

BAB I PENDAHULUAN

1. 1. Latar Belakang

Kanker ovarium merupakan kanker ketiga yang paling sering terjadi pada perempuan di Indonesia salah satu kanker yang paling mematikan di antara semua keganasan ginekologi, dengan angka mortalitas mencapai 66%. Mayoritas pasien di diagnosis pada stadium lanjut karena tidak adanya tanda dan gejala spesifik dan kurangnya strategi deteksi dini yang efektif. Menurut UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS), salah satu studi mengenai deteksi dini kanker ovarium terbesar di dunia, tidak ada perbedaan angka kejadian kanker ovarium yang bermakna antara grup skrining dengan non skrining (Menon et al., 2021). Pada kanker ovarium stadium III dan IV, tingkat kelangsungan hidup lima tahun adalah < 30% (Zhang et al., 2022). Di sisi lain, tingkat kelangsungan hidup lima tahun mencapai 84% jika kanker masih terlokalisir di ovarium (Lee et al., 2018).

Lebih dari 40% dari total insidensi kanker ovarium terjadi pada wanita berusia 50-69 tahun (Zheng et al., 2020). Kanker ovarium mempunyai gejala dan tanda penyakit yang kurang spesifik, seperti perut kembung, cepat kenyang, mual, gangguan berkemih, nyeri punggung, kelelahan dan penurunan berat badan, yang biasanya muncul beberapa minggu sebelum diagnosis (Berek et al., 2018). Penggalan riwayat medis yang rinci harus dilakukan untuk menentukan faktor risiko kanker ovarium, riwayat kanker lain dan riwayat kanker dalam keluarga. Pemeriksaan fisik lengkap, termasuk pemeriksaan umum, thorax, payudara, abdomen dan pemeriksaan ginekologis harus dilakukan. Pemeriksaan penunjang awal pada kasus dengan kecurigaan kanker ovarium adalah dengan ultrasonografi (USG) dan pemeriksaan kadar Carbohydrate Antigen 125 (CA125). Untuk menentukan ekstensi kanker secara akurat, Computerized Tomography (CT)-Scan dan Magnetic Resonance Imaging (MRI) dapat dilakukan sebelum dilakukan pembedahan (Lheureux et al., 2019). Diagnosis definitif pada kanker ovarium meliputi diagnosis histologis dan penentuan stadium melalui pembedahan yang optimal (mencakup histerektomi abdominal total, salpingo-ooforektomi bilateral,

omentektomi, eksisi nodul karsinosis, diseksi kelenjar getah bening para-aorta dan pelvis). Prosedur penentuan stadium pada kanker ovarium adalah berdasarkan Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (Berek et al., 2018).

Pemeriksaan histopatologis sangat penting dalam penatalaksanaan kanker ovarium. Kanker ovarium secara umum dibagi menjadi kanker ovarium epithelial dan non-epithelial. Setiap tipe histologis mempunyai lesi prekursor yang berbeda, asal jaringan, biologi molekuler, presentasi klinis, penatalaksanaan, kemosisensitivitas, dan luaran pasien yang berbeda pula. Kanker epithelial merupakan kanker ovarium tersering dengan persentase 85-90% dari total kasus.

Penatalaksanaan kanker ovarium secara umum adalah dengan pembedahan dan kemoterapi sesuai dengan kondisi pasien. Meskipun pada awalnya mayoritas pasien kanker ovarium berespon terhadap kemoterapi, tetapi lebih dari 60% pasien pada akhirnya mengalami kekambuhan (Christie & Bowtell, 2017). Studi menunjukkan bahwa heterogenitas tumor berkontribusi terhadap resistensi kemoterapi dan tingginya angka mortalitas pasien (Salomon-Perzyński et al., 2017). Rekurensi biasanya muncul sebagai nodul kecil di abdomen dan metastasis ke kelenjar getah bening dengan ukuran yang normal, pemeriksaan radiologi tidak bisa digunakan untuk mendeteksi dini dari rekurensi. Oleh karena itu, dibutuhkan biomarker yang dapat mendeteksi kekambuhan pada kanker ovarium, sehingga penatalaksanaan lebih sesuai dan luaran pasien dapat lebih baik.

Kenaikan CA125 dapat mendahului munculnya gejala klinis dari 56% rekurensi pada kanker ovarium. Gynecologic Cancer Intergroup (CGIG) merekomendasikan kenaikan level CA125 sebagai penunjang yang dikombinasikan dengan Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) untuk menilai kemungkinan rekurensi kanker ovarium (Rustin et al., 2011). Akan tetapi CA125 mempunyai spesifisitas yang rendah. Untuk itu, diperlukan biomarker baru yang lebih efektif: human epididymis 4 (HE4) adalah salah satu kandidat prospektif yang menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang baik dalam mendeteksi kanker ovarium khususnya epithelial (Ferrarow et al., 2013). HE4 terutama diekspresikan dalam saluran reproduksi dan respirasi dan diekspresikan secara berlebihan pada kanker ovarium epithelial. Penelitian mengenai HE4 semakin meningkat dalam beberapa tahun terakhir. Sistematik review ini bertujuan untuk mengumpulkan

semua bukti yang dilaporkan dalam literatur yang menganalisis potensi HE4 dibandingkan dengan CA125 dalam prognosis kanker ovarium, khususnya untuk memprediksi rekurensi.

1.2. Rumusan Masalah

1. Angka mortalitas kanker Ovarium mencapai 70%
2. Terdapat risiko rekurensi pada penderita kanker ovarium sebesar 60%
3. Kurangnya biomarker yang reliabel untuk memprediksi rekurensi kanker ovarium

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

1. Mengetahui biomarker yang efektif dalam memprediksi rekurensi kanker ovarium

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Membandingkan keefektifitasan antara HE4 dan CA125 sebagai biomarker untuk memprediksi rekurensi pada pasien kanker ovarium secara sistematis

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademis

1. Memberikan informasi mengenai biomarker faktor prognosis kanker ovarium
2. Penelitian mengenai faktor prognostik bermanfaat untuk membantu penatalaksanaan dan modifikasi gaya hidup, meningkatkan prediksi risiko individu, menyediakan sasaran baru untuk riset terapi, dan meningkatkan desain dan analisis *randomised trials*.
3. Memberikan laporan hasil sistematik review dan meta-analysis mengenai perbandingan HE4 dan CA125 untuk memprediksi rekurensi pada pasien kanker ovarium

1.4.2. Manfaat Klinis

1. Mengetahui pilihan biomarker faktor prognosis pada kanker ovarium
2. Mampu memanfaatkan HE4 atau CA125 sebagai biomarker untuk memprediksi rekurensi kanker ovarium
3. Mampu memperkirakan prognosis rekurensi kanker ovarium sehingga dapat menentukan penatalaksanaan lebih lanjut

1.4.3. Manfaat bagi masyarakat

1. Memberikan konseling mengenai deteksi dini rekurensi dan prognosis kanker ovarium pada masyarakat

1.5. Keaslian Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian untuk membandingkan CA125 dan HE4 untuk memprediksi rekurensi pada pasien kanker ovarium secara sistematis. Tabel 1 adalah penelitian mengenai pembandingan CA125 dan HE4 yang sudah dipublikasikan.

