

**HUBUNGAN KADAR IL-2 TERHADAP STADIUM KLINIS,
TIPE HISTOPATOLOGI, DERAJAT DIFERENSIASI,
DAN RESIDU TUMOR PADA PENDERITA
KANKER OVARIUM EPITELIAL**

**CORRELATION OF IL-2 SERUM LEVELS TO CLINICAL
STAGE, HISTOPATHOLOGICAL TYPE, DIFFERENTIATION
DEGREE, AND TUMOR RESIDUE ON PATIENT WITH
EPITHELIAL OVARIAN CANCER**

HIJRIAH ANWAR



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

TESIS

**HUBUNGAN KADAR IL-2 TERHADAP STADIUM KLINIS,
TIPE HISTOPATOLOGI, DERAJAT DIFERENSIASI,
DAN RESIDU TUMOR PADA PENDERITA
KANKER OVARIUM EPITELIAL**

**CORRELATION OF IL-2 SERUM LEVELS TO CLINICAL
STAGE, HISTOPATHOLOGICAL TYPE, DIFFERENTIATION
DEGREE, AND TUMOR RESIDUE ON PATIENT WITH
EPITHELIAL OVARIAN CANCER**

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

Program Studi

Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

HIJRIAH ANWAR

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

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)**HUBUNGAN KADAR IL-2 TERHADAP STADIUM KLINIS,
TIPE HISTOPATOLOGI, DERAJAT DIFERENSIASI,
DAN RESIDU TUMOR PADA PENDERITA
KANKER OVARIUM EPITELIAL**

Disusun dan diajukan oleh:

HIJRIAH ANWAR

C105216213

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Pada tanggal 18 September 2020 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Nugraha Utama P, Sp. OG(K)
Nip. 19740624 200604 1 009

Pembimbing Pendamping,

dr. Suzanna S Pakasi, Sp. OG(K)
Nip. 140 089 785

Ketua Program Studi,

Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp. OG(K)
Nip. 19680904 200003 2 001

Dekan Fakultas/Sekolah
Pascasarjana



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K) M. Med.Ed
Nip. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Hijriah Anwar

No. Pokok : C105216213

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul

HUBUNGAN KADAR IL-2 TERHADAP STADIUM KLINIS, TIPE HISTOPATOLOGI, DERAJAT DIFERENSIASI, DAN RESIDU TUMOR PADA PENDERITA KANKER OVARIUM EPITELIAL

adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah tesis ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diterbitkan sebelumnya, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari ternyata di dalam naskah tesis ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur penjiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan saya tersebut dan diproses sesuai dengan hukum yang berlaku.

Makassar, Agustus 2020

Yang menyatakan



Hijriah Anwar

PRAKATA

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

Dalam tesis ini penulis memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan kadar IL-2 terhadap stadium klinis, tipe histopatologi, derajat diferensiasi, dan residu tumor terhadap penderita kanker ovarium epitelial yang dapat memberi manfaat aplikatif klinis dan menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Dr.dr. Nugraha Utama P, Sp.OG(K)** sebagai pembimbing I dan **dr. Suzanna S Pakasi, SpOG (K)** sebagai pembimbing II serta **Dr. dr. Maisuri T Chalid Sp.OG(K)** sebagai pembimbing statistik atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada **Dr.dr. Sharvianty Arifuddin, Sp.OG(K)** dan **dr. Nuraini Abidin, Sp.OG(K)** sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

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

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K)**; Ketua Program Studi **Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG(K)**; Sekretaris Program Studi, **Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG(K)**, seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Penasihat akademik penulis **dr. David Lotisna, Sp.OG(K)** yang selalu mendukung dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan dan penelitian penulis.
3. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. dr. Budu, Sp.M (K), M.Med** beserta wakil-wakil dekan dan seluruh dosen dan staf yang telah memberikan kepercayaan serta izin kepada penulis untuk meneliti di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Orang tua penulis **H. Anwar Arsyad, Drs. H. Muchtar Andi Dahlan, Hj. Nurhayati**, dan **Hj. Andi Tartaty**; suami penulis **AKBP. M.Rizal Muchtar, Sik, MH** dan anak-anak penulis **M.Fadhil Adyatma Putra** dan **M. Fathan Abirama Putra** yang telah memberikan restu, doa, dukungan dan pengertian kepada penulis

untuk melanjutkan pendidikan.

5. Teman sejawat peserta PPDS-1 Departemen Obstetri & Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin khususnya angkatan Januari 2017 atas bantuan, dukungan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
6. Teman sejawat tenaga medis, paramedis dan staf di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
7. Keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan serta doa selama penulis mengikuti proses pendidikan.
8. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

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

Makassar, Agustus 2020

Hijriah Anwar

ABSTRAK

HIJRIAH ANWAR. *Hubungan Kadar IL-2 terhadap Stadium Klinis, Tipe Histopatologi, Derajat Diferensiasi, dan Residu Tumor terhadap Penderita Kanker Ovarium Epitelial (dibimbing oleh Nugraha Utama, Suzanna S., Maisuri T.).*

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara kadar IL-2 terhadap stadium klinis, tipe histopatologi, derajat diferensiasi, dan residu tumor pada pasien dengan kanker ovarium tipe epitelial.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan potong lintang untuk mengetahui adanya hubungan antara stadium klinis, tipe histopatologi, derajat diferensiasi, dan residu tumor dengan kadar IL-2 pada pasien dengan kanker ovarium epitelial.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar IL-2 secara bermakna seiring peningkatan usia dan status menopause. Usia ≥ 50 tahun dan menopause menunjukkan kadar IL-2 lebih tinggi ($0,93 \pm 0,51$) dan ($0,95 \pm 0,51$) dibandingkan kelompok usia < 50 tahun ($0,68 \pm 0,29$) dan tidak menopause ($0,67 \pm 0,28$). Sementara paritas, pekerjaan, dan pendidikan tidak memberikan dampak yang bermakna. Namun, pada penelitian ini tidak ditemukan pengaruh signifikan terhadap stadium klinis, tipe histopatologi, derajat diferensiasi, dan residu tumor pada kanker ovarium epitelial ($p > 0,05$).

Kata kunci: kanker ovarium, IL-2, stadium klinis, tipe histopatologi, derajat diferensiasi, residu tumor



ABSTRACT

HIJRIAH ANWAR. *The Correlation Between IL-2 Level on Clinical Stage, Histopathological Type, Degree of Differentiation, and Tumor Residue to Epithelial Ovarian Cancer Sufferers (Nugraha Utama, Suzanna S, and Maisuri T)*

The aim of this research is to determine the correlation between IL-2 level on clinical stadum, histopathological type, degree of differentiation, and tumor residue in patients with epithelial ovarian cancer.

This study is an observational study with cross-sectional design to determine the relationship between clinical stage, histopathological type, degree of differentiation, and tumor residue with IL-2 level in patients with epithelial ovarian cancer.

The results of the research indicate that IL-2 level increase significantly with the increase of age and menopausal status. Age ≥ 50 years and menopause indicate higher level of IL-2 (0.93 ± 0.51) and (0.95 ± 0.51) than <50 years (0.68 ± 0.29) and non-menopausal age group (0.67 ± 0.28). Meanwhile, parity, employment, and education do not have a meaningful impact. This study does not significantly have effect on clinical stage, histopathological type, degree of differentiation and tumor residue in patients with epithelial ovarian cancer ($p > 0.05$).

