNA yang lebih mirip dengan SBT dibandingkan dengan *high-grade serous carcinoma* (Koshiyama et al., 2014).

Karsinoma tipe II terdiri dari *high-grade serous carcinoma*, *undifferentiated carcinoma* dan *carcinosarcoma* (Ray et al., 2018, Koshiyama et al., 2014). Disebut *high-grade* karena

perkembangan keganasannya yang cepat bahkan pada stadium awal, secara genetik tidak stabil sehingga sering terjadi *chromosomal rearrangement* dan prognosis yang buruk akibat seringkali terdiagnosis saat stadium lanjut (Kumar, Abbas and Aster, 2021, Koshiyama et al., 2014). Pada tingkat molekuler, karakteristik *low-grade carcinoma* adalah adanya mutasi TP53 80%, indeks proliferasi Ki67 tinggi 50-75%, overekspresi HER2/neu 20-67%, inaktivasi p16 15%, overekspresi HLA-G 61%, overekspresi apoE 66%, dan pada kasus karsinoma ovarium heretiter/familial mutasi BRCA1 dan BRCA2 terjadi hingga 90%. (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020, Facg et al., 2017a, Koshiyama et al., 2014).

Transformasi segmen tuba pada wanita dengan mutasi BRCA atau dengan riwayat kuat karsinoma ovarium dalam keluarga dimulai dari lesi SCOUT (*secretory cell outgrowth*). Morfologi SCOUT berupa kelompokan sel epitel sekretori bertingkat minimal 30 sel. Imunohistokimia menunjukkan hasil PTEN rendah, Ki67 rendah, TP53 *wild type*. Lesi setelahnya adalah STIL (*Serous Tubal Intraepithelial Lesion*) atau disebut juga TILT (*Transitional Intraepithelial Lesions Of The Tube*). Berdasarkan rangkaian karsinogeniknya, diawali dengan SCOUT yang memicu lesi *benign* yang mengekspresikan p53 dengan indeks proliferasi rendah dan instabilitas genetik masik sedikit, lalu kemudian lesi-lesi *benign* yang mengekspresikan p53 akhirnya muncul pada STIL/TILT sejalan dengan munculnya lesi displasi tuba kemudian berujung dengan penampakan STIC (Koshiyama et al., 2014).

Sumber: Kumar, v., Abbas, A. and Aster, J., 2021. *Robbins & Cotran Pathologic Basic of Disease*. 10th ed. New York: Elsevier.



Gambar 2.14. Karsinogenesis tumor epitelial ovarium. Tumor tipe I awalnya berkembang dari tumor jinak asal ovarium/ kistadenoma atau dari endometriosis, lalu menjadi tumor *borderline* dan berakhir dengan tumor ganas jenis *low-grade serous carcinoma*, karsinoma endometrioid dan karsinoma musinosum. Sementara itu, Tumor tipe II berkembang dari kista inklusi atau dapat berasal dari epitel tuba fallopi atau STIC (*Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma*).

Table 4. Perbedaan Klinikopatologi Dan Molekuler Karsinoma Ovarium Tipe I Dan Tipe II (Koshiyama et al., 2014)

	Tumor tipe I		Tumor tipe II	
Sifat	Indolen		Agresif	
Stadium saat diagnosis	Stadium awal		Stadium lanjut	
Survival rate (5 tahun)	Sekitar 55%		Sekitar 30%	
Gambaran histopatologi/ precursor				
	Endometrioid carcinoma	Endometriosis	High-grade serous	De novo dari epitel tuboovarian; SCOUT -> p53 signature -> STIL/TILT -> STIC atau ovarian hilum stem cell
	Clear cell carcinoma	Endometriosis	Undifferentiated carcinoma	?
	Mucinous carcinoma	Mucinous cystadenoma, endometriosis	Karsinosarkoma	?
	Low-grade serous carcinoma	Serous cystadenoma, adenofibroma, atypical proliferative serous (SBT), Mullerian epithelial cyst serous		
	Transtitional cell carcinoma	Brenner tumor		
Profil Ekspresi Gen				
Instabilitas genetik	Cukup stabil		Sangat tidak stabil	
Mutasi PTEN	15-20%		Rendah	
Overekspresi HNF-1 beta	90%		Rendah	
Mutasi ARID1A	40-50%		Tidak ditemukan	
Mutasi CTNNB1	30%		Rendah	
PIK3CA	20%		Rendah	
Instabilitas mikrosatelit (MSI)	50%		8-28%	
Mutasi KRAS	30-65%		Rendah	
Mutasi BRAF	30-65%		Rendah	
Mutasi TP53	Rendah		50-80%	
Overekspresi HER2/neu	Rendah		20-67%	
Overekspresi AKT	Rendah		12-30%	
Inaktivasi p16	Rendah		15%	
Overekspresi HLA-G	Rendah		61%	
Overekspresi APO E	12%		66%	
Mutasi BRCA1/BRCA2	Rendah		Tinggi	
Indeks proliferasi Ki67	10-15%		50-75%	