Tabel 1. Penelitian sebelumnya

Penulis (tahun)	Judul penelitian	Rancangan Penelitian	Hasil Utama
Capriglione et al., (2017)	<i>Ovarian cancer recurrence and early detection: may HE4 play a key role in this open challenge? A systematic review of literature</i>	Systematic review of literature	Perbandingan antara HE4 (baik sebagai biomarker tunggal maupun kombinasi dengan biomarker lain) dan CA125 untuk mendeteksi rekurensi kanker ovarium dan memantau terapi kanker ovarium
Scaletta et al., (2017)	<i>The role of novel biomarker HE4 in the diagnosis, prognosis and follow-up of ovarian cancer: a systematic review</i>	Systematic review	Perbandingan HE4 dan CA125 pada diagnosis, luaran dan prognosis kanker ovarium
Cao et al., (2018)	<i>Prognostic value of serum and tissue HE4 expression in ovarian cancer: a systematic review with meta-analysis of 90 studies</i>	Systematic review with meta-analysis	Korelasi ekspresi HE4 dengan parameter klinis termasuk prognosis kanker ovarium dengan pembandingan CA125
Piovano et al., (2014)	<i>The Role of HE4 in Ovarian Cancer Follow-up: A Review</i>	Review	Membandingkan HE4 dengan CA-125, CA-72.4 untuk mendeteksi rekurensi kanker ovarium

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Telaah Pustaka

2.1.1. Epidemiologi

Menurut database Globocan 2020, kanker ovarium adalah kanker kedelapan paling sering pada wanita di seluruh dunia. Perkiraan insidensi global kanker ini pada tahun 2020 adalah sekitar 660.000 kasus, dan berkontribusi terhadap 420.000 kematian. Sedangkan di Indonesia, kanker ovarium merupakan kanker ketiga yang paling sering terjadi dengan angka kematian mencapai 9.581 (Sung et al., 2021). Kanker ovarium tetap menjadi salah satu penyakit yang paling mematikan di antara semua keganasan ginekologi meskipun ada kemajuan dalam terapi. Lebih dari 70% pasien didiagnosis pada stadium lanjut karena tidak adanya tanda dan gejala spesifik dan kurangnya strategi deteksi dini yang efektif. Pada stadium III dan IV, tingkat kelangsungan hidup lima tahun masing-masing adalah 35% dan 20% (Zheng et al., 2020). Sebaliknya, jika diagnosis ditegakkan saat penyakit masih terlokalisasi di ovarium, 84% pasien dapat diobati dengan menggunakan pengobatan yang tersedia saat ini (Lee et al., 2018).

Kanker ovarium adalah penyakit yang berkaitan dengan usia, dan terutama dianggap sebagai penyakit pascamenopause. Peningkatan insidensi kanker ini terjadi pada wanita di atas usia 65 tahun, dengan usia rata-rata saat diagnosis adalah 50 –79 tahun (Arora et al., 2018). Faktor risiko yang teridentifikasi untuk kanker ovarium adalah usia menarche dini, usia menopause terlambat, infertilitas, nulipara, tidak pernah menyusui, obesitas, penggunaan terapi penggantian hormon (HRT) dan kurangnya penggunaan kontrasepsi oral (Momenimovahed et al., 2019).

Riwayat kanker ovarium dan payudara pada keluarga, terutama pada kerabat tingkat pertama, juga meningkatkan risiko kanker ovarium. Sekitar 10-15% pasien kanker ovarium memiliki mutasi bawaan pada gen predisposisi karsinoma, termasuk gen *breast cancer associated 1* (BRCA1) dan *breast cancer associated 2* (BRCA2) (Andrews & Mutch, 2017). Risiko seumur hidup menderita kanker ovarium pada karier mutasi gen BRCA1 adalah 30-44%, sedangkan risiko seumur hidup untuk karier mutase gen BRCA2 adalah 27% (Kotsopoulos et al., 2018).

Selain itu, mutasi pada gen *hereditary nonpolyposis colorectal cancer* (HNPCC) atau sindrom Lynch juga berkaitan dengan meningkatnya risiko kanker ovarium, seperti MutL Homolog 1 (MLH1), MutS Homolog 2 (MSH2), MutS Homolog 3 (MSH3), MutS Homolog 6 (MSH6), Gen PMS1 Homolog 1 (PMS1) dan PMS1 Homolog 2 (PMS2) (Shah et al., 2022). Kanker ovarium pada sindrom Lynch disebabkan oleh mutasi germline pada gen mismatch repair (MMR), mayoritas merupakan kanker endometrioid atau clear cell dan didiagnosis pada stadium I atau II. Dalam hal prognosis, tingkat kelangsungan hidup kanker ovarium pada sindrom Lynch lebih baik dari pada kanker ovarium yang sporadis (Toss et al., 2015).

2.1.2. Klasifikasi dan Patogenesis Kanker Ovarium

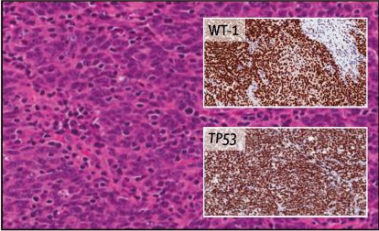
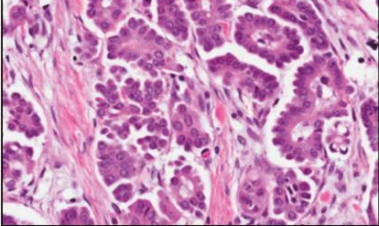
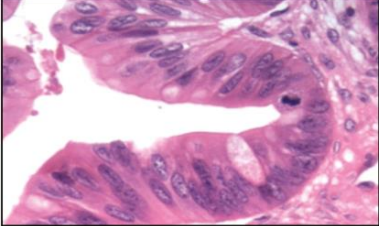
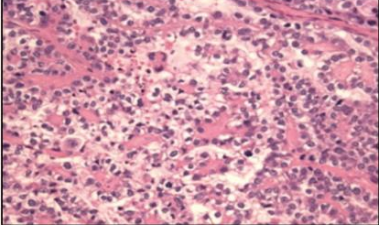
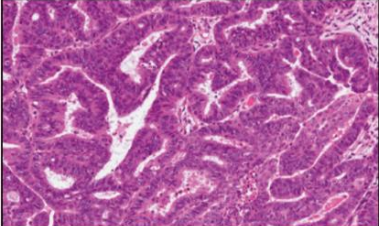
Ovarium terdiri dari tiga jenis sel utama: sel germinal yang berasal dari endoderm dan bermigrasi ke *gonadal ridge* dimana sel tersebut berdiferensiasi menjadi oosit; sel endokrin dan interstitial yang menghasilkan estrogen dan progesteron; dan sel epitel, lapisan sel mesotel datar hingga kuboid yang menutupi permukaan luar ovarium (Romero dan Bast, 2012). Tumor ovarium dapat timbul dari masing-masing dari ketiga jenis sel ovarium tersebut. Tumor sel germinal paling sering muncul pada kelompok usia 20 dan 30 tahun dan merupakan 2-3% dari keganasan ovarium (Brown et al., 2014). Tumor sex-cord-stromal muncul dari sel somatik ovarium, terutama sel granulosa dan sel teka, yang terdiri dari sekitar 7% dari semua kanker ovarium (Horta dan Cunha, 2015). Kanker ovarium epitelial (umumnya terjadi pada usia perimenopause dan berkontribusi pada 85-90% kanker ovarium).