Key words : ovarium cancer, IL-2, clinical stage, histopathology type, degree of differentiation and tumor residue



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Kanker Ovarium	7
1. Biologi kanker ovarium	7
2. Faktor risiko kanker ovarium	9
3. Patogenesis Kanker ovarium.....	11
4. Pola Penyebaran Tumor.....	13

5. Subtipe histologis	14
6. Stadium kanker ovarium.....	16
7. Volume residu tumor	18
B. Interleukin-2	19
1. Sejarah penemuan Interleukin-2	19
2. Peran IL-2 dalam berbagai tipe sel.....	20
3. Peran fisiologis IL-2.....	22
C. Hubungan antara Tumor Ovarium dan Interleukin-2....	23
1. Respon imun tumor ovarium	23
2. Hubungan antara interleukin-2 dengan tumor ovarium	28
3. Peranan interleukin-2 dalam terapi kanker ovarium	30
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	33
A. Kerangka Teori	33
B. Kerangka Konsep	34
C. Hipotesis.....	35
D. Definisi Operasional.....	36
BAB IV METODE PENELITIAN	40
A. Rancangan Penelitian	40
B. Tempat dan Waktu Penelitian	40
C. Populasi Penelitian	40
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	41
E. Perkiraan Besar Sampel.....	41
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	44
G. Ijin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	44

H. Cara Kerja.....	45
I. Alur Penelitian.....	50
J. Pengolahan dan Analisis Data.....	51
K. Waktu Penelitian.....	51
L. Personalia Penelitian.....	51
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	52
A. Hasil Penelitian.....	52
1. Karakteristik Sampel Penelitian terhadap kadar IL-2 pada kanker ovarium epitelial.....	54
2. Distribusi perbandingan residu tumor, tipe histopatologi, dan derajat diferensiasi berdasarkan stadium klinis pada kanker ovarium tipe epitelial....	56
3. Perbandingan kadar IL-2 berdasarkan stadium klinis, tipe histopatologi, derajat diferensiasi dan residu tumor, pada kanker ovarium epitelial.....	57
B. Pembahasan.....	59
1. Karakteristik subyek.....	59
2. Perbandingan kadar IL-2 berdasarkan residu tumor, tipe histopatologi, dan diferensiasi sel dan stadium klinis pada kanker ovarium tipe epitelial....	66
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	75
A. Simpulan.....	75
B. Saran.....	75
DAFTAR PUSTAKA.....	77

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Karakteristik Sampel Penelitian terhadap kadar IL-2 pada kanker ovarium epitelial	55
2. Distribusi perbandingan residu tumor, tipe histopatologi, dan derajat diferensiasi berdasarkan stadium klinis pada kanker ovarium tipe epitelial	56
3. Rerata kadar IL-2 berdasarkan stadium klinis, tipe histopatologi, derajat diferensiasi, dan residu tumor pada kanker ovarium tipe epitel	57

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Tumor ovarium dapat berasal dari berbagai jenis sel yang berbeda	8
2. Tabel Faktor Risiko Kanker Ovarium	9
3. Pola penyebaran kanker ovarium epitel	14
4. Asal dan subtipe histologis yang berhubungan dengan klasifikasi molekular tipe I dan tipe II	15
5. Tabel Jenis tumor ganas epitel menurut WHO 2013	16
6. Tabel Stadium FIGO (International Federation Gynecologist and Obstetricians) 2013	18
7. Skema interaksi karakteristik sel imun, faktor pertumbuhan dan sitokin dalam kanker	26
8. Skema pengumpulan sampel penelitian	53

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
IL-2	Interleukin-2
IFN- γ	Interferon gamma
BRCA	Brace Cancer
DNA	Deoxyribonucleic acid
FIGO	International Federation Gynecologist and Obstetricians
TCGF	T-cell Growth Factor
TNF α	Tumor Necrosis Factor alfa
NK	natural killer
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
CC	Chemokine
TGF- β	Tumor Growth Factor Beta
TAM	tumor associated macrophage
SDF-1	stromal derived factor 1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
HIV	Human Immunodeficiency Virus
RS	Rumah Sakit
RSUP	Rumah Sakit Umum Pendidikan
RSI	Rumah Sakit Islam

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
RSIA	Rumah Sakit Ibu dan Anak
FK-UNHAS	Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
ml	Milli liter
μ l	Mikro liter
nm	Nano meter
USG	Ultrasonography
CT Scan	Computed Tomography Scan
PPDS	Program Pendidikan Dokter Spesialis
K-ras	Kirsten rat sarcoma
H-ras	harvey rat sarcoma
N-Ras	neuroblastoma rat sarcoma
CD4	cluster of differentiation 4
TH1	T helper
PDC	Plasmacytoid pre-dendritic cells
MDC	Macrophage-derived chemokine
mTOR	mammalian target of rapamycin
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Naskah penjelasan untuk responden	81
2. Formulir Persetujuan mengikuti penelitian setelah mendapatkan penjelasan	83
3. Kuesioner	84
4. <i>Dummy Table</i>	86
5. Data primer	88

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker ovarium merupakan salah satu keganasan ginekologi yang sering ditemui dan salah satu kanker ginekologi yang paling mematikan. Satu dari 75 wanita berisiko untuk mengalami kanker ovarium dan risiko kematian 1 dari 100 penderita. Di Indonesia kanker ovarium dilaporkan menjadi penyebab kematian akibat kanker nomor tiga, dengan tingkat kematian sebesar 10.288/tahun (Boyle and Levin, 2008).

Kanker ovarium umumnya terdeteksi pada stadium lanjut dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun hanya 29%. (Reid et al, 2017). berdasarkan *American Cancer Society*, 2018, kelangsungan hidup 5 tahun pada kanker ovarium stadium awal (stadium I-II) memiliki ketahanan hidup 5 tahun yang lebih tinggi yaitu (stadium IA : 93%, IB : 91%, IC : 84%, IIA : 82%, IIB : 72%, IIC : 67%) dibandingkan dengan stadium lanjut yaitu stadium III-IV (stadium IIIA : 63%, IIIB : 53%, IIIC : 41%, IV : 19%) (*American Cancer Society*, 2018). Sementara itu, berdasarkan residu tumor, Winter et al (2008) dalam sebuah studi retrospektif pada 360 pasien kanker ovarium stadium IV menemukan bahwa kelangsungan hidup bebas penyakit dengan residu tumor >5 cm jauh lebih pendek. Pada residu tumor 0,1 – 1,0 cm dan 1,1 – 5,0 cm memiliki tingkat kelangsungan hidup bebas penyakit yang sama.

Kanker ovarium merupakan sebuah masalah kesehatan yang signifikan, karena etiologi penyakit mematikan ini belum sepenuhnya dipahami. Biologi kanker sangat kompleks dan melibatkan onkogenesis, mekanisme imun, angiogenesis, invasi dan metastasis. Beberapa penelitian menemukan adanya peranan sitokin dalam progresivitas kanker. Sitokin diproduksi oleh seluruh sel dan memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan sel, meregulasi diferensiasi sel, menginduksi kemotaksis sel dan memodulasi ekspresi sitokin lainnya. Salah satu sitokin yang berperan dalam progresivitas kanker adalah interleukin-2 (Murakami, 2004).

IL-2 adalah salah satu sitokin dengan efek pleiotropic pada sistem imun. Penemuan IL-2 sebagai "faktor pertumbuhan sel-T" (TCGF) pada tahun 1976 dengan cepat merevolusi bidang penelitian imunologi dasar dan imunoterapi untuk kanker manusia. Interleukin-2 (IL-2) merupakan sebuah glikoprotein dengan berat molekul 15.500 dalton, memiliki panjang residu asam amino 133, dan berperan penting dalam pembentukan dan regulasi respon imun (Murakami, 2004; Wang, 2009).

IL-2 merupakan immunositokin yang paling aktif dan memiliki kemampuan kuat untuk mengaktifasi imunitas spesifik dan non spesifik terhadap kanker. IL-2 diketahui memicu sel T untuk memproduksi IFN- γ , sebuah mediator efek antitumor IL-2. Selain stimulasi sistem imun spesifik dan non spesifik, IL-2 juga memiliki efek antiangiogenik melalui IFN- γ -inducible protein-10 (IP-10) dan monokine (Anwer, 2010).

Karena peranannya yang sangat penting dalam status imunologi kanker, sistem IL-2/IL-2R telah menjadi perhatian utama banyak penelitian imunologi kanker termasuk kanker ovarium. Rovelli et al (1988), menemukan bahwa kadar IL-2 secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan keganasan dibandingkan dengan subjek normal. Pasien dengan keganasan yang mengalami metastatik menunjukkan rerata kadar IL-2 yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang menderita keganasan namun tanpa metastasis (Nash, 1993; Barton, 1999).

Beberapa penelitian sebelumnya telah menunjukkan adanya peningkatan kadar IL-2 pada asites dan serum pasien dengan kanker ovarium epitel stadium lanjut. Dalam penelitian Hurteau et al (1995) pada pasien dengan kanker ovarium ditemukan peningkatan kadar serum IL-2 pada 10 dari 12 pasien (83%) dengan kanker ovarium epitelial stadium I/II, sementara itu hanya 2 dari 92 (2%) pasien kontrol memiliki peningkatan kadar IL-2. Selain itu, penelitian ini juga menunjukkan bahwa kombinasi pengukuran kadar CA-125 dan IL-2 akan mendeteksi 92% pasien dengan kanker ovarium epitel stadium I/II.

