

**PEMERIKSAAN IL-6 SEBAGAI PERTANDA KEGANASAN OVARIUM  
TIPE EPITEL PRABEDAH**

EXAMINATION OF IL-6 AS A MANAGEMENT OF PRESERVATIVE OVARIAL  
EPITHELIAL TYPE

**AIDA UZAYA**



**DEPARTEMENT OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**PEMERIKSAAN IL-6 SEBAGAI PERTANDA KEGANASAN OVARIUM  
TIPE EPITEL PRABEDAH**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

dr. Aida Uzaya

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
BIDANG ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

## TESIS

# PEMERIKSAAN IL-6 SEBAGAI PERTANDA KEGANASAN OVARIUM TIPE EPITEL PRABEDAH

Disusun dan diajukan oleh:

**AIDA UZAYA**

**Nomor Pokok: C055181008**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
Pada tanggal 26 September 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Menyetujui**

Pembimbing Utama



Prof. Dr. dr. H. Syahrul Rauf, Sp. OG, Subsp. Onko

NIP. 196211161989031003

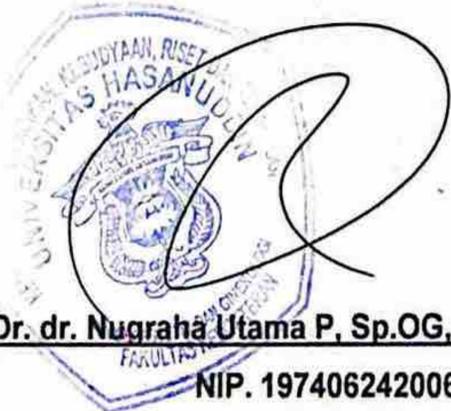
Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Trika Irianta, Sp. OG, Subsp. Urogin RE

NIP. 196405101999031001

Ketua Program Studi



Dr. dr. Nugraha Utama P, Sp. OG, Subsp. Onk

NIP. 197406242006041009

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp. GK

NIP. 196805301996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : dr. Aida Uzaya  
NIM : C0551818008  
Program Studi : Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul:

### **PEMERIKSAAN IL-6 SEBAGAI PERTANDA KEGANASAN OVARIUM TIPE EPITEL PRABEDAH**

dengan ini menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya ilmiah yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa makalah ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

**Makassar, Agustus 2022**



**dr. Aida Uzaya**

## PRAKATA

Dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Tuhan YME atas segala berkat, rahmat, dan karunia, serta perlindungan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis bertujuan untuk memberikan informasi ilmiah tentang perbandingan kadar IL-6 pembedah antara neoplasma ovarium tipe jinak dan tipe ganas epitelial dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan penanganan pasien khususnya dalam bidang Obstetri dan Ginekologi. Penulis menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, baik isi maupun tata bahasanya, dengan demikian segala kritik yang membangun sangat diharapkan untuk perbaikan tesis ini.

Penulis dengan tulus menyampaikan ucapan terima kasih kepada Prof.Dr.dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K) sebagai pembimbing I, Dr.dr. Trika Irianta, Sp.OG(K) sebagai pembimbing II, dan sebagai pembimbingstatistik dr. Firdaus Hamid, Ph.D atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih penulis juga sampaikan kepada Prof.dr. John Rambulangi, Sp.OG(K) dan Dr. dr. Abdul Rahman, Sp.OG(K) sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Ketua Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K); Ketua Program Studi Dr. dr. Nugraha U.P, Sp.OG(K), Sekretaris Program studi Dr. dr. Imam Ahmadi Farid, Sp.OG(K) dan seluruh staf pengajar

beserta pegawai di bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNHAS yang memberikan arahan, dukungan, dan motivasi selama pendidikan.

2. Penasehat Akademik Dr. dr. Andi Mardiah Tahir, Sp.OG(K) yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi atas bantuan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
4. Paramedis Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit pendidikan dan jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Pasien dan keluarga pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.
6. Kedua orang tua saya yang tercinta Surinto Muhammad Kamsi dan Nanik Hidayati, dan kedua anak saya Muhammad Ikhsan Rasyid dan Queeny Ahda Amalia, saudara-saudara, dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa serta pengertiannya selama penulis mengikuti Pendidikan.
7. Semua pihak yang namanya tidak tercantum, namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Akhir kata, Semoga tesis ini bermanfaat dalam perkembangan ilmu Obstetri dan Ginekologi di masa mendatang.

Makassar, Agustus 2022

## ABSTRAK

### PEMERIKSAAN IL-6 SEBAGAI PERTANDA KEGANASAN OVARIUM TIPE EPITEL PRABEDAH

Aida Uzaya, Syahrul Rauf, dan Trika Irianta

Departemen Obstetri dan Ginekologi, Program Pendidikan Dokter Spesialis-1,  
Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

#### **Latar Belakang:**

Kanker ovarium menjadi permasalahan global dimana merupakan jenis kanker kedelapan yang paling sering terjadi pada perempuan. Sitokin IL-6 proinflamasi telah ditetapkan sebagai sitokin imunoregulatori. Sel-sel kanker ovarium terus menerus mengeluarkan sitokin yang meningkatkan tumorigenisitas. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan pemeriksaan IL-6 sebagai pertanda keganasan ovarium tipe epitel prabedah.

**Metode:** Penelitian ini studi observasional dengan menggunakan desain *cross-sectional*. Sampel penelitian ini adalah pasien neoplasma ovarium yang menjalani pembedahan di RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo dan jejaringnya. Pengambilan sampel dilakukan dengan *consecutive random sampling*. Pengukuran serum IL-6 diukur dengan menggunakan metode ELISA. Data dianalisis dengan uji chi square.

#### **Hasil:**

Diperoleh 81 subjek penelitian yang terdiri dari neoplasma ovarium tipe ganas (66,7%) dan neoplasma ovarium tipe jinak (33,3%). Kadar IL-6  $\geq 3,75$  pg/mL ditemukan pada 72,8% pasien dan kadar IL-6  $< 3,75$  pg/mL ditemukan pada 27,2% pasien. Kadar IL-6 tidak berbeda signifikan pada pasien neoplasma ovarium epitel antara tipe ganas dengan tipe jinak ( $p > 0,05$ ). Kadar CA-125, RMI, asites dan ukuran tumor berbeda signifikan pada pasien neoplasma ovarium epitel antara tipe ganas dengan tipe jinak ( $p < 0,05$ ). Kadar leukosit, kadar hemoglobin, kadar trombosit, usia, paritas dan usia menarke tidak berbeda signifikan pada pasien neoplasma ovarium epitel antara tipe ganas dengan tipe jinak ( $p > 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Kadar IL-6 serum pra bedah tidak dapat dijadikan sebagai petanda keganasan ovarium.

**Kata kunci:** interleukin-6, keganasan, neoplasma ovarium

## ABSTRACT

### EXAMINATION OF IL-6 AS A MANAGEMENT OF PRESERVATIVE OVARIAL EPITELAL TYPE

Aida Uzaya, Syahrul Rauf, and Trika Irianta  
Department of Obstetrics and Gynecology, Specialist Medical Education  
Program-1, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

**Background:** Ovarian cancer is a global problem which is the eighth most common type of cancer in women. The proinflammatory IL-6 cytokine has been established as an immunoregulatory cytokine. Ovarian cancer cells continuously secrete cytokines that increase tumorigenicity. This study aims to examine IL-6 as a sign of preoperative epithelial ovarian malignancy.

**Methods:** This study is an observational study using a cross-sectional design. The sample of this study were ovarian neoplasm patients who underwent surgery at the hospital. Dr. Wahidin Sudirohusodo and his network. Sampling was done by consecutive random sampling. Measurement of serum IL-6 was measured using the ELISA method. Data were analyzed by chi square test.

**Results:** There were 81 research subjects consisting of malignant ovarian neoplasms (66.7%) and benign ovarian neoplasms (33.3%). IL-6 levels 3.75 pg/mL were found in 72.8% of patients and IL-6 levels < 3.75 pg/mL were found in 27.2% of patients. IL-6 levels were not significantly different in patients with epithelial ovarian neoplasms between malignant and benign types ( $p > 0.05$ ). CA-125, RMI, ascites and tumor size were significantly different in patients with epithelial ovarian neoplasms between malignant and benign types ( $p < 0.05$ ). Leukocyte levels, hemoglobin levels, platelet levels, age, parity and age of menarche were not significantly different in patients with epithelial ovarian neoplasms between malignant and benign types ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Preoperative serum IL-6 levels cannot be used as a marker of ovarian malignancy.

**Keywords:** interleukin-6, malignancy, ovarian neoplasm

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN .....	iv
PRAKATA .....	v
ABSTRAK .....	vii
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR ISTILAH/SINGKATAN .....	xv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	3
C. Tujuan Penelitian .....	3
1. Tujuan Umum .....	3
2. Tujuan Khusus .....	3
D. Manfaat Penelitian .....	4
1. Manfaat Keilmuan .....	4
2. Manfaat Aplikasi .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	5
A. Kanker Ovarium .....	5
1. Etiologi .....	5
2. Epidemiologi .....	5
3. Manifestasi Klinis .....	6
4. Patogenesis .....	6
5. Diagnosis .....	10
6. Patologi .....	12
7. <i>Staging</i> .....	16
8. Prognosis .....	20
B. Faktor Prognostik Kanker Ovarium .....	21
1. Stadium Tumor .....	21
2. Grading Tumor .....	23

	3. Histologi Tumor .....	24
	4. Biologi Tumor .....	26
	5. Karakteristik Pasien .....	28
	C. Interleukin-6 .....	32
	1. Fungsi IL-6 dan disregulasi .....	32
	2. Peran IL 6 Terhadap Kanker Ovarium .....	33
	D. Kerangka Teori .....	43
	E. Kerangka Konsep .....	44
	F. Hipotesis Penelitian .....	44
	G. Definisi operasional .....	45
BAB III	METODE PENELITIAN .....	48
	A. Rancangan Penelitian .....	48
	B. Tempat dan Waktu Penelitian .....	48
	C. Populasi Penelitian .....	48
	D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	49
	1. Sampel Penelitian .....	49
	2. Cara Pengambilan Sampel .....	49
	E. Perkiraan Besar Sampel .....	49
	F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	50
	1. Kriteria Inklusi .....	50
	2. Kriteria eksklusi .....	51
	Kriteria eksklusi dari penelitian ini, yaitu: .....	51
	G. Ijin Penelitian dan Ethical Clearance .....	51
	H. Cara Kerja .....	52
	1. Persiapan penelitian .....	52
	2. Pengambilan data .....	52
	3. Persiapan alat dan bahan .....	52
	4. Prosedur pengambilan sampel darah .....	52
	5. Prosedur Pemeriksaan IL-6 .....	53
	I. Alur Penelitian .....	55
	J. Pengolahan dan Analisis Data .....	55
	K. Waktu Penelitian .....	56
	L. Personalia Penelitian .....	56
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....	57

BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN .....	80
	A. Kesimpulan .....	80
	B. Saran .....	80
DAFTAR PUSTAKA	.....	81
LAMPIRAN	.....	86

## DAFTAR TABEL

### Halaman

Tabel 1.	Klasifikasi histologi tumor ovarium menurut WHO .....	15
Tabel 2.	Ringkasan biomarker protein prognostik dan prediktif ca ovari .....	28
Tabel 3.	Definisi Operasional .....	45
Tabel 4.	Distribusi frekuensi karakteristik subjek penelitian .....	57
Tabel 5.	Distribusi frekuensi hasil pemeriksaan fisik.....	58
Tabel 6.	Distribusi frekuensi hasil pemeriksaan fisik.....	59
Tabel 7.	Distribusi frekuensi hasil patologi anatomi .....	60
Tabel 8.	Perbandingan kadar IL-6, CA-125 dan RMI prabedah berdasarkan keganasan neoplasma ovarium .....	60
Tabel 9.	Perbandingan kadar leukosit, trombosit dan hemoglobin prabedah berdasarkan keganasan neoplasma ovarium .	62
Tabel 10.	Perbandingan asites dan ukuran tumor prabedah berdasarkan keganasan neoplasma ovarium .....	63
Tabel 11.	Perbandingan karakteristik demografi berdasarkan keganasan neoplasma ovarium.....	64