Secara histologis, World Health Organisation (WHO) mengklasifikasikan kanker ovarium epitelial menjadi: karsinoma serosa, musinosa, endometrioid, karsinoma clear cell, Brenner dan seromusinosa (Gambar 1) (Meinhold-Heerlein et al., 2016). Masing-masing subtype sangat bervariasi, dengan patologi, respons terhadap terapi, prognosis, dan profil molekuler yang berbeda pula. Kanker ovarium epitelial yang paling umum adalah subtype serosa dan berkontribusi terhadap lebih dari 70% kematian terkait kanker ovarium (Bowtell et al., 2015). Kanker ini berasosiasi dengan mutase gen p53. Karena kanker ovarium terletak di intra-abdomen, pathogenesis dan karsinogenesis kanker ovarium masih kontroversial.

Hipotesis terbaru mengusulkan bahwa karsinoma ovari epitelial muncul dari sel yang berasal dari tuba Fallopi. Sebuah studi mengidentifikasi karsinoma serosa awal di fimbria, di ujung distal tuba Fallopi dan disebut dengan *serous tubal intraepithelial carcinoma* (STIC) (Medeiros et al., 2006). Lesi STIC bersifat proliferasif, ditunjukkan dengan pewarnaan Ki67 (penanda proliferasif) secara imunohistokimia (IHC) dan juga terwarnai kuat untuk p53. Selain ditemukan pada pasien dengan mutasi BRCA 1/2, STICs juga ditemukan pada 50% - 60% wanita dengan kanker ovarium sporadis (Kindelberger et al., 2007; Przybycin et al., 2010).

2.1.3. Skrining, Diagnosis dan Staging

Sampai saat ini, tidak ada metode skrining yang efektif untuk mengurangi angka kejadian dan mortalitas kanker ovarium. Studi UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) dan Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) mengenai skrining pada kanker ovarium menggunakan CA125 dan ultrasonografi tidak memiliki tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang dapat diterima untuk mendeteksi dini kanker ovarium pada populasi umum. Kedua penelitian tersebut juga tidak mengurangi angka mortalitas kanker ovarium (Buys et al., 2011; Menon et al., 2021). Pada populasi yang mempunyai risiko tinggi seperti pasien dengan mutasi BRCA atau gen MMR, salpingectomy-oophorectomy direkomendasikan sebagai prevensi kanker ovarium (Rosenthal et al., 2017). American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) merekomendasikan salpingektomi bilateral oportunistik (pada saat histerektomi yang diindikasikan secara klinis) pada wanita yang tidak memiliki risiko genetik yang ingin mempertahankan ovariumnya sebagai cara untuk mengurangi risiko perkembangan kanker ovarium epitelial di kemudian hari (Chohan & Richardson, 2019).

HGSOC 	• Highly aggressive tumours • Papillary or solid growth pattern • Tumour cells with atypical, large irregular nuclei • High proliferative rate • Initial chemosensitivity with subsequent acquisition of increasing resistance • Key targets: TP53, BRCA1 and 2, and HRR genes
LGSOC 	• Indolent behaviour • Micro-papillary pattern • Tumour cells with small uniform nuclei • Low proliferative rate • Relative chemoresistance • Key targets: BRAF, KRAS, NRAS, and PIK3CA
Mucinous 	• Large size tumours filled with mucus-like material • Early-stage diagnosis • Chemoresistant • Key targets: KRAS, PIK3CA, and HER2 amplification
Clear-cell 	• Glycogen-containing cells with clear cytoplasm • Tubulo-cystic, papillary, solid, or mixed patterns • Frequently associated with endometriosis • Early-stage diagnosis • Poor prognosis and resistance to chemotherapy • Key targets: PIK3CA, ARID1A, and PTEN
Endometrioid 	• Solid and cystic patterns • Frequently associated with endometriosis • Low grade share the same profile as LGSOC • High grade share similarity with HGSOC • Key targets: PIK3CA, PTEN, ARID1A, POLE, and MMR deficiency

Gambar 1. Subtipe histologis pada kanker ovarium epitelial dan fitur terkait.
Diambil dari Lheureux et al., 2019. Copyright © 2019 Elsevier Ltd

Kanker ovarium disebut sebagai '*silent killer*' karena kurangnya tanda dan gejala yang spesifik. Sebagian besar gejala kanker ovarium adalah distensi perut, perut kembung, timbulnya massa di perut, mual, kehilangan nafsu makan, nyeri perut atau panggul, gangguan berkemih, kelelahan dan penurunan berat badan (Ebell, Culp & Radke, 2016; Berek et al., 2018). Saat ini, sedang berlangsung uji coba prospektif fase III yaitu studi *Refining Ovarian Cancer Test Accuracy Scores* (ROCKeTS), yang bertujuan untuk memvalidasi model prediksi risiko yang memperkirakan kemungkinan memiliki kanker ovarium pada wanita dengan gejala (Sundar et al., 2016).

Diagnosis kanker ovarium dibuat berdasarkan gejala dan pemeriksaan klinis, riwayat keluarga, pengukuran biomarker (khususnya CA125, glikoprotein transmembran besar yang juga dikenal sebagai musin 16) dan pemeriksaan radiologi. Pemeriksaan serum CA125 diikuti dengan USG pelvis direkomendasikan pada wanita dengan gejala kanker ovarium jika kadar CA125 serum adalah 35 IU/L atau lebih (Sundar, Neal & Kehoe, 2015). Akan tetapi, beberapa kondisi patologis jinak seperti endometriosis, mioma uteri, penyakit radang panggul dan kehamilan juga menyebabkan peningkatan kadar CA125 (Medeiros et al., 2009). Sehingga CA125 tidak dapat digunakan sebagai penanda tunggal untuk mendiagnosis kanker ovarium. Saat ini, *human epididymis secretory protein 4* (HE4) adalah satu-satunya biomarker selain CA125 yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai penanda diagnostik untuk kanker ovarium (Leung et al., 2016). HE4, anggota keluarga gen protein Wey terutama diekspresikan dalam saluran reproduksi dan respirasi, diekspresikan secara berlebihan pada kanker ovarium, terutama pada kanker epithelial serosa atau endometrioid (Hamed et al., 2013). Algoritma yang disebut *Risk of Ovarian Malignancy Algorithm* (ROMA) menggabungkan konsentrasi CA125 dan HE4 dalam serum, menunjukkan peningkatan sensitivitas dan spesifisitas yang signifikan dalam mengidentifikasi pasien kanker ovarium (Chudecka-Gláz, 2015). Pada algoritma ini, nilai minimal CA125 untuk diagnosis kanker ovarium adalah 35U/ml, sedangkan nilai minimal HE4 adalah >70 pmol/l (premenopause) dan >140 pmol/l (postmenopause).