Penelitian oleh Owens et al (1993), menemukan adanya peningkatan signifikan kadar IL-2 pada pasien dengan tumor ovarium ganas dibandingkan dengan kontrol normal. Namun tidak ditemukan adanya hubungan antara kadar IL-2 dengan stadium penyakit, diferensiasi sel ataupun residu tumor.

Beberapa strategi pendekatan deteksi dini dan terapi telah banyak dilakukan dan mengalami kemajuan yang signifikan, tetapi penyebab kematian pada kanker paling banyak masih disebabkan karena deteksi dini yang lambat dan adanya metastasis pada tumor yang resisten terhadap terapi. Karena itulah perlu dilakukan pendekatan baru terhadap manajemen deteksi dini dan terapi kanker ovarium. Dengan diketahuinya peranan penting IL-2 dalam progresivitas kanker ovarium hal ini memungkinkan penggunaan IL-2 dalam penetapan diagnosis maupun memperkirakan prognosis buruk kanker ovarium sehingga dapat dilakukan manajemen terapi yang lebih agresif.

Hingga kini penelitian mengenai hubungan antara kadar IL-2 dengan kanker ovarium masih terbatas. Maka peneliti tertarik untuk meneliti hubungan antara kadar IL-2 dengan stadium klinis, tipe histopatologi, derajat diferensiasi, dan residu tumor pada kanker ovarium epitelial.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah ada hubungan antara kadar IL-2 terhadap stadium klinis pada kanker ovarium epitelial?
2. Apakah ada hubungan antara kadar IL-2 terhadap tipe histopatologi pada kanker ovarium epitelial?
3. Apakah ada hubungan antara kadar IL-2 terhadap derajat diferensiasi pada kanker ovarium epitelial?

4. Apakah ada hubungan antara kadar IL-2 terhadap residu tumor pada kanker ovarium epitelial?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Mengetahui hubungan antara kadar IL-2 terhadap stadium klinis, tipe histopatologi, derajat diferensiasi, dan residu tumor pada kanker ovarium epitelial.

2. Tujuan khusus

- a. Mengetahui hubungan antara stadium klinis, tipe histopatologi, derajat diferensiasi, dan residu tumor pada kanker ovarium epitelial.
- b. Menilai hubungan antara kadar IL-2 dengan stadium klinis, tipe histopatologi, derajat diferensiasi dan residu tumor pada kanker ovarium epitelial.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat akademik

- a. Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan antara kadar IL-2 terhadap stadium klinis, tipe histopatologi, derajat diferensiasi, dan residu tumor pada kanker ovarium epitelial.
- b. Menjadi data dasar bagi penelitian selanjutnya dalam memahami hubungan antara kadar IL-2 terhadap stadium klinis, tipe histopatologi, derajat diferensiasi, dan residu tumor pada kanker ovarium tipe epitelial.

2. Manfaat bagi pelayanan

Memberikan informasi ilmiah dalam memahami dasar imunologi kanker ovarium sehingga dapat dikembangkan menjadi metode diagnosis dan terapi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

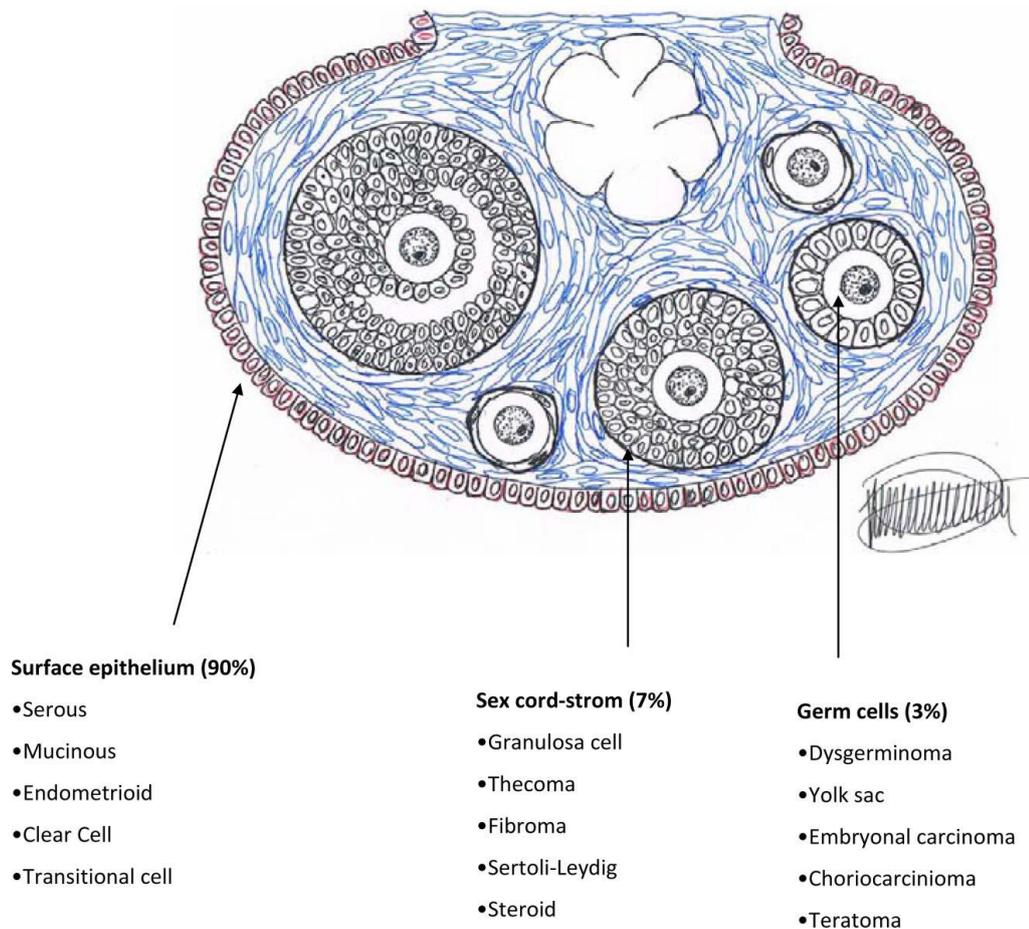
A. Kanker Ovarium

1. Biologi kanker ovarium

Ovarium normal berkembang dari *gonadal ridge* dekat mesonefros dan tersusun dari tiga tipe sel utama: 1) sel germinal yang berasal dari endoderm dan bermigrasi ke *gonadal ridge* yang kemudian berkembang dan berdiferensiasi menjadi oosit, 2) sel-sel endokrin dan interstisial yang menghasilkan estrogen dan progesteron, dan 3) sel epitel yang berasal dari saluran Mullerian dan menutupi ovarium dan *line inclusion cysts* di bawah permukaan ovarium. Selama ovulasi normal, oosit dilepaskan dari folikel matang dan masuk ke dalam tuba fallopi. Fimbriae tuba Fallopii menutupi folikel yang pecah dan memfasilitasi penyerapan oosit. Tumor jinak dan ganas dapat terjadi dari ketiga jenis sel ovarium tersebut (Gambar 1).

Tumor sel germinal paling sering muncul di dekade kedua dan ketiga dan menjadi penyebab kanker ovarium 3-5%. Tumor sex-cord-stromal timbul dari jaringan ikat ovarium, mengeluarkan hormon, dapat terjadi pada wanita dari segala usia, dan menyebabkan sekitar 7% dari seluruh keganasan ovarium. Kanker ovarium epitelial umumnya berkembang setelah usia 40 tahun dan menjadi penyebab sekitar 90% tumor ovarium ganas. Selain lesi epitel ganas dan jinak, tumor

borderline berpotensi lebih rendah untuk menjadi keganasan dan mengandung sel-sel epitel yang secara morfologis dan molekuler berubah namun tidak menyerang stroma yang mendasarinya. Sekitar 10% dari tumor borderline dapat kambuh setelah reseksi dan terbukti bersifat letal (Romero dan Bast, 2012; Novaks E, 2007).



Gambar 1. Tumor ovarium dapat berasal dari berbagai jenis sel yang berbeda

Dikutip dari: Romero dan Bast, 2012

2. Faktor risiko kanker ovarium

Berbagai faktor yang berkaitan dengan reproduksi, genetik, dan faktor lingkungan dihubungkan dengan terjadinya kanker ovarium. Berikut disajikan dalam tabel faktor-faktor risiko kanker ovarium (Schorge *et al.*, 2008).