## DAFTAR GAMBAR

### Halaman

Gambar 1. Perkembangan kanker ovarium .....	8
Gambar 2. Mekanisme molekuler yang mengatur adhesi peritoneal	9
Gambar 3. Subtype utama kanker ovarium epithelial .....	15
Gambar 4. Kerangka Teori.....	43
Gambar 5. Kerangka Konsep.....	44
Gambar 6. Alur Penelitian .....	55

## DAFTAR LAMPIRAN

### Halaman

Lampiran 1. Naskah Penjelasan Responden .....	88
Lampiran 2. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian .....	90
Lampiran 3. Dummy Table .....	92
Lampiran 4. Rekomendasi Persetujuan Etik .....	93
Lampiran 5. Surat Izin Penelitian .....	94
Lampiran 6. Data Penelitian .....	95
Lampiran 7. Hasil Olah Data .....	100
Lampiran 8. Hasil Data Penelitian .....	122

## DAFTAR ISTILAH/SINGKATAN

AJCC	= <i>American Joint Committee on Cancer</i>
CA-125	= <i>Cancer antigen 125</i>
EGFR	= <i>Epidermal growth factor receptor</i>
FIGO	= <i>The International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
HE4	= <i>Human epididymis protein 4</i>
HER-2/neu	= <i>Human epidermal growth factor receptor-2</i>
IL	= <i>Interleukin</i>
MMP	= <i>Matrix metalloproteinase</i>
NSOC	= <i>National Survey of Ovarian Cancer</i>
OS	= <i>Overall survival</i>
PFS	= <i>Progression free survival</i>
PGC	= <i>Primordial germ cells</i>
ROMA	= <i>Risk of ovarian malignancy algorithm</i>
SEER	= <i>Surveillance Epidemiology and End Results</i>
TME	= <i>Tumor microenvironment</i>
TP53	= <i>Tumor protein 53</i>
TVUS	= <i>Transvaginal ultrasound</i>
VEGF	= <i>Vascular endothelial growth factor</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Ovarium merupakan bagian dari sistem reproduksi manusia. Ovarium organ penting untuk perkembangan *primordial germ cells* (PGC). PGC yang telah matang menjadi folikel primordial dan ketika mencapai pubertas, folikulogenesis dimulai dari serangkaian perubahan sel yang diperlukan untuk pematangan dan persiapan untuk modifikasi struktural dan fungsional yang ada pada ovarium. Hal ini menunjukkan bahwa ovarium berperan dalam kesuburan perempuan (Rojas, et al., 2015).

Kanker ovarium menjadi permasalahan global dimana merupakan jenis kanker kedelapan yang paling sering terjadi pada perempuan dan jenis kanker ke-18 yang paling sering terjadi pada keseluruhan jenis kelamin. Angka kejadian kanker ovarium sekitar 300.000 kasus baru pada tahun 2018 (World Cancer Research Fund, 2018). Angka kejadian secara keseluruhan di Indonesia tahun 2018 sebesar 348.809 kasus dimana sebanyak 13.310 kasus (7,1%) merupakan penderita kanker ovarium (World Health Organization, 2018). Angka kejadian tersebut sebesar 9,7 per 100.000 populasi (World Cancer Research Fund, 2018). Angka kejadian kanker ovarium menempati urutan ke-7 dari keseluruhan kejadian kanker di Indonesia. Kematian yang disebabkan oleh kanker ovarium sebesar 9,7 dari 100.000 kasus (World Health Organization, 2018).

Kanker ovarium disebabkan oleh berbagai faktor. Faktor risiko meliputi faktor risiko yang tidak dapat diubah dan faktor risiko yang dapat dicegah untuk mengurangi risiko kanker ovarium. Faktor risiko kanker ovarium antara lain: demografi, reproduksi, usia menarche dan menopause, paritas, usia persalinan, riwayat penyakit ginekologi, riwayat kontrasepsi, riwayat terapi hormon, riwayat keluarga, gaya hidup, obesitas dan aktivitas fisik dan status sosial ekonomi (Momenimovahed, et al., 2019).

Biomarker lain dari kanker ovarium adalah interleukin-6 (IL-6). Dalam sebuah penelitian menyelidiki potensi prognostik dari ascites IL-6 dan VEGF-A untuk menandai penyakit kanker ovarium. Hasil menunjukkan bahwa bahwa pasien kanker ovarium memiliki kadar IL-6 yang relatif lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol. Selain itu, pasien dengan penyakit kanker ovarium lanjut juga memiliki tingkat IL-6 yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan penyakit stadium I/II, yang sejalan dengan konsep bahwa peradangan peritoneum meningkat dengan perkembangan kanker ovarium (Alain, 2018).

Sitokin IL-6 proinflamasi telah ditetapkan sebagai sitokin imunoregulatori. Sel-sel kanker ovarium terus menerus mengeluarkan sitokin yang meningkatkan tumorigenesis dalam bentuk autokrin dan parakrin dan menerima sinyal dari Tumor Mikro Environment (TME). TME mengandung banyak sel termasuk leukosit dan fibroblas, yang merespon sitokin proinflamasi dan mengeluarkan sitokin, yang dapat menghasilkan banyak efek termasuk kemoresisten, resistensi terhadap apoptosis, invasi,

angiogenesis dengan cara berlebih dari faktor pertumbuhan endotel pembuluh darah, dan menstimulasi pertumbuhan metastasis yang jauh. IL-6 ditemukan secara langsung merangsang peningkatan invasi sel kanker melalui degradasi membran basement yang disebabkan oleh ekspresi berlebih dari matriks metaloproteinase, merangsang siklus sel, meningkatkan resistensi terhadap kemoterapi, dan menyebabkan TME (Browning, et al., 2018).

Berdasarkan uraian di atas, IL-6 dapat digunakan sebagai biomarker kanker ovarium sehingga perlu dilakukan penelitian tentang kadar IL-6 terhadap diagnostik keganasan ovarium.

## **B. Rumusan Masalah**

Rumusan masalah penelitian ini yaitu apakah pemeriksaan IL-6 dapat digunakan sebagai pertanda keganasan ovarium tipe epitel prabedah?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Melakukan pemeriksaan IL-6 sebagai pertanda keganasan ovarium tipe epitel prabedah

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui proporsi pasien dengan neoplasma ovarium tipe jinak dan tipe ganas epithelial.
- b. Mengetahui proporsi pasien berdasarkan kadar IL-6 prabedah pada neoplasma ovarium tipe jinak dan tipe ganas epithelial.

- c. Menganalisis perbandingan kadar IL-6 prabedah antara neoplasma ovarium tipe jinak dan tipe ganas epithelial.

#### **D. Manfaat Penelitian**

##### **1. Manfaat Keilmuan**

- a. Memberikan informasi ilmiah mengenai kadar IL-6 prabedah pada pasien neoplasma ovarium.
- b. Sebagai data dasar dan acuan bagi penelitian mengenai kadar IL-6 prabedah pada neoplasma ovarium.

##### **2. Manfaat Aplikasi**

- a. Kadar IL-6 prabedah berpotensi sebagai biomarker dalam mendiagnosis keganasan ovarium.
- b. Membantu klinisi dalam memutuskan biomarker yang lebih baik untuk digunakan dalam mendeteksi keganasan ovarium.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Kanker Ovarium**

##### **1. Etiologi**

Ada berbagai faktor risiko yang terkait dengan kanker ovarium. Kanker ini sebagian besar mempengaruhi perempuan pascamenopause, di mana bertambahnya usia dikaitkan dengan peningkatan insiden, stadium lanjut, dan tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah. Paritas memiliki peran protektif menurut beberapa studi kasus-kontrol dengan usia yang lebih tinggi saat melahirkan terkait dengan penurunan risiko kanker ovarium. Faktor risiko terkuat kanker ovarium adalah riwayat keluarga positif kanker payudara atau kanker ovarium, di mana riwayat pribadi kanker payudara juga menambah risiko. Beberapa penelitian telah menunjukkan peningkatan risiko merokok, terutama risiko tumor epitel musinosa. (Torre *et al.*, 2018; Momenimovahed *et al.*, 2019)

##### **2. Epidemiologi**

Pada tahun 2020, terdapat sekitar 21.750 kasus baru kanker ovarium, yang merupakan 1,2% dari seluruh kasus kanker. Perkiraan jumlah kematian terkait kanker ovarium adalah 13.940. Angka kelangsungan hidup relatif 5 tahun yaitu 48,6%. Sekitar 15,7% kasus kanker ovarium didiagnosis pada stadium lokal, dan sekitar 58% pada stadium metastasis, di mana kelangsungan hidup 5 tahun turun menjadi 30,2%,

bukan 92,6% jika terdeteksi pada stadium awal penyebaran lokal. Angka insidensi rata-rata per 100.000, usia yang disesuaikan dengan populasi standar Amerika Serikat tahun 2000 adalah 11,1 pada 2012-2016. Insidensi tertinggi pada kulit putih non-Hispanik (11,6 per 100.000), diikuti oleh Indian Amerika dan Penduduk Asli Alaska (10,3 per 100.000), Hispanik (10,1 per 100.000), kulit hitam non-Hispanik, dan penduduk Asia dan Kepulauan Pasifik. Sembilan puluh persen kanker ovarium adalah pada epitel, dengan subtype serosa yang paling umum. Angka kasus kanker ovarium baru yang disesuaikan dengan usia berada pada tren yang menurun berdasarkan model analisis statistik.(Momenimovahed *et al.*, 2019)

### **3. Manifestasi Klinis**

Gejala kanker ovarium tidak spesifik, dan karenanya dapat dengan mudah terlewatkan pada stadium awal karena gejalanya dapat dikaitkan dengan proses penyakit lain yang mungkin terjadi. Gejala menjadi jelas pada stadium akhir (stadium III atau stadium IV). Gejala yang muncul meliputi kombinasi rasa perut penuh, kembung, mual, distensi perut, cepat kenyang, kelelahan, perubahan buang air besar, gejala kencing, nyeri punggung, dispareunia, dan penurunan berat badan. Gejala-gejalanya muncul secara samar-samar beberapa bulan sebelum diagnosis kanker ovarium.(Lheureux *et al.*, 2019)

### **4. Patogenesis**

Patogenesis keganasan ovarium adalah proses multifaktorial, yang melibatkan interaksi yang kompleks dari peristiwa biologis yang terkait

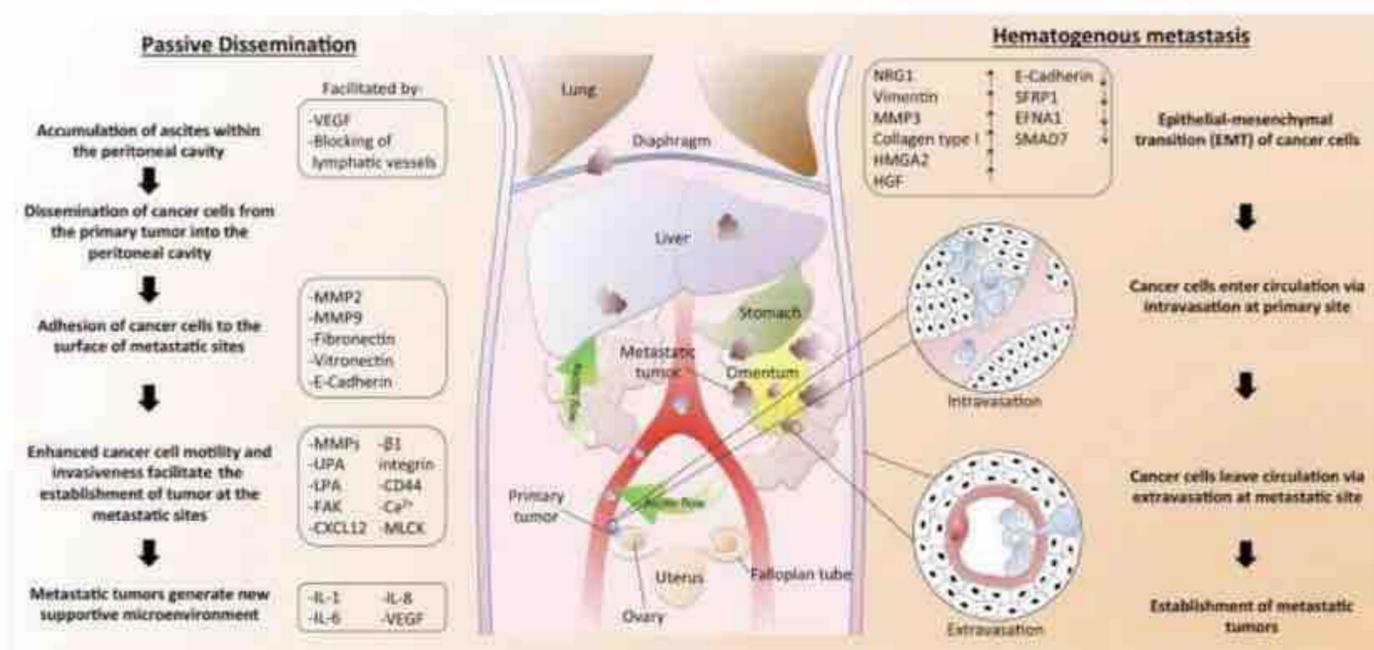
dengan ovulasi, peradangan, dan faktor gonad / hormonal. Secara umum dikatakan bahwa ovulasi terkait dengan gangguan dan perbaikan epitel ovarium sehingga dapat menyebabkan kerusakan genetik pada sel epitel ovarium dan pada akhirnya menjadi kanker ovarium pada individu yang rentan (Hunn and Rodriguez, 2012)