2.2. Protein Leptin

2.2.1. Obesitas

Obesitas merupakan kondisi penumpukan massa lemak tubuh yang berlebihan akibat kondisi ketidakseimbangan kronik antara asupan energi (*energy intake*) dan pemakaian energi (*energy expenditure*) yang pada akhirnya berpotensi mengganggu kesehatan (*Obesity and Overweight*, 2021b, Sherwood, 2015, Ross et al., 2014). Dalam kurun waktu lima puluh tahun terakhir, penderita obesitas telah mencapai sepertiga dari populasi dunia dan hal ini

menjadi masalah kesehatan global akibat keterkaitannya dengan banyak penyakit kronik tidak menular seperti penyakit kardiovaskular, kanker, bahkan penyakit muskuloskeletal. (Lin & Li, 2021, Ross et al., 2014).

Obesitas telah menjadi kontributor utama kematian akibat penyakit-penyakit yang sebenarnya dapat dicegah/ penyakit tidak menular (*Non-Communicable Diseases/ NCDs*) (*Obesity and Overweight*, 2021b, Ross et al.,2014). Resiko menderita penyakit tidak menular /NCDs ini akan meningkat seiring peningkatan Indeks Massa Tubuh (IMT) (*Obesity and Overweight*, 2021b).

Indeks Massa Tubuh adalah standar pengukuran antropometri yang membagi berat badan dalam kilogram dengan kuadrat tinggi badan seseorang dalam meter yang bertujuan untuk mengetahui gambaran kasar proporsi lemak tubuh suatu individu (Nuttall, 2015). Menurut *the Asia-Pasific Body Mass Index Classification*, dikatakan seseorang mengalami obesitas bila $IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$. Nilai ini sedikit lebih rendah dibandingkan dengan standar yang ditetapkan WHO dikarenakan adanya penyesuaian terhadap postur orang Asia (Lim et al.,2017).

Tabel 5. Perbedaan Klasifikasi Obesitas berdasarkan WHO dan Pedoman Asia-Pasifik (Lim et al.,2017)

	IMT WHO (kg/m^2)	IMT Asia-Pasifik (kg/m^2)
BB kurang	<18,5	<18,5
BB normal	18,5-24,9	18,5-22,9
BB berlebih	25-29,9	23-24,9
Obesitas	≥ 30	≥ 25

Status obesitas seringkali dikaitkan dengan keadaan resistensi leptin. Resistensi leptin diartikan sebagai gangguan persinyalan leptin di otak, bisa disebabkan akibat kegagalan reseptor leptin di otak dalam merespon kadar leptin serum yang tinggi, adanya defek transpor leptin melewati sawar darah otak, atau defisiensi salah satu *messenger* dalam jalur persinyalan leptin. Walaupun resistensi leptin bukan satu-satunya penyebab obesitas, namun kadar leptin bebas maupun leptin serum selalu lebih tinggi pada orang dengan indeks massa tubuh tinggi dibandingkan dengan populasi berat badan/IMT normal (Sherwood, 2015, Catteau et al., 2015)

Selain akibat resistensi leptin, beberapa faktor dapat berkontribusi menyebabkan obesitas: 1) Faktor hereditas menjelaskan adanya perbedaan tiap individu yang cenderung personal dalam meregulasi keseimbangan energi; 2) Kemampuan dan ketersediaan makanan tinggi kalori pada zaman sekarang dan kurangnya aktivitas fisik; 3) *Basal Metabolic Rate*.