- Nuliparitas
- Menars awal
- Menopause terlambat
- Ras Kulit Putih
- Peningkatan Usia
- Orang Amerika Utara dan Eropa Utara
- Riwayat keluarga

Gambar 2. Tabel faktor Risiko Kanker Ovarium

Dari faktor risiko di atas, yang paling berperan penting adalah riwayat keluarga yang terkena kanker ovarium atau kanker payudara. Yang termasuk dengan riwayat keluarga adalah *first-degree relative* yaitu ibu, anak perempuan atau kakak/adik perempuan. Dengan adanya riwayat keluarga yang menderita kanker ovarium akan meningkatkan risiko seorang wanita terkena kanker ovarium sebanyak 3 kali lipat. Risiko ini semakin meningkat dengan ditemukannya dua atau lebih *first-degree relative* yang terkena kanker ovarium (Schorge *et al.*, 2008). Kanker ovarium yang diturunkan secara genetik berhubungan dengan mutasi dari gen BRCA-1 dan BRCA-2, dimana

mutasi gen BRCA-1 lebih banyak ditemukan. Adanya mutasi gen BRCA berhubungan dengan risiko terjadinya kanker ovarium sebesar 27-44% dibandingkan dengan risiko terjadinya kanker ovarium pada populasi normal yakni sebesar 1,4%. Mutasi yang terjadi menyebabkan instabilitas gen dan menyebabkan sel lebih berisiko mengalami transformasi menjadi suatu keganasan. Mutasi ini diturunkan melalui gen autosomal dominan, sehingga analisis silsilah keluarga penting dilakukan secara cermat (Berek J, 2005).

Nuliparitas, menars awal dan menopause yang terlambat berhubungan dengan siklus ovarium yang tidak terputus selama masa reproduksi. Stimulasi yang berulang-ulang dari epitel permukaan ovarium dianggap dapat bertransformasi menjadi suatu keganasan. Semakin tingginya jumlah paritas sampai paritas maksimal lima, akan semakin menurunkan risiko terkena kanker ovarium, selanjutnya paritas yang > 5 memiliki risiko terkena kanker ovarium yang sama. Memiliki minimal satu anak akan menurunkan risiko terkena kanker ovarium dengan *risk reduction* sebesar 0.3-0.4 (Berek J, 2005).

Menyusui dan penggunaan obat kontrasepsi oral juga memiliki efek proteksi terhadap kanker ovarium. Kemungkinan hal ini berhubungan dengan pemanjangan siklus amenorea yang berhubungan dengan pencegahan terjadinya ovulasi. Wanita yang menggunakan kontrasepsi oral selama 5 tahun atau lebih akan mengurangi risiko relatif sebesar 0.5. Pada pasien dengan riwayat

keluarga menderita kanker ovarium yang ingin menggunakan kontrasepsi, dapat dianjurkan untuk menggunakan obat kontrasepsi oral untuk menurunkan risiko terkena kanker ovarium (Berek J, 2005).

3. Patogenesis Kanker ovarium

Meskipun banyak penelitian telah dilakukan untuk mengetahui patogenesis dari kanker ovarium, sampai saat ini belum diketahui secara pasti penyebab dari kanker ovarium. Namun, para ahli memiliki beberapa teori tentang patogenesis kanker ovarium, antara lain teori *incessant ovulation*, inflamasi dan gonadotropin (Karst, A.M & Drapkin, R, 2010).

Teori pertama, *incessant ovulation*, teori ini menganggap kanker ovarium berasal dari epitel permukaan ovarium sendiri. Saat terjadinya ovulasi, terjadi trauma pada epitel permukaan ovarium yang perlu direparasi. Selama siklus reproduksi wanita, proses tersebut terus terulang. Selama proses tersebut epitel permukaan ovarium rentan mengalami kerusakan DNA dan transformasi. Selain itu, seiring dengan bertambahnya usia, permukaan ovarium membentuk invaginasi pada stroma kortikal. Invaginasi tersebut dapat menyebabkan epitel permukaan terperangkap ke dalam stroma dan menjadi kista inklusi. Akibat paparan hormon-hormon ovarium, kista inklusi tersebut dapat berproliferasi dan jika disertai kerusakan DNA akan mengarah menjadi suatu keganasan. Hal ini berhubungan dengan faktor risiko kanker ovarium, dimana semakin dini wanita

mengalami menstruasi dan semakin tua usia menopause serta tidak pernah hamil meningkatkan frekuensi terjadinya kanker ovarium. Sebaliknya, berbagai kondisi yang menekan faktor ovulasi seperti kehamilan dan menyusui menurunkan frekuensi terjadinya kanker ovarium (Schorge *et al.*, 2008; Karst, A.M & Drapkin, R, 2010).

Teori kedua adalah teori inflamasi. Hal ini didasarkan pada penelitian dimana angka kejadian kanker ovarium meningkat pada wanita yang mengalami infeksi atau radang panggul. Menurut teori ini, berbagai karsinogen dapat mencapai ovarium melalui saluran genitalia (Kumar, V *et al.*, 2010).

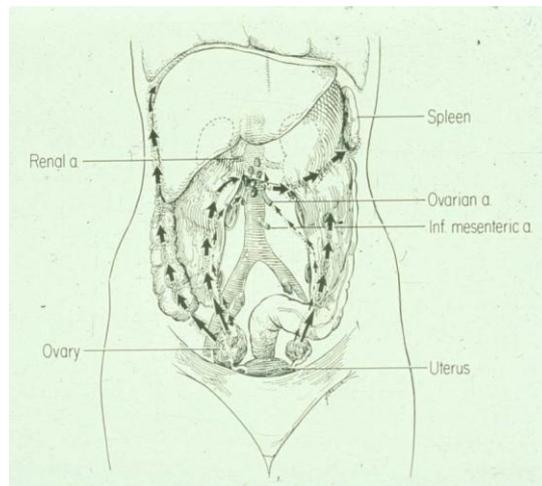
Teori ketiga adalah teori gonadotropin. Adanya kadar gonadotropin yang tinggi yang berkaitan dengan lonjakan yang terjadi selama ovulasi dan hilangnya *gonadal negative feedback* pada menopause serta kegagalan ovarium prematur memegang peranan penting dalam perkembangan kanker ovarium. Pada penelitian yang dilakukan oleh Cramer dan Welch ditemukan hubungan antara kadar gonadotropin dan estrogen. Adanya sekresi gonadotropin dalam jumlah yang tinggi ternyata mengakibatkan stimulasi estrogen pada epitel permukaan ovarium. Hal tersebut diduga berperan dalam proses terjadinya kanker ovarium (Kumar, V *et al.*, 2010).

Faktor lain yang turut berperan dalam patogenesis kanker ovarium adalah faktor genetik. Kanker ovarium terjadi akibat dari akumulasi perubahan genetik yang mengarah ke transformasi

keganasan yang berasal dari kista jinak kemudian bermodifikasi menjadi tumor yang berpotensi keganasan rendah dan pada akhirnya berkembang menjadi kanker ovarium invasif. Pada jenis tumor tersebut ditemukan mutasi dari K-ras, H-ras dan N-Ras. Seorang perempuan yang dilahirkan dengan mutasi BRCA hanya memerlukan satu mutasi pada allel pasangannya yang normal untuk menghentikan produk BRCA yang memiliki fungsi *tumor suppressor gene*. Sehingga kanker yang berkaitan dengan BRCA biasanya akan muncul sekitar 15 tahun lebih awal daripada kasus-kasus kanker yang bersifat spontan. Setelah itu, *BRCA-related ovarian cancer* nampaknya memiliki patogenesis molekuler yang berbeda, memerlukan terjadinya inaktivasi p53 untuk dapat berkembang (Schorge *et al.*, 2008).

4. Pola Penyebaran Tumor

Sama dengan kanker yang muncul dari lokasi lain, kanker ovarium epitel menyebar melalui pembuluh darah dan limfatik ke nodus dan organ lain termasuk hati dan jika pasien mampu bertahan hidup lebih lama penyebaran dapat muncul di paru dan otak (gambar 3).