Pemeriksaan ultrasonografi pada kecurigaan kanker ovarium sangat penting dilakukan sebelum dilakukan tindakan pembedahan. Penilaian subjektif dengan menggunakan ‘*pattern recognition*’ yang direkomendasikan antara lain *International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) simple ultrasound-based rules* (simple rules), *Assessment of Different NEoplasias in the adneXa* (ADNEX model) atau *risk of malignancy index* (RMI) (Czekierdowski et al., 2023; Hada et al., 2020; Meys et al., 2016). IOTA simple rules terdiri dari lima karakteristik malignant (tumor padat irregular, ascites, minimal 4 struktur papil, tumor padat multilokuler irregular dengan diameter > 100 mm, skor doppler 4), dan lima karakteristik benigna (unilokuler, komponen padat dengan diameter terbesar < 7 mm, *acoustic shadow*, tumor multilokuler dengan diameter < 100 mm, skor doppler 1) (Timmerman et al., 2010). ADNEX model mempertimbangkan tiga fitur klinis dan enam fitur USG untuk memprediksi risiko tumor ovarium jinak, tumor ovarium borderline dan kanker ovarium (Araujo et al., 2017). Sedangkan RMI adalah sistem penilaian risiko berdasarkan status menopause, kadar CA125, dan karakteristik ultrasonografi dengan sensitivitas 85,4% dan spesifisitas 96,9% saat menggunakan level batas 200 untuk menunjukkan keganasan (Hada et al., 2020).

Stadium kanker ovarium didasarkan pada temuan operatif selama operasi, biasanya laparotomi. Kanker ovarium biasanya menyebar secara trans-peritoneal melalui cairan abdomen dan melalui sistem limfatik. Sehingga penilaian mikrometastasis di cavum abdomen termasuk *paracolic gutter*, omentum dan diafragma sangat dianjurkan. Asites dan bilasan peritoneum juga dinilai secara sitologis untuk menentukan adanya sel ganas. Stadium klinis sangat penting untuk merencanakan terapi dan untuk memprediksi prognosis. Menurut *International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO), kanker ovarium dibagi menjadi empat stadium berbeda sebagai berikut (Meinhold-Heerlein et al., 2015):

Tabel 2. Staging kanker ovarium berdasarkan FIGO 2014

Stadium	Deskripsi
I	Tumor terbatas pada ovarium atau tuba falopi
IA	Tumor terbatas hanya 1 ovarium (kapsul intak) atau tuba falopi; tidak ada tumor pada permukaan ovarium atau tuba falopi; tidak ada sel ganas pada cairan asites atau bilasan peritoneum
IB	Tumor pada kedua ovarium (kapsul intak) atau tuba falopi, tidak ada tumor pada permukaan ovarium atau tuba falopi; tidak ada sel ganas pada cairan asites atau bilasan peritoneum
IC	Tumor terbatas pada satu atau kedua ovarium atau tuba falopi, yang diikuti dengan: IC1: kapsul ruptur saat operasi IC2: kapsul pecah sebelum operasi atau tumor pada permukaan ovarium atau tuba falopi IC3: Sel ganas pada asites atau bilasan peritoneum
II	Tumor pada satu atau kedua ovarium atau tuba falopi dengan perluasan ke panggul (sampai ke pelvic brim) atau kanker peritoneum
IIA	Tumor meluas dan/atau metastasis ke uterus dan/atau tuba dan/atau kedua ovarium
IIB	Tumor meluas ke jaringan pelvis intraperitoneal
III	Tumor mengenai satu atau kedua ovarium atau tuba falopi atau kanker peritoneum yang secara sitologi atau histologi terbukti menyebar ke peritoneum, di luar pelvis dan/atau metastase kelenjar getah bening (KGB) retroperitoneal
IIIA1	KGB retroperitoneal yang positif, yang dibuktikan dari sitologi dan histologi IIIA1(i): metastase sampai 10mm dalam dimensi terbesar IIIA1(ii): metastase lebih dari 10mm dalam dimensi terbesar
IIIA2	Keterlibatan peritoneal ekstra pelvik (diatas pelvic brim) secara mikroskopik, dengan atau tanpa positif KGB retroperitoneal.
IIIB	Metastase peritoneal secara makroskopik diluar pelvik sampai 2 cm dalam dimensi terbesar dengan atau tanpa KGB retroperitoneal positif
IIIC	Metastase peritoneal diluar pelvik lebih dari 2 cm dalam dimensi terbesar (termasuk penyebaran tumor ke kapsul dari hati dan limpa tanpa keterlibatan parenkim dari organ lain) dengan atau tanpa KGB retroperitoneal yang positif
IV	Metastase jauh diluar metastase peritoneal
IVA	Efusi pleura dengan sitologi positif
IVB	Metastase parenkim dan metastase organ ekstra abdominal (termasuk KGB inguinal dan KGB diluar cavum abdomen)

2.1.4. Terapi Kanker Ovarium

Pembedahan memainkan peran penting dalam pengelolaan kanker ovarium, sebagai penentuan stadium yang akurat dan untuk pengangkatan tumor. Pembedahan mempengaruhi prognosis dan mempengaruhi pengambilan keputusan klinis apakah kemoterapi diperlukan. Selama operasi, *frozen section* sebaiknya dilakukan untuk menentukan tumor ganas sehingga penentuan stadium bedah dapat diselesaikan pada operasi pertama. Sitoreduksi bedah yang optimal direkomendasikan untuk meminimalkan risiko kekambuhan. Pada kanker ovarium stadium awal (stadium I-IIA), operasi yang memadai terdiri dari bilasan peritoneum, histerektomi, bilateral salpingo-oophorectomy, apendektomi (untuk tumor musinosa), omentektomi, limfadenektomi pelvis dan para-aorta, dan lesi yang dicurigai metastasis tumor (Ledermann et al., 2013). *Fertility-sparing surgery* dimungkinkan pada pasien yang masih membutuhkan fungsi reproduksi, akan tetapi pasien harus di edukasi terkait risiko kekambuhan dan operasi ulang harus dilakukan setelah pasien mempunyai keturunan.

Pada kanker ovarium stadium lanjut (stadium IIB-IV), tujuan pembedahan primer adalah sitoreduksi komplit (debulking komplit), yang didefinisikan sebagai tidak adanya sisa tumor yang terlihat pada akhir operasi. *Gynaecologic Oncology Group (GOG)* mendefinisikan sitoreduksi optimal sebagai tumor residual dengan diameter sisa tumor maksimal 1 cm atau kurang, dan sitoreduksi suboptimal ketika sisa tumor lebih besar dari 1 cm (Seward & Winer, 2015). Komplit sitoreduksi termasuk stripping peritoneal dan diafragma, limfadenektomi para-aorta, reseksi usus, dan splenektomi bila diperlukan. Penelitian telah menunjukkan bahwa prosedur ini secara signifikan meningkatkan *overall survival (OS)* dan *progression-free survival (PFS)* (du Bois et al., 2009; Polterauer et al., 2012). Ketika pasien datang dengan massa yang besar dan prosedur radikal untuk mencapai pengangkatan tumor yang optimal diperlukan, kemoterapi neoadjuvant, diikuti dengan operasi debulking interval untuk meminimalisir morbiditas dapat dipertimbangkan. Operasi debulking interval pada umumnya dilakukan setelah 3 siklus kemoterapi.

Pada sebagian besar kasus, operasi debulking akan diikuti dengan kemoterapi, khususnya pada pasien dengan stadium II-IV. Kombinasi platinum

(carboplatin) dan taxane (paclitaxel) dianggap sebagai lini pertama kemoterapi untuk kanker ovarium (Kumar et al., 2010). *Gynaecologic Cancer InterGroup* (GCIG) merekomendasikan penggunaan paclitaxel 175 mg/m² dan carboplatin dengan dosis yang disesuaikan dengan *area under plasma concentration-time curve* (AUC) 5-7,5 mg/ml/menit, keduanya diberikan secara intravena setiap tiga minggu selama enam siklus (Stuart et al., 2011).

