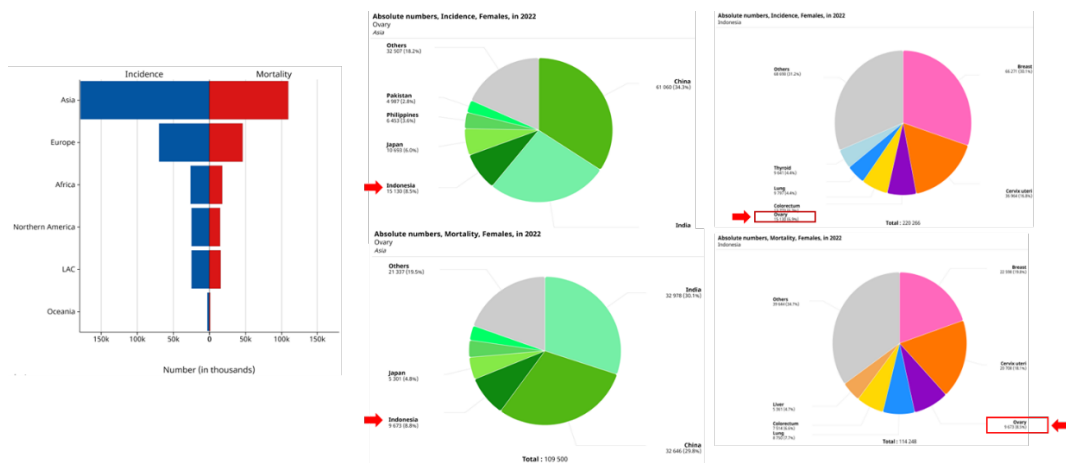


BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker ovarium berdasarkan Globocan 2022, memiliki insiden sebesar 324 603 dan mortalitas 206 956, dengan benua Asia menempati urutan pertama di dunia, dengan insiden sebesar 178.223 dan mortalitas 109.547 (Ferlay et al., 2024). Di Asia, Indonesia menempati urutan ketiga dengan insiden sebesar 15.130 dan mortalitas 9.673, setelah Cina dan India (Ferlay et al., 2024). Kanker ovarium menempati urutan ketiga kanker pada wanita Indonesia berdasarkan insidens dan mortalitas, setelah kanker payudara dan kanker serviks (Ferlay et al., 2024). Insiden dan mortalitas yang sangat tinggi tersebut perlu ditangani secara terpadu dengan deteksi dini, pemeriksaan diagnostik morfologik, identifikasi molekular dan penanganan klinis, yang seluruhnya berbasis *precision medicine*.



Gambar 1. 1. Insiden dan Mortalitas kanker ovarium (Ferlay et al., 2024)

Neoplasma ovarium berasal dari tiga jenis sel ovarium, yaitu: (1) epitel mullerian, (2) sel germinal, dan (3) sel stromal-sex cord (Kumar et al., 2020). Neoplasma tersebut diklasifikasikan berdasarkan klasifikasi tumor WHO edisi kelima (A. Soslow et al., 2020). Dalam klasifikasi ini, kanker ovarium terdiri dari berbagai tipe, dengan karakteristik morfologi-molekular, serta prognostik yang beragam, dengan tipe serosum yang paling dominan

(A. Soslow et al., 2020; L. Peres et al., 2018). WHO membagi karsinoma tipe serosum menjadi dua sub-tipe, yaitu karsinoma ovarium serosum derajat rendah/ *Low-Grade Serous Carcinoma of the ovary* (LGSC) dan karsinoma ovarium serosum derajat tinggi/ *High Grade Serous Carcinoma of the ovary* (HGSC), dengan **HGSC merupakan tipe yang paling dominan diantara semua kanker ovarium (70%)** (A. Soslow et al., 2020; Casey & Singh, 2019; Ferlay et al., 2024; Punzón-Jiménez et al., 2022). Kedua sub-tipe ini menunjukkan dua jenis tumor yang berbeda dari neoplasma yang sama dengan morfologi, patogenesis, peristiwa molekuler, dan prognosis yang berbeda (Singer et al., 2002).

HGSC berasal dari ujung fimbria distal tuba fallopi dari lesi sebelumnya yang dikenal sebagai *serous tuba intraepithelial carcinoma* (STIC), sedangkan LGSC berasal dari ovarium dengan bentuk tumor serosum benigna dan borderline (A. Soslow et al., 2020). Kasus HGSC tidak memiliki gejala yang khas pada stadium awal, umumnya ditemukan pada stadium lanjut sehingga menjadi penyebab mortalitas yang tinggi, probabilitas resisten yang tinggi terhadap platinum serta terjadinya relaps (A. Soslow et al., 2020; Testa et al., 2018). Faktor resiko termasuk usia di atas 60 tahun, riwayat keluarga karsinoma payudara atau ovarium, dan infertilitas. Di sisi lain, menyusui, penggunaan kontrasepsi oral, menarche yang terlambat, menopause yang dini, dan multiparitas memiliki pengaruh proteksi terhadap kanker ovarium (A. Soslow et al., 2020; Otsuka, 2021).

Terdapat kontroversi tentang sel asal (cell-of-origin) dari HGSC. Sebagian ahli berpendapat bahwa keganasan ini berasal dari *fallopian tube epithelium* (FTE), khususnya fimbriae, atau berasal dari *ovarian surface epithelium* (OSE) (A. Soslow et al., 2020; Zhang et al., 2019). Pendapat lain menyatakan bahwa asal sel HGSC dapat berasal dari peritoneum primer, tuba fallopi, atau ovarium, tetapi tidak dapat diidentifikasi dengan pasti/ *undesignated* (Casey & Singh, 2019). Ada beberapa teori yang menjelaskan asal usul HGSC, dua diantaranya; (1) *Reactive Oxygen Species* (ROS), molekul inflamasi (IL-6, IL-8, dan sitokin), dan hormon (FSH, LH, dan estrogen) yang dilepaskan selama ovulasi menginduksi

siklus perbaikan jaringan yang konstan sehingga menyebabkan HGSC di OSE, yang mana HGSC dipicu oleh pembentukan *cortical inclusion cysts* (CIC); (2) transformasi ganas yang dipicu oleh lingkungan pro-inflamasi dan pro-oksidatif menghasilkan lesi STIC di FTE, yang berubah menjadi HGSC setelah bermigrasi dan melakukan invaginasi pada OSE sebagai CIC (Punzón-Jiménez et al., 2022). Kriteria untuk penentuan lokasi asal dalam kasus HGSC ekstra uterin telah banyak dibahas diberbagai literatur dan penggunaan kriteria ini menghasilkan sebagian besar kasus (sekitar 70%) diklasifikasikan berasal dari tuba fallopi, sementara HGSC primer di peritoneum sangat jarang ditemukan (A. Soslow et al., 2020).

Lanskap genom HGSC berasal dari kombinasi mutasi germinal dan/atau somatik, kelainan kromosom, perubahan epigenetik, dan disregulasi jalur pensinyalan, dapat menjadi karakteristik respon terapi dan prognosis (Punzón-Jiménez et al., 2022). Studi genom menunjukkan bahwa sekitar 50% HGSC ditandai oleh mutasi pada gen yang terlibat dalam jalur rekombinasi homolog perbaikan DNA, terutama BRCA1 (Kroeger & Drapkin, 2017). Uji klinis telah menunjukkan keberhasilan pengobatan kanker defek pada rekombinasi homolog dengan inhibitor poli-ribosa polimerase melalui kematian sintetik (Kroeger & Drapkin, 2017). BRCA1 merupakan molekul utama perbaikan DNA pada defek untai ganda/ double strand break DNA (DSB) dengan menginisiasi dan terlibat dalam mekanisme *homologous recombination repair* (HRR), yang dikode oleh gen BRCA1 (van der Groep et al., 2011). Mutasi BRCA1 mengakibatkan kegagalan mekanisme HRR pada DSB sehingga menjadi pemicu terjadinya kanker. Mutasi somatik dan germinal BRCA1, metilasi ataupun aberrasi genomik pada gen HRR lainnya dapat menyebabkan karsinoma diantaranya HGSC (A. Soslow et al., 2020). Poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP1) merupakan enzim yang berperan dalam perbaikan defek untai tunggal / single strand break DNA (SSB). Mutasi BRCA1 memiliki interdependensi dengan PARP1 yang dapat dieksploitasi untuk terapi HGSC menggunakan PARP1 inhibitor (PARPi) yang mengakibatkan kegagalan mekanisme perbaikan DNA pada jalur SSB dan DSB sehingga memicu kematian sel kanker HGSC (Testa et al., 2018).