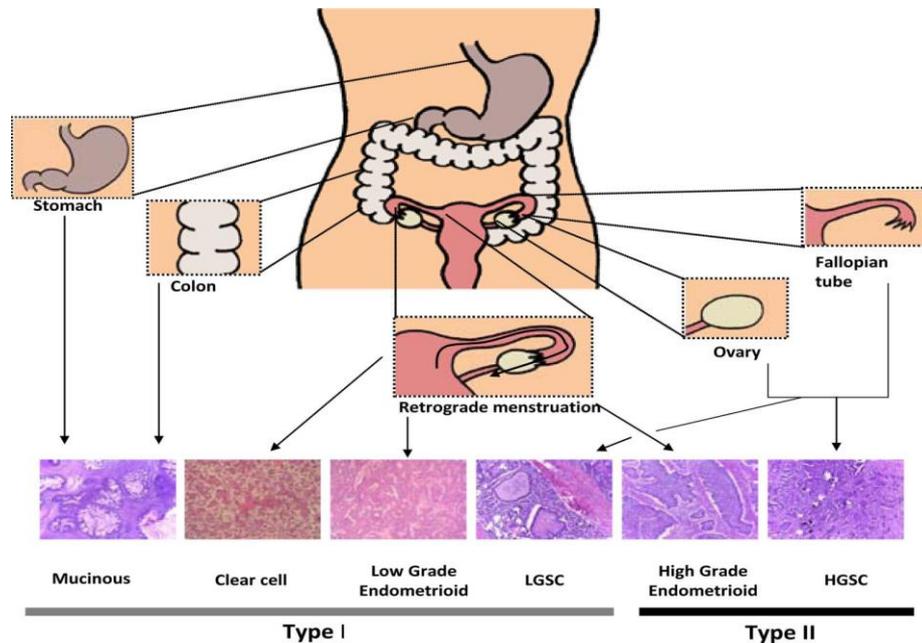
Gambar 3. Pola penyebaran kanker ovarium epitel

Dikutip dari: Romero dan Bast, 2012

Gambaran khas kanker ovarium adalah kemampuan untuk menyebar ke kavum abdomen, membentuk nodul pada permukaan peritoneum parietal dan visceral termasuk omentum. Blokade limfatik diafragmatik mencegah cairan *proteinaceous* keluar dari kavum peritoneal, menyebabkan akumulasi cairan asites pada kanker stadium akhir (Romero dan Bast, 2012; Novaks E, 2007).

5. Subtipe histologis

Kanker ovarium diperkirakan berkembang dari sel epitel permukaan ovarium menjadi kanker yang menyerupai epitel tuba fallopi (serosa) endometrium (endometrioid), *mucin-secreting endocervical glands (mucinous)*, dan *glycogen-filled vaginal rests (clear cell)* (Gambar 4).



Gambar 4. Asal dan sbtipe histologis yang berhubungan dengan klasifikasi molekular tipe I dan tipe II

Dikutip dari: Romero dan Bast, 2012

Tipe histopatologi telah dikaitkan dengan ekspresi gen HOXA9, HOXA10 dan HOXA11 yang meregulasi diferensiasi ginekologis normal. Berlawanan dengan kanker lainnya, transformasi malignan memicu diferensiasi normal. Tipe histopatologi dan derajat diferensiasi menentukan stadium, prognosis dan responsivitas kemoterapi (Romero dan Bast, 2012).

Jenis histopatologi tumor sering dianggap mempengaruhi prognosis suatu kanker ovarium. Di Amerika, 85-90% tumor ganas ovarium adalah jenis epitel. Dari penelitian yang dilakukan didapat bahwa tipe serosa ada 42%, tipe musin 12%, tipe endometrioid 15%, undifferentiated carcinoma 17%, dan tipe sel jernih 6%. Dari beberapa

penelitian diketahui bahwa tipe sel jernih mempunyai prognosis yang sangat buruk jika dibandingkan dengan jenis kanker yang lain (Romero dan Bast, 2012).

- Serous Tumours
 - Low-grade serous carcinoma
 - High-grade serous carcinoma
- Mucinous carcinoma
- Endometrioid carcinoma
- Clear cell carcinoma
- Malignant Brenner tumour
- Seromucinous carcinoma
- Undifferentiated carcinoma

Gambar 5. Tabel jenis tumor ganas epitel menurut WHO 2013

6. Stadium kanker ovarium

Stadium FIGO (*International Federation Gynecologist and Obstetricians*) 2013 (Tabel 3) merupakan prognostik yang paling konsisten dibandingkan faktor yang lain dan dapat mewakili kriteria dasar untuk menseleksi pemilihan terapi yang strategis pada setiap pasien (Reid et al, 2017).

<p>Stadium I</p> <p>IA</p> <p>IB</p> <p>IC</p>	<p>Tumor terbatas pada ovarium atau tuba fallopi</p> <p>Pertumbuhan terbatas pada satu ovarium (kapsul intak) atau tuba fallopi; tidak ada tumor pada permukaan peritoneum, tidak ada sel maligna dalam asites atau bilasan peritoneum</p> <p>Pertumbuhan terbatas pada kedua ovarium (kapsul intak) atau tuba fallopi; tidak ada tumor pada permukaan peritoneum, tidak ada sel maligna dalam asites atau bilasan peritoneum</p> <p>Tumor terbatas pada satu atau kedua ovarium atau tuba fallopi, yang diikuti dengan</p> <p>IC1 :surgical spill</p> <p>IC2: ruptur kapsul sebelum operasi atau tumor pada permukaan ovarium atau tuba fallopi</p> <p>IC3 : sel maligna pada asites atau bilasan peritoneum</p>
<p>Stadium II</p> <p>IIA</p> <p>IIB</p>	<p>Pertumbuhan pada satu atau kedua ovarium atau tuba fallopi dengan perluasan ke panggul (di bawah pinggir pelvik) atau kanker peritoneum primer</p> <p>Perluasan dan atau implantasi pada ke uterus dan/ atau tuba fallopi dan/ atau ovarium</p> <p>Perluasan ke jaringan intraperitoneal pelvis lainnya</p>
<p>Stadium III</p> <p>IIIA1</p>	<p>Tumor mengenai satu atau kedua ovarium dan atau tuba fallopi, atau kanker peritoneum primer, dengan perluasan ke peritoneum diluar pelvis dan/atau metastasi ke kelenjar getah bening retroperitoneal yang dipastikan secara sitologi atau histopatologi.</p> <p>Kelenjar getah bening retroperitoneal saja (dibuktikan secara sitologi atau histopatologi) IIIA1(i): Metastasis kurang dari 10 mm pada diameter terbesar IIIA1(ii): Metastasis lebih dari 10 mm pada diameter terbesar</p>

IIIA2	Keterlibatan peritoneum ekstrapelvik (di bawah pinggir pelvik) secara mikroskopik dengan atau tanpa keterlibatan kelenjar getah bening retroperitoneal.
IIIB	Metastasis ke peritoneum secara makroskopis di atas pelvis kurang dari 2 cm pada diameter terbesar dengan atau tanpa keterlibatan kelenjar getah bening retroperitoneal.
IIIC	Metastasis ke peritoneum secara makroskopis di atas pelvis lebih dari 2 cm pada diameter terbesar dengan atau tanpa keterlibatan kelenjar getah bening retroperitoneal (termasuk perluasan tumor ke kapsul hati dan limpa tanpa keterlibatan parenkim organ tersebut)
Stadium IV	Metastasis jauh selain metastasis peritoneum
IVA	Efusi pleura dengan sitologi positif
IVB	Metastasis parenkim dan metastasis ke organ ekstra abdominal (termasuk KGB inguinal dan KGB di luar kavum abdomen)

Gambar 6. Tabel stadium FIGO (*International Federation Gynecologist and Obstetricians*) 2013

7. Volume residu tumor

Penatalaksanaan utama pada kanker ovarium adalah dengan cara pembedahan untuk mengangkat massa tumor dan kemudian melakukan penentuan stadium (*surgical staging*), selanjutnya ditentukan apakah diperlukan pemberian terapi adjuvant seperti: pemberian obat-obat sitostatika atau kemoterapi, radioterapi dan imunoterapi (Reid et al, 2017).

Penatalaksanaan pembedahan yang baku untuk penentuan stadium (*surgical staging*) harus dilakukan pada karsinoma ovarium.