Hipotesis "*Non stop Ovulation*" untuk kanker ovarium didukung oleh sejumlah besar bukti epidemiologi yang menghubungkan ovulasi dengan risiko kanker ovarium dengan temuan bahwa kanker ovarium spontan sering muncul pada ayam unggas, yang berovulasi setiap hari 18,21–29, 30. (Hakim *et al.*, 2009)

Selain ovulasi yang terus-menerus, ada bukti yang mendukung hipotesis alternatif yang telah diajukan menjelaskan patogenesis kanker ovarium, yaitu: (1) hipotesis gonadotropin, yang menyatakan bahwa gonadotropin yang bersirkulasi merangsang epitel ovarium dan mendorong transformasi neoplastik, (2) hipotesis hormonal yang menunjukkan bahwa hormon reproduksi dapat berinteraksi langsung dengan epitel ovarium untuk mempromosikan (estrogen dan androgen) atau melindungi terhadap (progesteron) karsinogenesis, dan (3) hipotesis inflamasi yang menyatakan bahwa inflamasi mediator yang dilepaskan selama ovulasi atau bersamaan dengan proses penyakit seperti endometriosis dapat merusak epitel di ovarium dan atau tuba falopi (Hunn and Rodriguez, 2012)

Stadium keganasan didasarkan pada ukuran atau luas tumor primer dan apakah telah menyebar ke kelenjar getah bening terdekat atau area tubuh

lainnya. Sejumlah sistem digunakan untuk mengklasifikasikan keganasan (Ozsaran & Alanyali, 2013).



**Gambar 4 Perkembangan kanker ovarium**

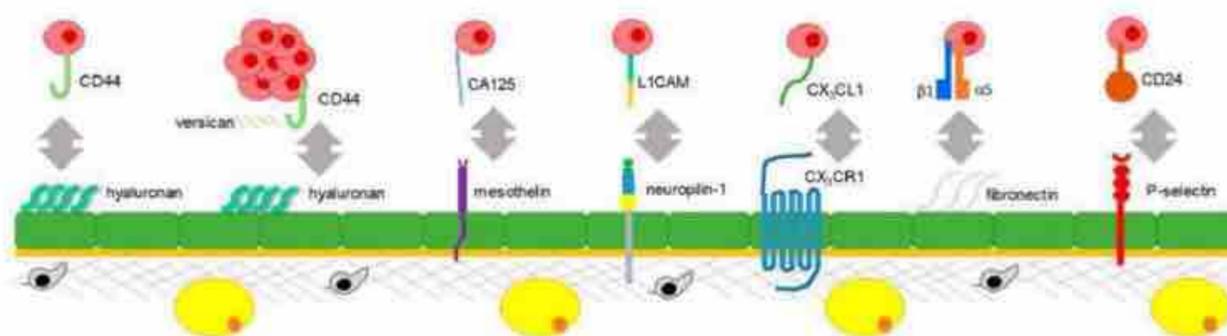
Keterangan: *VEGF*, faktor pertumbuhan endotel vaskular; *MMP*, matriks metaloproteinase; *UPA*, aktivator plasminogen urokinase; *LPA*, asam lisofosfatidat; *FAK*, kinase adhesi fokal; *MLCK*, kinase rantai ringan miosin; *NRG1*, neuregulin 1

Sumber: (Yeung, et al., 2015)

Penyebaran sel kanker dapat dilakukan secara pasif. Pada model penyebaran pasif, sel kanker ovarium yang terlepas dari tumor primer dibawa oleh cairan peritoneum dan asites. Di situs metastasis, sel kanker menempel pada permukaan organ, membentuk nodul tumor. Faktor peningkatan permeabilitas vaskular faktor pertumbuhan endotel vaskular (*VEGF*) bertanggung jawab pada akumulasi asites, dan obstruksi pembuluh limfatik oleh sel kanker juga dapat menyebabkan asites. Dalam kebanyakan kasus kanker ovarium, cairan asites terdiri dari sel-sel ganas, sejumlah besar sel darah putih, dan tingkat dehidrogenase laktat yang tinggi. Adhesi dini dan metastasis sel kanker ovarium dimediasi oleh keluarga protein

matriks metalloproteinase (MMP), ekspresinya diregulasi selama perkembangan kanker ovarium (Yeung, et al., 2015).

Sejumlah penelitian *in vitro* dan *in vivo* menggunakan pendekatan eksperimental yang berbeda untuk menunjukkan bahwa penyebaran sel kanker ovarium sendiri mengekspresikan sejumlah reseptor membran dan molekul adhesi yang memfasilitasi adhesi mereka ke sel mesotel yang mengekspresikan ligan untuk reseptor ini (Barbolina, 2018)



**Gambar 5. Mekanisme molekuler yang mengatur adhesi peritoneal**

Sumber: (Barbolina, 2018)

Pada Gambar 12, penyebaran sel kanker ovarium epitel dan spheroid ditampilkan dalam warna ungu muda, sel mesothelial ditampilkan dalam warna hijau, membran basal ditampilkan dalam warna oranye, sel stroma ditampilkan dalam warna abu-abu, sel parenkim ditampilkan dalam warna kuning, dan matriks ekstraseluler ditampilkan dalam warna abu-abu. Hanya satu interaksi antara sel kanker dan sel mesotel yang ditunjukkan untuk kesederhanaan dan presentasi yang lebih jelas dari mekanisme yang diketahui. (Barbolina, 2018)

Setelah implantasi sel kanker ovarium, peradangan dan cedera yang dihasilkan merangsang sel-sel peritoneum dan sel-sel imun dan stroma yang terkait untuk melepaskan sitokin seperti IL-1, IL-6, dan IL-8, yang

selanjutnya meningkatkan angiogenesis tumor dan pembentukan asites lebih lanjut dengan melalui peningkatan sekresi VEGF oleh sel kanker. Kondisi tersebut menciptakan lingkungan mikro yang menguntungkan untuk mendukung pertumbuhan secara implan (Yeung, et al., 2015).

## **5. Diagnosis**

Pemeriksaan fisik menyeluruh harus dilakukan, termasuk pemeriksaan rektovaginal pada kandung kemih kosong untuk mencari massa panggul dan perut pada kasus klinis dengan kecurigaan tinggi. Dalam kasus lanjut, massa panggul atau asites teraba atau suara napas berkurang karena adanya efusi pleura juga dapat ditemukan. Tanda Lesar-Trélat, yang mengacu pada peningkatan mendadak dalam penemuan keratosis seboroik, juga memberikan petunjuk klinis yang menunjukkan adanya kanker tersembunyi. (Smith, 2017)

Sindrom paraneoplastik jarang dikaitkan dengan kanker ovarium. Degenerasi serebelar subakut karena reaktivitas autoimun yang diinduksi tumor terhadap antigen serebelar dapat menyebabkan gejala seperti ataksia, disartria, vertigo nistagmus, dan diplopia. Kondisi ini biasanya mendahului terjadinya tumor ovarium primer selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun. Sindrom Trousseau juga telah dikaitkan dengan kanker ovarium. Peningkatan kadar protein pelepas hormon paratiroid yang bersirkulasi dapat menyebabkan hiperkalsemia, yang dapat bermanifestasi sebagai perubahan status mental, kelelahan, konstipasi, sakit perut, dan peningkatan rasa haus dan frekuensi buang air kecil. Tanda-tanda

peringatan dini dari berbagai sindrom paraneoplastik harus dipertimbangkan dengan baik sebelumnya untuk menghindari diagnosis kanker ovarium secara langsung pada stadium lanjut di mana pasien mungkin tidak dapat menerima terapi kuratif. (Renjen *et al.*, 2008; Smith, 2017)

Pada pasien dengan kecurigaan klinis tingkat tinggi, pencitraan radiologis seperti ultrasonografi transvaginal (TVUS, sangat sensitif dan lebih disukai) dan/atau ultrasonografi perut dan panggul dapat dilakukan. Ini memberikan gambaran yang baik tentang ukuran, lokasi, dan kompleksitas massa ovarium. Untuk menentukan perluasan tumor, pencitraan lebih lanjut dengan CT scan dada dan perut panggul, MRI panggul, dan/atau PET scan dapat dilakukan. (NCCN Panel Members, 2021)

Pengukuran kadar CA-125 biasanya dilakukan bersamaan dengan pencitraan. CA-125 meningkat pada sebagian besar kanker ovarium epitel secara keseluruhan, tetapi hanya setengah dari kanker ovarium epitel stadium awal. Spesifisitas dan nilai prediksi positif ditemukan lebih tinggi pada perempuan pascamenopause dibandingkan pada perempuan pramenopause. Peningkatan kadar CA-125 juga diamati pada kondisi patologis fisiologis atau jinak lainnya seperti endometriosis, kehamilan, kista ovarium, penyakit inflamasi peritoneum. Oleh karena itu, biomarker lain saat ini sedang dipelajari untuk meningkatkan spesifisitas biomarker kanker ovarium. Protein human epididimis 4 (HE4) adalah biomarker baru yang

saat ini sedang dievaluasi. Ditemukan lebih sensitif untuk kanker ovarium dan ditemukan pada sekitar 100% subtype serosa dan endometrioid. Berdasarkan penelitian terbaru, kombinasi kadar CA-125 dan HE4 yang lebih tinggi dianggap sebagai prediksi tumor ovarium ganas dan dapat berfungsi sebagai alat diagnostik yang berguna di masa depan. Tingkat CA-125 juga dapat digunakan untuk menghitung risiko indeks keganasan (RMI), yang juga menggunakan temuan TVUS dan status menopause. RMI di atas 200 dikaitkan dengan risiko tinggi keganasan, dengan spesifisitas lebih dari 96%.(Smith, 2017; Dochez *et al.*, 2019)

Algoritma risiko keganasan (ROMA) menggunakan rumus matematika yang menggabungkan tingkat HE-4 dan CA 125 yang disesuaikan dengan status pra dan pasca-menopause untuk menentukan risiko keganasan. ROMA adalah tes skrining penting yang memanfaatkan spesifisitas tinggi HE4 dan sensitivitas tinggi CA-125 untuk mendeteksi lebih banyak pasien kanker ovarium secara keseluruhan, terutama pada stadium awal. Indeks risiko keganasan (RMI) indeks biasa digunakan untuk pasien, di mana skor menggabungkan temuan TVUS, status menopause, dan tingkat CA-125. Saat ini, model longitudinal multimarker sedang dikerjakan untuk deteksi dini kanker ovarium.(Moore *et al.*, 2009; Whitwell *et al.*, 2020)

## **6. Patologi**

Ada empat stadium utama histogenesis ovarium normal. Selama stadium pertama, sel germinal yang tidak berdiferensiasi (sel germinal

