

TESIS

**PERBANDINGAN DWI-ADC MAPPING DAN NILAI ADC MRI DENGAN
TINGKAT AGRESIVITAS TIPE HISTOPATOLOGI DAN CA125 PASIEN
KANKER OVARIUM**

***COMPARISON OF DWI-ADC MAPPING AND ADC VALUE OF MRI WITH
HISTOPATOLOGICAL AGRESIVITY LEVELS AND CA125 OF OVARIUM
CANCER PATIENTS***

DELICIA LILIANI LANGI



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS - 1 (Sp-1)
DEPARTEMEN RADIOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR
2024**



**PERBANDINGAN DWI-ADC MAPPING DAN NILAI ADC MRI DENGAN
TINGKAT AGRESIVITAS TIPE HISTOPATOLOGI DAN CA125 PASIEN
KANKER OVARIUM**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar
Dokter Spesialis - 1
Program Studi Ilmu Radiologi

Disusun dan Diajukan Oleh

DELICIA LILIANI LANGI

Kepada



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS - 1 (Sp-1)
DEPARTEMEN RADIOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR
2024**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

PERBANDINGAN DWI-ADC MAPPING DAN NILAI ADC MRI DENGAN TINGKAT AGRESIVITAS TIPE HISTOPATOLOGI DAN CA125 PASIEN KANKER OVARIUM

Disusun dan diajukan oleh :

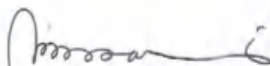
dr. Delicia Liliani Langi

Nomor Pokok : C125202011

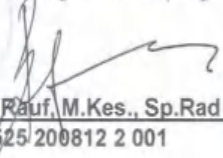
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Pendidikan
Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 25 Oktober 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

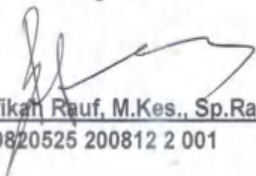
Pembimbing Utama


Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K)
NIP. 19710908 200212 2 002

Pembimbing Pendamping


dr. Rafikah Rauf, M.Kes., Sp.Rad (K)
NIP. 19820525 200812 2 001

Ketua Program Studi


dr. Rafikah Rauf, M.Kes., Sp.Rad (K)
NIP. 19820525 200812 2 001

Dekan Fakultas


Prof. Dr. dr. Baedha Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001



Pernyataan Keaslian

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : dr. Delicia Liliani Langi

NIM : C125202011

Program Studi: Ilmu Radiologi

Jenjang : PPDS-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul "PERBANDINGAN DWI-ADC MAPPING DAN NILAI ADC MRI DENGAN TINGKAT AGRESIVITAS TIPE HISTOPATOLOGI DAN CA125 PASIEN KANKER OVARIUM" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari karya saya terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang dipergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, November 2024

Yang Menyatakan,



dr. Delicia Liliani Langi



Kata Pengantar

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan yang Maha Esa atas berkah, rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya ilmiah ini yang berjudul **“PERBANDINGAN DWI-ADC MAPPING DAN NILAI ADC MRI DENGAN TINGKAT AGRESIVITAS TIPE HISTOPATOLOGI DAN CA125 PASIEN KANKER OVARIUM”**. Karya akhir ini disusun sebagai tugas akhir dalam Program Studi Dokter Spesialis- 1 (Sp-1) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Saya menyadari bahwa penyusunan karya akhir ini masih sangat jauh dari sempurna, sehingga dengan segala kerendahan hati, saya mengharapkan kritik dan saran dari semua pihak. Banyak kendala yang menghadang dalam rangka penyusunan karya akhir ini namun juga dapat diselesaikan pada waktunya. Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. Mirna Muis, Sp. Rad(K) selaku Ketua Komisi Penasehat
2. dr. Rafikah Rauf, M.Kes., Sp. Rad(K) selaku Sekertaris Komisi Penasehat
3. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM sebagai Anggota Komisi Penasehat
4. Dr. dr. Nugraha Utama Pelulessy, Sp. OG(K) sebagai Anggota Komisi Penasehat
5. Prof. DR. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad(K) sebagai Anggota Komisi Penasehat

Atas segala arahan, bimbingan, dan bantuan yang telah diberikan mulai dari minat pengembangan terhadap permasalahan, pelaksanaan selama penelitian, hingga penyusunan dan penulisan sampai dengan selesainya karya akhir ini. Serta ucapan terima kasih atas segala Arah, nasehat dan bimbingan yang telah diberikan selama saya menjalani pendidikan di Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan saya kepada:

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Ketua TKP-PPDS FK Unhas, Ketua Konsentrasi PPDS Terpadu Unhas dan Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program



Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu di Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

2. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad(K), M.Med.Ed selaku Kepala Bagian Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Rafikah Rauf, M.Kes, Sp.Rad(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Nur Amelia Bachtiar, MPH, Sp.Rad selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Alia Amalia, Sp.Rad selaku Kepala Instalasi Radiologi RSPTN Universitas Hasanuddin, dr. Eny Sanre, M.Kes, Sp.Rad (K) selaku Kepala Instalasi Radiologi RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, Prof.Dr.dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad(K), Prof.Dr.dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad (K), dr. Nurlaily Idris, Sp.Rad(K) (alm), dr. Luthfy Attamimi, Sp.Rad, dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K), dr. Junus A.B Baan, Sp.Rad(K), Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad(K), dr. Dario A. Nelwan, Sp.Rad(K), dr. Rosdianah, M.Kes, Sp.Rad (K), dr.Sri Muliati, Sp.Rad, Dr. dr. Shofiyah Latief, Sp.Rad (K), dr. Erlin Sjahril, Sp.Rad (K), dr. Suciati Damopoli, M.Kes, Sp.Rad (K), dr. St Nasrah Aziz, Sp.Rad, dr. Isdiana Kaelan, Sp.Rad, dr. Besse Arfiana, Sp.Rad (K), dr. Taufiqulhidayat, Sp.Rad (K), dr. Zatriani, M.Kes, Sp.Rad serta seluruh pembimbing dan dosen luar biasa dalam lingkup Bagian Radiologi FK UNHAS atas arahan dan bimbingan selama saya menjalani pendidikan.
3. Direksi beserta seluruh staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada kami dalam menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
4. Para staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, staf Administrasi Bagian Radiologi FK UNHAS dan Radiografer Bagian Radiologi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar atas bantuan dan kerjasamanya.
5. Terima kasih sebesar-besarnya kepada orang tua, suami dan anak-anak saya yang sangat saya cintai, atas segala cinta, pengorbanan, pengertian, dorongan semangat serta doa tulus yang selama ini telah mengiringi perjalanan saya dalam menempuh pendidikan spesialis.



nan PPDS terbaik angkatan Januari 2021 serta seluruh teman PPDS radiologi lainnya yang telah banyak memberikan bantuan materi, motivasi dan dukungan kepada saya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya ilmiah ini.

7. Kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan dukungan, bantuan dan doanya. Saya ucapkan banyak terima kasih.

Melalui kesempatan ini pula perkenalkan saya mengucapkan mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan saya baik disengaja maupun tidak kepada semua pihak selama menjalani pendidikan ini.

Saya berharap semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu Radiologi di masa yang akan datang. Semoga Tuhan yang Maha Kuasa melimpahkan Rahmat dan karunia-Nya serta membalas budi baik kepada semua pihak yang telah memberikan dukungannya.

Makassar, November 2024



dr. Delicia Liliani Langi



ABSTRAK

DELICIA LILIANI LANGI. *Perbandingan Dwi-Ade Mapping dan Nilai Ade Mri Dengan Tingkat Agresivitas Tipe Histopatologi dan Ca125 Pasien Kanker Ovarium* (dibimbing oleh Mirna Muis, Rafikah Rauf, Andi Alfian Zainuddin, Nugraha Utama Pelupessy, dan Bachtiar Murtala).