Penatalaksanaan pembedahan merupakan prosedur yang dapat menghilangkan fungsi reproduksi wanita. Jika tindakan pembedahan pada pasien kanker usia muda dilakukan, perlu dipertimbangkan untuk mempertahankan fungsi reproduksinya, sehingga pembedahan radikal sebisanya dihindari dengan pertimbangan pada syarat-syarat tertentu, sehingga tidak perlu dilakukan pengangkatan uterus dan ovarium yang sehat. Tindakan pembedahan ini disebut dengan pembedahan konservatif (Reid et al, 2017).

Volume residu tumor setelah operasi primer digunakan sebagai faktor prognostik pada pasien kanker ovarium. Operasi sitoreduktif yang optimal sangat diharapkan, melihat perbandingan angka ketahanan hidup 3 tahun pada pasien pasca operasi sitoreduktif adalah 72,4% pada pasien tanpa sisa residu tumor, 65,8% dengan residu tumor minimal, dan 45,2% dengan residu tumor makroskopik lebih dari 1 cm. Defenisi dari optimal reseksi masih belum konsisten, namun residu tumor kurang dari 1 cm pada diameter maksimal menggambarkan sitoreduktif yang optimal berdasarkan *The Gynecological Oncology Group* (Reid et al, 2017).

B. Interleukin-2

1. Sejarah penemuan Interleukin-2

IL-2 ditemukan pada tahun 1975 sebagai sebuah *growth-promoting activity* untuk limfosit T yang berasal dari sumsum tulang, dan merupakan salah satu sitokin pertama yang dikenali di tingkat

molekuler. Percobaan selanjutnya menunjukkan bahwa sifat solublenya ditemukan dalam media dengan sel-sel mitogen yang terstimulasi, dan penemuan ini memungkinkan kita untuk melakukan kultur dan menghasilkan limfosit T (Gaffen dan Liu, 2004).

Telah ditemukan bahwa aktivitas “faktor pertumbuhan sel T” (TCGF) menurun sepanjang waktu, menunjukkan keberadaan reseptor spesifik yang mungkin dimediasi secara internal. Karena IL-2 memberikan serangkaian efek pleiotropik yang mencolok pada banyak sel target, hal ini bertanggung jawab terhadap sejumlah kegiatan yang berbeda seperti aktifitas kloning (Gaffen dan Liu, 2004).

Gen untuk IL-2 dikloning di tahun 1983, dan struktur kristalnya diselesaikan pada tahun 1992. IL-2 adalah glikoprotein monomer, yang disekresikan dengan berat molekul dari 15 kDa. IL-2 merupakan struktur berbentuk bulat dengan empat α -heliks yang terlipat dalam konfigurasi tipikal famili sitokin tipe I (Gaffen dan Liu, 2004).

2. Peran IL-2 dalam berbagai tipe sel

IL-2 berperan dalam berbagai tipe sel, namun efeknya paling jelas pada limfosit T. Karena itu salah satu efek paling cepat aktivasi sel T melalui reseptor antigennya adalah sintesis de novo IL-2. Kondisi ini kemudian diikuti dengan ekspresi reseptor IL-2 berafinitas tinggi, sehingga memungkinkan ekspansi cepat dan selektif populasi sel T yang diaktivasi oleh antigen. Peran utama IL-2 adalah memicu proliferasi CD4⁺ dan sel T CD8⁺. Proliferasi yang diinduksi IL-2 muncul

melalui sinyal pro-proliferasi melalui proto-onkogen c-myc dan c-fos, dalam kombinasi dengan sinyal anti-apoptotik melalui anggota famili Bcl-2. Baru – baru ini tampak jelas bahwa, selain sinyal anti-apoptosis, IL-2 juga memiliki efek pada metabolisme seluler dan glikolisis yang dibutuhkan untuk *survival* sel T (Gaffen dan Liu, 2004).

Secara paradoks, penelitian IL-2 pada tikus menunjukkan bahwa aktivitas IL-2 yang paling utama adalah downregulasi respon imun untuk mencegah autoimunitas. Efek inhibitor ini membentuk *feedback* negatif yang dapat dicapai melalui beberapa mekanisme. Pertama, produksi IL-2 hanya sementara; karena itu ketika stimulasi antigenik tidak ada, sel T yang teraktivasi mati karena hilangnya sitokin dalam lingkungan mikro. Kedua, IL-2 memicu jalur pro-apoptosis dengan meningkatkan ekspresi FasL pada sel T yang teraktivasi. Karena sel T juga mengekspresikan Fas/CD95, kejadian ini memicu kematian sel terprogram (apoptosis) sel T yang teraktivasi. Ada bukti bahwa IL-2 mungkin berperan selama perkembangan thymic untuk mencegah autoimunitas, kemungkinan dengan mempengaruhi perkembangan sel T regulatori CD4⁺ CD25 (Gaffen dan Liu, 2004).

Selain efeknya pada sel T, IL-2 juga merupakan faktor pertumbuhan untuk sel natural killer (NK) (bersama dengan IL-15, yang disinyal melalui reseptor yang sama). IL-2 memicu produksi sitokin yang diturunkan dari NK seperti TNF α , IFN γ dan GM-CSF. IL-12 dan IL-2 bekerja secara sinergis untuk meningkatkan aktivitas sitotoksik NK (Gaffen dan Liu, 2004).

IL-2 juga berperan pada sel B, terutama pada sekresi antibodi. Pada sel B yang mengekspresikan IgM, IL-2 (dalam sinergi dengan IL-5) mengupregulasi ekspresi gen rantai ringan dan berat serta menginduksi sintesis de novo gen immunoglobulin rantai J. Immunoglobulin rantai J dibutuhkan untuk oligomerisasi pentamer IgM dan menggambarkan aktivasi sel T yang sangat terkendali. Seperti pada sel T, IL-2 meningkatkan ekspresi IL-2R α dalam sel B, sehingga meningkatkan responsivitasnya pada IL-2 (Gaffen dan Liu, 2004).

3. Peran fisiologis IL-2

IL-2 penting untuk mempertahankan homeostatis imun, hal ini dibuktikan oleh beberapa studi IL-2 dan reseptor IL-2 pada tikus. IL-2 adalah faktor ekspansi penting untuk sebagian besar dan seluruh tipe sel T yang teraktivasi. Meskipun sitokin lainnya tampaknya banyak mengandung IL-2, sitokin ini sangat penting untuk menentukan besarnya respon imun primer dan bawaan. Kedua, IL-2 berperan penting dalam downregulasi respon imun. Jika IL-2 tidak ada akan muncul autoimunitas karena kegagalan untuk mengeliminasi sel T yang teraktivasi. Ketiga, IL-2 memiliki fungsi yang berlawanan dengan IL-15 dalam mempertahankan respon memori sel T CD8+. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa fungsi utama sistem reseptor IL-2/IL-2R bergantung pada perkembangan dan fungsi sel T regulatori (Gaffen dan Liu, 2004).

C. Hubungan antara Tumor Ovarium dan Interleukin-2

1. Respon imun tumor ovarium

Mirip dengan tumor padat lainnya, peran respon imun dalam kanker ovarium telah dipelajari dengan baik. Komposisi limfosit dalam darah, asites dan tumor diatur oleh berbagai sitokin dan kemokin yang diproduksi oleh tumor atau komponen sistem kekebalan tubuh. Sebuah skema sederhana dari interaksi ini digambarkan pada Gambar 4 (Gavalas, 2010; Turner, 2016).

Sejumlah sitokin telah dikaitkan dengan efek langsung pada sel tumor, melalui reseptor permukaan seperti *pulse reseptor*, tapi peran utama mereka adalah membantu respon kekebalan tubuh melawan tumor. Respon antitumor inang berasal dari keseimbangan antara respon T helper 1 (Th1), yang berpotensi meningkatkan kekebalan tubuh dan respon T helper 2 (Th2) yang mendukung karakterisasi onkogenesis dan perkembangan penyakit. Respons imun Th1 dan Th2 keduanya terkait dengan produksi sitokin seperti Interleukin 12 (IL-12), Interleukin 4 (IL-4), gamma interferon (IFN- γ), Tumor Necrosis Factor (TNF- α) (respon Th1), dan IL-10 (respon Th2). Sitokin ini juga diproduksi oleh sel kanker; mereka ditemukan dalam asites dan telah dikaitkan dengan prognosis kanker ovarium. Gradien antara darah dan asites mungkin berperan dalam migrasi leukosit dan faktor-faktor yang memfasilitasi pergerakan tersebut bisa meliputi L1. Sebagai konsekuensinya, terlibat kumpulan limfositik yang berbeda

dalam dua jenis respon: misalnya, sel CD3+ berkaitan dengan Th1 sedangkan sel CD4+ CD25+ berkaitan dengan respon Th2 (Gavalas, 2010; Turner, 2016).