Pemeriksaan molekular pada HGSC perlu dilakukan karena memiliki karakteristik yang berbeda dengan kanker lain. HGSC belum memiliki tindakan pencegahan spesifik seperti ketersediaan vaksin, asimtomatik pada stadium awal dan umumnya terdeteksi pada stadium lanjut. Terdapat sejumlah faktor karakteristik klinikopatologik pada pasien HGSC yang perlu diketahui, berdasarkan umur, keluhan utama, lokasi, stadium *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO), indeks massa tubuh (IMT), riwayat tumor atau keganasan lain, diferensiasi, mitosis, dan nekrosis. Mutasi gen BRCA1 merupakan indikasi pemberian target terapi PARPi. Ekspresi BRCA1 dapat diamati secara morfologi melalui pemeriksaan Imunohistokimia (IHK), yang hampir tersedia di seluruh laboratorium PA. Hilangnya ekspresi BRCA1 dapat digunakan sebagai alat skrining untuk disfungsi BRCA1 yang meliputi germline, mutasi somatik, dan metilasi. Pemeriksaan ekspresi BRCA1 menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi sekitar 80–90% dan memiliki nilai prediksi negatif yang sangat tinggi hingga 95% (Manchana et al., 2020). Ekspresi BRCA1 dapat menjadi skrining awal untuk pemberian PARPi. Berdasarkan hal tersebut, perlu dilakukan studi analisis hubungan klinikopatologis dan mutasi BRCA1 pada pasien HGSC. Penelitian ini belum pernah dilakukan di Indonesia.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana karakteristik klinikopatologik pasien *high-grade serous carcinoma of the ovary*?
2. Bagaimana profil ekspresi BRCA1 pada pasien dengan kanker *high-grade serous carcinoma of the ovary*?
3. Bagaimana mutasi gen BRCA1 pada pasien *high-grade serous carcinoma of the ovary*?

4. Apakah terdapat hubungan antara gambaran klinikopatologik dengan profil imunoekspresi BRCA1 pada pasien dengan *high-grade serous carcinoma of the ovary*?
5. Apakah terdapat hubungan antara profil imunoekspresi BRCA1 dengan mutasi gen BRCA1 pada pasien dengan kanker *high-grade serous carcinoma of the ovary*?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Analisis hubungan klinikopatologis, ekspresi dan mutasi BRCA1 pada pasien *high grade serous carcinoma of the ovary*.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Diketuainya karakteristik klinikopatologis pasien HGSC meliputi usia saat terdiagnosa, keluhan utama, stadium, IMT, mitosis, nekrosis.
2. Diketuainya distribusi profil imunohistokimia BRCA1 meliputi skor ekspresi dan status ekspresi pada pasien HGSC.
3. Diketuainya profil mutasi gen BRCA1 pada pasien HGSC.
4. Diketuainya hubungan imunoekspresi BRCA1 dengan data klinikopatologik.
5. Diketuainya hubungan imunoekspresi BRCA1 dengan mutasi gen BRCA1.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Bidang Akademik

1. Memberikan pengetahuan ilmiah tentang karakteristik klinikopatologis pasien HGSC dan hubungan antara gambaran imunoekspresi dengan mutasi gen BRCA1, sehingga dapat menjadi dasar untuk pengembangan penelitian lanjutan.
2. Menjadi acuan dalam pemanfaatan tes genetik untuk mendeteksi mutasi BRCA1 sehingga dapat mendukung diagnosis dan tata laksana yang presisi pada pasien HGSC.

1.4.2. Manfaat Bidang Pelayanan Masyarakat

Meningkatkan kualitas diagnostik dan terapeutik pada pasien HGSC melalui deteksi immunoekspresi dan mutasi gen BRCA1 sehingga mendorong terapi yang tepat dan efektif. Pemeriksaan imunohistokimia hampir tersedia di seluruh Laboratorim Patologi Anatomi, sehingga deteksi immunoekspresi BRCA1 dapat menjadi “alat skrining” untuk deteksi disfungsi BRCA1 untuk kepentingan terapi.

BAB II

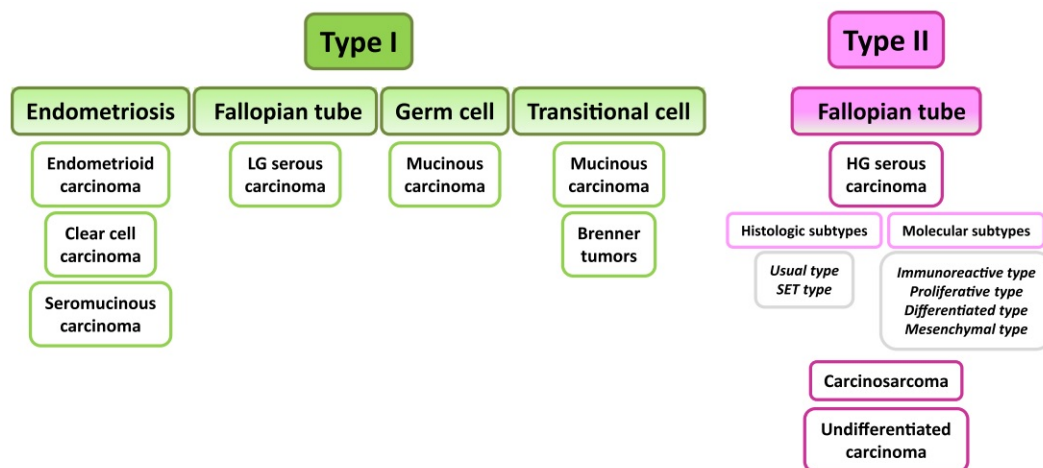
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker Ovarium

Dengan insidens dan mortalitas yang tinggi, kanker ovarium merupakan salah satu masalah kesehatan yang paling umum di seluruh dunia, regional dan nasional, dengan subtipe HGSC yang paling agresif (Ferlay et al., 2024; Punzón-Jiménez et al., 2022; World Health Organization, 2018). Akibat durasi paparan siklus ovulasi, wanita dengan usia menarche di bawah 12 tahun dan menopause di atas 50 tahun memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker ovarium (Budiana & Angelina, 2019; Lisio et al., 2019; Otsuka, 2021). *Epithelial ovarian carcinoma* (EOC) secara histologis dianggap terjadi sekitar 90% pada tumor ovarium melalui transformasi sel epitel dibandingkan *germ cell* atau *sex-cord-stromal* (Köbel & Kang, 2022; Lisio et al., 2019; Martínez-Chantar et al., 2020). Karsinoma ovarium memiliki berbagai histotipe, dengan presentasi klinis, gambaran molekuler, dan tanda klinis yang berbeda (L. C. Peres et al., 2018).