Orang kurus cenderung lebih sedikit menggunakan energi dari makanan untuk menjadi cadangan/lemak karena langsung diubah menjadi energi panas; 4) Orang dengan obesitas cenderung memiliki komposisi mikrobiota usus yang mampu mencerna serat dan komponen makanan lain yang umumnya tidak tercerna sehingga menghasilkan tambahan energi untuk orang obes; 5) Penyakit organik seperti hipotiroidisme, infeksi adenovirus-36, dan penyakit psikogenik seperti gangguan makan dan stress psikologis; 6) Kebiasaan makan diluar ritme biologis tubuh yang normal, seperti makan di waktu malam saat tubuh secara alami sedang dalam fase metabolik “puasa” menjelang tidur akan berpotensi meningkatkan berat badan; 7) Mereka dengan waktu tidur yang kurang akan lebih mudah lapar. Kadar leptin (sinyal kenyang) lebih rendah dan kadar ghrelin (sinyal lapar) lebih tinggi pada mereka yang kurang tidur (Sherwood, 2015).

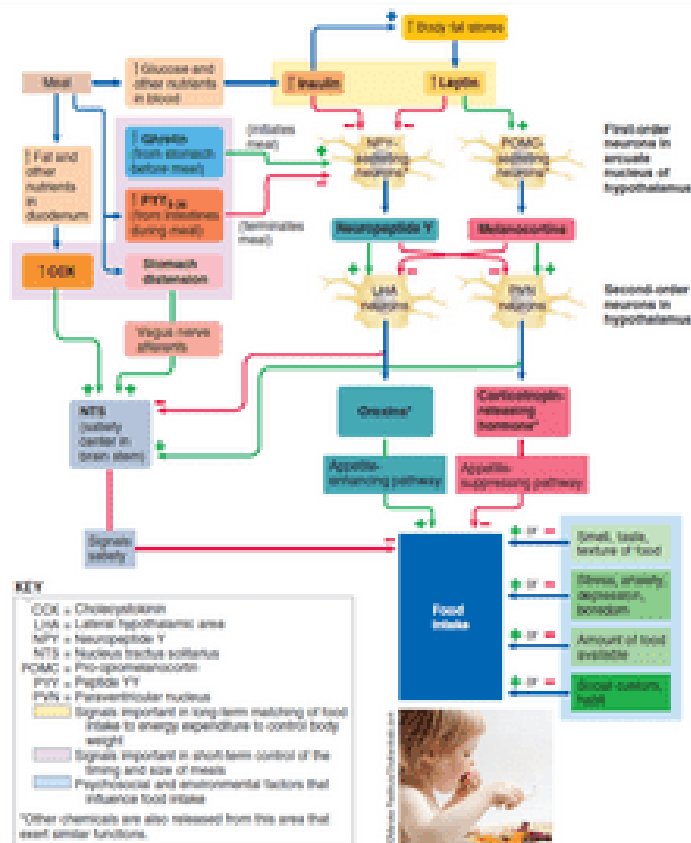
2.2.2. Fisiologi Protein Leptin

Leptin merupakan hormon yang terdiri dari 167 asam amino (16 kDa) hasil sintesis dari untaian gen *Lep* pada kromosom 7 oleh jaringan adiposa putih bersama dengan hormone resistin, adiponectin, vifastin, omentin, dan vaspin. Selain dari jaringan adiposa, leptin juga diekspresikan oleh jaringan lain seperti sistem gastrointestinal, otak dan otot. Pada kondisi fisiologis, ekspresi leptin dibawah kontrol kortisol dan insulin. Pada kondisi inflamasi, ekspresi leptin dipengaruhi oleh IL-1B. Gen leptin yang bermutasi diyakini menyebabkan obesitas pada populasi hewan maupun manusia (Mantzoros et al., 2011, Catteau et al., 2015, Münzberg & Morrison, 2015, Jiménez-Cortegana et al., 2021).

Studi terbaru oleh Ray dkk (2017) menemukan protein leptin memiliki perilaku yang berbeda pada populasi obesitas dibandingkan dengan mereka dengan berat badan ideal. Secara fisiologis, leptin berperan dalam meregulasi homeostasis energi dan berat badan dengan bekerja pada reseptornya di nucleus arcuate (ARC) di hipotalamus melalui mekanisme umpan balik negative, disebut juga jalur anoreksigenik sentral (*Central Anorexigenic Pathway*) (Sherwood, 2015, Ross et al., 2014, Mantzoros et al., 2011, Ray & Cleary, 2017).