Peran prognostik berbagai sitokin telah dipelajari, tapi belum dapat ditarik sebuah kesimpulan. Sitokin yang terlibat dalam respon Th1 diharapkan bisa memprediksi prognosis yang lebih baik, dan prognosis yang lebih buruk dalam respon Th2. IL-2 memulai aktivasi sel T dan NK penting untuk pemeliharaan *self-tolerance* melalui pembentukan dan pemeliharaan T-reg atau dengan kematian sel yang diinduksi untuk menghilangkan *T self-reactive*. Potensi terapeutik sitokin seperti IL12 dan IL-21 saat ini dipertimbangkan pada jenis kanker lain dan memiliki efek yang sama pada kanker ovarium (Gavalas, 2010; Turner, 2016).

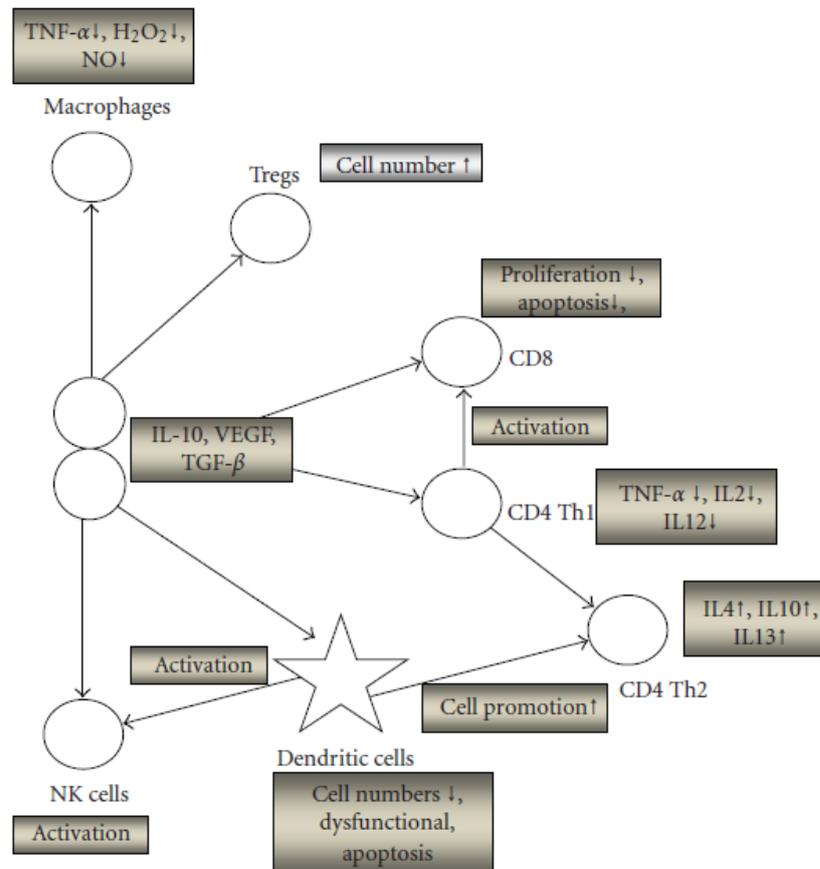
Tingkat IL-6 telah terbukti meningkat pada serum pasien kanker ovarium, dan berkorelasi dengan kelangsungan hidup keseluruhan yang buruk. Sitokin lain yang terbukti berhubungan dengan pertumbuhan sel kanker dan proliferasi tumor adalah IL-1. IL-15 juga baru saja terbukti mengaktifkan sel CD8+ dan NKT yang dapat menghambat pertumbuhan tumor (Gavalas, 2010; Turner, 2016).

Sitokin yang tampaknya sangat terlibat dalam immunosupresi tumor adalah transforming growth factor beta (TGF- β), protein yang mempengaruhi proliferasi, aktivasi, dan diferensiasi sel serta menghambat respon kekebalan antitumor. Pada sel kanker, produksi

TGF- β meningkat, yang pada gilirannya meningkatkan aktivitas proteolitik sel dan ikatan ke molekul adhesi sel di matriks ekstraselular. TGF- β juga dapat mengubah sel T efektor menjadi T-regs. Telah dilaporkan bahwa proses tersebut juga dipicu oleh angiogenesis dan proses itu dapat diblokade oleh antibodi anti-TGF- β (Gavalas, 2010; Turner, 2016).

TNF α diproduksi oleh sel tumor dan menginduksi proliferasi autokrin dan perkembangan penyakit pada kanker ovarium. Aktivitas autokrin TNF α mungkin memiliki efek langsung pada sel tumor yang menyebar dengan bekerja pada reseptor kemokin CXCR4 dan juga menstimulasi pembentukan pembuluh darah pada tumor peritoneum dengan menginduksi ekspresi dari VEGF dan CXCL12. Sebaliknya, tingkat TNF α juga ditemukan berhubungan terbalik dengan kehadiran sel CD4+ CD25 (Gavalas, 2010; Turner, 2016).

Sebuah famili protein yang disebut kemokin (CC) juga mungkin mempengaruhi komposisi seluler dalam cairan biologis. Penelitian telah menunjukkan deteksi adanya mRNA untuk CCL2, CCL3, CCL4, dan CCL5 pada tumor ovarium padat dengan hibridisasi in situ. Selain itu, CCL5 telah terbukti disekresikan oleh sel CD4+, merekrut sel-sel dendritik CCR5+ ke lokasi tumor, dan mengaktifkannya melalui interaksi antara CD40-CD40L. Sel dendritik yang baru matang menjadi dasar pembentukan sel tumor spesifik CD8+ sehingga memberikan perlindungan jangka panjang (Gavalas, 2010; Turner, 2016).



Gambar 7. Skema interaksi karakteristik sel imun, faktor pertumbuhan dan sitokin dalam kanker.

Dikutip dari: Gavalas³

Dalam cairan asites kaya protein, diekspresikan molekul kemokin yang berbeda, dan didominasi oleh CCL2. Selain itu, chemokine stromal derived factor-1 (CXCL-1) menginduksi migrasi plasmacytoid sel dendritik ke lingkungan mikro tumor dalam kasus kanker ovarium dan menginduksi penghantaran sinyal survival ke PDC. Lingkungan mikro tumor PDC menginduksi IL-10 mengekspresikan Tregs, yang berkorelasi dengan prognosis yang lebih buruk dan kelangsungan hidup bebas penyakit yang lebih

pendek. Tregs, dan IL-10 berhubungan dengan prognosis buruk pada banyak jenis kanker (Gavalas, 2010; Turner, 2016).

Interferon gamma (IFN- γ) memainkan peran stimulasi untuk makrofag, mengubahnya dari immunosupresif menjadi immunostimulan. Ini juga menyulitkan diferensiasi monosit dari sel tumor menyerupai tumor associated macrophage (TAM-) dengan makrofag immunostimulan M1-terpolarisasi. Secara keseluruhan data ini menunjukkan bahwa IFN- γ mengatasi immunosupresi diinduksi TAM dengan mencegah pembentukan dan fungsi TAM (Gavalas, 2010; Turner, 2016).

Sitokin seperti interleukin 18 (IL-18) dan stromal derived factor 1 (SDF-1) telah terbukti berkorelasi dengan prognosis yang lebih buruk pada pasien kanker ovarium, namun masih diperlukan penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi sepenuhnya perilaku mereka dalam lingkungan mikro tumor (Gavalas, 2010; Turner, 2016).