Kanker ovarium adalah keganasan ginekologi yang lazim dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia. Modalitas pencitraan seperti MRI, terutama pencitraan *T2-weighted imaging* (T2WI) dan pencitraan dengan bobot difusi (DWI), secara efektif membedakan tumor ganas dan jinak. Biomarker tumor, terutama CA125 memainkan peran penting dalam deteksi dan penatalaksanaan. Penelitian ini bertujuan membandingkan pemetaan DWI-ADC dan nilai ADC dengan agresivitas histopatologi dan kadar CA125 pada pasien kanker ovarium. Penelitian retrospektif ini membandingkan pemetaan DWI-ADC, nilai ADC, agresivitas histopatologi, dan kadar CA125 pada pasien kanker ovarium. Penelitian dilakukan di Makassar pada bulan Januari 2022 - September 2024. Data dianalisis dengan SPSS v25 menggunakan uji Chi-Square, Fisher's Exact, Mann-Whitney, dan kurva ROC dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$. Penelitian ini melibatkan 38 partisipan yang berusia 17 - 76 tahun (median: 45,5). Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemetaan DWI-ADC yang terbatas diamati pada 47,4% kasus, dengan histopatologi tipe I terlihat pada 63,2%. Peningkatan kadar CA125 ditemukan pada 52,6%, sebagian besar pada kategori DWI restriktif (77,8%). Nilai ADC secara signifikan lebih tinggi pada histopatologi tipe 1 (median 1,53) dan lebih rendah pada kasus CA125 yang meningkat (median: 0,83). Nilai cutoff ADC sebesar 0,87 diidentifikasi, berkorelasi kuat dengan agresivitas histopatologi. Batas ini mencapai sensitivitas 85,7%, spesifisitas 87,5%, dan akurasi 86,8% dalam memprediksi kanker ovarium yang agresif, yang menekankan nilai diagnostik pemetaan ADC dan kadar CA125. Dapat disimpulkan bahwa pemetaan DWI-ADC dan nilai ADC efektif dalam membedakan agresivitas subtype histopatologi dan kadar CA125 pada pasien kanker ovarium.

Kata kunci: kanker ovarium, DWI-ADC, nilai ADC, MRI, CA125



ABSTRACT

DELICIA LILIANI LANGI. *Comparison of DWI-ADC Mapping and ADC Value of MRI with Histopathological Aggressivity Levels and CA125 in Ovarian Cancer Patients* (supervised by Mirna Muis, Rafikah Rauf, Andi Alfian Zainuddin, Nugraha Utama Pelupessy, and Bachtiar Murtala)

Ovarian cancer is a prevalent gynecological malignancy and a leading cause of cancer-related deaths globally. Imaging modalities like MRI, especially T2-weighted imaging (T2WD) and diffusion-weighted imaging (DWI), effectively differentiate malignant from benign tumors. Tumor biomarkers, particularly CA125, play a critical role in detection and management. This study aims to compare DWI-ADC mapping and ADC values with histopathology aggressiveness and CA125 levels in ovarian cancer patients. This research used retrospective study comparing DWI-ADC mapping, ADC values, histopathological aggressiveness, and CA125 levels in ovarian cancer patients. This research was conducted in Makassar from January 2022 to September 2024 by means of SPSS v25 for analysis, employing Chi-Square, Fisher's Exact, Mann-Whitney, and ROC curve tests with significance at $p < 0.05$. The results show that there are 38 participants aged 17-76 years (median: 45.5). Restrictive DWI-ADC mapping is observed in 47.4% of cases with type I histopathology seen in 63.2%. Elevated CA125 levels are found in 52.6%, predominantly in the restrictive DWI category (77.8%). ADC values are significantly higher in type I histopathology (median: 1.53) and lower in elevated CA125 cases (median: 0.83). An ADC cutoff value of 0.87 is identified, strongly correlated with histopathological aggressiveness. This cutoff achieves 85.7% sensitivity, 87.5% specificity, and 86.8% accuracy in predicting aggressive ovarian cancer, emphasizing the diagnostic value of ADC mapping and CA125 levels. In conclusion, DWI-ADC mapping and ADC values are effective in differentiating the aggressiveness of histopathological subtypes and CA125 levels in ovarian cancer patients.

Keyword: ovarian cancer, DWI-ADC, ADC Value, MRI, CA125



DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Halaman Pengajuan.....	ii
Lembar Pengesahan Tugas Akhir.....	iii
Pernyataan Keaslian.....	iv
Kata Pengantar.....	v
Abstrak.....	vi
Abstract.....	vii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR BAGAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I.....	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Hipotesis	3
1.2 Tujuan Penelitian.....	3
1.4.1 Tujuan Umum.....	3
1.4.2 Tujuan Khusus	3
1.3 Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1 Manfaat teoritis.....	4
1.5.2 Manfaat Metodologis	4
1.5.2 Manfaat aplikatif	4
BAB II.....	5
TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Anatomi dan Histologi Ovarium	5
2.2 Kanker Ovarium	6
2.2.1 Definisi	6
2.2.2 Epidemiologi	6
2.2.3 Faktor Resiko	6
2.2.4 Pathogenesis.....	7
2.2.5 Klasifikasi.....	7
2.2.6 Histopatologi.....	9
2.3 MRI Diffusion weighted imaging-Apparent diffusion coefficient (DWI-ADC) 12	
2.2 Biomarker tumor CA 125.....	16
Beberapa Penelitian Terkait Penilaian DWI-ADC <i>mapping</i> dan ADC pada Histopatologis dan CA125 dalam Kanker Ovarium	19
.....	21
GKA PENELITIAN.....	21
Kerangka Teori.....	21
Kerangka Konsep.....	22



BAB IV.....	23
METODE PENELITIAN	23
4.1 Desain Penelitian	23
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	23
2.5 Populasi Penelitian.....	23
4.2 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	23
4.2 Perkiraan besar sampel.....	24
2.5 Kriteria Inklusi dan eksklusi	25
4.6.1 Kriteria Inklusi:	25
2.2.6 Kriteria Eksklusi:	25
4.2 Ijin Penelitian dan Ethical Clearance.....	25
2.5 Cara Kerja.....	26
4.6.1 Alokasi subjek.....	26
2.2.6 Prosedur Penelitian	26
2.5 Validasi hasil penilaian MRI.....	27
4.10 Identifikasi dan klasifikasi variable	27
4.10.1 Identifikasi variabel	27
4.10.2 Klasifikasi variabel	27
4.11 Definisi operasional	28
4.12 Pengolahan dan Analisis Data.....	31
4.12.1 Pengolahan data	31
4.12.2 Analisis data	31
4.10 Alur penelitian.....	32
BAB V.....	33
HASIL PENELITIAN	33
5.1 Analisis Karakteristik Sampel	33
5.2 Distribusi Sampel Penelitian.....	34
5.3 Hubungan Mapping DWI-ADC dengan Tingkat Agresifitas Tipe Histopatologi dan CA125 pada Pasien Kanker Ovarium	35
5.4 Hubungan Nilai ADC dengan Tingkat Agresifitas Tipe Histopatologi dan CA125 pada Pasien Kanker Ovarium.....	37
BAB VI.....	42
PEMBAHASAN	42
6.1 Analisis Data	42
6.1.1 Gambaran Umum Sampel	42
6.1.2 Hubungan Mapping DWI-ADC dan nilai ADC dengan Tingkat Agresifitas tipe Histopatologi dan CA 125	44
BAB VII.....	48
PENUTUP	48
7.1 KESIMPULAN	48
2.2 SARAN.....	48
DAFTAR PUSTAKA	49
LAMPIRAN.....	54



DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
Tabel 1. Penelitian Terdahulu Terkait Penilaian DWI pada Histopatologis dan CA125 dalam Kanker Ovarium	20
Tabel 2. Definisi Operasional	30
Tabel 3. Distribusi Sampel Berdasarkan Demografi (n=38).....	34
Tabel 4. Distribusi Sampel Berdasarkan Hasil DWI-ADC MRI, Histopatologi dan CA 125 (n=38).....	35
Tabel 5. Hubungan Mapping DWI-ADC dengan Tipe Histopatologi	36
Tabel 6. Hubungan Mapping DWI-ADC dengan Hasil CA125.....	37
Tabel 7. Hubungan Nilai ADC dengan Tipe Histopatologi pada Pasien Kanker Ovarium.....	37
Tabel 8. Hubungan Nilai ADC dengan CA125	38
Tabel 9. Nilai Diagnostik Nilai ADC $\leq 0,87$	40



DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
Gambar 1. Anatomi Ovarium	5
Gambar 2. Teori Two-Pathways yang menjelaskan penyebab terjadinya kanker ovarium.....	9
Gambar 3. Stratifikasi histotipe karsinoma (tubo-)ovarium serosa derajat tinggi, serosa derajat rendah, endometrioid, sel jernih, dan karsinoma musinosa	11
Gambar 4. Kanker ovarium serosa.	14
Gambar 5. Kistadenokarsinoma serosa tingkat rendah.....	14
Gambar 6. Gambar aksial pelvis,.....	15
Gambar 7. Pengaturan ROI pada peta ADC	15
Gambar 8. Lesi kompleks ovarium bilateral yang besar.....	16
Gambar 9. Ilustrasi struktur MUC16 (CA125) dan perannya dalam kanker ovarium.	17
Gambar 10. Kurva ROC.....	39
Gambar 11. Daerah titik potong nilai ADC antara tingkat agresifitas tipe histopatologi pada pasien kanker ovarium.....	40



DAFTAR BAGAN

Nomor	Halaman
Bagan 1. Kerangka Teori.....	21
Bagan 2. Kerangka Konsep.....	22
Bagan 3. Alur Penelitian	32



DAFTAR SINGKATAN

ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
AUC	: Area Under the Curve
BRAF	: B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
BRCA1	: Breast Cancer gene 1
BRCA2	: Breast Cancer gene 2
CA125	: Carbohydrate Antigen 125
CEA	: Carcinoembryonic Antigen
CT	: Computed Tomography
DWI	: Diffusion Weighted Imaging
FIGO	: Federation International of Gynecology and Obstetrics
FOV	: Field of View
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
KRAS	: Kristen Rat Sarcoma Viral
MAPK	: Mitogen Activated Protein Kinase
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
NPV	: Non-Predictive Value
PACS	: Picture Archiving and Communication System
PET	: Positron Emission Tomography
PPV	: Positive Predictive Value
ROC	: Receiver Operator Curve
ROI	: Region of Interest
T1WI	: T1- Weighted Imaging
T2WI	: T2- Weighted Imaging
TP53	: Tumor Protein 53
USG	: Ultrasonography



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker ovarium merupakan salah satu keganasan ginekologi yang paling umum dan merupakan salah satu penyebab utama kematian perempuan terkait kanker di dunia termasuk di Indonesia. Kanker ovarium adalah tumor ganas dengan tipe histologis yang sangat beragam. Gambaran biologis, karakteristik patologis, dan gambaran klinis kanker ovarium sangat bergantung pada jenis histopatologi.¹ Jenis karsinoma ovarium yang paling umum menurut pemeriksaan histologi dan tipe epitel adalah tumor serosa, clear cell, endometrioid, musinosa dan sel transisional (atau tipe Brenner).² Kesulitan dalam deteksi dini berkontribusi pada tingginya angka kematian. Kebanyakan pasien (>75%) didiagnosis pada stadium lanjut (stadium III/IV), dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun kurang dari 30%.^{3,4} Secara umum, pemeriksaan skrining dan diagnostik difokuskan untuk mendeteksi dan/atau mengidentifikasi penyakit kanker ovarium dan memprediksi luaran pasien atau menentukan cara pengobatan yang tepat.

Pencitraan dalam bidang medis, seperti Ultrasonography (USG), *computed tomography* (CT), *magnetic resonance imaging* (MRI) dan *positron emission tomography* (PET)/CT, telah banyak digunakan untuk diagnosis pra operasi, penentuan stadium, panduan pengobatan, dan penilaian prognostik kanker ovarium. MRI adalah metode radiologi yang lebih baik untuk membedakan antara tumor ovarium ganas dan jinak. Di antara rangkaian MRI, *T2-weighted imaging* (T2WI) memiliki resolusi kontras jaringan lunak yang tinggi dan merupakan rangkaian paling dasar untuk evaluasi anatomi. *Diffusion-weighted imaging* (DWI) dan nilai *apparent diffusion coefficient* (ADC) merupakan metode yang sensitif dan relatif spesifik untuk membedakan tumor ganas dan tumor jinak. *Gadolinium-enhanced* MRI juga sangat akurat untuk mendeteksi tumor ovarium ganas.^{5,6} MRI menunjukkan karakteristik struktural dan perubahan intensitas sinyal pada pemeriksaan *T1-weighted imaging* (T1WI) dan T2WI dalam menilai massa ovarium. Selain itu, MRI dapat mengidentifikasi gambaran papiler, nodul mural, septa yang tebal, dan komponen padat yang mungkin dapat membedakan antara ganas dan jinak. Farghaly dkk, menunjukkan pemeriksaan DWI MRI mencapai akurasi diagnostik untuk mendeteksi keganasan ovarium dan mencapai sensitivitas 100%, spesifisitas 71,4%, nilai prediksi negatif 100%, prediksi positif 74,2% serta efisiensi sebesar 84,3%. Selain itu, penelitian lain



menunjukkan kegunaan MRI dengan kontras dinamis dalam menunjukan karakteristik tumor ovarium yang kompleks. Menurut Mansour dkk, MRI konvensional yang menggunakan pencitraan DWI dapat memberikan konfirmasi atau eksklusi keganasan pada kasus yang diduga adanya massa ovarium.⁷

Selain pencitraan, biomarker tumor telah memainkan peran penting dalam deteksi dan penatalaksanaan kanker ovarium. *Carbohydrat Antigen 125* (CA125) telah menjadi biomarker paling menjanjikan untuk skrining kanker ovarium. CA125 telah memainkan peran paling signifikan dalam skrining, deteksi, dan penanganan kanker ovarium selama empat dekade terakhir. CA125 merupakan glikoprotein musinosa dengan berat molekul tinggi yang ditemukan pada permukaan sel kanker ovarium. Antigen ini kemudian dilepaskan dan diukur dalam sampel serum pasien kanker ovarium. Nilai batas CA125 ditetapkan sebesar 35 U/mL untuk wanita pascamenopause sedangkan nilai batas 200 U/mL untuk wanita pramenopause. Kadar CA125 serum meningkat pada 50% tumor stadium awal, yang sebagian besar merupakan kanker ovarium tipe I yang meliputi (Tipe serous low grade, musinous, endometrioid, clear cell dan histologi transisi low grade lainnya) dan 92% tumor stadium lanjut sebagian besar merupakan kanker ovarium tipe II yang meliputi (Tipe serous high grade, tidak berdiferensiasi dan karsinosarkoma). Pasien dengan kanker ovarium tipe I biasanya berusia lebih muda dan lebih sering didiagnosis pada tahap awal tanpa gejala. Demikian pula, beberapa penelitian menunjukkan tingkat CA125 yang jauh lebih tinggi pada pasien tipe II dibandingkan pasien dengan tumor tipe I.⁸

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Bagaimana perbandingan DWI-ADC *mapping* dan ADC *value* MRI berdasarkan tingkat agresivitas tipe histopatologi dan CA125 pada pasien kanker ovarium?



1.3 Hipotesis

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

Hipotesis Hi: Terdapat hubungan DWI-ADC *mapping* dan ADC *value* MRI berdasarkan tingkat agresivitas tipe histopatologi dan CA125 pada pasien kanker ovarium.

Hipotesis Ho: Tidak terdapat hubungan DWI-ADC *mapping* dan ADC *value* MRI berdasarkan tingkat agresivitas tipe histopatologi dan CA125 pada pasien kanker ovarium.

2.2 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbandingan DWI-ADC *mapping* dan ADC *value* MRI berdasarkan tingkat agresivitas tipe histopatologi dan CA125 pada pasien kanker ovarium.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Menentukan DWI-ADC *mapping* dan ADC *value* MRI pada kanker ovarium.
2. Menentukan tingkat agresivitas tipe histopatologi pada kanker ovarium.
3. Menentukan kadar CA125 pada pasien kanker ovarium
4. Menganalisa perbandingan DWI-ADC *mapping* dan ADC *value* MRI berdasarkan tingkat agresivitas tipe histopatologi
5. Menganalisa perbandingan DWI-ADC *mapping* dan ADC *value* MRI berdasarkan CA125 pada pasien kanker ovarium.



1.3 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat teoritis

Memberikan informasi ilmiah, menambah wawasan dan pengetahuan mengenai perbandingan DWI-ADC *mapping* dan ADC *value* MRI berdasarkan tingkat agresivitas tipe histopatologi dan CA125 pada pasien kanker ovarium.