Di dalam nucleus arkuata terdapat dua kelompok neuron yang bekerja saling berlawanan, yakni kelompok neuron yang menghasilkan neuropeptide Y dan kelompok yang menghasilkan melanocortin (prekursornya adalah POMC). Neuropeptide Y adalah stimulator nafsu makan paling kuat (*appetite stimulator*), sebaliknya melanocortin dalam hal ini α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) menekan nafsu makan. Ternyata baik neuropeptide Y (NPY) dan melanocortin tidak langsung menghasilkan efek target, namun perlu mengandalkan second-order neuron di hipotalamus. Leptin bekerja pada reseptornya di nucleus arcuate dengan menghambat sekresi NPY, stimulator nafsu makan dan menstimulasi sekresi melanocortin, supresor nafsu makan. Selanjutnya pelepasan melanocortin yang

dicetuskan oleh leptin akan mengaktifasi second-order neuronnya, yaitu area hipotalamus lateral (*lateral hypothalamic area* (LHA) dan nucleus paraventricularis (*paraventricular neuron/PVN*)). Neuron LHA yang memproduksi oreksin akan dihambat, sedangkan neuron PVN yang memproduksi *corticotropin-releasing hormone* akan diaktivasi. Hasil akhir dari peningkatan leptin akan menciptakan rasa kenyang, menurunkan nafsu makan dan intake oral dimana efek jangka panjang akan menjaga berat badan ideal. **(gambar 2.16)**



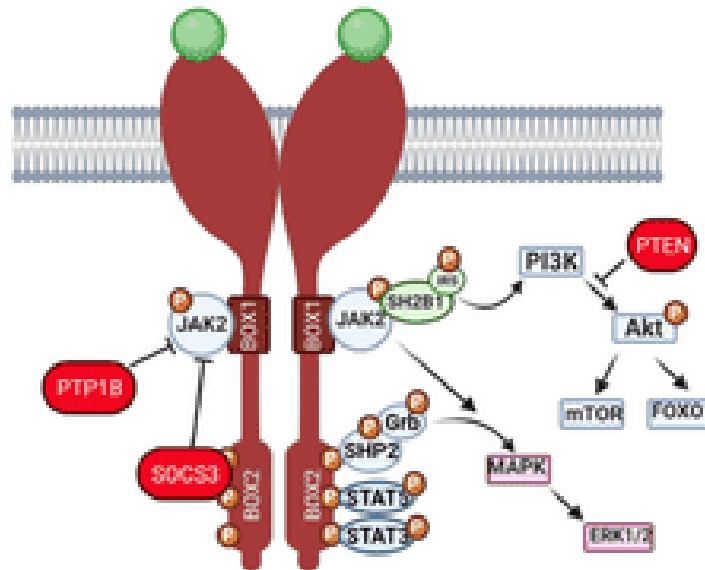
Sumber: Sherwood, L. (2015). *Human Physiology: From Cells to Systems* (9th ed.). Cengage Learning.

Gambar 2.15. Faktor-faktor yang mengatur keseimbangan asupan makanan.

Ikatan leptin dengan reseptornya mengaktifasi berbagai jalur transduksi sinyal di dalam tubuh. Leptin bisa memiliki efek pleiotropic yang beragam ditunjang dari reseptornya (Ob-R atau LEPR) yang terdiri dari 6 isoform yang dibedakan berdasarkan panjang rantai sitoplasmiknya (Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re and Ob-Rf).

Isoform leptin rantai pendek (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd, dan Ob-Rf) berinteraksi dengan JAK (Janus Kinase). Domain sitoplasma reseptor leptin mengandung Box I yang dapat berinteraksi dengan JAK sehingga mengaktifkan jalur transduksi sinyal JAK/STAT dan lain-lain. Isoform rantai panjang Ob-Rb bahkan dapat mengaktifasi sinyal transduksi via jalur

JAK2/STAT3, MAPK/ERKs $\frac{1}{2}$, atau PI3K/AKT. (lihat gambar 2.31) (Catteau et al., 2015, Wołodko et al., 2021, Jiménez-Cortegana et al., 2021).