2.1.5. Rekurensi Kanker Ovarium

Saat ini belum ada panduan berbasis bukti terkait monitoring kanker ovarium setelah terapi. Selama tahun pertama setelah pengobatan, pasien diperiksa setiap 3 bulan lalu setiap 4-6 bulan setelah 2 tahun dan setiap tahun setelah tahun kelima. Saat kunjungan ulangan, pasien dianamnesis dan diperiksa fisik ulang, dan dilakukan monitoring CA125. Istilah klinis yang paling banyak digunakan untuk memprediksi respons terhadap kemoterapi dan prognosis adalah *disease free interval* (DFS) yang didefinisikan sebagai waktu dari penghentian terapi hingga kekambuhan atau progresi penyakit dan *progression free interval* (PFS) yang didefinisikan sebagai waktu dari diagnosis hingga kekambuhan atau progresi penyakit.

Pasien kanker ovarium yang mengalami rekurensi dibagi menjadi 3 golongan, yaitu: Platinum-sensitif didefinisikan sebagai penderita dengan rekurensi yang terjadi lebih dari 6 bulan setelah menyelesaikan pengobatan; platinum resisten didefinisikan dengan pasien dengan interval bebas pengobatan kurang dari 6 bulan; dan platinum refraktori yang didefinisikan dengan pasien yang mengalami progresifitas penyakit saat kemoterapi atau dalam waktu 4 minggu setelah penghentian kemoterapi (Berek et al., 2018). Meskipun tingkat respons yang tinggi terhadap kemoterapi lini pertama, mayoritas pasien dengan kanker ovarium stadium lanjut akan kambuh dengan rerata PFS 16 bulan setelah diagnosis (Berek et al., 2018).

Pengukuran sekuensial CA125 sebagai indikator respon terapi direkomendasikan oleh *European Group on Tumour Markers* (EGTM) (Gupta & Lis, 2009). CA125 mempunyai peran dalam patogenesis tumor dengan berkontribusi pada pertumbuhan tumor dan metastasis (Leandersson, Granåsen &

Borgfeldt, 2020). Penurunan level CA125 menandakan respon terhadap kemoterapi. Pada pasien dengan kadar CA125 yang normal pasca kemoterapi, kenaikan CA125 sebanyak dua kali lipat menandakan rekurensi tumour. GCIG merekomendasikan kombinasi CA125 dengan kriteria radiologis RECIST untuk mendefinisikan rekurensi dan progresifitas kanker ovarium (Rustin et al., 2011). Akan tetapi, CA125 memiliki keterbatasan sebagai biomarker prognostik karena penyakit persisten didapatkan pada 50% pasien terlepas dari normalisasi CA125 serum, dan peningkatan CA125 serum tidak selalu berkorelasi dengan kekambuhan penyakit. Oleh karena itu, penelitian mengenai prognosis biomarker pada kanker ovarium diperlukan. HE4 adalah salah satu kandidat potensial sebagai marker untuk mendeteksi rekurensi pada kanker ovarium epitelial. Sebuah studi menemukan HE4 memprediksi rekurensi melalui analisis multivariat yang mengkonfirmasi HE4 sebagai prediktor pendeknya PFS, dengan hazard ratio 8.23 pada follow-up 6 bulan (Steffensen et al., 2016).

2.1.6. CA125 dan Kanker Ovarium

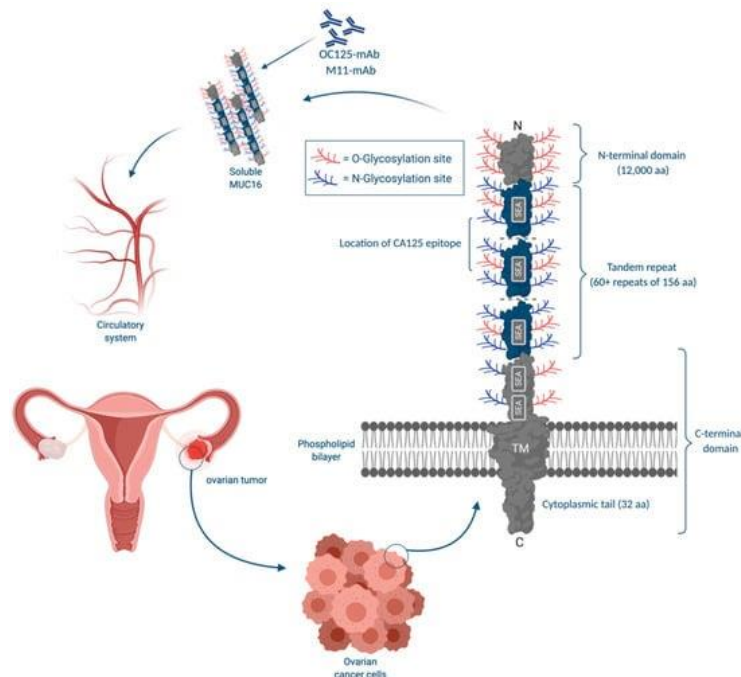
CA125 atau MUC16 adalah glikoprotein mucinous dengan berat molekul tinggi. Analisis asam amino menunjukkan bahwa CA125 memiliki kandungan serin, treonin, dan prolin yang tinggi terlihat pada molekul mirip musin. CA125 dikode oleh gen MUC16 yang terletak di lengan pendek kromosom 19, pada 19p13.3 (Lloyd, Yin & Kudryashov, 1997). MUC16 terdiri dari 3 domain utama, yaitu domain amino-terminal (N-terminal) ekstraseluler, domain SEA dan domain karboksil-terminal (carboxy-terminal domain (CTD)). Domain N-terminal berperan dalam interaksi matriks ekstraseluler. Domain SEA mempunyai peran penting dalam interaksi dengan glikoprotein yang lain dan merupakan karier epitope CA125 yang potensial. Sedangkan CTD berperan dalam mengikat MUC16 di permukaan sel. MUC16 menunjukkan dua jenis glikosilasi: terikat-O dan terikat-N (Giamougiannis et al., 2021).

CA125 pertama kali di deskripsikan pada tahun 1981 dengan mengembangkan antibodi monoclonal (OC125) terhadap CA125 (Bast et al., 1981). Pada studi tersebut, mencit BALB/c diimunisasi dengan galur sel OVCA-yang diisolasi dari cairan ascites fluid pada pasien kistadenokarsinoma papiler serosa

ovari. Sebuah radioimmunoassay dikembangkan pada tahun 1983 untuk mendeteksi serum CA125 menggunakan ambang batas 35 U/mL. Sekitar 80% pasien dengan kanker ovarium menunjukkan peningkatan kadar CA125 yang diukur menggunakan metode ini, sementara hanya 1% wanita sehat dan 6% pasien non kanker yang mengalami peningkatan kadar CA125 melebihi 35 U/m (Bast et al., 1983).

Secara fisiologis, musin berperan penting dalam menjaga hidrasi dan pelumasan permukaan epitel, seperti pada traktus respirasi, traktus digesti, dan traktus reproduksi. Musin berfungsi melindungi permukaan sel epitel dari enzim degeneratif, invasi patogen, dan stres fisik. Pada jaringan janin, CA125 terdapat dalam cairan amnion janin, epitel selomik, dan jaringan yang berasal dari epitel selomik dan epitel Mullerian. Pada jaringan dewasa, MUC16 atau CA125 ditemukan pada epitelium lacrimal, kornea, konjungtiva, pleura, perikardium, peritoneum, intestinal, pulmo, renal dan saluran reproduksi wanita seperti tuba Fallopi, endometrium dan endoserviks (Zhang et al., 2015).