1.5.2 Manfaat Metodologis

- 1 Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangsih data ilmiah sebagai sarana referensi untuk penelitian-penelitian selanjutnya mengenai perbedaan perbandingan DWI-ADC *mapping* dan ADC *value* MRI berdasarkan tingkat agresivitas tipe histopatologi dan CA125 pada pasien kanker ovarium.
- 2 Penelitian ini diharapkan dapat menginspirasi diadakannya penelitian lebih lanjut mengenai perbedaan perbandingan DWI-ADC *mapping* dan ADC *value* MRI berdasarkan tingkat agresivitas tipe histopatologi dan CA125 pada pasien kanker ovarium.

1.5.3 Manfaat aplikatif

- 1 Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadikan DWI-ADC *mapping* dan ADC *value* MRI sebagai salah satu pemeriksaan pada pasien dengan kanker ovarium dalam mengevaluasi gambaran radiologi.
- 2 Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan acuan dan memberikan masukan bagi klinisi dalam optimalisasi penanganan lebih lanjut pasien dengan kanker ovarium.

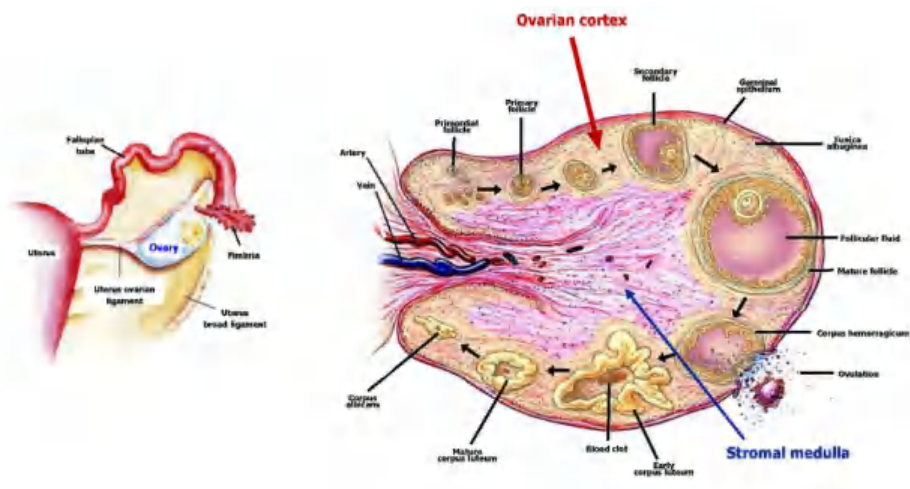


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

4.1 Anatomi dan Histologi Ovarium

Ovarium merupakan gonad wanita. Ovarium adalah organ endokrin intraperitoneal berpasangan yang biasanya ditemukan di kuadran kiri bawah dan kanan abdomen. Biasanya ovarium ditemukan dekat dengan saluran tuba di dalam fossa ovarium. Fossa ovarium terdiri dari percabangan arteri iliaka eksterna dan arteri iliaka interna¹⁰. Ovarium normal memiliki lebar 2,0 cm, panjang 3,5 cm, dan tebal 1,0 cm; ini sebanding dengan ukuran bola golf. Volume ovarium berubah seiring bertambahnya usia wanita. Sebuah penelitian menemukan bahwa 69% perubahan volume ovarium mungkin semata-mata disebabkan oleh usia. Pada usia dua tahun, volume ovarium rata-rata 0,7 ml. Pada usia 20 tahun, volumenya akan mencapai puncaknya pada 7,7 ml. Setelah itu, volumenya akan berkurang secara perlahan hingga menopause, dimana volume rata-ratanya adalah 2,8 ml.⁹ Mikroanatomi ovarium dimulai dengan epitel luar; lapisan ini terbuat dari kuboid sederhana dan disebut epitel germinal. Di bawah lapisan ini terdapat jaringan ikat yang terbuat dari kolagen dan disebut tunika albuginea. Zona berikutnya berisi folikel ovarium dan disebut korteks. Di sini folikel dengan ukuran dan maturasi berbeda dapat dilihat. Zona paling sentral adalah medula. Zona tersebut terbuat dari jaringan ikat longgar dan mengandung pembuluh darah utama sehingga wilayah ini disebut juga hilus.⁹



Gambar 1. Anatomi Ovarium.¹⁰



2.2 Kanker Ovarium

1.4.2 Definisi

Kanker ovarium adalah adanya sel-sel abnormal yang awalnya tumbuh di ovarium dan kemudian berkembang biak di luar kendali, sehingga dapat membentuk tumor ganas ketika menyebar ke jaringan sekitarnya. Ovarium terdiri dari tiga jenis sel, dan setiap sel dapat berkembang menjadi beragam jenis tumor. Sekitar 90% kanker ovarium ditemukan berasal dari epitel, termasuk karsinoma serosa tingkat tinggi dan tingkat rendah serta karsinoma *clear cell*, endometrioid, dan musinosa.¹⁰

2.2.2 Epidemiologi

Secara global, sekitar 225.500 kasus baru kanker ovarium didiagnosis setiap tahunnya, dengan 140.200 kematian akibat kanker ovarium. Prevalensi kanker ovarium tertinggi terjadi pada perempuan kulit putih non-Hispanik (12,0 per 100.000 dan perempuan Asia/Kepulauan Pasifik (9,2 per 100.000). Menariknya, kejadian tahunan kanker ovarium berkurang sebesar 1,09% pada wanita berusia <65 tahun dan sebesar 0,95% pada wanita berusia ≥65 tahun antara tahun 1998 dan 2008.^{11,12}

2.2.3 Faktor Resiko

Beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko terkena kanker ovarium, antara lain faktor genetik, usia, penggunaan terapi hormonal pascamenopause, infertilitas, dan nuliparitas. Berbagai faktor genetik dikaitkan dengan peningkatan risiko terkena kanker ovarium. Mutasi Germline BRCA1 dan BRCA2 adalah faktor risiko genetik paling signifikan yang diketahui untuk kanker ovarium dan mutasi tersebut ditemukan pada 17% pasien. Terapi penggantian hormon telah terbukti meningkatkan risiko terkena kanker ovarium pada wanita pascamenopause seperti terapi estrogen saja meningkatkan risiko sebesar 22% dan terapi kombinasi estrogen dan progesteron meningkatkan risiko sebesar 10%. Studi retrospektif telah mengidentifikasi beberapa faktor lain yang dapat mempengaruhi



kanker ovarium, seperti paritas, ligasi tuba sebelumnya, salpingektomi dan ovariectomi unilateral atau bilateral (operasi pengangkatan ovarium). Obesitas adalah faktor risiko yang mungkin untuk perkembangan kanker ovarium

pascamenopause serta faktor makanan dan risiko terkena kanker ovarium pada populasi umum.¹¹

2.2.4 Pathogenesis

Sampai saat ini, patogenesis kanker ovarium yang diterima secara luas belum diketahui. Salah satu permasalahan terbesar dalam mengungkap patogenesis kanker ovarium adalah sifat kanker ovarium yang heterogen, terdiri dari berbagai tipe histologis dengan perilaku dan karakteristik yang berbeda. Sekitar 40% tumor ovarium merupakan tipe nonepitel tetapi hanya sekitar 10% dari tumor tersebut yang merupakan keganasan atau kanker ovarium.¹³ Awalnya, semua kanker ovarium diperkirakan berasal dari epitel permukaan sel ovarium. Selama ovulasi, sel-sel epitel permukaan ini mengalami trauma fisik yang segera diperbaiki. Selama siklus hidup seorang wanita, ovulasi terjadi berulang kali, yang menyebabkan trauma berulang pada epitel, yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan DNA sel. Sel epitel yang telah mengalami kerusakan DNA sangat rentan terhadap perubahan sehingga memudahkan invaginasi ke stroma kortikal. Invaginasi ini akhirnya terperangkap dan membentuk bola sel epitel di stroma yang disebut kista inklusi kortikal. Saat berada di dalam ovarium, sel-sel epitel terkena hormon ovarium yang merangsang proliferasi sel, yang kemudian berubah menjadi sel kanker. Teori ini konsisten dengan data epidemiologi dimana jumlah siklus ovulasi berhubungan dengan risiko kanker ovarium. Kelemahan teori ini adalah tidak dapat menjelaskan patogenesis berbagai tipe histologis kanker ovarium dan perbedaan prognosisnya. Secara histologis, epitel permukaan ovarium (mesothelium) tidak memiliki kemiripan dengan sel serosa, endometrioid, musinosa, *clear cell*, atau sel transisi.¹³