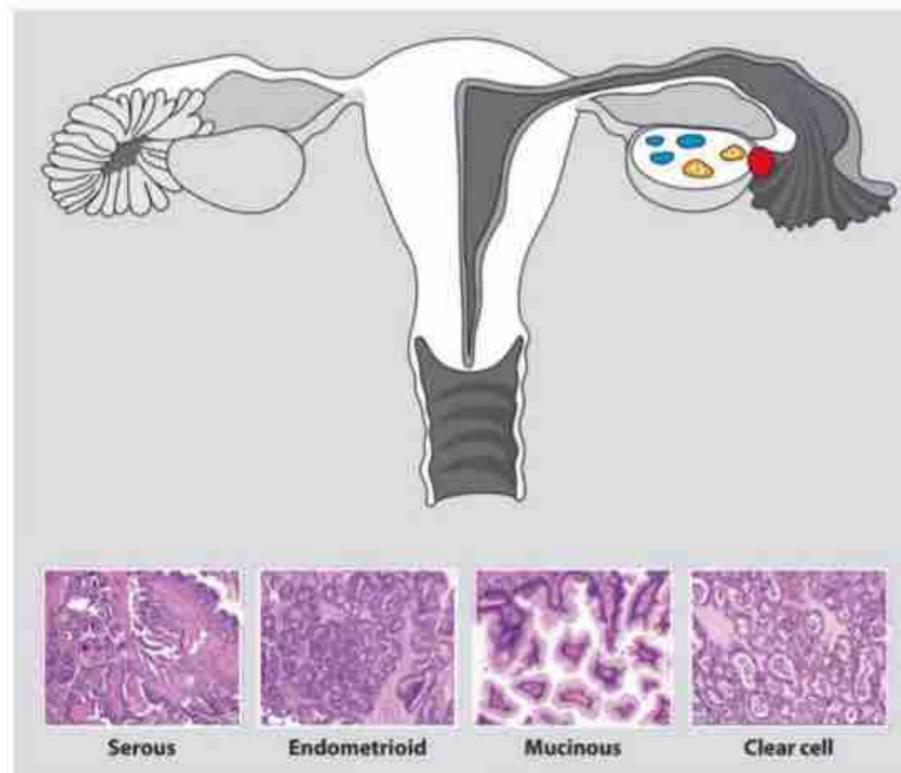
primordial) dipisahkan dan bermigrasi dari tempat asalnya untuk menetap di tonjolan genital yang terdiri dari penebalan epitel selom bilateral. Stadium kedua ditandai dengan proliferasi epitel coelomic dan mesenkim di bawahnya. Pada stadium ketiga, ovarium menjadi dibagi menjadi korteks perifer dan medula pusat. Perkembangan korteks ini dan involusi medula menjadi ciri stadium keempat. Dengan demikian, tiga jenis utama kanker ovarium termasuk kanker epitel, tumor sel germinal ganas yang muncul dari sel germinal primordial atau oosit, dan tumor stroma korda seks, yang berasal dari sel penghasil steroid yang bertanggung jawab untuk memberi nutrisi pada sel germinal dan oosit. Kanker ovarium nonspesifik juga terjadi pada jenis sel yang tidak spesifik pada ovarium dan termasuk limfoma (dari limfosit) dan sarkoma (dari fibroblas). Akhirnya, kanker sekunder dapat melibatkan ovarium melalui perluasan langsung dan/atau metastasis hematologi dan permeasi limfatik. Di antara kanker yang paling umum menyebar ke ovarium adalah karsinoma tuba fallopi, karsinoma endometrium, karsinoma serviks, kanker usus buntu, kanker payudara, dan tumor Krukenberg dari perut dan bagian lain dari saluran pencernaan. Menariknya, jenis histologis ganas spesifik dari kanker ovarium memiliki signifikansi prognostik yang lebih rendah dibandingkan stadium Federasi Internasional Ginekologi dan Obstetri (FIGO), tingkat penyakit residual, dan tingkat histologis. Khususnya pada kasus kanker ovarium epitelial, derajat histologis merupakan faktor prognostik independen yang penting.

Klasifikasi Histologi Tumor Ovarium WHO disajikan pada Tabel 1.(Tewari and Monk, 2015)

Kanker ovarium epitelial meliputi cystadenocarcinoma serosa (ditandai dengan badan psammoma secara histologis dan peningkatan kadar serum antigen kanker 125 [CA-125] secara klinis), cystadenocarcinoma mucinous (tidak terkait dengan CA-125 tetapi dapat berhubungan dengan antigen carcinoembryonic [CEA]), karsinoma endometrioid, karsinoma non-diferensiasi, dan Karsinoma Clear Sel (ditandai secara histologis oleh sel hobnail dan inti biji kopi; Gambar 1). Karsinoma Clear Sel dan karsinoma non-diferensiasi cenderung menunjukkan perilaku paling agresif dan pada akhirnya diyakini memberikan prognosis terburuk.(Tewari and Monk, 2015)

**Tabel 2. Klasifikasi histologi tumor ovarium menurut WHO. (Tewari and Monk, 2015)**

1. Surface epithelial–stromal tumors
1.1 Serous tumors: benign, borderline, malignant
1.2 Mucinous tumors, endocervical-like and intestinal-type: benign, borderline, malignant
1.3 Endometrioid tumors: benign, borderline, malignant, epithelial–stromal and stromal
1.4 Clear cell tumors: benign, borderline, malignant
1.5 Transitional cell tumors: Brenner tumor, Brenner tumor of borderline malignancy, malignant Brenner tumor, transitional cell carcinoma (non-Brenner type)
1.6 Squamous cell tumors
1.7 Mixed epithelial tumors (specify components): benign, borderline, malignant
1.8 Undifferentiated carcinoma
2. Sex cord–stromal tumors
2.1 Granulosa–stromal cell tumors: granulosa cell tumors, thecoma–fibroma group
2.2 Sertoli–stromal cell tumors, androblastomas: well-differentiated, Sertoli–Leydig cell tumor poorly differentiated (sarcomatoid), retiform
2.3 Sex cord tumor with annular tubules
2.4 Gynandroblastoma
2.5 Unclassified
2.6 Steroid (lipid) cell tumors: stromal luteoma, Leydig cell tumor, unclassified
3. Germ cell tumors
3.1 Dysgerminoma: variant-with syncytiotrophoblast cells
3.2 Yolk sac tumours (endodermal sinus tumors): polyvesicular vitelline tumor, hepatoid, glandular
3.3 Embryonal carcinoma
3.4 Polyembryoma
3.5 choriocarcinoma
3.6 Teratomas: immature, mature, monodermal, mixed germ cell
4. Gonadoblastoma
5. Germ cell sex cord–stromal tumor of nongonadoblastoma type
6. Tumors of rete ovarii
7. Mesothelial tumors
8. Tumors of uncertain origin and miscellaneous tumors
9. Gestational trophoblastic diseases
10. Soft tissue tumors not specific to ovary
11. Malignant lymphomas, leukemias, and plasmacytomas
12. Unclassified tumors
13. Secondary (metastatic) tumors
14. Tumor-like lesions



**Gambar 6. Subtype utama kanker ovarium epithelial.** (Tewari and Monk, 2015)

## 7. Staging

Stadium kanker merupakan proses untuk mengetahui seberapa jauh kanker telah tumbuh dan menyebar di tubuh. Sistem *staging* merupakan cara standar untuk menggambarkan tingkat kanker dalam tubuh. Ada dua sistem *staging* untuk kanker ovarium yaitu sistem *staging* American Joint Committee on Cancer (AJCC) dan sistem *staging* Federasi Internasional Ginekologi dan Obstetri (FIGO). Sistem ini sangat mirip, tetapi sistem FIGO paling sering digunakan.

Dalam sistem FIGO, stadium kanker ditentukan oleh tiga area utama pertumbuhan kanker yaitu luasnya tumor pertama (primer), penyebaran kanker ke kelenjar getah bening terdekat, dan penyebaran kanker ke tempat yang jauh. Stadium kanker ovarium diberi nomor dari 1 sampai 4. Stadium juga dibagi menjadi kelompok yang lebih kecil yang membantu

untuk menggambarkan tingkat kanker secara lebih rinci. Bagian selanjutnya menjelaskan setiap stadium kanker seperti yang didefinisikan oleh sistem stadium FIGO. Kanker ovarium pada stadium yang sama cenderung memiliki prognosis yang serupa. Prognosis adalah perjalanan dan hasil yang mungkin atau diharapkan dari suatu penyakit. Secara umum, stadium kanker lebih awal memiliki hasil yang lebih baik. Faktor lain yang tidak digunakan untuk menentukan stadium kanker, seperti kesehatan umum. *Staging* kanker ovarium menurut FIGO berdasarkan NCCN Guidelines for Ovarian Cancer versi 1 tahun 2021 yang diterbitkan pada 26 Februari 2021 dijelaskan sebagai berikut (NCCN Panel Members, 2021):

1. Stadium 1

Kanker hanya ada di satu atau kedua ovarium. Kanker belum menyebar ke organ atau jaringan lain di dalam tubuh.

a. Stadium 1A

Kanker berada dalam satu ovarium. Kantung luar (kapsul) ovarium masih utuh. Tidak ada kanker di permukaan luar ovarium. Tidak ada sel kanker yang ditemukan dalam asites atau *washing*.

b. Stadium 1B

Kanker ada di kedua ovarium. Kapsulnya utuh dan tidak ada kanker di permukaan luar ovarium. Tidak ada sel kanker yang ditemukan dalam asites atau *washing*.

c. Stadium 1C

Kanker ada di satu atau kedua indung telur dan satu atau lebih hal berikut juga telah terjadi:

- 1) Stadium 1C1: Kapsul ovarium pecah (pecah) selama operasi. Ini disebut *surgical spill*.
- 2) Stadium 1C2: Kapsul ovarium pecah sebelum operasi, atau terdapat kanker pada permukaan luar ovarium atau tuba fallopi.
- 3) Stadium 1C3: Sel kanker ditemukan pada asites atau washing.

## 2. Stadium 2

Kanker berada di salah satu atau kedua ovarium dan telah menyebar ke organ atau jaringan lain di dalam panggul. Kanker belum menyebar ke luar panggul atau ke kelenjar getah bening.

### a. Stadium 2A

Kanker telah tumbuh menjadi dan/atau menyebarkan implan pada rahim, saluran tuba, ovarium, atau semua area tersebut.

### b. Stadium 2B

Kanker telah tumbuh menjadi dan/atau menyebarkan implan pada organ atau jaringan lain di panggul termasuk kandung kemih, kolon sigmoid, rektum, atau peritoneum di dalam panggul. Peritoneum adalah jaringan yang melapisi bagian dalam perut dan panggul dan menutupi sebagian besar organ di ruang ini.

## 3. Stadium 3

Kanker ada di salah satu atau kedua ovarium. Kanker telah menyebar di luar panggul ke jaringan di perut (perut). Dan, salah satu atau kedua

hal berikut telah terjadi: (1) Kanker telah menyebar ke jaringan yang melapisi bagian dalam perut (peritoneum); atau (2) Kanker menyebar ke kelenjar getah bening di bagian belakang perut di belakang peritoneum.

a. Stadium 3A1

Kanker telah menyebar di luar panggul, tetapi hanya ke kelenjar getah bening di bagian belakang perut yang disebut kelenjar getah bening retroperitoneal.

1) Stadium 3A1 (i): Kanker di kelenjar getah bening berukuran 10 mm (milimeter) atau lebih kecil.

2) Stadium 3A1 (ii): Kanker di kelenjar getah bening lebih besar dari 10 mm.

b. Stadium 3A2

Kanker telah menyebar ke jaringan yang melapisi perut, tetapi sangat kecil sehingga hanya dapat dilihat dengan mikroskop. Kanker juga telah menyebar ke kelenjar getah bening di bagian belakang perut.

c. Stadium 3B

Kanker telah menyebar ke jaringan yang melapisi perut dan dapat dilihat tanpa mikroskop. Area penyebaran kanker adalah 2 cm (sentimeter) atau lebih kecil. Kanker juga telah menyebar ke kelenjar getah bening di bagian belakang perut.

d. Stadium 3C

Kanker telah menyebar ke jaringan yang melapisi perut dan dapat dilihat tanpa mikroskop. Area penyebaran kanker lebih besar dari 2 cm. Kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening di bagian belakang perut dan juga telah menyebar ke permukaan luar hati atau limpa.

4. Stadium 4

Kanker telah menyebar ke bagian lain dari tubuh, seperti hati, paru-paru, atau otak dan telah menyebar ke bagian dalam hati atau limpa. Kanker mungkin juga telah menyebar ke kelenjar getah bening di luar perut disebut kelenjar getah bening jauh.

a. Stadium 4A

Ada sel kanker dalam cairan di sekitar paru-paru yang disebut efusi pleura. Kanker belum menyebar ke tempat lain di luar perut.

b. Stadium 4B

Kanker telah menyebar ke bagian dalam hati atau limpa, ke kelenjar getah bening yang jauh, atau ke organ lain di luar perut.