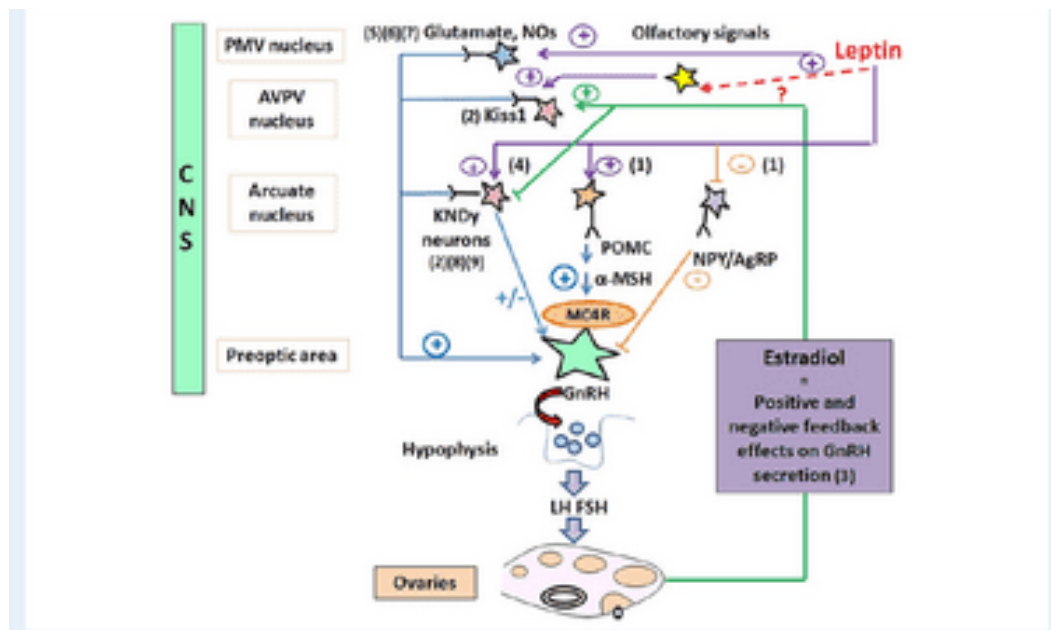


Sumber: Wołodko, K., Castillo-Fernandez, J., Kelsey, G., & Galvão, A. (2021). Revisiting the Impact of Local Leptin Signaling in Folliculogenesis and Oocyte Maturation in Obese Mothers. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 4270.

Gambar 2.16. Kaskade jalur persinyalan leptin. Awalnya leptin berikatan dengan reseptor (dimerisasi) membrannya. Kemudian Janus kinase 2 (JAK2) terfosforilasi menyebabkan perlekatan grup fosfat pada BOX2 yang mana akan mengaktifasi: 1) SHP-2. perlekatan SHP-2 pada BOX2 selanjutnya akan mengikat Grb-2, molekul adaptornya, yang selanjutnya mengaktifasi jalur MAPK/ERK; 2) STAT 5; 3) STAT 3. Fosforilasi JAK2 juga mengaktifasi jalur persinyalan MAPK. Selain itu JAK2 terfosforilasi juga memicu pengikatan SH2B1 dan IRS, yang mana akan mengaktifkan jalur persinyalan PI3K/AKT/mTOR/FOXO.

Pada fisiologi reproduksi perempuan, leptin memainkan peran di sentral sebagai regulator dan stimulator aksis hipotalamus-pituitary-gonadal dan juga di perifer, tepatnya di ovarium. Setelah menembus sawar darah otak, leptin berikatan dengan reseptornya (LepR atau ObR) di hipotalamus dan meregulasi sekresi GnRH (*Gonadotrophin-releasing hormone*) kemudian dilanjutkan dengan pelepasan LH (Mantzoros et al., 2011, Catteau et al., 2015, Robertson et al., 2008). Namun demikian, reseptor leptin pada hipotalamus tidak terdapat pada neuron penghasil GnRH. Berpijak pada fakta ini dapat ditarik kesimpulan bahwa leptin mempengaruhi neuron GnRH secara tidak langsung. Aktivitas leptin diperantarai oleh neuron-neuron yang mensintesis α -MSH, AgRP, dan NPY. Leptin menstimulasi pelepasan kisspeptin. Kisspeptin terlibat dalam mekanisme umpan balik positif dan negatif estradiol terhadap pelepasan GnRH. Stimulasi ekspresi gen Kiss1 pada nucleus anteroventral periventricular (AVPV) berperan dalam menginisiasi lonjakan LH untuk ovulasi. Stimulasi neuron kisspeptin di nucleus arkuata juga membantu ekspresi neurotransmitter neurokinin B dan dynorphin.

Neuron kisspeptin, neurokinin B dan dynorphin (disebut juga neuron KNDy) diyakini meregulasi aktivasi GnRH tanpa perantara lagi (*self-activating and self-inhibiting network*) (Catteau et al., 2015). Neurokinin B adalah activator KNDy sedangkan dynorphin adalah inhibitor KNDy.