Saat ini, model **dualistik karsinogenesis ovarium** dicetuskan oleh Robert J. Kurman adalah pendapat yang sangat dianut tentang patogenesis karsinoma ovarium (Köbel & Kang, 2022; Kurman & Shih, 2011; Lisio et al., 2019; L. C. Peres et al., 2018; Singer et al., 2002). Model ini membagi karsinoma epitel ovarium menjadi **tumor tipe I dan tipe II**. Pembagian tipe tumor ini sebagai upaya untuk mengintegrasikan jalur genetik molekuler kompleks yang berkontribusi pada patogenesis karsinoma serta korelasinya dengan klasifikasi histopatologi (Kurman & Shih, 2016). Tumor tipe I umumnya tumbuh secara bertahap akibat endometriosis serta lesi pra-malignan atau *borderline*, yang mirip dengan kanker epitel lainnya (A. Soslow et al., 2020; Ferlay et al., 2024; Kumar et al., 2020; Kurman & Shih, 2016; L. Peres et al., 2018; Singer et al., 2002). Dari sudut pandang genetik, jenis tumor ini sering menunjukkan perubahan onkogenik yang melibatkan jalur transduksi seluler seperti RAS-MAPK dan PI3K-AKT. Sebaliknya,

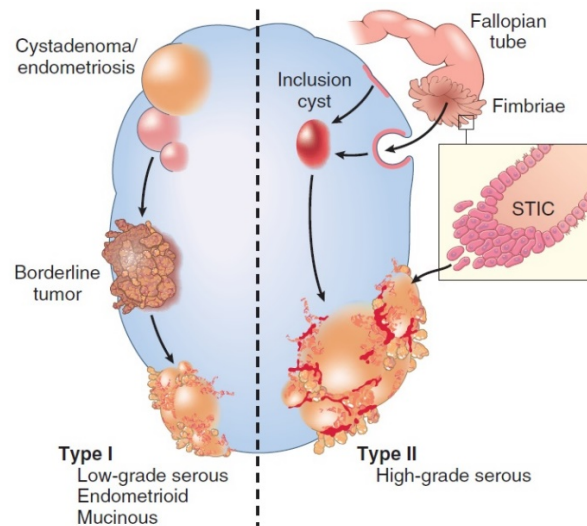
tumor ini stabil secara genom dan jenis P53 *wild-type* (A. Soslow et al., 2020; Köbel & Kang, 2022; Kurman & Shih, 2016; L. C. Peres et al., 2018). Dari sudut pandang klinis, tumor ini memiliki ukuran yang besar, tumbuh secara unilateral, dan neoplasma kistik dengan proliferasi yang lambat. Prognosisnya sangat baik ketika tumor terbatas pada ovarium, namun memiliki prognosis yang buruk pada stadium lebih lanjut (Köbel & Kang, 2022; Kurman & Shih, 2016). Sel transisional (brenner), LGCS, CCC, dan MC termasuk dalam kategori ini. CCC langsung dikategori *high grade* (Köbel & Kang, 2022; Kurman & Shih, 2016). Sekitar 10% kematian akibat kanker ovarium disebabkan oleh tumor tipe I (Kurman & Shih, 2016).



Gambar 2. 1. Model dualistik karsinogenesis ovarium yang diperluas (Khashaba et al., 2022; Kurman & Shih, 2016; Tothill et al., 2008)

Tumor tipe II memiliki prognosis yang buruk karena umumnya dideteksi stadium lanjut pada lebih dari 75% kasus dan selalu memiliki grade tinggi, sangat proliferasif dan agresif (Budiana & Angelina, 2019; Kurman & Shih, 2016; Lisio et al., 2019). Dari sudut pandang genetik, jenis tumor ini menunjukkan instabilitas genomik dan mutasi P53 sebagai akibat dari defisiensi jalur perbaikan *deoxyribonucleic acid* (DNA). Tumor di ovarium umumnya bilateral dengan ukuran jauh lebih kecil daripada tumor tipe I (Kurman & Shih, 2016). Pembedahan dan kemoterapi agresif telah meningkatkan kelangsungan hidup pasien namun tidak memberi dampak signifikan pada kesembuhan dan menurunkan mortalitas (De Leo et al.,

2021). Tipe II merupakan penyebab terbanyak kematian akibat kanker ovarium (De Leo et al., 2021; Kurman & Shih, 2016; Lisio et al., 2019).



Gambar 2. 2. Patogenesis tumor epitel ovarium. STIC; serous tuba intraepithelial carcinoma (Kumar et al., 2020)

HGSC dapat berasal dari CIC di dalam ovarium atau dari lesi in situ pada FTE (Kumar et al., 2020; Kurman & Shih, 2011; Lisio et al., 2019). HGSC, tumor tipe II yang paling dominan secara klinik, dibagi menjadi dua subset morfologi: varian SET dan tipe klasik (Lisio et al., 2019). Berdasarkan analisis kluster ekspresi gen, HGSC juga dibagi lagi menjadi empat subset molekuler: mesenkim, imunoreaktif, berdiferensiasi, dan proliferasif (Kurman & Shih, 2016; Lisio et al., 2019; Tothill et al., 2008).

Tabel 2. 1 Klinikopatologis dan Molekular Kanker Ovarium

Features	Type I	Type II
Stage	Frequently early stage	Almost always advanced stage
Tumor grade	Low grade ^{*†}	High grade
Proliferative activity	Generally low	Always high
Ascites	Rare	Common
Response to chemotherapy	Fair	Good (but recur later)
Early detection	Possible	Challenging
Progression	Slow and indolent	Rapid and aggressive
Overall clinical outcome	Good	Poor
Risk factors	Endometriosis	Lifetime ovulation cycles; BRCA germline mutations
Origin	Benign Lesion	Mostly tubal
Precursors	Atypical proliferative (borderline) tumors	Mostly STICs
Chromosomal instability	Low	High
TP53 mutation	Infrequent	Almost always
Homologous recombination repair	Rarely defective	Frequently defective
Actionable mutations	Can be present	Rare

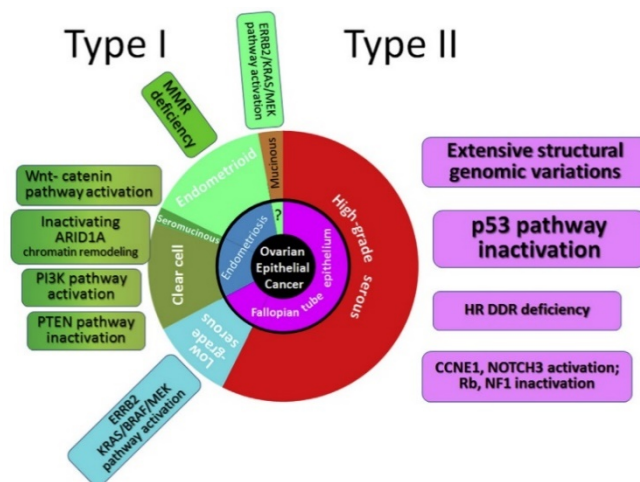
*Clear cell carcinoma is not graded, but many consider the tumor as high-grade.

†Occasional progression to high grade can be observed.

BRCA, breast cancer; STIC, serous tubal intraepithelial carcinoma.

Sumber: (Kurman & Shih, 2016)

Stabilitas genetik relatif tumor tipe I yang ditunjukkan oleh perubahan jumlah salinan DNA global, berbeda dengan ketidakstabilan kromosom pada tumor tipe II. Hal tersebut merupakan salah ciri genetik molekuler utama yang membedakan tumor tipe I dari tumor tipe II (Kurman & Shih, 2016; Lisio et al., 2019). Mutasi ubiquitous TP53 merupakan ciri umum yang dimiliki tumor tipe II dibandingkan tumor tipe I (Kurman & Shih, 2016; Lisio et al., 2019). Tumor tipe I terkait dengan mutasi somatik ini pada subunit katalitik fosfatidinositol-4,5-bisfosfat 3-kinase α (PIK3CA)/ *Phosphatase and tensin homolog* (PTEN), catenin b1, *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog* (KRAS)/ B-Raf proto-onkogen, serin/treonin kinase (BRAF)/ *Mitogen-activated protein* (MAP), *extracellular signal-related kinase* (ERK), dan jalur remodeling kromatin *AT-rich interaction domain 1A* (ARID1A). Tumor tipe II terkait dengan defisiensi pada jalur HRR, protein retinoblastoma, cyclin E1, *forkhead box M1* (FOXO1), dan Notch3 (Kurman & Shih, 2016). Berbagai jalur molekuler genetik terkait tumor tipe I dan II dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 2. 3. Model dualistik yang direvisi dalam patogenesis kanker epitel ovarium. Lingkaran dalam menunjukkan perbedaan sel asal tumor tipe I dan tipe II. (Kurman & Shih, 2016).