CA125 terdapat di ovarium selama perkembangan embrionik tetapi menghilang seiring perkembangan dan kemudian muncul kembali pada tumor ovarium, termasuk STIC, lesi precursor dari kanker ovarium. Penyebab overekspresi mucin termasuk MUC16 belum jelas, diduga responsivitas gen terhadap faktor-faktor dalam lingkungan-mikro tumor menyebabkan overekspresi tersebut. Musin memiliki sifat adhesif dan anti-adhesif, yang penting dalam fungsi fisiologis maupun karsinogenesis. Pada sel normal, ekspresi mucin terbatas pada membran apikal epitel, memfasilitasi interaksi antar sel dan sel dengan substrat. Selama karsinogenesis, polaritas sel hilang sehingga musin diekspresikan di seluruh permukaan sel, memungkinkan adanya interaksi dengan reseptor *growth factors*. Selain itu, ekspresi mucin yang abnormal mengganggu junction seluler, membantu pelepasan sel kanker dari massa tumor. Komponen ekstraseluler glikoprotein pada CA125 terbelah dan dikeluarkan oleh sel kanker ovarium, sehingga dapat terdeteksi dalam cairan tubuh seperti serum dan cairan peritoneum (Gambar 2) (Charkhchi et al., 2020).

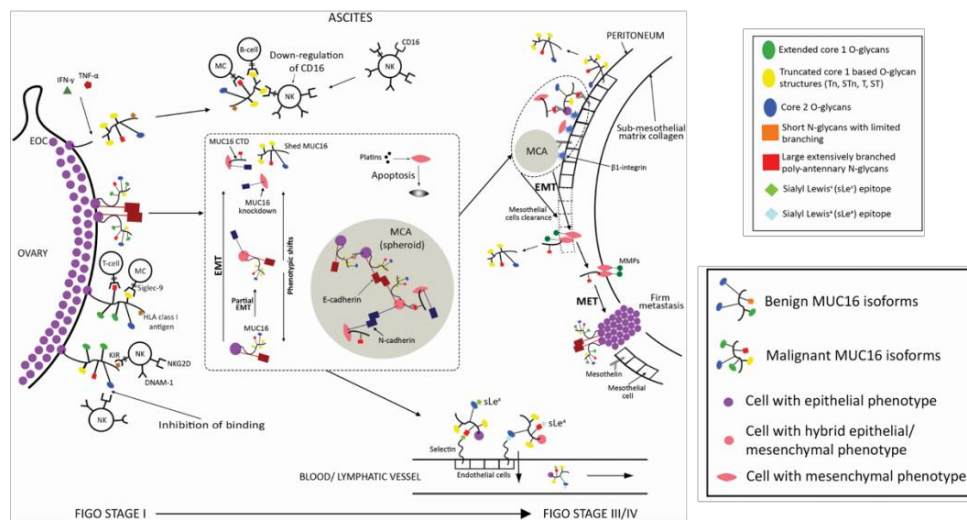


Gambar 2. Ilustrasi dari struktur MUC16 dan perannya dalam kanker ovarium.

MUC16 terpotong dari situs ekstraseluler (± 12 asam amino dari membran plasma), dengan produk molekul 17 kDa yang mengandung epitope CA125 repetitif pada domain Variable Number Tandem Repeats (VNTR).
 Diambil dari Charkhchi et al., 2020. Author copyright © Licensee MDPI, Basel, Switzerland

CA125 berperan aktif dalam tumorigenesis ovarium (Gambar 3). CA125 melindungi sel kanker ovarium dari sitotoksitas imun dengan mekanisme berikut: (1) *Human Leukocyte Antigen* (HLA) kelas I mengikat reseptor NK-Killer Immunoglobulin-like Receptors (KIR) yang menghasilkan efek inhibisi; (2) O-glikan inti 2 menghambat pengikatan NK; (3) O-glikan inti 1 dan N-glikan mengikat sel imun melalui reseptor inhibisi (siglec-9); (4) Sitokin (IFN- γ dan TNF- α) meningkatkan pemotongan (*cleavage*) MUC16. Pada tahap awal dari karsinogenesis, MUC16 berperan pada pertumbuhan tumor dan menstabilkan kontak antar sel, serta melindungi sel kanker dari sistem imun. Peningkatan *cleavage* MUC16 berpartisipasi dalam disrupsi adhesi sel dan pelepasan sel ke dalam cavum peritoneum. Sel kanker yang terlepas bersirkulasi dalam asites dan mengalami transisi epithelial ke mesenkimal (epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)). Terdapat overekspresi MUC16 CTD pada sel mesenkimal, sehingga

meningkatkan potensi migrasi sel dan resistensi terhadap kemoterapi. Disisi lain, terdapat pula knockdown MUC16 pada sel mesenkimal yang meningkatkan sensitifitas terhadap kemoterapi platinum. Sel mesenkimal tersebut mengekspresikan E- dan N-cadherin yang berperan dalam pembentukan agregat multiselular (*multicellular aggregate* (MCA), dengan dukungan MUC16. MCA dapat melakukan invasi melalui interaksi antara MUC16 dengan enzim proteolitik, seperti matrix metalloproteinase (MMP). MUC16 CTD juga dapat mengaktifasi jalur transduksi sinyal PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)/Akt (protein kinase B) dan MAPK (mitogen-activated protein kinase)/ERK (extracellular-signal regulated kinase) yang berperan untuk pertahanan hidup sel kanker. Lesi metastasis akan mengalami transisi mesenkimal ke epitelial (mesenchymal-to-epithelial transition (MET)) untuk berproliferasi dan menstabilkan kontak antar sel. Dalam metastasis, oligosakarida sialyl Lewis (sLe^x) yang terdapat pada O-glikan dan N-glikan MUC16 dapat mengikat selektin pada sel endothelium vaskular, sehingga memfasilitasi penyebaran hematogen dan limfatik (Giamougiannis et al., 2021).



Gambar 3. CA125 dalam evolusi kanker ovarium.

IFN-γ, interferon-gamma; MC, monosit; TNF-α, tumour necrosis factor-alpha.

DNAM-1, NKG2D dan CD16 adalah reseptor aktivasi NK. Garis ganda menunjukkan reseptor inhibisi.

Diambil dari Giamougiannis, et al., 2021 dengan modifikasi. Author copyright © 2021 Oxford University Press.

Tikus dengan knockout gen MUC16 menunjukkan pertumbuhan tumor yang terhenti baik secara in vitro maupun in vivo. Dalam percobaan in vitro, NIH:OVCAR3 (MUC16 knockdown) dan sel SKOV3 (MUC-16-expressing) digunakan untuk menilai proliferasi tumor. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa pertumbuhan sel MUC16 knockdown terhenti dan ukuran tumor yang berasal dari sel knockdown MUC16 secara signifikan lebih kecil ($p < 0,0001$) (Thériault et al., 2011). Pada studi tersebut, delesi MUC16 CTD berakibat pada terhambatnya proliferasi tumor, motilitas sel, dan invasi tumor. Studi lain menunjukkan migrasi sel kanker ovarium pada sel OVCAR-3 dan A2780 meningkat secara signifikan setelah penambahan CA125. Selain perannya dalam metastasis, MUC16 menghambat pengenalan dan penghancuran sel tumor yang dimediasi oleh Natural Killer (NK), sehingga meningkatkan survival sel (Gubbels et al., 2010).