Sumber: **Catteau, A.**; Caillon, H.; Barrière, P.; Denis, M.G.; Masson, D.; Fréour, T. (2015). *Leptin and its potential interest in assisted reproduction cycles. Human Reproduction Update.*

Gambar 2.17. Interaksi leptin dengan reseptornya di susunan saraf pusat dan memengaruhi aksis hipotalamus-pituitari-gonadal. Leptin menstimulasi pelepasan kisspeptin di nucleus anteroventral periventriculer (AVPV nucleus). Kisspeptin terlibat dalam mekanisme umpan balik positif dan negative estradiol terhadap pelepasan GnRH.

Pada ovarium manusia, reseptor leptin, baik yang isoform rantai pendek maupun rantai panjang, terdapat pada folikel preovulatorik, sel teka ovarium, sel granulosa dan oosit. (4) Di ovarium, seperti di jaringan endometrium, perangsangan leptin juga mengaktifasi persinyalan interseluler seperti JAK/STAT pathway, MAPK/ERK pathway, dan PI3K/AKT pathway (lihat gambar 2.31) (Ray et al., 2018, Wołodko et al., 2021). Leptin kadar rendah menstimulasi aktivitas aromatase sel granulosa yang pada akhirnya meningkatkan sintesis estradiol, dan hal ini juga dipotensiasi oleh FSH dan IGF-1. Kadar leptin yang tinggi malah menurunkan ekspresi mRNA Cyp19a1 aromatase, MAPK signaling dan kadar cAMP intraseluler. Didapatkan pada konsentrasi leptin ≥ 50 ng/ml akan menghambat sintesis estradiol (Catteau et al., 2015, Wołodko et al., 2021). Dengan cara demikian leptin memengaruhi folikulogenesis dan pematangan oosit (Catteau et al., 2015, Ray et al., 2018, Wołodko et al., 2021).

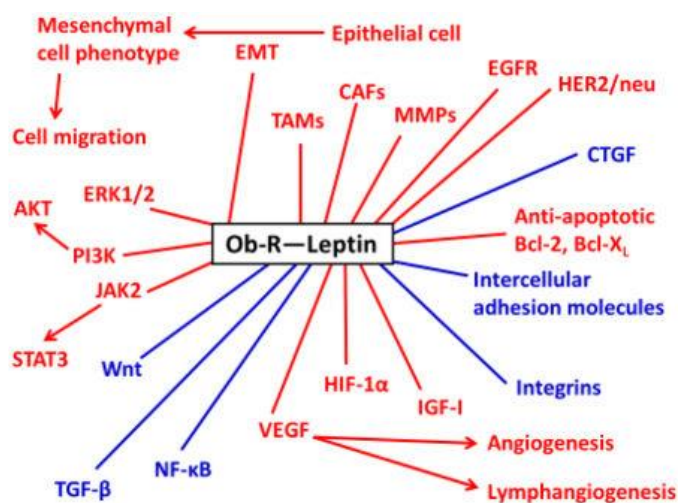
2.2.3. Peranan Protein Leptin Dalam Karsinogenesis

Pada gangguan metabolic seperti obesitas, jaringan adiposa (*cancer-associated adipocytes*) menyokong perkembangan tumor melalui jalur sistemik dengan menyediakan

nutrisi sel tumor berupa asam lemak, sitokin-sitokin proinflamasi dan protease. Begitupula leptin turut andil dalam proses karsinogenesis melalui perannya sebagai mediator proinflamasi (Ray&Cleary, 2017, Jiménez-Cortegana et al., 2021).

Proses inflamasi terjadi di seluruh stadium. Pada stadium iniasi tumor, selain karena mutase dan perubahan epigenetic, mediator inflamasi seperti NF-kB atau persinyalan STAT3 turut mendukung perkembangan sel tumor hingga nampak secara fenotipe. Selama fase progresi dan metastasis tumor, mediator inflamasi seperti NF-kB, IL-6 dan IL-17 bertindak sebagai faktor pertumbuhan (*tumor promotion*). Terakhir ketika sel tumor mengadakan invasi dan metastasis, molekul proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , atau IL-11 melakukan seleksi klonal terhadap klon sel paling ganas dan merekrut TGF- β dan sel imun lain seperti Tregs atau makrofag M2 yang mampu menekan respon imun seluler/ limfosit T sehingga suasana mikro (*tumor microenvironment*) benar-benar dimodifikasi untuk mendukung perkembangan sel tumor. Sel imun *innate* seperti neutrophil dan monosit juga melepaskan sitokin-sitokin proinflamasi dan molekul adhesi yang dapat memfasilitasi metastasis kanker (Ray&Cleary, 2017, Jiménez-Cortegana et al., 2021).