Pembaharuan dalam edisi kelima klasifikasi WHO tentang tumor genital wanita melibatkan algoritma imuno-molekuler digabungkan dengan kriteria diagnostik terkini (De Leo et al., 2021). Karakteristik klinikopatologis dan molekuler berbagai karsinoma ovarium dengan fokus pada gambaran

histologis, profil imunohistokimia, dan biomarker jaringan molekuler pada tabel 2.2.

Tabel 2. 2 Klasifikasi molekuler dan patologis karsinoma ovarium

	High-Grade Serous Carcinoma	Low-Grade Serous Carcinoma	Endometrioid Carcinoma	Clear Cell Carcinoma	Mucinous Carcinoma
Percentage of all ovarian carcinomas	70%	<5%	10%	6–10%	3–4%
Site of origin	Fallopian tube	Endosalpingiosis/ Fallopian tube	Endometriosis	Endometriosis	Teratoma/ Unknown
Precursor lesion	Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC)	Serous borderline tumor	Atypical endometriosis; endometrioid borderline tumor	Atypical endometriosis; clear cell borderline tumor	Mucinous borderline tumor
Hereditary cancer syndrome	BRCA1/2-associated hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC)	-	Lynch syndrome	Lynch syndrome	-
Molecular alterations	TP53 BRCA1/2 HRD Chromosomal instability Copy-number alterations	KRAS NRAS BRAF HER2	CTNNB1 PIK3CA PTEN KRAS ARID1A MSI POLE TP53	ARID1A PIK3CA PTEN MSI	CDKN2A copy-number loss KRAS HER2 amplification TP53
Potential molecular targeted therapies	PARP inhibitors; Immune checkpoint inhibitors	MEK inhibitor	mTOR inhibitors; Immune checkpoint inhibitors	Tyrosine kinase inhibitor; Immune checkpoint inhibitors	Trastuzumab

Sumber: (De Leo et al., 2021)

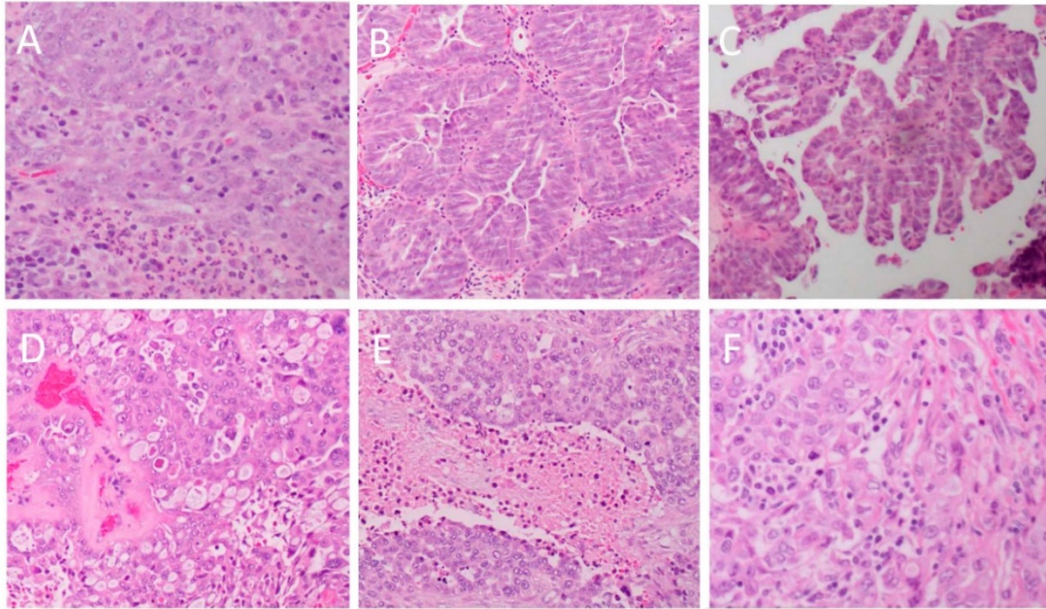
2.2. High Grade Serous Carcinoma Ovarium

HGSC adalah neoplasma epithelial *high grade* dengan diferensiasi serous (A. Soslow et al., 2020). Insiden HGSC 70% dari seluruh karsinoma ovarium, umumnya di diagnosis sebagai stadium lanjut (FIGO stadium III-IV) dengan mortalitas 70% pada kanker ovarium (A. Soslow et al., 2020; De Leo et al., 2021; Lisio et al., 2019; Lorenzini et al., 2022; Schoutrop et al., 2022). Pada usia 70 tahun, wanita dengan mutasi germline BRCA1 atau BRCA2 memiliki risiko 30-70% terkena HGSC (A. Soslow et al., 2020; De Leo et al., 2021). Metode skrining dianggap tidak dapat mendeteksi kanker secara dini, sehingga sebagian besar pasien (80%) mengalami penyakit stadium lanjut dengan tumor yang terbatas pada ovarium saat diperiksa jarang ditemukan (kurang dari 5%) (De Leo et al., 2021). HGSC dapat ditandai dengan neoplasma malignan ovarium bilateral, karsinoma peritoneum difus dan luas, serta melibatkan omentum (De Leo et al., 2021; Kurman & Shih, 2016). Tanda-tanda obstruksi usus, seperti mual, muntah,

kembung, dan sakit perut, sering dikaitkan dengan tumor intra-abdomen stadium lanjut. USG, MRI, dan CT tidak dapat dengan jelas menentukan stadium tumor pre-operatif. Untuk menentukan stadium, laparotomi dan eksplorasi operatif cavum abdomen merupakan prosedur standar yang digunakan.(De Leo et al., 2021).

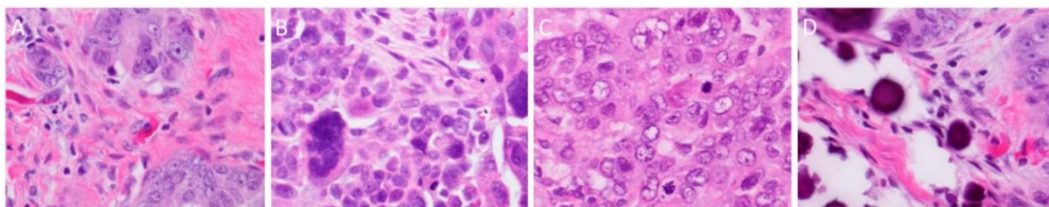
HGSC terdiri dari dua jenis histologis: varian klasik (tipe klasik) dan varian SET (Solid, pseudoendometrioid, dan transisional) (A. Soslow et al., 2020; De Leo et al., 2021). Karakteristik arsitektur HGSC klasik mencakup pola pertumbuhan papilar, mikropapilar, dan solid (De Leo et al., 2021).. HGSC ditandai dengan pleomorfisme nuklear meliputi nukleoli prominen dan aktivitas mitotik > 12 mitosis per 10 lapangan penglihatan besar (LPB), termasuk mitosis atipikal serta sitoplasma eosinofilik (A. Soslow et al., 2020; De Leo et al., 2021; Lisio et al., 2019; Zarei et al., 2020).