## 8. Prognosis

Menurut *Ovarian Cancer National Alliance*, angka kematian secara keseluruhan akibat kanker ovarium belum membaik dalam 40 tahun sejak 'Perang Melawan Kanker' dideklarasikan. Data yang baru-baru ini diterbitkan dari Program *Surveillance Epidemiology and End Results*

(SEER) dari *National Cancer Institute* menunjukkan bahwa hanya 15% perempuan yang didiagnosis dengan penyakit lokal (FIGO stadium I) dengan tingkat kelangsungan hidup relatif lima tahun mendekati 92,3%. Di antara 18% pasien dengan penyebaran regional penyakit ke organ panggul yang berdekatan (FIGO stadium II), kelangsungan hidup relatif lima tahun adalah 71,7%. Untuk 61% pasien, penyakit telah menyebar ke organ jauh di perut dan/atau kelenjar getah bening (FIGO stadium III) dan tingkat kelangsungan hidup relatif lima tahun hanya 27,4%. CDC melaporkan tren kematian akibat kanker ovarium dari tahun 2000 hingga 2009, mencatat bahwa kematian akibat penyakit ini telah menurun secara signifikan sebesar 1,5% per tahun di antara perempuan secara keseluruhan dan di antara perempuan Kaukasia non-Hispanik. Tingkat kematian di antara perempuan Hispanik ditemukan telah menurun secara signifikan sebesar 1,1% per tahun. Tingkat kematian tetap stabil di antara perempuan Afrika-Amerika, Indian Amerika / Penduduk Asli Alaska, dan Asia / Kepulauan Pasifik. (Tewari and Monk, 2015)

## **B. Faktor Prognostik Kanker Ovarium**

### **1. Stadium Tumor**

Salah satu faktor prognostik yang paling signifikan adalah stadium penyakit saat diagnosis. Sebuah studi berdasarkan *National Survey of Ovarian Cancer* (NSOC), dengan data kelangsungan hidup jangka panjang pada lebih dari 5.000 pasien melaporkan kelangsungan hidup lima tahun

untuk pasien dengan penyakit Stadium Ia, Ib, dan Ic sebesar 92%, 85%, dan 82%, masing-masing. Kelangsungan hidup lima tahun adalah 67% pada penyakit Stadium IIa, 56% pada Stadium IIb, dan 51% pada Stadium IIc. NSOC menunjukkan kelangsungan hidup lima tahun 39% untuk penyakit Stadium IIIa, sedangkan untuk Stadium IIIb 26%, 17% untuk Stadium IIIc, dan 12% untuk Stadium IV. Sebuah studi berdasarkan data *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) National Cancer Institute*, mencerminkan peningkatan terbaru dalam tingkat kelangsungan hidup lima tahun untuk kanker ovarium sebagai berikut: Stadium I (93%), Stadium II (70%), Stadium III (37%), dan Stadium IV (25%).(Holschneider and Berek, 2000)

Pentingnya prognostik stadium tumor saat diagnosis, dan fakta bahwa sebagian besar tumor tidak menunjukkan gejala sampai pada stadium lanjut, telah memotivasi upaya besar untuk mengembangkan program skrining untuk kanker ovarium. Sayangnya, nilai skrining untuk kanker ovarium epitel dengan pemeriksaan panggul, penanda tumor, dan ultrasonografi belum ditetapkan dengan jelas oleh studi prospektif baik untuk populasi umum atau kelompok berisiko tinggi. Pemeriksaan panggul rutin tahunan telah mengecewakan untuk deteksi dini kanker ovarium. Ultrasonografi transvaginal telah menunjukkan sensitivitas yang mendorong untuk mendeteksi kanker ovarium dini, tetapi spesifisitasnya masih terbatas. Studi berbasis populasi menemukan bahwa pengukuran CA-125 dengan nilai referensi 30 U/ml masih melewatkan hampir 30%

tumor Stadium I. Sebuah uji coba di Inggris baru-baru ini terhadap hampir 22.000 perempuan, usia 45 atau lebih, mengacak pasien untuk pemeriksaan panggul rutin vs. skrining. Kelompok skrining menjalani tiga pengukuran CA-125 tahunan, dengan USG panggul jika CA-125 adalah 30 U/ml atau lebih tinggi, dan evaluasi ginekologi jika volume ovarium adalah 8,8 ml atau lebih besar pada USG. Empat persen perempuan memiliki hasil pemeriksaan CA-125 yang positif; dari mereka, 6% (N = 29) dirujuk untuk evaluasi dan operasi ginekologi, menghasilkan lima operasi yang dilakukan untuk masing-masing dari enam kanker yang terdeteksi. Perempuan yang didiagnosis dengan kanker ovarium pada kelompok skrining memiliki median kelangsungan hidup yang meningkat secara signifikan 72,9 bulan, dibandingkan dengan 41,8 bulan untuk perempuan yang didiagnosis dengan kanker ovarium pada kelompok kontrol. Sementara data dari pendekatan multimodal untuk skrining kanker ovarium ini menggembirakan, skrining rutin untuk kanker ovarium tidak dapat direkomendasikan pada saat ini sampai data lebih lanjut tersedia. (Holschneider and Berek, 2000)

## **2. Grading Tumor**

Derajat diferensiasi seluler, atau grading tumor, telah lama dianggap sebagai faktor yang mempengaruhi perilaku tumor dan mempengaruhi kelangsungan hidup. Pemahaman ini berasal dari fakta bahwa sel yang berdiferensiasi buruk mewakili tingkat mitosis menyimpang yang lebih tinggi, yang setara dengan perilaku sel kanker yang lebih agresif. Namun,

penelitian bertentangan tentang hubungan antara tingkat tumor dan hasil klinis. Bagian dari kontroversi hasil dari tidak adanya sistem penilaian yang diterima secara universal. Mayoritas ahli patologi menggunakan sistem yang diperkenalkan oleh FIGO pada 1970-an yang menggunakan arsitektur seluler sebagai karakteristik yang menentukan grading tumor. Sistem yang dikembangkan selanjutnya menggabungkan arsitektur seluler, grade nuklear, dan aktivitas mitosis; sistem ini berkorelasi lebih tepat dengan metastasis kelenjar getah bening dan kelangsungan hidup.(Ezzati *et al.*, 2014)

Pada semua stadium, kelangsungan hidup lima tahun pasien dengan tumor borderline adalah sekitar 86% sampai 90%; jika terbatas pada penyakit Stadium I, kelangsungan hidup lima tahun adalah 98%. Tingkat kelangsungan hidup lima tahun untuk pasien dengan kanker invasif stadium awal (I dan II) vs. stadium lanjut (III dan IV) adalah 87% dan 38% untuk penyakit grade 1; 70% dan 25% untuk grade 2; serta 64% dan 19% untuk grade 3.(Holschneider and Berek, 2000)

### **3. Histologi Tumor**

Jenis histologis umumnya tidak memiliki signifikansi prognostik kecuali untuk Karsinoma Clear Sel dan sel kecil, yang berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk daripada jenis histologis lainnya. (Holschneider and Berek, 2000)

Sedangkan menurut Cheng et al, jenis histologis mempengaruhi kelangsungan hidup pasien dengan penyakit stadium lanjut secara signifikan. Sebelumnya, Chiang et al menunjukkan bahwa tipe histologis berhubungan dengan risiko kematian. Di antara berbagai jenis, pasien dengan Karsinoma Clear Sel dilaporkan memiliki hasil yang lebih baik dibandingkan dengan karsinoma serosa. Meskipun demikian, ada temuan yang berbeda dari hasil kelangsungan hidup relatif untuk pasien dengan Karsinoma Clear Sel dan karsinoma serosa di berbagai penelitian. Chan et al dan Wei et al menunjukkan bahwa pada stadium awal, pasien dengan Karsinoma Clear Sel memiliki hasil yang lebih buruk dibandingkan dengan karsinoma serosa. Namun, hasil dari pasien dengan kedua tipe histologis ini pada pasien dengan stadium awal yang diamati oleh peneliti lain tidak berbeda secara signifikan. Mengenai stadium lanjut, Schnack et al dan Chen et al menemukan bahwa pasien dengan Karsinoma Clear Sel memiliki hasil yang jauh lebih buruk daripada mereka dengan karsinoma serosa. Ye et al mengamati tidak ada hasil yang berbeda secara signifikan pada pasien dengan kedua tipe histologis ini pada stadium lanjut. Selain itu, kemoterapi ajuvan berbasis taxane meningkatkan kelangsungan hidup pasien terlepas dari stadium (awal atau lanjut). Kajiyama et al juga menunjukkan hasil yang sama pada pasien dengan kanker ovarium epitelial berulang. McGuire et al menunjukkan bahwa pasien dengan penyakit stadium lanjut yang diberikan taxane plus agen platinum memiliki OS yang lebih baik secara signifikan dan kelangsungan hidup pasca-kekambuhan dibandingkan mereka yang

diobati dengan kemoterapi berbasis non-taxane. Namun, apakah kemoterapi berbasis taxane meningkatkan kelangsungan hidup pasien stadium awal masih kontroversial. (Chang *et al.*, 2018)

Menurut studi oleh Dinca et al, Jenis histopatologi yang paling umum ditemukan pada kelompok studinya adalah kanker serosa (71%), dengan kelangsungan hidup lima tahun sebesar 26,4%, ternyata signifikan secara statistik dalam hal kelangsungan hidup dibandingkan dengan jenis Karsinoma Clear Sel atau tumor serosa. Untuk pasien dengan tumor tipe musinosa, kami menemukan tingkat kelangsungan hidup terbaik sebesar 100% pada 36 bulan dengan kelangsungan hidup maksimum pada 5 tahun sebesar 45%. Penulis lain melaporkan tingkat kematian sekitar 50% untuk tumor musinosa dan 34% untuk tumor sel. Studi lain melaporkan bahwa tipe patologis mempengaruhi kelangsungan hidup yang signifikan secara statistik, menyoroti bahwa tumor endometrioid dan serosa memiliki prognosis yang lebih baik daripada Karsinoma Clear Sel dan tipe musinosa. (Dinca *et al.*, 2020)

#### **4. Biologi Tumor**

Sejumlah variabel tumor biologis dikaitkan dengan prognosis pada kanker ovarium epitelial. Ploidi DNA telah secara konsisten ditemukan sebagai faktor prognostik independen, dengan tumor diploid dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lebih baik daripada tumor aneuploid pada penyakit stadium awal dan lanjut. Pertumbuhan klonogenik in vitro sendiri

tampaknya merupakan prognostikator independen. Ekspresi berlebih dari onkogen HER-2/neu pada kanker ovarium epitel telah dilaporkan hingga 34% dari kasus lanjut dan dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk; namun, nilai prognostiknya masih dipertanyakan. Demikian pula, meskipun mutasi gen supresor tumor p53 sering ditemukan pada kanker ovarium epitel pada semua stadium, mereka tampaknya tidak memiliki implikasi prognostik menurut Holschneider. Belum terdapat data yang memastikan apakah pasien dengan mutasi BRCA1 germ-line dan kanker ovarium memiliki hasil yang lebih baik. (Holschneider and Berek, 2000)

Faktor prognostik biologis molekuler yang paling sering dipelajari pada kanker ovarium adalah protein supresor tumor 53 (p53), reseptor faktor pertumbuhan epidermal onkogen (EGFR) dan reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia 2 (HER-2/neu). Hasil meta-analisis baru-baru ini menunjukkan bahwa imunostaining p53, EGFR, dan HER-2/neu tidak memiliki hubungan langsung yang kuat dengan kelangsungan hidup, meskipun kemungkinan jalur masing-masing mempengaruhi prognosis pasien. (Ezzati *et al.*, 2014)

Biomarker tambahan sebelumnya juga telah diidentifikasi sebagai target potensial untuk mengidentifikasi prognosis dan kemoterapi ajuvan yang tepat setelah debulking bedah; namun, hasilnya tidak meyakinkan. Meta-analisis baru-baru ini mengevaluasi Bcl-2, EGFR, GST, LRP, p16, p21, P-pg, dan TNF- $\alpha$  dan hubungannya dengan kelangsungan hidup pasien dan respons terhadap pengobatan. Baik peningkatan EGFR dan P-

pg merupakan faktor prognostik untuk *overall survival* (OS) yang buruk dan *progression free survival* yang buruk (PFS). Selain itu, LRP, P-pg, dan TNF terbukti menjadi target yang mungkin terkait dengan respons terhadap kemoterapi berbasis platinum. Tabel 2 menunjukkan ringkasan biomarker protein prediktif dan prognostik yang terlibat dalam kanker ovarium epitelial. (Ezzati *et al.*, 2014)