CA125 telah memainkan peran signifikan dalam skrining, deteksi, dan pengelolaan kanker ovarium selama empat dekade terakhir. Nilai batas untuk CA125 ditetapkan pada 35 U/mL untuk wanita pascamenopause, sedangkan batas yang sama menghasilkan lebih banyak positif palsu pada wanita premenopause. Karena peningkatan CA125 dalam beberapa kondisi jinak seperti endometriosis, kehamilan dan penyakit radang panggul, American College of Obstetrics and Gynecology merekomendasikan nilai batas 200 U/mL untuk wanita premenopause dengan massa pelvis untuk dirujuk ke ahli onkologi ginekologi (Eskander, Berman & Keder, 2016). 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. Kurang lebih 75% pasien kanker ovarium memiliki nilai CA125 di atas 35 U/mL, sementara 60% pasien memiliki kadar CA125 di atas 100 U/mL. (Charkhchi et al., 2020). Peningkatan ambang batas CA125 secara signifikan meningkatkan spesifisitasnya dengan penurunan sensitivitas. Saat spesifisitas meningkat, jumlah positif palsu menurun. Secara bersamaan, pengurangan sensitivitas dapat menyebabkan peningkatan negatif palsu. Akibatnya, banyak wanita dengan kanker ovarium stadium awal akan melewati tes skrining.

Strategi skrining longitudinal menggunakan algoritme berbasis biomarker dianggap lebih unggul daripada skrining dengan pengukuran biomarker tunggal

dengan ambang tetap. *Risk of ovarian cancer algorithm* (ROCA) dikembangkan dengan menggunakan perubahan pada level CA125 sekuensial dan diterapkan pada studi *UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening* (UKCTOCS). Algoritma ini membagi wanita dengan risiko rendah, intermediate, dan risiko tinggi kanker ovarium. Sensitivitas skrining multimodal dengan pengukuran serial CA125 dan ultrasonografi transvaginal adalah 85,8%, sedangkan spesifisitas mencapai 99,8% (Menon et al., 2015).

Algoritma skrining longitudinal parametrik Bayes (Parametric empirical Bayes-PEB) adalah metode alternatif yang memodelkan level biomarker pada wanita asimtomatik dari waktu ke waktu. Informasi tersebut digunakan untuk mengembangkan ambang batas spesifik untuk setiap individu. Deviasi dari baseline individu CA125 dikaitkan dengan meningkatnya risiko kanker ovarium. Secara umum, PEB dapat mendeteksi kanker ovarium lebih awal daripada cutoff tetap. Sistem ini digunakan pada penelitian skrining Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer (PLCO). Studi tersebut menunjukkan tidak ada penurunan angka kematian pada kelompok skrining penelitian setelah rata-rata 15 tahun masa follow up (Buys et al., 2011).

Selain sebagai penanda diagnostik kanker ovarium, CA125 juga digunakan sebagai biomarker respon terapi. Sebelum CA125 digunakan sebagai penanda progresi kanker ovarium, pemeriksaan fisik dan pencitraan digunakan sebagai metode diagnostik utama. Akan tetapi, metode ini hanya efektif pada massa tumor yang besar. Perubahan nilai CA125 merupakan prediktor progresi dan regresi penyakit pada 90% kasus (Charkhchi et al., 2020). Peningkatan hingga lebih dari dua kali lipat CA125 sebesar 35 U/mL digunakan sebagai prediktor kekambuhan kanker ovari setelah kemoterapi lini pertama (Rustin et al., 2011). CA125 dapat mendeteksi rekurensi kanker ovarium dengan sensitivitas 62-94% dan spesifisitas 91-100% (Salani et al., 2011).

Menurut sebuah studi, peningkatan C125 dapat mendeteksi rekurensi kanker ovarium 2-5 bulan sebelum diagnosis klinis (Gadducci & Cosio, 2009). Akan tetapi, penggunaan CA125 sebagai marker rekurensi harus disesuaikan dengan gejala klinis. Melakukan terapi awal hanya berdasarkan pada kenaikan dua kali lipat dari konsentrasi CA125 tanpa gejala klinis tidak menghasilkan kenaikan

angka harapan hidup pasien (Rustin et al., 2010). Kenaikan CA125 dibawah nilai ambang juga berkorelasi dengan rekurensi klinis pada kanker ovarium. Pada pasien dengan dengan respon komplit terhadap kemoterapi, kenaikan CA125 sebanyak 5 U/mL atau 10 U/mL dari nilai nadirnya berkorelasi dengan rekurensi (Bast, 2010).

2.1.7. HE4 dan Kanker Ovarium

Human epididymis protein 4 (HE4) terletak pada kromosom 20q12-13 dan dikodekan oleh gen WFDC2 (Clauss, Lilja & Lundwall, 2002). Amplifikasi regio ini telah didokumentasikan pada ovarium. Domain Whey Acidic Protein (WAP), atau *WAP Signature motif*, mempertahankan motif yang sangat terkonservasi secara evolusioner, ditandai dengan delapan sistein yang membentuk empat ikatan disulfida di inti protein yang khas untuk semua anggota protein tersebut.

Pada jaringan normal, ekspresi HE4 ditemukan jaringan di saluran reproduksi, respiratori, prostat, kelenjar hipofisis, tiroid, dan ginjal (Galgano, Hampton & Frierson, 2006). HE4 diekspresikan dalam berbagai sub tipe kanker ovarium, terutama pada kanker serosa dan endometrioid. Akan tetapi, adenokarsinoma pulmo dan karsinoma payudara dan pankreas juga mengekspresikan HE4 dalam level moderat-tinggi (Galgano, Hampton & Frierson, 2006). Protein WFDC mempunyai berbagai fungsi biologis termasuk anti-protease, anti-virus, anti-bakteri, anti-inflamasi, dan berperan dalam migrasi sel (Kim et al., 2024). Fungsi biologis HE4 belum diketahui secara pasti, tetapi diduga terkait imunitas bawaan. HE4 berperan sebagai inhibitor protease, menghambat protease serin, aspartil, sistein dan menghambat degradasi tripsin (Chudecka-Glaz et al., 2023). Studi sebelumnya menunjukkan bahwa tripsin berperan dalam tumorigenesis dan perkembangan kanker, sehingga mendukung hipotesis bahwa HE4 memiliki peran tumorigenik dalam kanker ovarium (Kim et al., 2020). Secara ringkas, peran HE4 dalam karsinogenesis kanker ovarium dapat dilihat pada tabel berikut (Anastasi et al., 2023).

Tabel 3. Jalur yang terlibat dalam peran HE4 pada karsinogenesis kanker ovarium.