Mutasi BRCA1 ditandai dengan gambaran solid yang mirip dengan karsinoma endometrium dan/atau sel transisi sering dikaitkan dengan varian SET. Sel besar berbentuk tidak jelas (bizarre) dan mikropapil dapat ditemukan pada varian ini (A. Soslow et al., 2020; De Leo et al., 2021; Lisio et al., 2019). Pada tumor ini dapat dijumpai peningkatan jumlah *tumor-infiltrating lymphocytes* (TIL), tampak area nekrosis atau komedo nekrosis (A. Soslow et al., 2020; Lisio et al., 2019). Karsinoma terkait BRCA dapat dibedakan dari karsinoma tidak terkait BRCA dengan menggunakan algoritma yang menggabungkan arsitektur tumor, nekrosis, indeks mitotik, dan penghitungan TIL (De Leo et al., 2021). Hal ini menunjukkan bahwa ada kemungkinan korelasi yang kuat antara morfologi dan genotip dalam HGSC. Selain itu, beberapa penelitian telah memeriksa dampak prognostik TIL dan morfologi HGSC (De Leo et al., 2021). Heterogenitas HGSC menunjukkan variasi morfologi.



Gambar 2. 4. Heterogenitas arsitektur histopatologis HGSC. (A): Solid (×20); (B): Glandular dengan gambaran slit-likespace (×10); (C): Papiler (x 5); (D): Cribriform dan pseudoendometroid (x20); (E) Solid dengan area nekrosis (×10); (F): Solid dengan TIL (×20). (Lisio et al., 2019)

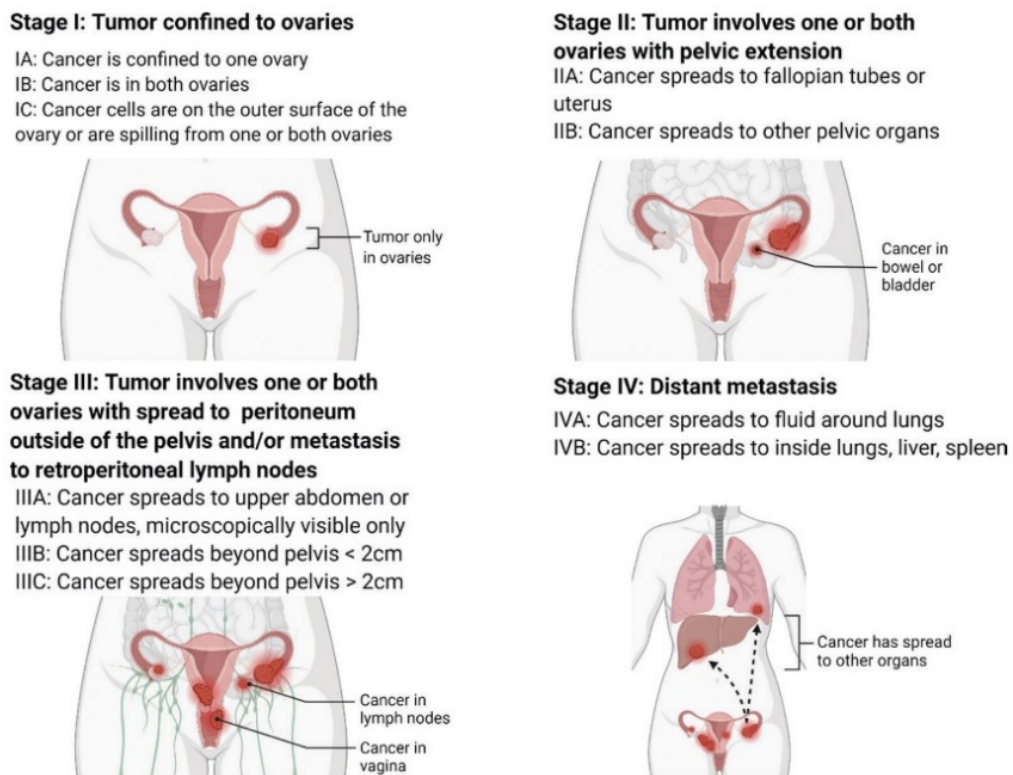
HGSC merupakan sel tumor pleomorfik dengan vakuola sitoplasma ukuran bervariasi, inti atipik, dan rasio N:C yang tinggi terutama terlihat pada sel yang terdisosiasi. HGSC dapat diamati membentuk struktur papiler, sebaran atau kelompokan sel tumor dengan kohesi yang tidak jelas, serta dapat ditemukan *Psammoma bodies*. Ketika gambaran morfologi sulit untuk ditentukan, ekspresi aberrant P53 (berlebih atau nol) dan blok-positif p16 (CDKN2A) dapat membantu membedakan HGSC dan LGSC (A. Soslow et al., 2020) .



Gambar 2. 5. Karakteristik nuklear HGSC. (A): Multinucleated giant cells tumour; (B): Pleomorfisme berat dan nukleoli prominem; (C): Gambaran aktivitas mitotik; (D): Psammoma bodies. Pembesaran x 40. (Lisio et al., 2019)

Ada dua tujuan utama penentuan stadium atau staging: 1). Terminologi standar yang memungkinkan perbandingan pasien di berbagai

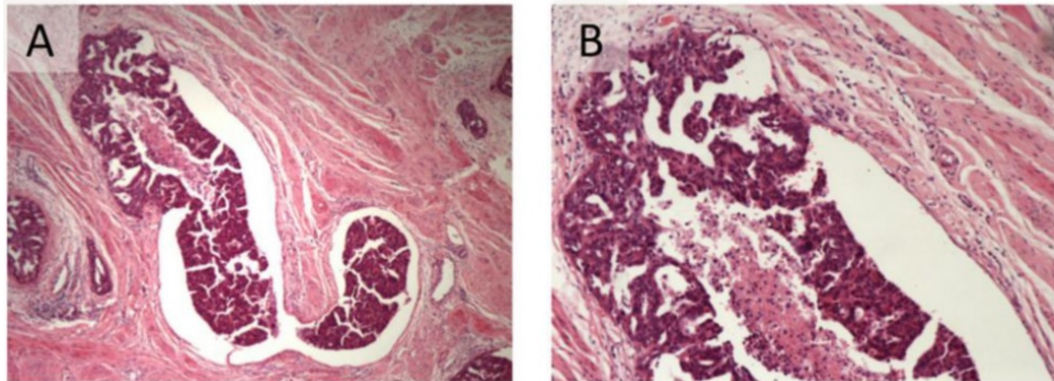
pusat kesehatan. 2).Memasukkan pasien dan tumor mereka ke dalam kelompok prognostik yang memerlukan perawatan khusus. Didasarkan pada klasifikasi yang dibuat oleh *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO), stadium karsinoma ovarium ditentukan secara patologis dan tindakan operatif (Prat, 2014).



Gambar 2. 6. Stadium kanker ovarium (Prat, 2014)