2.2.5 Klasifikasi

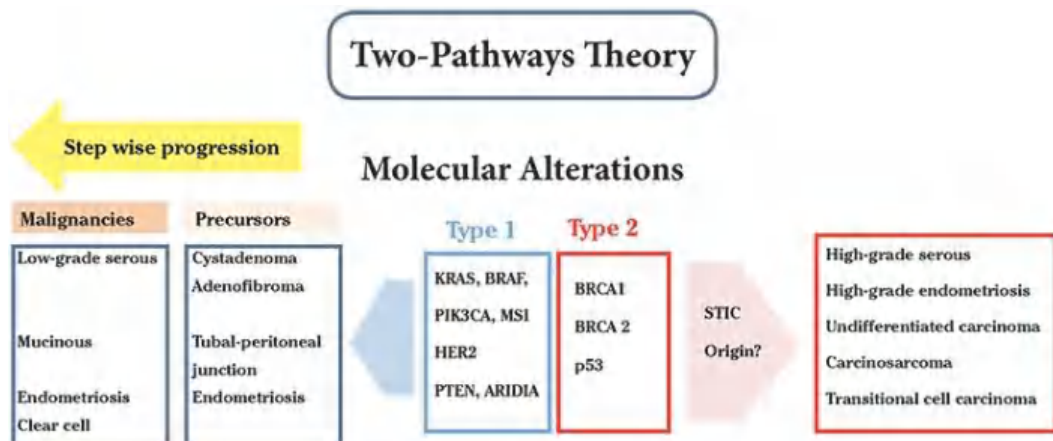
Teori Two-Pathways awalnya dikemukakan oleh Kurman dan Shih pada tahun 2004, yang berupaya mengintegrasikan temuan histologis, klinis dan genetik dari kanker ovarium. Mereka membagi kanker ovarium menjadi 2 jenis, yaitu tipe I dan tipe II. Kanker ovarium tipe I terdiri dari tipe serous, mucinous, endometrioid, dan histologi transisi tingkat rendah. Sedangkan kanker ovarium tipe II dari tipe histologi serosa bermetastasis tinggi, tidak berdiferensiasi, dan kerkoma.¹³



Lesi prekursor diperkirakan berasal dari ovarium pada kanker ovarium tipe I. Dalam hal ini, kanker ovarium tumbuh lambat, cenderung jinak, biasanya hanya menyerang ovarium dalam diagnosisnya, dan stabil secara genetik. Tumor ovarium mengalami serangkaian perubahan morfologi secara berkelanjutan dan menjadi kanker ovarium setelah melampaui fase peralihan. Patogenesis kanker ovarium tipe I adalah melalui jalur tradisional: kista inklusi epitel permukaan ovarium yang menerima rangsangan proliferasi dari lingkungan, yang akhirnya mengubahnya menjadi sel kanker. Perubahan genetik yang paling umum pada kanker ovarium tipe I adalah mutasi KRAS dan BRAF, keduanya dapat mengaktifkan jalur onkogenik MAPK.¹³

Berbeda dengan kanker ovarium tipe I, lesi prekursor kanker ovarium tipe II diduga berasal dari luar ovarium, salah satunya dari tuba falopi. Kanker ovarium tipe II cenderung tumbuh lebih agresif, tidak stabil secara genetik, dan biasanya didiagnosis pada stadium lebih lanjut. Mayoritas kanker ovarium tipe II menunjukkan mutasi gen TP53 (50-80%), juga ekspresi berlebih pada gen HER2/neu (10-20%) dan AKT (12-18%). Hampir setengah dari seluruh kanker ovarium tipe II berhubungan dengan mutasi gen BRCA1/2. Prekursor sel kanker tipe II mungkin berasal dari tuba falopi, dimana kombinasi mutasi TP53 dan pemicu lingkungan seperti sitokin inflamasi dan spesies oksigen reaktif menyebabkan sel epitel sekretorik di tuba falopi mengalami perubahan neoplastik. Para peneliti menunjukkan bahwa mutasi TP53 dikaitkan dengan paritas yang lebih rendah, sehingga ovulasi masih dianggap sebagai faktor risiko mutasi gen TP53. Secara umum teori ini dinilai lebih mampu menjelaskan patogenesis kanker ovarium dibandingkan teori lainnya. Namun, pemahaman tentang perkembangan kanker yang berasal dari non-ovarium masih kurang.¹³





Gambar 2. Teori Two-Pathways yang menjelaskan penyebab terjadinya kanker ovarium.

2.2.6 Histopatologi

Terdapat jenis karsinoma ovarium yang paling umum berdasarkan tipe histologi yaitu tumor serosa, *clear cell*, endometrioid, musinosa dan sel transisional (atau tipe Brenner).²

Tumor serosa adalah tumor epitel-stroma yang dibentuk oleh sel-sel yang menyerupai sel-sel pada lapisan dalam tuba fallopi. Tumor serosa jinak adalah kista berdinding tipis yang dibentuk oleh satu ruang yang terisi cairan berwarna kuning kekuning-kuningan. Lapisan dalam kista biasanya datar tetapi mungkin memperlihatkan beberapa tonjolan papiler kasar. Tumor serosa jinak mencakup sekitar seperempat dari semua neoplasma ovarium jinak dan dua pertiga dari semua tumor serosa ovarium. Dibandingkan dengan tumor jinak, tumor serosa borderline memiliki tonjolan papiler yang lebih menonjol dan lebih halus di dalam rongga kista. Tonjolan serupa juga dapat terjadi pada permukaan luar tumor. Kebanyakan tumor serosa ganas mengalami Sebagian tumor menjadi kistik. Tumor ini mungkin mengandung beberapa ruang kista, atau lokulasi, dan juga area padat. Kebanyakan menunjukkan banyak papila halus yang menonjol ke dalam rongga kista dan, dalam beberapa kasus, keluar dari permukaan luar tumor. Tumor serosa ganas merupakan sepertiga dari semua tumor serosa ovarium dan sekitar

dari semua neoplasma ovarium ganas.¹⁴

Tumor musinosa adalah tumor ovarium epitel yang dibentuk oleh sel-sel menyerupai sel epitel endoserviks (tipe endoserviks atau mullerian) atau, ng, sel epitel usus (tipe intestinal). Tumor musinosa jinak adalah kista



multilokular yang terisi dengan material mukoid yang tebal dan opaque. Tumor musinosa borderline mirip dengan tumor musinosa jinak tetapi mungkin memiliki daerah padat dan memperlihatkan papila yang menonjol ke dalam ruang kista. Dibandingkan dengan tumor borderline, tumor musinosa ganas mungkin mengandung lebih banyak proyeksi papiler dalam rongga kista, area padat yang lebih besar, serta area nekrosis dan perdarahan yang lebih besar.¹⁴