**Tabel 2. Ringkasan biomarker protein prognostik dan prediktif ca ovari. (Ezzati *et al.*, 2014)**

Oncogenes and tumor suppressors	Tumor suppressor p53 WT1
Proliferation markers	Ki67 Proliferation cell nuclear antigen or PCNA Topoisomerase: topo II
Cell cycle regulatory	Cyclins (E, D1, D3, and A) Cyclin inhibitors: p21, p27, p57, and p16
Apoptosis	Extrinsic apoptotic pathway TRAIL and receptors TRAIL-R1/DR-4 and TRAIL-R2/DR-5 TRAIL-R3/DcR1, TRAIL-R4/Dcr2, and TRAIL-R5 Fas and Fas-L Intrinsic apoptotic pathway The Bcl-2 family members (Bax and Bcl-2) Caspases Initiator: caspase-8 Effector: caspase-3/CPP32 Inhibitor of apoptosis (IAPs) including Survivin and X-linked IAP (XIAP)
DNA repair enzymes	BRCA1 and BRCA2, FAP-1, and ERCC1
Markers of angiogenesis	Markers of microvascular density (CD31 and CD34) Markers of proteins involved in angiogenesis (VEGF, HIF, COX-2, and MMPs especially MMP-9 and MMP-7)
Immunological factors	T-cells, inhibitory T-Reg cells, cytokines, and costimulatory or inhibitory molecules expressed by immune cells or tumor cells
Tyrosine kinase receptors (TKR)	Epidermal growth factor receptor (EGFR), Her-2, ErbB3, and ErbB4 Ephrin B receptors and other TKR EphA4 Hepatocyte growth factor receptor (Hgf/Met) and its ligand, c-Met The signaling pathway of tyrosine kinase receptors: Erk, PI3K, Akt, and NF- $\kappa$ B
Epithelial-cadherin/beta-catenin	

## 5. Karakteristik Pasien

Status kinerja dan usia sangat berkorelasi dengan luaran penyakit. Berdasarkan 2.000 pasien yang terdaftar dalam enam percobaan yang berbeda, *Gynecologic Oncology Group* (GOG) mengidentifikasi usia dan status kinerja sebagai dua dari tiga faktor prognostik utama, dengan yang ketiga adalah volume penyakit residual. Pasien dengan indeks Karnofsky

(KI) <70 memiliki kelangsungan hidup yang jauh lebih pendek daripada mereka yang memiliki KI >70. Usia pasien dianggap sebagai faktor prognostik penting. Perempuan yang lebih muda dari 45 tahun saat diagnosis memiliki kelangsungan hidup lima tahun setinggi 67%, dibandingkan dengan 12% untuk pasien yang lebih tua dari 80 tahun. Hal ini dapat dijelaskan sebagian oleh fakta bahwa perempuan yang lebih muda cenderung memiliki penyakit stadium awal. Seperti yang dilaporkan dalam studi SIER lebih dari 21.000 pasien dengan kanker ovarium, insiden penyakit Stadium I dan II pada perempuan yang lebih muda dari 45 tahun adalah 51% vs 24% untuk mereka yang lebih tua dari 55 tahun. Sebaliknya, penyakit Stadium III dan IV dilaporkan terjadi pada 49% perempuan di bawah 45 tahun dan 76% pada perempuan di atas 55 tahun. Namun, berdasarkan data GOG, usia terus menunjukkan efek prognostik yang signifikan, bahkan setelah koreksi untuk stadium, penyakit residual, dan status kinerja. (Holschneider and Berek, 2000)

Menurut studi oleh Chang et al yang menyertakan 2.498 pasien dengan kanker ovarium dari database TCR, rata-rata usia saat diagnosis adalah 52,8 tahun. Penyakit stadium lanjut (stadium III dan IV) didiagnosis pada 55,6% pasien. Mayoritas pasien dirawat di pusat kesehatan (74,3%). Dari total pasien, 43,3% didiagnosis dengan karsinoma serosa, 22,8% dengan Karsinoma Clear Sel, 17,3% dengan karsinoma endometrioid, 11,2% dengan karsinoma mucinous, dan 5,4% dengan karsinoma undifferentiated, tumor Brenner ganas, atau adenokarsinoma tipe

campuran. Di antara karsinoma serosa, 83,8% didiagnosis pada stadium lanjut. Sebaliknya, di antara Karsinoma Clear Sel dan endometrioid, masing-masing 69,4% dan 63,0% didiagnosis dengan stadium awal I dan II.(Chang *et al.*, 2018)

Chiang *et al* melaporkan bahwa usia puncak saat diagnosis berubah dari sekitar usia 60 tahun menjadi 50 tahun dari 1979 hingga 2008, dan rata-rata usia saat diagnosis dalam penelitian Chang adalah 52,8 tahun. Sementara itu, perempuan yang didiagnosis dengan Karsinoma Clear Sel lebih muda daripada mereka yang didiagnosis dengan karsinoma serosa, yang konsisten dengan banyak temuan sebelumnya. Persentase pasien stadium awal (44,4%) selama masa penelitian dalam penelitian ini relatif tinggi, yang dapat dikaitkan dengan diagnosis yang relatif dini karena aksesibilitas pemeriksaan kesehatan yang tinggi. dan akses mudah ke ultrasonografi di Taiwan. Mengenai pola jenis histologis, yang bervariasi di seluruh penelitian, persentase (43,3%) pasien dengan karsinoma serosa dalam penelitian ini ditemukan serupa dengan pasien dengan karsinoma serosa (41,4 %) dari 1979 hingga 2008 di Taiwan. Persentase pasien dengan karsinoma endometrioid juga serupa (17,3% dalam penelitian Chang *et al*; 17,5% di Chiang *et al*). Persentase peningkatan pasien dengan Karsinoma Clear Sel juga sesuai dengan tren peningkatan yang ditemukan oleh Chiang *et al* (22,8% vs 13,7%). Karsinoma clear cell lebih sering didiagnosis pada pasien dengan penyakit stadium awal. Dalam penelitian Chang *et al*, 69,4% pasien dengan Karsinoma Clear Sel memiliki penyakit

stadium awal, sementara hanya 16,2% pasien dengan karsinoma serosa memiliki penyakit stadium awal. (Chang *et al.*, 2018)

Menurut studi oleh Dinca *et al.*, mayoritas perempuan dalam penelitiannya adalah multipara, dan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun adalah 19,7%. Meskipun pasien nulipara memiliki kelangsungan hidup 5 tahun yang jauh lebih baik (62,5%), perbedaannya tidak signifikan secara statistik, tidak seperti penelitian lain dalam literatur, yang diperoleh untuk pasien nulipara kelangsungan hidup pada 5 tahun serupa (61,1%) tetapi menunjukkan statistik signifikan dibandingkan dengan pasien multipara. (Dinca *et al.*, 2020)

Obesitas dan kurangnya aktivitas fisik berhubungan dengan peningkatan kematian akibat kanker ovarium. Berat badan yang berlebihan dan peningkatan timbunan lemak, yang disertai dengan penambahan berat badan, telah terbukti meningkatkan perkembangan tumor dengan memproduksi IGF-1 dan hiperinsulinemia dan mempromosikan peradangan kronis dengan meningkatkan kadar CRP dan TNF alfa. Perempuan obesitas dengan kanker ovarium menerima pengobatan yang kurang agresif untuk menghindari reaksi yang merugikan. (Dinca *et al.*, 2020)

## C. Interleukin-6

### 1. Fungsi IL-6 dan disregulasi

Sitokin adalah protein pensinyalan, terlokalisasi yang diproduksi oleh hampir semua jenis sel sistem kekebalan seperti neutrofil, monosit, makrofag, sel B, dan sel T. Sitokin adalah protein yang dapat menstimulasi atau menghambat pertumbuhan sel, mengatur diferensiasi sel, memulai kemotaksis sel, dan mempengaruhi ekspresi sitokin lainnya baik secara langsung maupun tidak langsung. Sitokin dapat berfungsi sebagai faktor pertumbuhan untuk meningkatkan metastasis dengan mempromosikan adhesi sel dan/atau angiogenesis tumor. Meskipun sitokin dapat mengatur respons antitumor tergantung pada *tumor* microenvironment (TME), sitokin juga dapat berkontribusi pada transformasi sel dan keganasan selama peradangan kronis. Proses ini tergantung pada keseimbangan antara jumlah sitokin proinflamasi dan antiinflamasi dan juga reseptor sitokin mana yang diekspresikan. (Balkwill and Mantovani, 2001)

IL-6 adalah sitokin pleiotropik proinflamasi yang ada di TME. IL-6 adalah protein dengan berat molekul rendah 26 kDa dengan 185 asam amino yang diproduksi oleh banyak jenis sel termasuk neutrofil, makrofag, monosit, fibroblas, sel endotel, limfosit, dan sel tumor. IL-6 diproduksi sebagai respons terhadap sitokin proinflamasi lokal seperti TNF- $\alpha$ , yang merupakan salah satu sitokin utama yang secara konstitutif diekspresikan pada sebagian besar karsinoma ovarium ganas dan menandakan jaringan luas sitokin lain, kemokin, faktor angiogenik, dan faktor transkripsi yang

mendorong penyebaran dan pertumbuhan metastasis dan pertumbuhan tumor melalui cara autokrin dan parakrin. TNF- $\alpha$  mempengaruhi metastasis melalui CXCR4, kelangsungan hidup sel tumor melalui CXCR4/CXCL12, dan angiogenesis melalui ekspresi vascular endothelial growth factor (VEGF) dan induksi CXCL12. Dalam kondisi fisiologis, IL-6 memiliki banyak fungsi seperti merekrut neutrofil; mempromosikan migrasi, pertumbuhan, aktivasi, dan diferensiasi limfosit T; dan mempromosikan diferensiasi limfosit B ke sel plasma untuk menghasilkan imunoglobulin. IL-6 telah ditemukan memiliki efek stimulasi langsung pada banyak sel kanker melalui aksinya pada beberapa jalur pensinyalan sel yang mendorong siklus dan pertumbuhan sel. Selain itu, pada konsentrasi tinggi IL-6 telah terbukti memiliki efek penghambatan pada sel imun dengan menghambat ekspresi IL-2, menurunkan aktivasi sel T, dan mempromosikan apoptosis limfosit, yang dapat mencegah pengawasan imun sel kanker. (Macciò and Madeddu, 2012)

## **2. Peran IL 6 Terhadap Kanker Ovarium**

Ekspresi berlebih dan disregulasi IL-6 yang diukur dengan peningkatan kadar serum IL-6 telah dikaitkan dengan kanker ovarium bersama dengan kanker lainnya termasuk multiple myeloma dan kanker payudara. Sitokin lain dalam keluarga IL-6 termasuk oncostatin M (OSM), IL-11, IL-27, IL-31, *leukemia inhibitory factor* (LIF), faktor neurotropik silia, kardiotropin-1, dan sitokin mirip kardiotropin. Beberapa anggota keluarga

ini juga telah terbukti bertindak langsung pada sel karsinoma ovarium untuk meningkatkan proliferasi, migrasi, invasi, kelangsungan hidup, dan kemoresistensi. Dari keluarga sitokin tersebut, OSM, sitokin dengan berat molekul 26 kDa disekresikan dalam glikoprotein 130 (gp130) (IL-6/ LIF) keluarga sitokin, terutama disekresikan dari neutrofil dan makrofag. Namun, itu juga dilokalisasi dan disekresikan dari sel tumor dan limfosit dan menunjukkan banyak efek pleiotropik melalui penghambatan proliferasi beberapa kanker sambil menginduksi proliferasi pada yang lain.