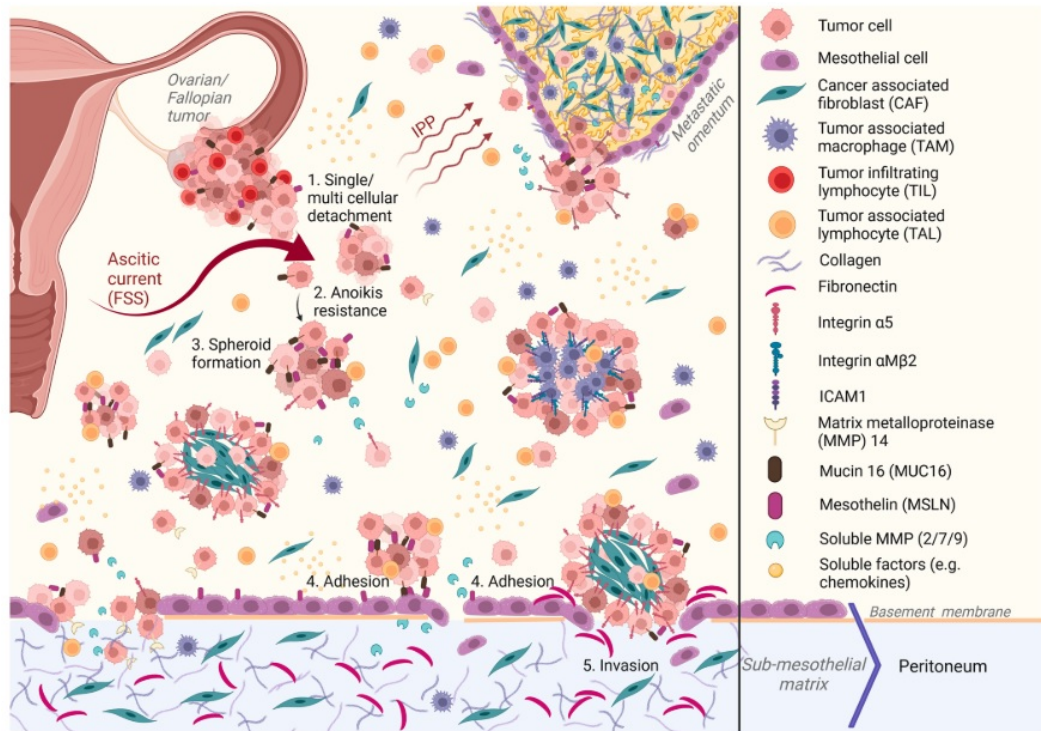
Adanya sel tumor di dalam lumen kapiler sistem drainase limfatik atau mikrovaskular pada tumor primer disebut invasif ruang limfovaskuler / *lymphovascular space invasion* (LVSI) (Chen et al., 2015). Diagnosa LVSI didasarkan pada temuan adanya sarang tumor *viable* pada lumen yang dilapisi endotel dengan atau tanpa limfosit intaluminal atau eritrosit didalamnya (Chen et al., 2015). Penyebaran kanker ovarium terutama secara langsung ke rongga peritoneum dibandingkan secara hematogen atau limfatik (Matsuo et al., 2014). Sebagian kasus kanker ovarium metastase secara hematogen ke parenkim hati dan paru (Matsuo et al., 2014). Ditemukannya LVSI pada wanita dengan HGSC sangat terkait dengan faktor prognostik, kelangsungan hidup, peningkatan resiko

rekurensi dan mortalitas, serta siklus kemoterapi post operatif (Lorenzini et al., 2022; Matsuo et al., 2014).



Gambar 2. 7. Invasi ruang limfovaskular pada kanker ovarium epitel. A: H&E 40x; B: H&E 100x (Chen et al., 2015)

Jalur HGSC yang berasal dari STIC maupun OSE memulai perluasan lokal ke organ sekitar seperti ovarium, uterus, dan jaringan ikat. Pola perluasan karsinoma ovarium umumnya melalui proses yang disebut *metastase transcoelomic*. Proses ini terjadi ketika sel-sel kanker dari tumor primer dilepaskan ke dalam rongga peritoneum, kemudian mengambang bebas, menggunakan pergerakan cairan peritoneum menuju permukaan peritoneum, berimplantasi, dan membentuk metastase multifokal. Metastase dari ovarium maupun tuba dapat terjadi akibat tidak adanya barrier fisik yang memisahkan lesi kanker dengan area rongga peritoneum. Lesi metastasis paling sering terjadi pada jaringan adiposa di omentum, dan mikrometastasis biasanya ditemukan di permukaan peritoneum, yang dikenal sebagai karsinomatosis peritoneum. Asites dan efusi pleura adalah jalur metastase utama, yang pada tahap lanjut memungkinkan bermetastase ke parenkim hati dan paru-paru (Schoutrop et al., 2022).



Gambar 2. 8. Metastase transcoelomic pada kanker ovarium (Schoutrop et al., 2022)

Ada tiga tahap metastase *transcoelomic* meliputi pelepasan sel, penyebaran dalam cairan asites, dan implantasi.

- 1) Pelepasan *transcoelomic* cell: Penyebaran transcoelomic dimulai dengan eliminasi taut sel antara matriks seluler dengan sel kanker ovarium pada permukaan tumor primer yang menonjol ke dalam rongga peritoneum, tanpa kapsul ovarium yang utuh. Implikasi eliminasi taut tersebut memungkinkan sel tumor eksfoliasi pasif ke dalam rongga peritoneum. Kemampuan penghindaran mekanisme anoikis sel kanker ovarium memungkinkan migrasi tersebut (Schoutrop et al., 2022).
- 2) Penyebaran dalam cairan asites: Cairan peritoneum atau cairan asites merupakan media sel kanker ovarium ke dalam cavum peritoneum. Asites sering ditemukan pada kasus HGSC. Neovaskularisasi sel kanker, peningkatan permeabilitas pembuluh darah mikro, dan penyumbatan saluran limfatik oleh sel tumor merupakan penyebab terjadinya asites. Pembentukan asites meningkatkan metastase karena memicu pembentukan

mikrometastasis sel tumor ovarium melintasi peritoneum (Schoutrop et al., 2022).

- 3) Implantasi: Dibutuhkan adhesi pada sel mesotel peritoneum dan invasi ke matriks sub-mesotel agar sel kanker ovarium dapat melakukan metastasis peritoneum. Adhesi dan invasi sel kanker ke peritoneum karena daya mekanis akibat peningkatan tekanan *intra-peritoneal pressure* (IPP) pada kondisi asites, perubahan ekspresi integrin, serta aktivitas enzim tertentu. Berbagai kondisi tersebut memicu *mesothelial to mesenchymal transition* memicu peregangan taut sel sehingga memungkinkan sel kanker infiltrasi ke matriks sub-mesothelial (Schoutrop et al., 2022)

2.3. Peran BRCA1 pada High Grade Serous Carcinoma Ovarium

Gen BRCA1 terletak pada kromosom 17(17q21) (Guo et al., 2021; Takaoka & Miki, 2018; Tarsounas & Sung, 2020; Turashvili et al., 2020; van der Groep et al., 2011). Gen BRCA1 merupakan tumor suppressor gen yang mengontrol siklus sel dan sistem perbaikan DNA. Mekanisme kerja BRCA1 melalui respons kerusakan DNA pleiotropik yang mengaktifkan *checkpoint* S-G2, memperbaiki DNA, dan terlibat dalam jalur *pro-survival* dan apoptosis (Guo et al., 2021; Tarsounas & Sung, 2020). BRCA1 memiliki struktur genomik yang terdiri dari 24 ekson yang mengkode protein berukuran besar dengan 1863 asam amino. Mutasi BRCA1 pada HGSC memiliki potensi prognostik yang signifikan (Turashvili et al., 2020). BRCA2 merupakan salah satu mediator utama mekanisme rekombinasi homolog (Guo et al., 2021)

Satu dari empat gen yang paling sering dilaporkan terkait dengan EOC adalah BRCA1/2, bersama dengan TP53, PIK3CA, dan KRAS (A. Soslow et al., 2020; Guo et al., 2021). Frekuensi mutasi gen ini berbeda untuk masing-masing subtype EOC (Guo et al., 2021). Neoplasma dengan mutasi BRCA menunjukkan defisiensi HRR yang merupakan salah satu mekanisme utama perbaikan DNA (Guo et al., 2021; van der Groep et al., 2011). Defek pada perbaikan DSB DNA memicu tumorigenesis ovarium