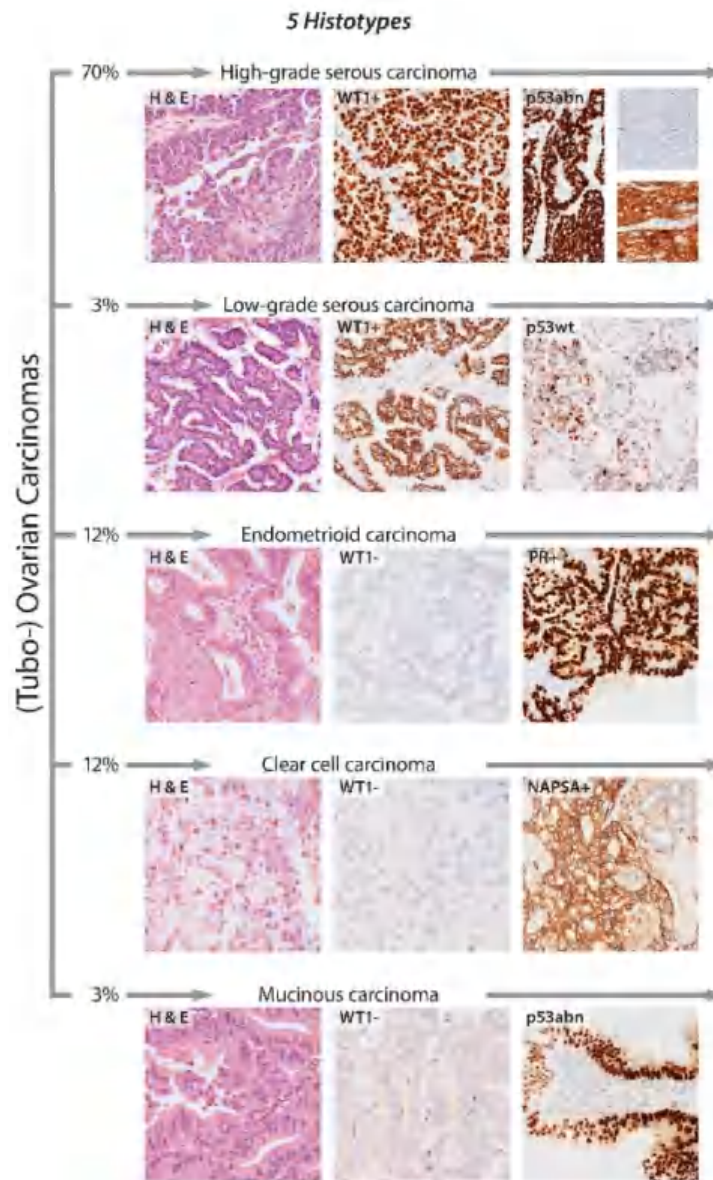
Tumor endometrioid adalah tumor epitel ovarium yang dibentuk oleh sel-sel yang menyerupai sel-sel lapisan dalam uterus (endometrium). Tumor ini dapat dikaitkan dengan keberadaan endometrium yang tidak normal di luar uterus (endometriosis) dan dengan pertumbuhan berlebih (hiperplasia) atau kanker endometrium. Tumor endometrioid jinak jarang terjadi dan sebagian besar bersifat kistik dan unilateral. Tumor endometrioid borderline juga sebagian besar bersifat kistik dan unilateral, tetapi sering menunjukkan proyeksi papiler internal. Tumor ovarium endometrioid ganas mungkin bersifat kistik atau sebagian besar padat.¹⁴

Tumor *clear cell* adalah tumor epitel ovarium yang terbentuk dari *clear cell*, seperti pasak atau seperti paku payung. Tumor *clear cell* jinak dan borderline cukup jarang. Sebagian besar tumor *clear cell* ovarium bersifat ganas. Tumor ini dapat berupa tumor padat atau kistik dengan satu atau lebih massa polipoid yang menonjol ke dalam lumen.¹⁴

Tumor sel transisional adalah tumor ovarium epitel yang dibentuk oleh sel-sel yang menyerupai sel-sel pada lapisan dalam kandung kemih (epitel transisional atau urothelium). Tumor ini mungkin berasal dari epitel ovarium permukaan yang mengalami transformasi mirip urothelium. Tumor ini dapat terjadi bersamaan dengan tumor serupa di kandung kemih. Sebagian besar tumor ovarium sel transisional jinak berukuran sangat kecil, asimtomatik, ditemukan secara tidak sengaja, dan tidak relevan secara klinis. Tumor ini padat dan nodular, dan sebagian besar unilateral. Tumor ovarium sel transisional jinak sering muncul bersamaan dengan tumor musinosa dan serosa tipe endoserviks. Tumor sel transisional borderline secara khas mengandung area padat dan kistik, dengan proyeksi papiler atau polipoid di dalam lumen kista. Tumor sel transisional ganas mengandung area padat dan area kistik dengan proyeksi papiler atau polipoid



4



Gambar 3. Stratifikasi histotipe karsinoma (tubo-)ovarium serosa derajat tinggi, serosa derajat rendah, endometrioid, sel jernih, dan karsinoma musinosa.¹⁵



2.5 MRI Diffusion weighted imaging-Apparent diffusion coefficient (DWI-ADC)

MRI memiliki resolusi tinggi untuk jaringan lunak dan dapat dengan jelas menampilkan hubungan anatomi. Sampai saat ini, MRI cenderung menjadi teknik pencitraan yang akurat untuk kanker ovarium karena sifatnya yang non-invasif dan tidak ada risiko paparan radiasi, serta tidak memerlukan persiapan pasien. MRI secara substansial lebih baik dibandingkan ultrasonografi dan CT. *Diffusion weighted imaging* (DWI) adalah teknik pencitraan fungsional resonansi magnetik yang baru dikembangkan berdasarkan pergerakan molekul air, bukan struktur. Difusi adalah istilah yang dipergunakan untuk menggambarkan pergerakan molekul secara acak pada jaringan. Kadangkala terjadinya pembatasan berdasarkan arah yang tergantung pada struktur jaringan, selain itu difusi juga tergantung oleh jenis patologi. DWI memungkinkan karakterisasi noninvasif biologis jaringan berdasarkan sifat difusi air, yang dapat memberikan informasi mikrostruktur pada tingkat seluler. DWI juga diterapkan untuk mendeteksi dan mengkarakterisasi tumor menggunakan *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC).^{19–21}

Perpindahan molekul-molekul yang berdifusi melintasi area jaringan per detik itu disebut dengan ADC. Dalam pencitraan difusi, parameter kontras ekstrinsik (*b value*) menentukan berapa banyak ADC dari jaringan yang berkontribusi dalam pembobotan gambar. Difusi proton air dalam jaringan biologis berasal dari difusi proton air ekstraseluler, transpor proton air melalui membran sel, dan difusi proton air intraseluler. DWI menganalisis pergerakan ekstraseluler proton air, yang bergantung pada mikroarsitektur jaringan dan dapat diukur secara kuantitatif sebagai *ADC value*. Ini memungkinkan penilaian respons tumor terhadap pengobatan karena definisi jaringan tumornya yang spesifik sebagai area intensitas sinyal tinggi dan informasi kuantitatif yang mencerminkan seluleritas jaringan. *ADC value* meningkat pada lesi jinak, pada karsinoma non-invasif dan invasif terdapat hubungan antara ADC dengan seluleritas tumor. *ADC value* menurun dengan meningkatnya kepadatan sel karena gerakan molekul air dibatasi, sedangkan di daerah nekrotik cenderung meningkat.²⁰ Selain itu, *ADC*



ah digunakan untuk menilai terapi perubahan tumor yang diinduksi, yang terjadi sebelumnya perubahan morfologi konvensional. Penggunaan ADC, dengan pendekatan berbasis histogram dilaporkan memiliki prognostik dan prediktif dapat digunakan untuk mencerminkan

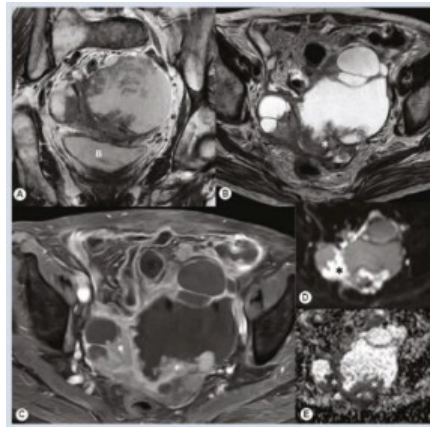
heterogenitas biologis tumor dengan mengklasifikasikan porsi dengan difusivitas yang berbeda.^{19,20}

ADC telah menjadi biomarker onkologis yang mapan, karena *ADC value* yang lebih rendah menunjukkan jaringan ganas. Pengukuran ADC dilakukan dengan memposisikan *region of interest* (ROI) di area tumor dan mengukur *ADC value* di dalam ROI.¹⁹

ADC value dihitung secara otomatis oleh software dan kemudian ditampilkan sebagai *mapping* parametrik yang mencerminkan tingkat difusi molekul air melalui jaringan. Kemudian, dengan menggunakan workstation MRI, pengukuran ADC dicatat untuk wilayah tertentu dengan menggambar wilayah yang diinginkan (ROI) pada *mapping* ADC. ADC jaringan dinyatakan dalam satuan mm^2/s . Tidak ada kesepakatan mengenai batas-batas kisaran difusi normal, tetapi *ADC value* kurang dari 1,0 hingga $1,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (atau $1000\text{--}1100 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) adalah umumnya pada orang dewasa. Namun, ini sepenuhnya tergantung pada organ yang dicitrakan dan jenis patologi.¹⁹ Dengan demikian, DWI-ADC dapat memberikan informasi tentang biologi dan fisiologi tumor, patologi, membedakan tumor jinak dan ganas, serta efek terapi kanker.