VEGF memegang peranan yang sangat penting dalam onkogenesis, begitu juga dalam perkembangan dan prognosis kanker ovarium. VEGF secara selektif terakumulasi pada asites dan terjadi pada penyakit stadium lanjut tapi tidak pada asites sirosis. VEGF juga memberikan efek immunosupresif pada kanker, berkorelasi dengan tingkat IL12 yang rendah, penghambatan pematangan sel dendritik, jumlah sel NK-T yang rendah, dan upregulasi Tran. VEGF juga dapat menginduksi ekspresi sel T cosignaling molekul B7-H1 pada sel

dendritik myeloid (MDC). Barnett dkk. telah melaporkan bahwa blokade B7-H1 memperbaiki respon imun yang dimediasi sel T dan tumor *clearance* pada model tikus dengan kanker ovarium. Efek VEGF muncul melalui reseptornya, VEGFR, terutama VEGFR2. Reseptor ini memiliki kemampuan pengaktifan protein mTOR melalui jalur Akt/mTOR. Inaktivasi mTOR dapat menyebabkan downregulasi IL-2, sehingga memberikan efek negatif langsung pada proliferasi sel T serta proliferasi sel kanker (Gavalas, 2010; Turner, 2016).

Signifikansi prognostik VEGF pada kanker ovarium telah mendapat banyak perhatian. Telah ditunjukkan bahwa tingkat VEGF di atas 1900 pg/ml berhubungan dengan kelangsungan hidup yang lebih rendah pada serial kasus dari 41 pasien dengan kanker ovarium stadium lanjut. Dalam penelitian terbaru tingkat protein FAS (sFas) dan kadar VEGF serum telah ditemukan meningkat pada pasien kanker ovarium dan menyebabkan periode bebas penyakit yang lebih pendek (Gavalas, 2010; Turner, 2016).

2. Hubungan antara interleukin-2 dengan tumor ovarium

Interleukin-2 (IL-2) merupakan sebuah glikoprotein dengan berat molekul 15.500 dalton, memiliki panjang residu asam amino 133, dan berperan penting dalam pembentukan dan regulasi respon imun (Murakami, 2004). IL-2 merupakan immunositokin yang paling aktif dan memiliki kemampuan kuat untuk mengaktifasi imunitas bawaan dan adaptif terhadap kanker. IL-2 diketahui memicu sel T untuk

memproduksi IFN- γ , sebuah mediator efek antitumor IL-2. Selain stimulasi sistem imun bawaan dan adaptif, IL-2 juga memiliki efek antiangiogenik melalui IFN- γ -inducible protein-10 (IP-10) dan monokine (Anwer, 2010).

Karena peranannya yang sangat penting dalam status imunologi pasien kanker, sistem IL-2/IL-2R telah menjadi perhatian utama banyak penelitian imunologi kanker termasuk kanker ovarium. Rovelli et al (1988) menemukan bahwa kadar IL-2 secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan keganasan dibandingkan dengan subjek normal. Pasien dengan tumor solid metastatik menunjukkan rerata kadar IL-2 yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang menderita keganasan namun tanpa metastasis (Nash, 1993; Barton, 1999).

Beberapa penelitian sebelumnya telah menunjukkan adanya peningkatan kadar IL-2 pada ascites dan serum pasien dengan kanker ovarium epitel stadium lanjut. Dalam penelitian Hurteau et al (1995) pada pasien dengan kanker ovarium stadium I-IV ditemukan bahwa kadar serum IL-2 di atas batas normal pada 10 dari 12 pasien (83%) dengan kanker ovarium epitel stadium FIGO I/II, sementara itu hanya 2 dari 92 (2%) pasien kontrol memiliki peningkatan kadar IL-2. Selain itu, penelitian ini juga menunjukkan bahwa kombinasi pengukuran kadar CA-125 dan IL-2 akan mendeteksi 92% pasien dengan kanker ovarium epitel stadium I/II.

Penelitian oleh Owens et al (1993) menemukan adanya peningkatan signifikan kadar IL-2 pada pasien dengan tumor ovarium ganas dibandingkan dengan kontrol normal. Namun tidak ditemukan adanya hubungan antara kadar IL-2 dengan stadium penyakit, derajat diferensiasi ataupun residu tumor.

Beberapa strategi pendekatan deteksi dini dan terapi telah banyak dilakukan dan mengalami kemajuan yang signifikan, tetapi kematian kanker paling banyak masih disebabkan karena deteksi penyakit yang lambat dan adanya metastasis yang sering resisten terhadap terapi konvensional. Karena itulah perlu dilakukan pendekatan baru terhadap manajemen deteksi dini dan terapi kanker ovarium. Dengan diketahuinya peranan penting IL-2 dalam progresivitas kanker ovarium hal ini memungkinkan penggunaan IL-2 dalam penetapan diagnosis maupun memperkirakan prognosis buruk kanker ovarium sehingga dapat dilakukan manajemen terapi yang lebih agresif.

3. Peranan interleukin-2 dalam terapi kanker ovarium

IL-2 adalah sebuah faktor pertumbuhan yang memiliki peranan penting dalam sistem imun. Penelitian awal IL-2 dalam penanganan kanker ovarium melibatkan pemberian terapi intravena berkelanjutan pada pasien dengan residu tumor suboptimal yang dilakukan pembedahan kedua. Toksisitas yang ditemukan cukup signifikan dan sekitar 86% membutuhkan pengurangan dosis. Penelitian lebih lanjut

telah dilakukan dengan fokus pada IL-2 secara intraperitoneal. Studi IL-2 intraperitoneal fase I – II pada pasien dengan kanker ovarium persisten atau berulang setelah pemberian ≥ 6 kali kemoterapi berbasis platinum menunjukkan respon keseluruhan sebesar 25%, dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun 13,9%. Penelitian ini menunjukkan bahwa terapi ini mungkin memiliki efikasi jangka panjang (rentang 27 – 90 bulan). IL-2 intraperitoneal ditoleransi dengan baik ketika diberikan sebagai infus mingguan dibandingkan dengan pemberian infus selama 7 hari. Pada follow up, studi fase II pemberian infus intraperitoneal IL-2 mingguan pada pasien dengan kanker ovarium persisten pasca pemberian paclitaxel primer dan terapi platinum pada pasien dengan residu tumor minimal (< 2 cm), 17,66% memberi respon yang dapat dikonfirmasi dengan pembedahan dan 41% pasien memiliki penyakit yang stabil. Penelitian ini menunjukkan bahwa IL-2 intraperitoneal memiliki aktivitas dalam kanker ovarium epitelial persisten dan ditoleransi dengan baik sebagai regimen rawat jalan. Kombinasi IL-2 dan agen sitotoksik, contohnya cisplatin, telah dipelajari pada model tikus dengan kanker ovarium. Dalam tumor yang responsif pada penanganan masing – masing obat, kombinasi penanganan dengan cisplatin dosis rendah dan IL-2 menghasilkan respon tumor yang efektif dengan respon komplit mencapai 60%. Analisis leukosit terkait tumor menemukan bahwa kombinasi cisplatin dan IL-2 menghasilkan peningkatan aktivitas sitolitik leukosit peritoneal. Dengan demikian,

dalam model tikus, kombinasi penanganan dengan cis-platinum dosis rendah dan IL-2 lebih efektif. Karena itu terapi kombinasi ini mungkin akan efektif pada manusia dengan kanker ovarium (Barakat et al, 2009).

Kekurangan dari pemberian IL-2 dosis tinggi adalah efek samping bergantung obat. Pemberian IL-2 telah dievaluasi pada kasus kanker ovarium. Pemberian IL-2 intraperitoneal menghasilkan peningkatan kadar IL-2, perubahan profil sitokin asites tumor dan efek antitumor yang signifikan (Barakat et al, 2009).

Dapat disimpulkan bahwa terapi berbasis IL-2 mengurangi risiko kanker ovarium berulang dalam jangka panjang. Penanganan ini dibatasi oleh tingkat toksisitas yang cukup signifikan. Pendekatan untuk menurunkan toksisitas dan mengoptimalkan efikasi sedang diuji. Kombinasi cisplatin dosis rendah dengan IL-2 dapat menjadi strategi yang cukup menjanjikan pada model tikus dan masih membutuhkan uji coba lebih lanjut sebelum diujikan pada manusia (Barakat et al, 2009).

Minor et al (2017) melaporkan penggunaan imunoterapi intraperitoneal pada 1 kasus kanker ovarium berulang dan menemukan bahwa IL-2 menyebabkan aktivasi, proliferasi dan *trafficking* sel T dan *natural killer cells*. Ketika diberikan secara lokal, IL-2 akan mengubah tumor yang tidak berinflamasi menjadi tumor berinflamasi, sehingga meningkatkan sensitivitas tumor pada serangan imun lebih lanjut. Hingga kini ada 40 uji coba imunoterapi IL-2 yang sedang dilakukan, namun hasilnya belum dilaporkan.