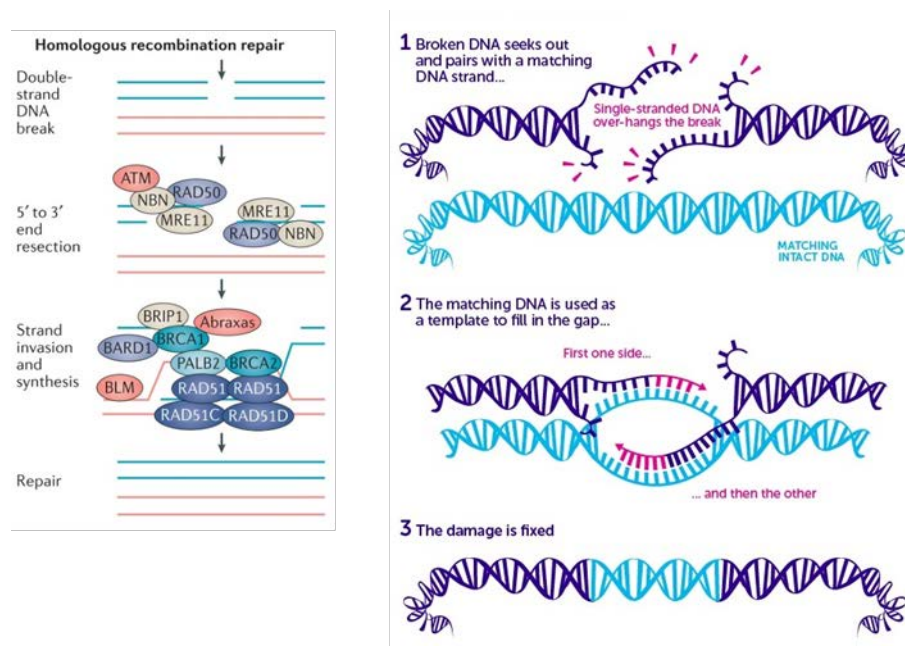
dengan bentuk akhir karsinoma ovarium. Berbagai studi melaporkan bahwa tumor dengan defisiensi HRR sensitif terhadap terapi PARPi (Guo et al., 2021; Kurman & Shih, 2016).

Berbagai faktor seperti spesies oksigen reaktif, sinar ultraviolet, radiasi lingkungan dan terapeutik, kesalahan replikasi sehari-hari, dan paparan bahan kimia dapat menyebabkan kerusakan DNA. Fragmen SSB DNA dan DSB DNA dihasilkan oleh kerusakan tersebut (Konecny & Kristeleit, 2016; Mittica et al., 2018). *Mismatch Repair* (MMR), *Nucleotide Excision Repair* (NER), *Base Excision Repair* (BER), HRR, Trans-lesional Synthesis, dan *Non Homologous End Joining* (NHEJ) adalah enam jalur utama perbaikan DNA, dengan HRR dan NHEJ berkontribusi pada perbaikan DSB (Mittica et al., 2018). HRR aktif selama fase S dan G2 siklus (Guo et al., 2021; Mittica et al., 2018; Tarsounas & Sung, 2020). Mekanisme ini merupakan jalur multi-protein yang melibatkan sejumlah faktor, termasuk BRCA1, BRCA2, *partner and localizer of BRCA2* (PALB2) dan RAD51. Proses HRR secara bertahap di area terjadi pemutusan DNA, di mana reseksi ujung DNA memotong kembali untai 5', meninggalkan satu untai DNA 3' (ssDNA), menggunakan *sister chromatids* sebagai templat untuk reaksi perbaikan yang tersedia setelah replikasi pada fase S dan G2 dari siklus sel. Proses ini diakhiri dengan resolusi dan ligasi ujung-ujung DNA melalui suatu reaksi enzimatik melibatkan DNA polimerase (Arney, 2015; Nielsen et al., 2016).

HGCS pada tuba falopi, ovarium, dan peritoneum merupakan neoplasma heterogen dengan banyak gambaran patologis, klinis, dan biologis yang sama. Konsensus umum saat ini adalah bahwa sebagian besar atau mungkin semua karsinoma adneksa yang terkait dengan BRCA1 adalah HGCS, dengan 30-40% dari karsinoma ini menunjukkan inaktivasi BRCA1 atau BRCA2 yang berasal dari mutasi germline, somatik atau metilasi promotor BRCA1 (Soslow et al., 2012). Namun, karakteristik kanker ovarium yang bermutasi BRCA2 belum banyak dibahas. Inaktivasi BRCA1 dikaitkan dengan kemosensitivitas relatif dan

prognosis yang baik dibandingkan dengan HGCS dengan stabilitas BRCA1.(Soslow et al., 2012).

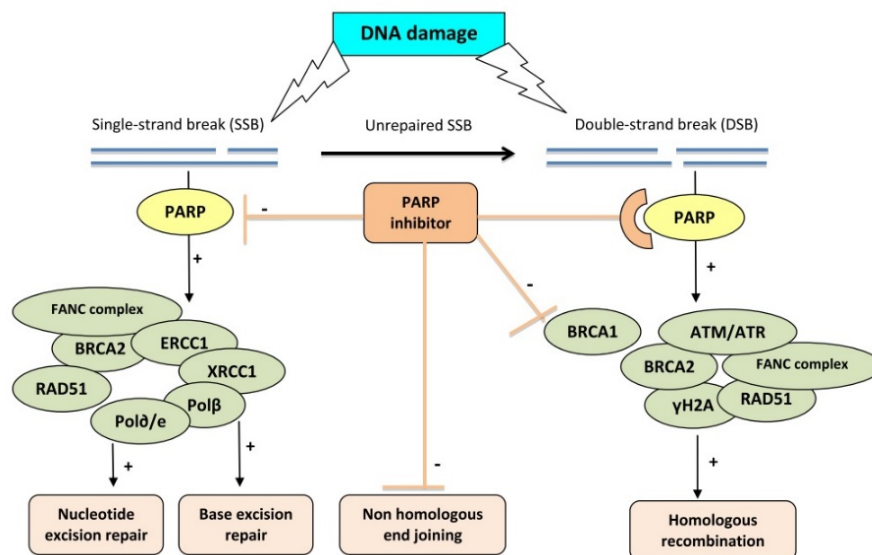
Mutasi BRCA memicu HRR menjadi kurang efektif dan rentan terhadap kekeliruan penggabungan untai tunggal dan/atau NHEJ, yang dapat menyebabkan ketidakstabilan genom, henti siklus sel, dan apoptosis. Inaktivitas PARP menyebabkan kegagalan perbaikan SSB, sehingga terjadi akumulasi peningkatan kerusakan DSB. Defek pada dua titik jalur pada satu sel yang sama, dalam hal ini fungsi HRR BRCA dan PARP menyebabkan kematian sel, sebuah konsep yang dikenal sebagai *synthetic lethality* (Guo et al., 2021).



Gambar 2. 9. Homologous recombination repair (HRR) (Arney, 2015; Nielsen et al., 2016).

PARPs merupakan suatu kelompok enzim yang mentransfer poliADP-ribosa dari NAD⁺ ke beberapa protein target dalam proses pasca-transkripsi, proses inidisebut PARylation. PARP-1 berperan atas 90% aktivitas PARPs, dimulai dengan pembentukan kompleks BER perbaikan DNA, deteksi gangguan garpu replikasi dan regulator negatif mekanisme NHEJ. PARP juga berperan pada regulasi transkripsi, mitosis, panjang telomer, kematian sel, dan metabolisme intraseluler (Mittica et al., 2018).