Pencitraan MRI dapat membedakan beberapa jenis jaringan dan cairan dari pola intensitas sinyalnya. Intensitas sinyal tumor bergantung pada keberadaan, jenis dan luasnya tumor padat dan komponen kistik massa. Tumor dengan komponen otot polos atau fibrotik yang dominan, seperti fibroma, fibrothecoma, cystadenofibroma, tumor Brenner dan leiomyoma, memiliki sinyal rendah hingga menengah pada gambar T2WI. Oleh karena itu, intensitas sinyal rendah yang dominan atau seragam dalam suatu lesi merupakan ciri tumor jinak. Intensitas sinyal komponen kistik dari kanker ovarium dapat bervariasi tergantung pada kandungan protein dalam cairan. Tumor musinosa dan lesi kistik disertai perdarahan dan sisa sel sering kali memiliki kandungan protein yang tinggi. Akibatnya lemak, perdarahan dan beberapa lesi yang mengandung musin mempunyai sinyal tinggi pada gambar T1WI.¹⁶





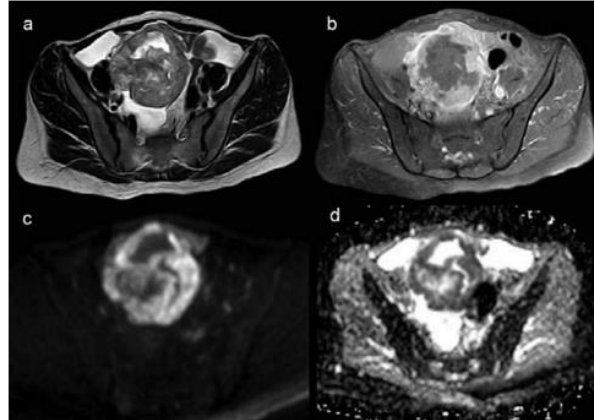
Gambar 4. Kanker ovarium serosa. (A) Massa adneksa kistik dan padat yang kompleks ditunjukkan pada pencitraan *T2-weighted* koronal dan (B) transaksial. Meningkatkan aspek padat dan proyeksi papiler (tanda bintang) pada (C) MRI *T1-weighted* dengan peningkatan kontras dan (D) sinyal tinggi pada gambar *b-value diffusion-weighted* tinggi dan (E) sinyal koefisien difusi semu yang rendah merupakan fitur umum yang menunjukkan keganasan.¹⁷



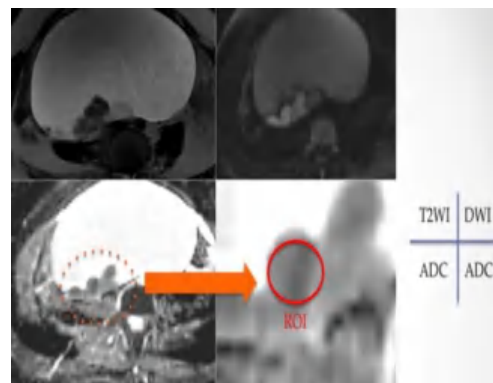
Gambar 5. Kistadenokarsinoma serosa tingkat rendah. Gambar aksial *T2-weighted* (a) menunjukkan massa kistik multilokular dan dominan di ovarium kiri (panah putih) dengan jaringan padat (tanda bintang) yang menunjukkan peningkatan tajam pada gambar *T1-weighted* ((b), panah putih).¹⁸

Tumor epitel ganas memiliki gambaran yang lebih kompleks dengan beberapa gambaran yang menunjukkan keganasan. Kista-adenokarsinoma biasanya merupakan massa multilokular yang lebih besar dan kompleks yang berisi proyeksi jaringan lunak yang meluas ke ruang kistik. Tumor endometrioid dan karsinoma *clear cell* mempunyai gambaran yang bervariasi pada pencitraan mulai dari massa kistik seluruhnya hingga massa kompleks dengan komponen padat dan kistik. Tumor Brenner mungkin tampak sebagai massa padat dengan kalsifikasi dan pola intensitas sinyalnya mirip dengan fibroma, tekoma, leiomioma.¹⁶



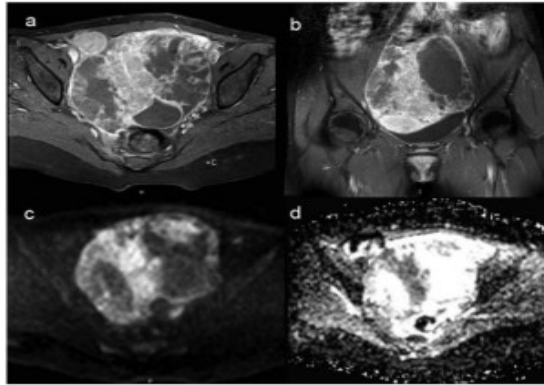


Gambar 6. Gambar aksial pelvis, (a) T2, (b) *Post contrast T1 fat suppressed image*, (c) DWI (b- value 1000 s/mm²) and (d) ADC map. Lesi padat ovarium kanan dengan terlihat kerusakan di bagian tengah . Komponen padat menampilkan *intermediate signal/* isointens di T2, peningkatan yang sering terjadi pada urutan pasca kontras, hiperintens di DWI dan hipointens di peta ADC yang menunjukkan pembatasan difusi. ADC value yang dihitung dari komponen padat adalah $0,8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ dan diagnosis *mucinous cystadenocarcinoma* pada patologi.²⁹



Gambar 7. Pengaturan ROI pada peta ADC untuk bagian padat ($\geq 1 \text{ cm}^2$) tumor ovarium. ROI = *region of interest*.²³





Gambar 8. Lesi kompleks ovarium bilateral yang besar. Komponen padat menunjukkan peningkatan yang sering terjadi, axial (a) and coronal (b) *post contrast fat suppressed T1 W/s*. Ini menunjukkan sinyal hiperintens di DWI (nilai b 1000 s/mm²) (c) dan sinyal hipointens di peta ADC (d). Komponen kistik menunjukkan difusi yang difasilitasi yang menampilkan sinyal hipointens di DWI dan sinyal hiperintens di peta ADC. ADC *value* dari komponen padat adalah $0,74 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ dan komponen kistik adalah $2,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Spesimen patologis menunjukkan *mucinous cystadenocarcinoma*²⁹.

4.2 Biomarker tumor CA 125

Biomarker tumor telah memainkan peran penting dalam deteksi dan penatalaksanaan kanker ovarium. Banyak biomarker kanker ovarium telah menjadi subjek penelitian yang ekstensif dan intensif. Di antara biomarker tersebut, *Cancer Antigen 125* (CA125), juga disebut sebagai *Carbohydrat Antigen 125*, telah memainkan peran paling signifikan dalam skrining, deteksi, dan penanganan kanker ovarium selama empat dekade terakhir. CA125 adalah penanda tumor antigenik yang diekspresikan oleh kanker epitel ovarium dan sel-sel yang melapisi berbagai organ seperti endometrium, saluran tuba, pleura, peritoneum, dan perikardium.⁸

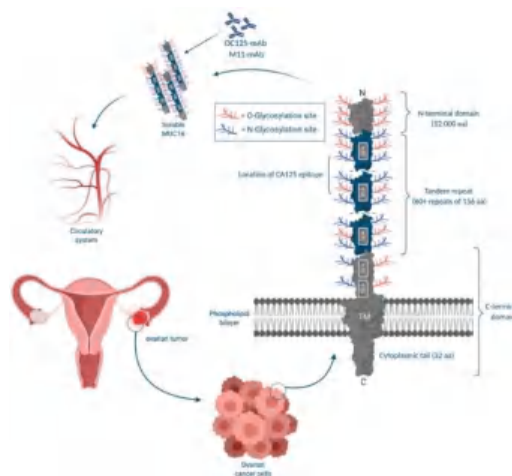
CA125 juga berikatan dengan mesothelin, protein 40 kDa yang diekspresikan oleh sel kanker ovarium, paru-paru dan pankreas tetapi juga oleh sel mesothelial normal. Interaksi antara protein mesothelin dan CA125 dapat memainkan peran penting dalam implantasi sel tumor ovarium ke peritoneum dengan mendorong perlekatan sel antara sel tumor yang mengekspresikan CA125 dan lapisan peritoneum yang secara konstitutif mengekspresikan bentuk mesothelin yang terikat membran.²⁵