Selain itu, ikatan leptin dengan reseptornya mampu menghasilkan efek-efek yang menunjang kehidupan sel kanker (*cancer cell survival*), proliferasi dan metastasis kanker. Efek antiapoptosis diperoleh melalui mekanisme yang diperantarai oleh Bcl-2 dan ekspresi protein antiapoptotic seperti XIAP (*S-linked inhibitor of apoptosis protein*). Leptin juga mampu meregulasi angiogenesis via VEGF, IL-6, dan FGF2 dan berperan dalam remodeling vaskular saat kondisi hipoksia melalui ekspresi HIF-1 α pada jaringan adiposa dan fibroblast. Efek onkogenesis leptin diperoleh melalui perannya dalam promosi fenotipe stem cell kanker (Jiménez-Cortegana et al., 2021).



Sumber: Ray, A., & Cleary, M. P. (2017). The potential role of leptin in tumor invasion and metastasis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 38, 80–97. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2017.11.002>

Gambar 2.18. Patomekanisme proliferasi tumor hingga invasi dan migrasi yang melibatkan aktivasi Leptin. Merah: Efek positif ke arah perkembangan tumor. Biru: memiliki dual effect (Efek tumor suppressor atau tumor promoting bergantung kondisi).

Efek promotif leptin yang mendukung invasi dan metastasis antara lain melalui persinyalan intraseluler MAPK/ERK, PI3K/AKT, STAT, TGF- β , and Wnt/ β -Catenin, keterlibatan *cancer-associated fibroblast* (CAF), VEGF, dan *tumor-associated macrophages* (TAM), aktivasi *matrix metalloproteinase* (MMP), dan transisi epithelial-mesenkimal. Transisi epithelial-mesenkimal (*The epithelial-mesenchymal transition* (EMT)) merupakan proses kompleks dimana sel epitel bertransformasi atau memperoleh bentukan morfologi sel mesenkim. Selain itu, tanpa kemampuan leptin sebagai anti-apoptosis dan angiogenesis yang telah dijelaskan sebelumnya tidak akan menyukseskan proses metastasis (Jiménez-Cortegana et al., 2021, Ray & Cleary, 2017).

2.2.4. Mekanisme Leptin Mendasari Karsinoma Epithelial Ovarium

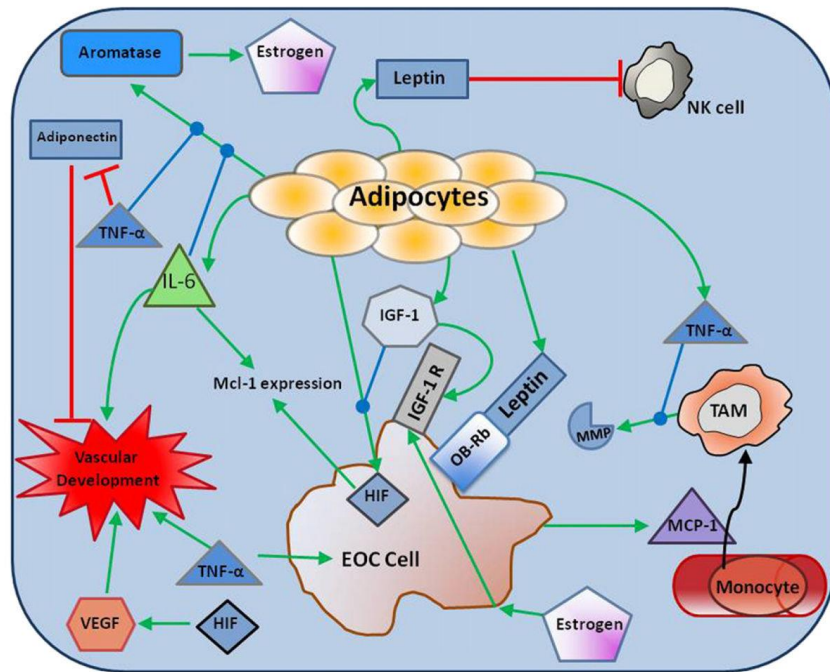
Studi-studi melaporkan bahwa obesitas menjadi faktor risiko perkembangan kanker asal endometrium dan kanker asal ovarium dengan cara menciptakan suasana hiperestrogenik dalam tubuh. (de la Noval, 2016, Jain et al, 2017). Pada akhirnya estrogen bertindak sebagai mitogen pada sel epitel ovarium (Craig, 2016). Ekspresi leptin dan reseptornya (Ob-R) pada kanker endometrium berkorelasi positif dengan kemampuan invasi kanker, metastasis ke nodus limfe dan pada akhirnya memiliki prognosis yang buruk (Ray & Cleary, 2017).