Ketika IL-6 berikatan dengan reseptor IL-6 (IL-6R) atau subunit transduser sinyal umum gp130, IL-6 dapat mengaktifkan beberapa jalur pensinyalan. Jalur ini termasuk Janus tirosin kinase (JAK), jalur STAT3, jalur protein kinase teraktivasi mitogen, dan jalur phosphoinositide 3-kinase/AKT. Dari jalur ini, aktivasi jalur JAK/STAT3 yang diinduksi IL-6 adalah salah satunya. dari jalur yang paling banyak dipelajari yang melibatkan dimerisasi IL-6R, yang mengarah ke perekrutan JAK2, fosforilasi dan dimerisasi STAT3, kemudian translokasi dimer STAT3 dari sitoplasma ke nukleus. Dalam nukleus, STAT3 mengubah transkripsi banyak gen, termasuk gen yang berperan dalam proliferasi, migrasi, diferensiasi, angiogenesis, kelangsungan hidup, dan resistensi terhadap apoptosis yang diinduksi oleh kemoterapi. Pada sel normal, aktivasi STAT3 sangat diatur dan sementara; Namun, dalam sel kanker, sering ada aktivasi terus menerus dari jalur STAT3 oleh IL-6 yang berkorelasi dengan perilaku agresif kanker ovarium derajat tinggi dan prognosis yang buruk. Satu studi

oleh Silver et al menunjukkan bahwa STAT3 yang diaktifkan adalah ditemukan lebih sering pada kanker ovarium epitelial derajat tinggi yang didiagnosis pada stadium lanjut daripada pada kanker derajat rendah. Studi ini juga menunjukkan bahwa aktivasi jalur pensinyalan JAK/STAT terlibat dalam ovariummotilitas kanker, kelangsungan hidup sel, dan proliferasi dan bahwa STAT3 diperlukan untuk migrasi sel kanker ovarium. Saini et al menunjukkan bahwa aktivasi STAT3, khususnya fosforilasi STAT3 pada Tyr705, diperlukan untuk metastasis tumor ovarium dan sangat diekspresikan oleh sel-sel metastasis yang hadir dalam asites; asites diketahui berhubungan langsung dengan penyebaran peritoneal kanker ovarium.(Browning *et al.*, 2018)

IL-6 dapat disekresikan secara langsung oleh sel karsinoma ovarium atau melalui sel inflamasi dan infiltrasi tumor sekunder, termasuk fibroblas, *tumor-associated macrophages* (TAMs), sel T, dan *natural killer cell* (NK cell), dan bekerja untuk mendorong pelepasan sel tumor dan migrasi. Dalam cairan peritoneal dengan karsinoma ovarium metastatik, sebuah studi oleh Isobe et al menemukan bahwa TAM terpolarisasi M2 adalah sel utama yang mensekresi IL-6. Jenis makrofag ini telah terbukti menunjukkan sebagian besar efek pemicu tumor dan peningkatan jumlah TAM dalam tumor telah dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk. Mereka menunjukkan bahwa peningkatan kadar IL-6R secara independen menunjukkan prognostik untuk kelangsungan hidup bebas perkembangan yang lebih buruk. Selain itu, mereka menunjukkan bahwa pengobatan

eksogen IL-6 menginduksi proliferasi, invasi, dan ekspresi VEGF di semua lini sel kanker ovarium eksperimental. Efek ini bergantung pada dosis IL-6 dan dilemahkan dengan pemberian antibodi anti-IL-6R sebelumnya. Kadar IL-6 serum dan cairan peritoneum yang lebih tinggi lebih sering dikaitkan dengan karsinoma ovarium metastatik agresif. (Isobe *et al.*, 2015)

Aktivasi IL-6 dari STAT3 menghasilkan ekspresi protein yang mempromosikan siklus sel seperti c-MYC dan cyclins D1, D2, dan B1, sementara juga menurunkan regulasi *cyclin-dependent* kinase inhibitor, p21, mendorong masuk ke dalam siklus sel. Selain itu, STAT3 telah terbukti mengubah resistensi sel seperti sel punca terhadap kemoterapi. STAT3 meningkatkan ekspresi protein kelangsungan hidup seperti BCL-2, BCL-xL, survivin, dan MCL-1, yang berkontribusi terhadap kanker fenotipe kemoresistensi dan kelangsungan hidup. Pada kanker ovarium, telah ditunjukkan bahwa jalur pensinyalan JAK/STAT yang diinduksi IL-6 meningkatkan pertumbuhan sel tumor dan resistensi terhadap kemoterapi. (Chaluvally-Raghavan *et al.*, 2016)

IL-6 juga memfasilitasi invasi ke jaringan dan pembuluh darah lain oleh sel kanker melalui perannya yang menonjol sebagai pemicu penting transisi epitel ke mesenkim (EMT). EMT adalah proses alami yang diatur secara transkripsi di mana sel epitel mengekspresikan protein tertentu yang terlibat dalam proses penting seperti embriogenesis, perkembangan gonad di ovarium, dan penyembuhan luka. Dalam EMT, polaritas sel dan ekspresi protein penahan hilang dalam sel epitel stasioner dan diganti dengan

protein mesenkim seperti vimentin dan/atau ekspresi N-cadherin, yang mengarah pada sifat invasif, migrasi, dan sel induk. EMT yang diinduksi IL-6 mengaktifkan STAT3, yang mendorong transkripsi ZEB1, faktor transkripsi yang mendorong produksi protein mirip mesenkim dan fenotipe mesenkim. Proses ini, dapat dimanfaatkan oleh sel karsinoma untuk mempromosikan invasi, metastasis, dan *reoccurrence* dan dihipotesiskan menjadi langkah pertama dalam meta kaskade statis sel kanker. (Browning *et al.*, 2018)

Selain itu, EMT mengarah pada perubahan ekspresi E-cadherin, yang memainkan langkah penting dalam perkembangan kanker. E-cadherin adalah glikoprotein adhesi sel yang bergantung pada kalsium yang diekspresikan oleh sel epitel permukaan yang berfungsi sebagai faktor penghambat transformasi ganas, invasi, dan metastasis. Oleh karena itu, hilangnya E-cadherin adalah langkah pembatas laju invasi dan hilangnya diferensiasi sel dan merupakan penanda untuk EMT. Pada kanker ovarium, terdapat tingkat ekspresi E-cadherin sel tumor yang lebih rendah pada asites dan metastasis dibandingkan dengan tumor ovarium primer, yang berkontribusi pada peningkatan invasi tumor. Faktor transkripsi terkait EMT yang menekan ekspresi E-cadherin termasuk TWIST, SNAIL, dan ZEB1. Selanjutnya, karena kanker ovarium bermetastasis melalui pelepasan rongga peritoneum, ekspresi ulang E-cadherin selama proses yang disebut transisi mesenkim-ke-epitel, di mana sel-sel metastatik mengekspresikan kembali protein persimpangan ketat epitel dan protein jangkar, membantu

menstabilkan sel-sel metastasis melalui adhesi ke peritoneum rongga lebih lanjut berkontribusi pada pembentukan tumor. (Browning *et al.*, 2018)

Selain invasi lokal, karakteristik lain yang diperoleh dari potensi metastasis agresif kanker ovarium adalah angiogenesis atau pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya. Angiogenesis adalah metode adaptif untuk sel kanker di mana mereka meningkatkan pasokan oksigen dan nutrisi yang sangat dibutuhkan saat tumbuh, menciptakan saluran baru untuk penyebarannya ke daerah yang jauh. Peningkatan ekspresi IL-6/IL-6R telah terbukti menyebabkan peningkatan ekspresi VEGF, faktor pertumbuhan kuat, yang mendorong angiogenesis. (Browning *et al.*, 2018)

Karakteristik invasif lain pada kanker ovarium adalah sekresi protease yang dibutuhkan untuk degradasi ECM. IL-6 juga dapat berkontribusi pada proliferasi dan invasi lini sel kanker dengan meningkatkan kemampuannya untuk mensekresi matriks metaloproteinase 9 (MMP-9). MMP-9 (gelatinase B, 92 kDa tipe IV kolagenase) adalah zinc-metalloproteinase dependen yang berfungsi sebagai protease pendegradasi ECM. MMP-9 terlibat dalam degradasi kolagen tipe IV (penghalang penting untuk invasi sel tumor karena merupakan struktur utama dalam membran basal), gelasi, dan makromolekul ECM lainnya dan berperan dalam invasi tumor dan metastasis. Sebuah meta-analisis dari 30 penelitian yang meneliti hubungan antara peningkatan ekspresi MMP-9 dan kelangsungan hidup kanker ovarium menunjukkan bahwa ekspresi MMP-9

secara substansial memprediksi prognosis buruk pada pasien kanker ovarium. Hu et al menggunakan RNAi untuk mengeksplorasi fungsi MMP-9 dalam invasi dan adhesi sel kanker ovarium dan menentukan bahwa penurunan regulasi ekspresi MMP-9 menyebabkan penurunan invasi dan adhesi sel kanker ovarium. Selanjutnya, MMP-9 juga ditemukan secara statistik lebih tinggi pada pasien dengan keganasan dan kekambuhan kanker ovarium. Rabinovich dkk mempelajari mekanisme bagaimana autokrin IL-6 mempengaruhi garis sel kanker ovarium (SKOV-3) melalui upregulasi produksi dan sekresi protein MMP-2 dan MMP-9. Studi mereka menentukan bahwa IL-6 mengatur sekresi ini dengan cara autokrin yang berbeda tetapi menunjukkan bahwa peningkatan sekresi IL-6 dari MMP-9 memainkan peran dalam potensi tumorigenik sel kanker ovarium. Jadi, IL-6 tampaknya memainkan peran yang signifikan. peran dalam berkontribusi pada degradasi ECM, mempromosikan invasi kanker dan metastasis.

Studi oleh Kampan et al, (Kampan *et al.*, 2020) menunjukkan untuk pertama kalinya bahwa IL-6, yang diekspresikan secara berlebihan dalam serum atau plasma pasien kanker ovarium serosa stadium lanjut, adalah satu-satunya sitokin yang paling informatif dari 28 faktor terlarut yang mampu meningkatkan diagnostik. efisiensi alat konvensional (RMI dan ROMA) dan biomarker (CA125 dan HE4) untuk membedakan antara perempuan dengan massa ovarium ganas, patologi ovarium jinak, dan ovarium sehat.

IL-6 memiliki nilai prediksi yang baik secara keseluruhan untuk membedakan massa ovarium ganas di kedua pelatihan dan kelompok validasi, yang sebanding dengan alat diagnostik yang sudah ada sebelumnya- CA125, HE4, skor RMI dan ROMA. Secara khusus, dalam penelitian ini, IL-6 adalah penanda prediktif yang sangat baik untuk membedakan antara ovarium ganas dan normal (AUC 1.000,  $p = 7.8 \times 10^{-10}$ ). (Kampan *et al.*, 2020)