CA125 digunakan sebagai salah satu tes serologis jika dicurigai adanya kanker ovarium dan untuk memantau pasien yang telah didiagnosis menderita kanker ovarium epitel. Dalam kasus ovarium, tampak bahwa CA125 muncul ketika

epitel ovarium mengalami metaplasia menjadi endotel tipe Müllerian atau transformasi neoplastik. Setelah transformasi ganasnya, sel-sel tumor menyerang dan mengganggu struktur untuk memasuki aliran darah.²⁴

CA125 adalah glikoprotein musinosa dengan berat molekul tinggi yang ditemukan pada permukaan sel kanker ovarium. CA125 hadir dalam perkembangan embrio ovarium tetapi menghilang selama perkembangan dan kemudian diekspresikan kembali dalam kanker ovarium. Lebih penting lagi, komponen ekstraseluler glikoprotein ini dipecah dan dilepaskan oleh sel kanker ovarium dan oleh karena itu dapat dideteksi dalam cairan tubuh seperti serum dan cairan peritoneum, dan cairan ketuban. Antigen ini kemudian dilepaskan dan diukur dalam sampel serum pasien kanker ovarium. Kadar CA125 serum meningkat pada 50% tumor stadium awal, yang sebagian besar merupakan kanker ovarium tipe I dan 92% tumor stadium lanjut, yang sebagian besar merupakan kanker ovarium tipe II.⁸



Gambar 9. Ilustrasi struktur MUC16 (CA125) dan perannya dalam kanker ovarium. MUC16 memiliki komponen sitoplasma, transmembran, dan ekstraseluler yang menampung variabel situs glikosilasi O dan N. Komponen peptida MUC16 memiliki sekitar 22.152 asam amino. Domain N-terminal MUC16 memiliki 12.000 asam amino dan secara eksklusif menampung O-glikosilasi. Sebagian besar komponen peptidanya terdiri dari daerah pengulangan tandem dengan 60+ pengulangan 156 asam amino. MUC16 menampung sekitar 56 domain bulu babi, enterokinase, dan agrin (SEA). Domain SEA adalah fitur bersama di antara musin, domain ini terlibat dalam pembelahan dan asosiasi subunit MUC16. Domain transmembran diikuti oleh ekor sitoplasma 32 asam amino dengan lokasi fosforilasi. MUC16 dibelah dari situs ekstraseluler dengan sekitar 12 no dari membran plasma. Produk pembelahannya adalah molekul 17 kDa yang mengandung epitop CA125 berulang di seluruh domain berulang tandemnya.⁸



Pada pasien kanker ovarium, kadar CA125 berkorelasi positif dengan beban tumor dan stadium FIGO. CA125 juga meningkat pada beberapa kondisi jinak, yang menyebabkan banyak hasil positif palsu dalam skrining kanker ovarium. Secara umum, sekitar 20% kanker ovarium tidak memiliki ekspresi CA125. Oleh karena itu, sensitivitas yang diharapkan dalam skrining adalah sekitar 80%. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Moss dkk., 80% kasus dengan peningkatan kadar CA125 tidak menderita kanker ovarium. Akibatnya, tingginya angka positif palsu dan sensitivitas CA125 yang rendah dalam skrining berkontribusi terhadap prosedur bedah yang tidak perlu dan konsekuensi psikologis bagi para wanita ini.⁸

CA125 lebih sensitif pada wanita pascamenopause, yang merupakan mayoritas pasien kanker ovarium. Nilai batas CA125 ditetapkan sebesar 35 U/mL untuk wanita pascamenopause, sedangkan batas yang sama menghasilkan lebih banyak hasil positif palsu pada wanita pramenopause. Dikarenakan peningkatan pada beberapa kondisi jinak, *American College of Obstetrics and Gynecology* merekomendasikan nilai batas 200 U/mL untuk wanita pramenopause dengan massa panggul berdasarkan pendapat para ahli. Wanita pramenopause dengan kadar CA125 di atas batas ini harus dirujuk ke ahli onkologi ginekologi. Sekitar 5% wanita sehat memiliki kadar CA125 di atas 35 U/mL, sementara hanya 0,1% wanita sehat yang memiliki kadar CA125 di atas 100 U/mL. Selain itu, dalam penelitian yang dilakukan oleh Van Calster dkk., sekitar 75% pasien kanker ovarium memiliki nilai CA125 di atas 35 U/mL, sementara 60% pasien memiliki kadar CA125 di atas 100 U/mL. Peningkatan nilai batas CA125 secara signifikan meningkatkan spesifisitasnya dengan mengorbankan sensitivitas. Ketika spesifisitas meningkat, jumlah positif palsu menurun. Pada saat yang sama, penurunan sensitivitas dapat menyebabkan peningkatan negatif palsu. Akibatnya, banyak wanita dengan kanker ovarium stadium awal tidak menjalani tes skrining. PPV CA125 bergantung pada sensitivitas, spesifisitas, dan prevalensi kanker ovarium. PPV dikenal sebagai ukuran efektivitas tes skrining yang paling berguna. PPV pengukuran

engan ambang tetap pada wanita tanpa gejala dengan batas 35 U/mL sekitar 1%, setara dengan 1 kanker yang didiagnosis dari 100 hasil positif. penelitian telah menyelidiki modifikasi nilai batas CA125 pada populasi dengan kejadian kanker ovarium berbeda. Dalam studi yang dilakukan



oleh Al Musalhi dkk., peningkatan batas (≥ 71 U/mL) untuk CA125 menghasilkan sensitivitas 89% dan spesifisitas 96% dibandingkan dengan batas standar, yang menghasilkan sensitivitas 89% dan spesifisitas 79% pada wanita pascamenopause. Peningkatan cutoff pada wanita pramenopause juga menghasilkan peningkatan spesifisitas. Hal ini mengakibatkan penurunan sensitivitas yang signifikan pada wanita pramenopause karena nilai CA125 normal mereka cenderung lebih tinggi dibandingkan wanita pascamenopause.⁸

Pencitraan MRI dengan menggunakan sekuens DWI termasuk ADC *value* dalam evaluasi nilai kuantitatif restriksi jaringan dapat berperan dalam berbagai aspek kanker ovarium, yaitu diagnosis dan informasi terkait yang sangat berharga. Namun hal ini belum banyak diteliti khususnya di Indonesia. Berdasarkan uraian di atas maka kami bermaksud melakukan penelitian untuk mengetahui bagaimana perbandingan DWI-ADC *mapping* dan ADC *value* MRI dengan tingkat agresivitas tipe histopatologi dan CA125 pada pasien kanker ovarium.

2.5 Beberapa Penelitian Terkait Penilaian DWI-ADC *mapping* dan ADC *value* pada Histopatologis dan CA125 dalam Kanker Ovarium

Referensi	Subjek	Metode Penelitian	Hasil
Yuang et al, 2017 ²⁶	Pencarian literatur sistematis dilakukan secara independen di database PubMed / MEDLINE dan Embase.	Metaanalisis	DWI-ADC dan ADC <i>value</i> memiliki potensial klinis dalam membantu diagnosis berdasarkan tipe histopatologi pada kanker ovarium. DWI adalah ukuran fungsional lingkungan mikro tumor dengan ADC <i>value</i> yang dihitung secara kuantitatif untuk meningkatkan akurasi diagnostik



Meng et al, 2016 ²⁷	Pencarian literatur sistematis dengan basis data Ovid, PubMed, EBSCO, Wiley, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang dan VIP	Metaanalisis	DWI-ADC dan ADC <i>value</i> memiliki potensial klinis dalam membantu diagnosis banding kanker ovarium jinak dengan ganas berdasarkan tipe histopatologi pada kanker ovarium. DWI menunjukkan kinerja diagnostik yang sangat baik dalam membedakan antara kanker ovarium jinak dan ganas, dan memprediksi luaran bedah pada kanker ovarium
Xu et al, 2022 ²⁸	146 pasien berusia antara 27 dan 64 tahun	Retrospektif dengan pendekatan <i>cross sectional</i>	DWI-ADC dan ADC <i>value</i> memiliki potensial klinis dalam membedakan tipe histopatologi pada kanker ovarium dengan tipe tumor ovarium epitel. DWI menunjukkan kinerja diagnostik yang sangat baik dalam membedakan antara tipe histopatologi kanker dan mempunyai hubungan yang bermakna dengan nilai CA 125 pada tipe tumor ovarium epitel

Penelitian Terdahulu Terkait Penilaian DWI pada Histopatologis dan CA125 dalam Ovarium