Leptin menciptakan efek anti-apoptosis pada sel kanker ovarium melalui mekanisme inhibisi beberapa komponen apoptosis seperti TNFR1, Bad, caspase-6 dan caspase-3. Aktivasi PI3K/AKT pathway intrasel juga menghasilkan efek anti-apoptosis, disamping efek regulasi proliferasi selnya bersama dengan JAK/STAT pathway dan MEK/ERK pathway. Leptin memodifikasi tumor microenvironment melalui ikatan dengan reseptornya (Ob-R) di sel imun dan menghasilkan efek penghambatan produksi IFN- γ pada Natural Killer cell sehingga menurunkan daya sitotoksitasnya, aktivasi tumor-associated macrophage yang menginduksi sekresi MMP (efek invasi dan migrasi), CCL22 (efek imunosupresi), dan growth factor seperti EGF, FGF, dan VEGF yang mencetuskan remodeling dan angiogenesis. Leptin juga memodulasi sel T melalui peran TAM dalam merekrut Treg (regulatory T cell). Sekresi CCL22 oleh TAM akan menarik Treg yang selanjutnya akan mensekresikan TGF- β dan IL-10 yang bersifat imunosupresan (Craig et al., 2016).

Studi dari Hoffmann et al. (2016) juga menunjukkan leptin memfasilitasi migrasi sel melalui mekanisme-mekanisme sebagai berikut: 1) Leptin menginduksi sekresi MMP-9, MMP-2, dan MMP-14 oleh TAM (*tumor-associated macrophages*). Diketahui bahwa MMP (matrix metalloproteinase) mampu mendegradasi komponen-komponen matriks ekstraseluler selama

invasi dan metastasis sel kanker (Craig et al.,2016). 2) Leptin menginduksi peningkatan ekspresi uPA (*urokinase plasminogen activator*) oleh sel kanker melalui aktivasi persinyalan intraseluler RhoA/ROCK (Ghasemi et al.,2017). uPA merupakan salah satu enzim proteolitik ekstraseluler yang mana bila berikatan dengan reseptornya (uPAR) akan mengaktifasi kaskade proteolitik yang selanjutnya akan memfasilitasi metastasis tumor akibat efek degradasinya terhadap matriks ekstraseluler (Mahmood, 2018). 3) Leptin menginduksi invasi/migrasi sel kanker dengan mengaktifasi persinyalan intrasel seperti RhoA/ROCK, PI3K/AKT dan JAK/STAT3 pathways.

Penjelasan di atas menyimpulkan leptin berperan dalam karsinogenesis kanker ovarium. Namun demikian pasien yang sudah terdiagnosis kanker ovarium ternyata memiliki kadar serum leptin yang lebih rendah daripada populasi control yang sehat atau nonkanker. Hal ini tentu berbeda dengan pola yang timbul pada kanker endometrium, dimana peningkatan proliferasi sel tumor berkorelasi positif dengan tingginya serum leptin. Studi juga menemukan kadar serum leptin yang lebih rendah pada kanker ovarium stadium III/IV dibandingkan dengan kadar serum leptin pada kanker stadium I/II (Grabowski et al., 2014, Ray et al., 2018). Pada kasus kanker ovarium, fenomena penurunan kadar serum leptin ini disebabkan oleh progresivitas dari kanker, inflamasi kronik dan proses katabolic yang menyertainya (Ray et al., 2018). Studi yang meneliti profil imunohistokimia leptin dan reseptornya (Ob-R) pada jaringan tumor ovarium menemukan adanya overekspresi Ob-R pada 59,2% kasus (Kato et al., 2015, Kumar et al., 2017, Ray et al., 2018, Uddin et al., 2009). Overekspresi leptin dan reseptornya (ob-Rb) pada sel tumor, dan peningkatan rasio leptin:adiponectin memberikan outcome yang buruk pada karsinoma epitel ovarium (Craig et al.,2016).



Sumber: **Craig** ER, Londoño AI, Norian LA et al. Metabolic risk factors and mechanisms of disease in epithelial ovarian cancer: A review. *Gynecol Oncol.* 2016;143:674-83

Gambar 2.19. Pola interaksi dan ekspresi adipokin leptin pada pasien karsinoma epithelial ovarium dengan obesitas. Panah hijau: mengaktivasi; panah merah menginhibisi; panah biru: meningkatkan kerja panah hijau.