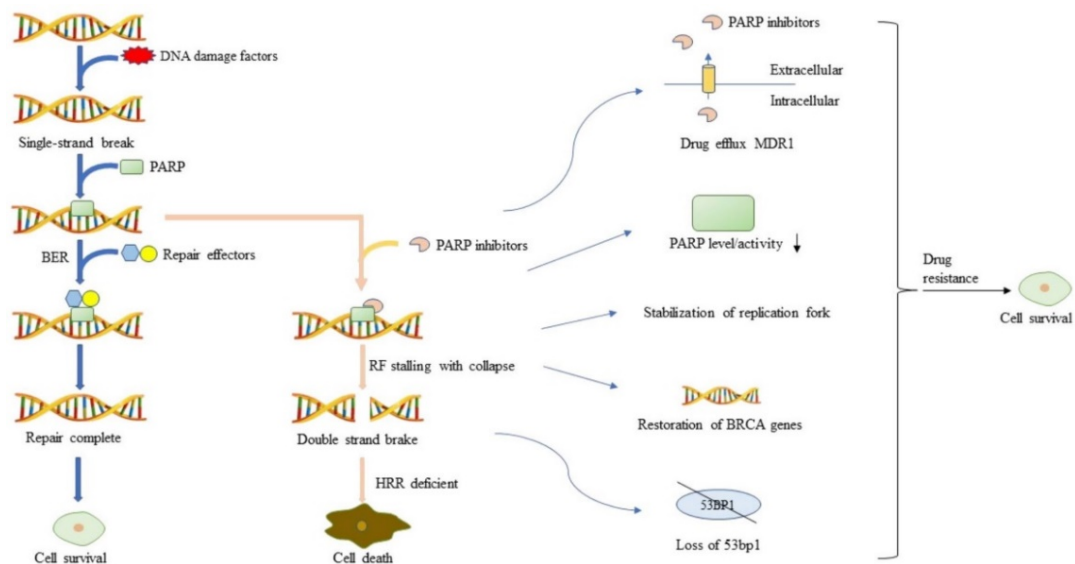
PARPi merupakan analog nikotinamida berbasis benzamida atau purin kompetitor dengan NAD⁺ dalam domain katalitik PARP. Mekanisme aksi PARP didasarkan pada konsep "*synthetic lethality*", dua lesi genetik yang tidak mematikan jika muncul secara terpisah menjadi mematikan jika keduanya terjadi pada sel yang sama. Oleh karena itu, sel yang mengalami defisiensi HRR (HRD) lebih rentan terhadap penghambatan aktivitas PARP. Inhibisi PARP mengganggu aktivitas SSB, sehingga mengalami gagalnya perbaikan DNA, SSB diarahkan untuk diperbaiki melalui jalur HRR yang mengalami defek, mengakibatkan akumulasi DSB yang tidak diperbaiki pada sel yang mengalami HRD selama duplikasi DNA, memicu kematian sel, disisi lain PARPi juga menghambat NHEJ (Mittica et al., 2018). Mutasi germinal maupun somatik pada gen BRCA1 memiliki kerentanan sama yang dapat menjadi target terapi PARP1 serta *platinum-based drugs* (Lord & Ashworth, 2017)



Gambar 2. 10. Mekanisme PARPi (Mittica et al., 2018)

Penggunaan klinis PARPi juga disertai fenomena resistensi. Tumor dengan HRD, PARPi dapat menangkap PARP1, yang mengakibatkan gangguan perbaikan kerusakan DNA dan mengakibatkan kematian sel melalui kematian sintetik. DSB diperbaiki melalui jalur perbaikan NHEJ yang tidak stabil terutama ketika kerusakan perbaikan HRR dan kedua jalur perbaikan tersebut saling bertentangan. Oleh karena itu, faktor apa pun

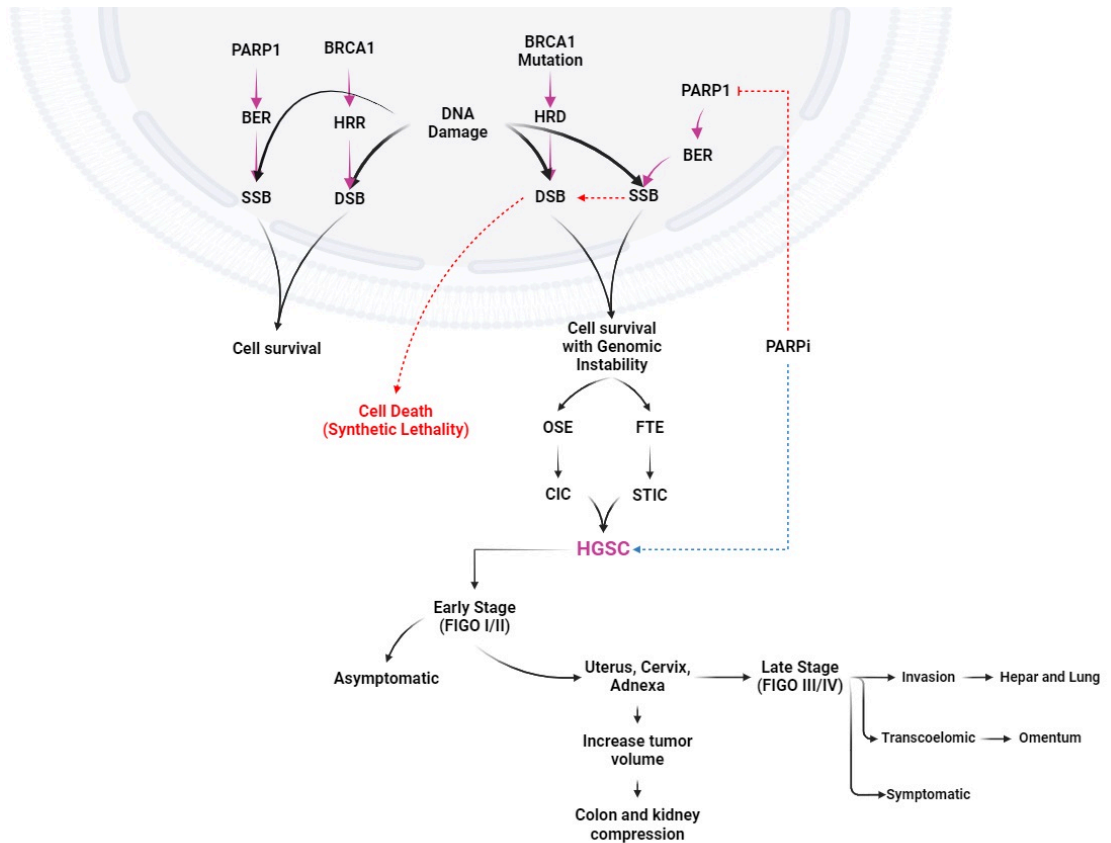
yang mendorong pemulihan fungsi HRR atau penghambatan jalur perbaikan NHEJ dapat menyebabkan resistensi PARPi. Mekanisme resistensi PARP1 meliputi pemulihan jalur HRR, inhibisi jalur NHEJ, delesi 53BP1, peningkatan mekanisme perbaikan DNA dan perubahan mekanisme kerja terapi (Wu et al., 2023).



Gambar 2. 11. Mekanisme resistensi PARPi (Liu et al., 2017; Wu et al., 2023)

Resistensi PARPi melibatkan berbagai jalur molekular. PARPi menurunkan konsentrasi PARP1 sebagai target utama terapi, sehingga jalur downstream perbaikan DNA-PARP diperankan oleh molekul lain memicu resistensi PARPi. PARPi dipengaruhi oleh pemulihan fungsi HRR melalui berbagai modifikasi epigenetik dari protein HRR. Delesi metilasi promotor gen BRCA1 dan reaktivasi HRR menyebabkan resistensi PARPi. Protein 53BP1 berperan dalam inhibisi BER, perbaikan DNA mengarah ke jalur NHEJ daripada jalur HRR, sehingga delesi pada protein 53BP1 menyebabkan pemulihan jalur HRR. Penggunaan PARPi dapat meningkatkan populasi *cancer stem cell* (CSC) ovarium CD133⁺ dan CD117⁺, sehingga durasi siklus sel CSC memanjang meningkatkan perbaikan kerusakan DNA. Resistensi PARPi juga disebabkan oleh mutasi pada domain PARPi, kelainan transpor, over ekspresi protein resistensi multi-drug resistance protein 1 (MDR1) dan stabilisasi garpu replikasi (Wu et al., 2023).

2.4. Kerangka Teori



Keterangan : BRCA1: Breast cancer gene 1, HRR: Homolog recombination repair, DSB: Double Stranded Break, SSB: Single stranded break, BER: Base excision repair, HRD: Homolog recombination repair deficient, OSE: Ovarian surface epithelial, CIC: Cortical inclusion cyst, STIC: Serous tibia intraepithelial carcinoma, HGSC: High grade serous carcinoma ovary.