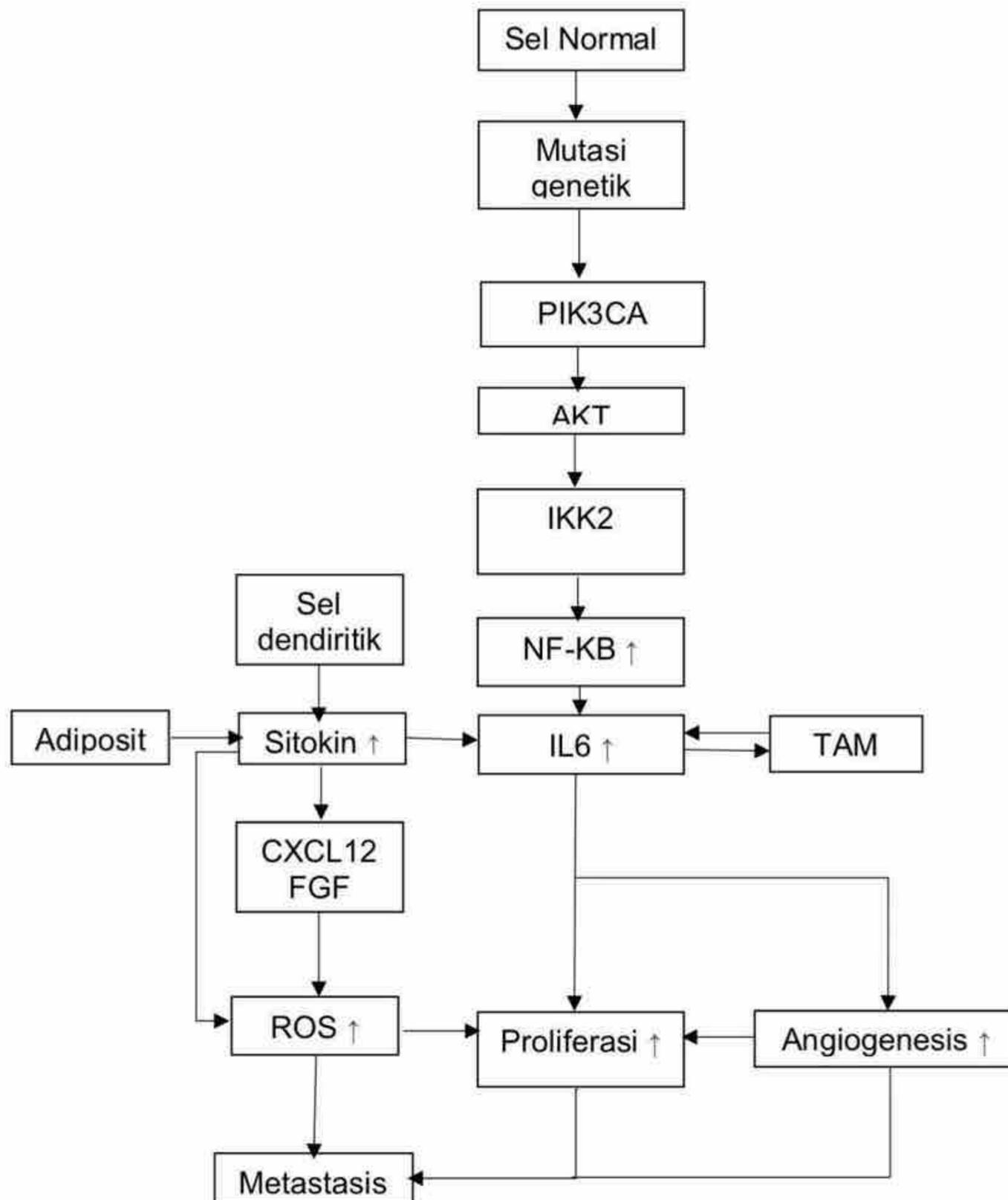
Dalam penelitian tersebut, tingkat rata-rata IL-6 adalah 24 kali lipat lebih tinggi pada pasien kanker ovarium stadium lanjut dibandingkan dengan ovarium normal. Tingkat IL-6 tetap pada tingkat yang sangat terdeteksi pada semua pasien dengan kanker ovarium stadium lanjut, sedangkan tingkat tidak terdeteksi pada 23,8% pasien dengan ovarium normal dalam fase pelatihan. Sementara IL-6 dapat diproduksi oleh sel epitel ovarium manusia selama perkembangan folikel, kadarnya mungkin tidak mencapai ambang deteksi. Sebaliknya, tingkat sirkulasi IL-6 yang berlebihan diamati pada kanker ovarium stadium lanjut dan ini mungkin disumbangkan oleh sel tumor atau sel mesothelial peritoneal, yang keduanya merupakan kontributor utama produksi IL-6 dalam lingkungan mikro tumor. IL-6 pada asites ganas, serum dan plasma pasien dengan kanker ovarium stadium lanjut telah terbukti berkorelasi positif dengan penyakit lanjut dan kelangsungan hidup yang buruk. (Kampan *et al.*, 2020)

Studi oleh Wertel et al (Wertel *et al.*, 2020) pada tahun 2020 menemukan bahwa peningkatan konsentrasi IL-6 dalam cairan peritoneum berkorelasi dengan kelangsungan hidup pasien kanker ovarium yang lebih pendek. Selain itu, korelasi positif yang signifikan antara tingkat IL-6 dan persentase sel CD45+CD14+ dalam cairan peritoneum dan hubungan negatif antara persentase sel CD45+CD14+PD-L1+ dan tingkat IL-6 dalam cairan peritoneum pasien. Studi menunjukkan untuk pertama kalinya bahwa persentase sel CD45+CD14+ yang lebih tinggi yang mengekspresikan PD-L2+ dalam cairan peritoneum dikaitkan dengan hasil kelangsungan hidup yang menguntungkan. (Wertel *et al.*, 2020)

Analisis sistematis oleh Lippitz et al, (Lippitz and Harris, 2016) menjelaskan peningkatan kadar serum IL-6 bahwa berkaitan erat dengan kondisi klinis pasien dan tidak bergantung pada histologi kanker. IL-6 tampaknya berkorelasi dengan kelangsungan hidup sebagai kondisi paraneoplastik pada stadium kanker selanjutnya, terlepas dari jenis kankernya. Modifikasi reaksi imun paraneoplastik ini mungkin menawarkan pilihan terapi baru pada kanker. Korelasi yang signifikan antara peningkatan serum IL-6 dan peningkatan stadium tumor atau metastasis ditemukan pada 39/44 penelitian yang terdiri dari 91,04% (4221/4636) dari pasien yang diteliti (Lippitz and Harris, 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Kampan *et al.* menyatakan bahwa kadar IL-6 dengan cut off 3,75 pg/mL dapat digunakan sebagai biomarker untuk diagnosis keganasan neoplasma

ovarium dengan sensitivitas 100%, spesifisitas 76,8%, nilai prediksi positif 69,7%, dan nilai prediksi negatif 100% (Kampan *et al.*, 2020).

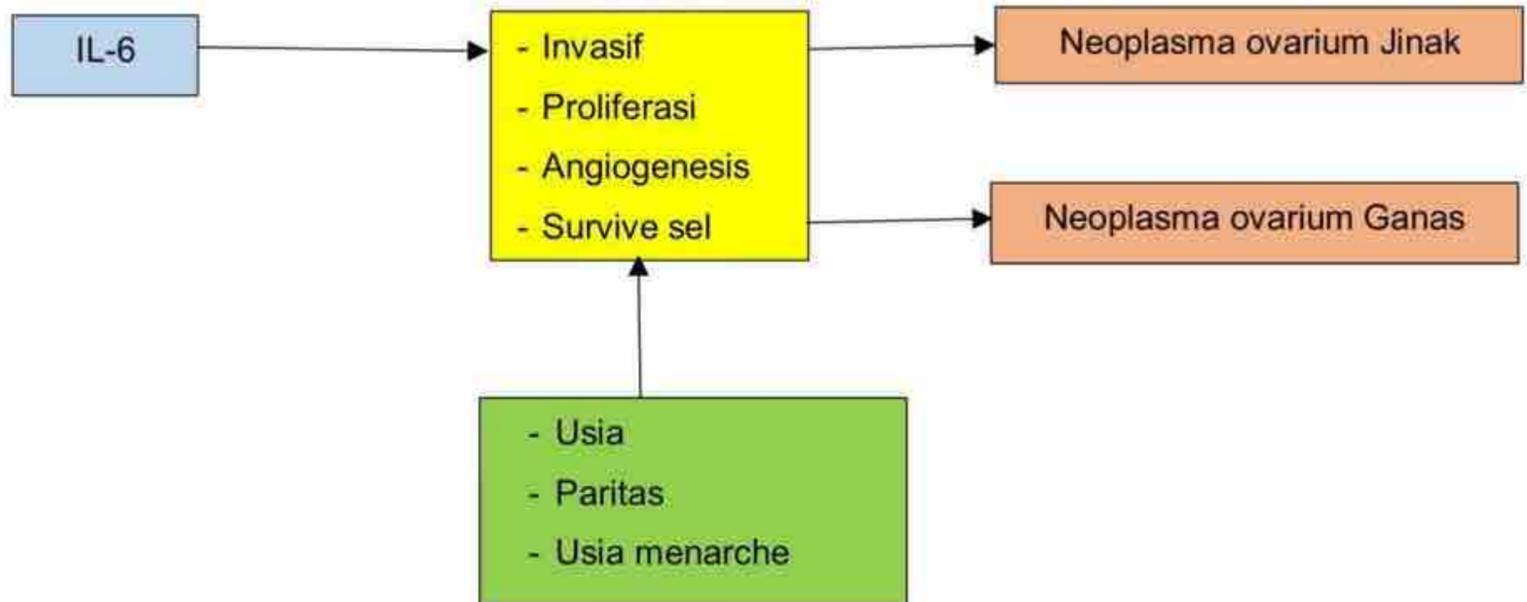
#### D. Kerangka Teori



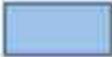
**Gambar 4. Kerangka Teori**

Sumber: (Savant, Sriramkumar and O'hagan, 2018)

### E. Kerangka Konsep



#### Keterangan

-  = variabel bebas
-  = variabel antara
-  = variabel tergantung
-  = variabel perancu

Gambar 5. Kerangka Konsep

### F. Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini yaitu kadar IL-6 meningkat pada neoplasma ovarium ganas sehingga dapat dijadikan sebagai penanda keganasan ovarium tipe epitelial.

## G. Definisi operasional

Tabel 3. Definisi Operasional

Variabel	Definisi operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Neoplasma ovarium	Suatu massa atau tumor pada ovarium yang dapat mengandung sel-sel ganas yang ditentukan berdasarkan pemeriksaan blok parafin di bagian Patologi Anatomi	Pemeriksaan Blok parafin	Menilai gambaran diferensiasi sel menggunakan sampel block parafin yang dilihat dengan mikroskop dengan pembesaran 40x, 100x dan 400x	1. Jinak 2. ganas	Kategorik
IL-6	Kadar sitokin pleiotropik proinflamasi yang ada di <i>Tumor microenvironment</i> (TME) dalam satuan pg/ml	ELISA kit	Mencatat pembacaan hasil pengukuran sampel darah menggunakan ELISA kit	1. < 3,75 pg/mL 2. ≥ 3,75 pg/mL	Kategorik
Usia	Usia pasien saat dilakukan pemeriksaan	Data rekamedis	Hasil catatan usia dari data rekamedis dalam tahun	1. < 60 tahun 2. ≥ 60 tahun	Kategorik
Paritas	Jumlah kelahiran hidup	Data rekamedis	Hasil catatan paritas dari data rekamedis	1. Nulipara (Belum ada kelahiran) 2. Multipara (lebih dari 2 kelahiran hidup)	Kategorik

Lanjutan...

Variabel	Definisi operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Usia menarche	Usia pasien saat pertama kali mengalami menstruasi	Data rekamedis	Hasil catatan paritas dari data rekamedis	1. < 12 tahun 2. ≥ 12 tahun	Kategorik
CA-125	Kadar CA125 serum prabedah yang diperiksa menggunakan ELISA kit dalam satuan U/mL	ELISA kit	Mencatat pembacaan hasil pengukuran sampel darah menggunakan ELISA kit	1. < 35 U/mL 2. ≥ 35 U/mL	Kategorik
RMI	Sistem penilaian dari kombinasi berbagai fitur klinis yaitu status menopause, pemeriksaan USG dan kadar serum Ca 125	Anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang USG, pemeriksaan serum	RMI dihitung sebagai fungsi dari skor USG (U), status menopause (M), dan kadar CA-125 dengan rumus $RMI = U \times M \times CA-125$	1. < 200 2. ≥ 200	Kategorik
Leukosit	Kadar leukosit serum prabedah yang menjadi penanda leukositosis	Pemeriksaan laboratorium	Pemeriksaan laboratorium hasil sampel darah diukur dengan satuan / $\mu$ L	1. ≤ 10 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L (normal) 2. > 10 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L (leukositosis)	Kategorik
Hemoglobin	Kadar leukosit serum prabedah yang menjadi penanda anemia	Pemeriksaan laboratorium	Pemeriksaan laboratorium hasil sampel darah diukur dengan satuan g/dL	1. ≥ 12 g/dL (normal) 2. < 12 g/dL (anemia)	Kategorik

Lanjutan...

Variabel	Definisi operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Trombosit	Kadar leukosit serum prabedah yang menjadi penanda trombotosis	Pemeriksaan laboratorium	Pemeriksaan laboratorium hasil sampel darah diukur dengan satuan / $\mu$ L	1. $\leq 400 \times 10^3/\mu$ L (normal) 2. $> 400 \times 10^3/\mu$ L (trombotosis)	Kategorik
Asites	Suatu kondisi tidak normal di mana rongga perut (abdomen) terisi oleh cairan yang berlebihan.	Pemeriksaan fisik abdomen	Asites ditandai dengan adanya distensi pada dinding abdomen dengan bulging pada area flank.	1. Ada 2. Tidak ada	Kategorik
Ukuran tumor	Ukuran massa atau benjolan yang muncul akibat sel-sel tubuh tumbuh secara berlebihan.	Pengukuran diameter tumor	Diameter rata-rata tumor dalam cm	1. $< 10$ cm 2. $\geq 10$ cm	Kategorik