Jalur	Peran HE4
ERK/MAPK (Extracellular signal-regulated kinases/ mitogen-activated protein kinase): diperlukan untuk aktivasi gen untuk masuk ke dalam siklus sel	- Regulasi dari proliferasi dan invasi sel kanker - Aktivasi ERK dengan overekspresi HE4 - Proliferasi menurun ketika HE4 di silensing pada sel SKOV3 - Aktivasi jalur ERK/MAPK setelah interaksi HE4 dengan EGF/EGFR
PI3K/AKT (Phosphoinositide 3-kinase/Protein kinase B): berperan dalam proliferasi sel dan resistensi terhadap apoptosis	- Peningkatan AKT mendorong pertumbuhan pada sel OVCAR3 dengan overekspresi HE4 - AKT menurun dan dilanjutkan dengan penurunan proliferasi sel pada sel OVCAR3 ketika HE4 di-knockdown.
HDAC3 (Histone deacetylase 3): berperan dalam progresi fase S, DNA <i>damage control</i> , dan menjaga stabilitas genomik	- Ekspresi atau knockdown HDAC3 menyebabkan peningkatan atau penurunan ekspresi HE4 - Ikatan HE4 dan HDAC3 mengaktivasi jalur PI3K/AKT - Inhibisi interaksi HDAC3 dan HE4 mungkin memiliki potensi terapeutik
HIF1A (Hypoxia-inducible factor 1-alpha): mediator utama adaptasi seluler terhadap hipoksia, berperan dalam proses proliferasi, survival, dan angiogenesis	- Interaksi fisik promotor gen HE4 dan HIF1α meningkatkan sintesis protein HE4 - Penurunan level HE4 dalam sel SKOV3 yang diterapi dengan HIF1α siRNA atau dengan inhibitor HIF1α.
JAK/STAT (janus kinases/ signal transducer and activator of transcription proteins): perubahan ekspresi gen dari protein yang terlibat dalam proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis	- Knockdown HE4 menghambat aktivitas jalur JAK/STAT3 in vitro dan in vivo - Knockdown HE4 menekan proliferasi sel dan progresi ganas kanker ovarium

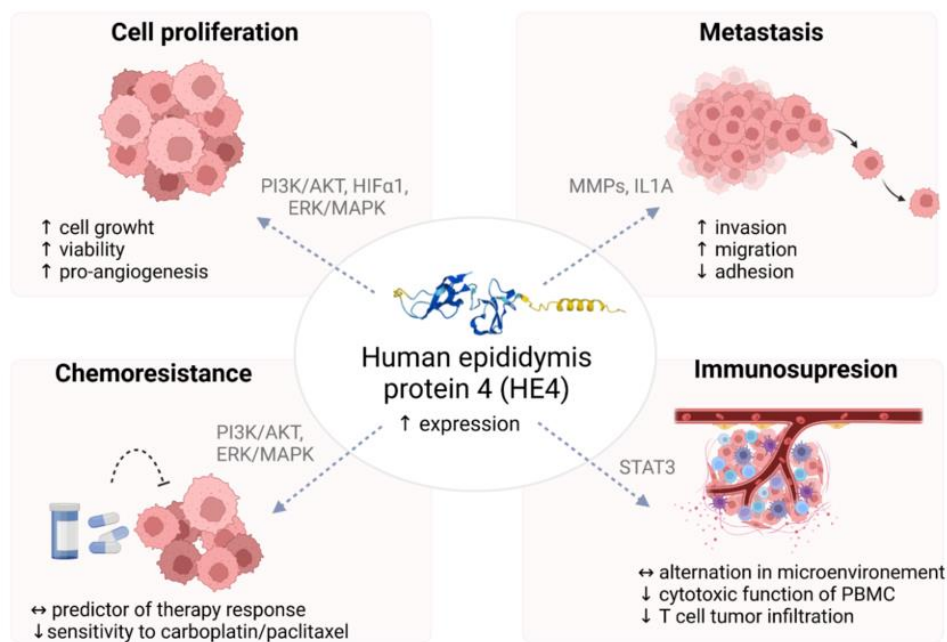
HE4 juga berperan dalam angiogenesis melalui promosi oleh vascular endothelial growth factor (VEGF), epidermal growth factor (EGF) dan insulin. Sintesis VEGF didukung oleh IL-1 α , yang konsentrasinya proporsional terhadap level HE4. Selain itu, aktivasi STAT3 yang dimediasi oleh HE4 mempromosikan transkripsi faktor pro-angiogenik seperti IL-8 dan HIF1 α , dimana IL-8 menyebabkan rekrutmen neutrofil yang persisten dalam jaringan tumor sehingga menstimulasi neoangiogenesis. Sebuah studi melaporkan bahwa inhibitor STAT3 mampu memblokir pembentukan kavitas endotel yang dimediasi oleh HE4 dengan mengurangi ekspresi IL-8 dan HIF1 α (Zhang et al., 2020).

Peran HE4 dalam metastasis ditunjukkan dengan penurunan ekspresi HE4 melalui knockdown HE4 dapat menghambat proliferasi sel dengan mengaktifkan caspase-3, memotong caspase-3, dan reversi EMT (Wang et al., 2019). Selain itu, ekspresi dari metalloproteinases 2 dan 9 dapat diinhibisi oleh dowregulasi HE4. Sama seperti CA125, antigen Lewis y diekspresikan secara berlebihan pada permukaan HE4, menandakan fenotip metastatik pada kanker ovarium (Zhuang et al., 2014). Studi terbaru menunjukkan HE4 memiliki peran regulatori dalam ekspresi α 5-Integrin, molekul adhesi penting dalam metastasis kanker ovarium. Knockdown HE4 berkorelasi dengan penurunan ekspresi α 5-Integrin, migrasi sel, dan adhesi sel ke fibronektin (Hanžek et al., 2023).

Seperti yang disebutkan sebelumnya, interaksi HE4 dengan IL-8 mempengaruhi pergerakan limfosit T sitotoksik (Cytotoxic T Lymphocyte (CTL)), menyebabkan disregulasi perjalanan sel tersebut ke dalam jaringan tumor (Gambar 4). Peran HE4 dalam respon imun yang lain ditunjukkan dengan overekspresi HE4 yang mendukung perekrutan makrofag M2. Pada saat yang sama, overekspresi HE4 mengurangi recall dari CTL dan NK yang teraktivasi (Dubey et al., 2022).

Selain CA125, HE4 adalah biomarker tumor yang paling menjanjikan untuk kanker ovarium. HE4 pertama kali dilaporkan sebagai biomarker tumor kanker ovarium pada tahun 2003 (Heliström et al., 2003). Pada tahun 2008, HE4 adalah biomarker pertama setelah CA125 yang disetujui oleh FDA sebagai biomarker diagnosis dan monitoring terapi (Montagnana et al., 2011). Sebuah studi menunjukkan pengukuran HE4 mempunyai spesifisitas yang lebih tinggi dibandingkan CA-125 (93% vs. 78%) (Ferrarow et al., 2013). Kombinasi HE4 dan

CA125 dalam algoritme ROMA telah direkomendasikan sebagai alat bantu penegakan diagnosis pada masa pelvis (Chudecka-Glaz, 2015). Dibanding dengan CA125, konsentrasi HE4 tidak meningkat pada kondisi ginekologi jinak seperti endometriosis, adenomiosis, fibroid uteri (Scaletta et al., 2017). Namun, konsentrasi HE4 dapat dipengaruhi oleh perubahan fungsi ginjal, penggunaan kontrasepsi dan merokok. Selain itu, kadar HE4 meningkat seiring bertambahnya usia. Dengan demikian, wanita pascamenopause cenderung memiliki kadar HE4 yang lebih tinggi. Kebalikannya berlaku untuk CA125, yang menunjukkan tingkat yang lebih tinggi pada wanita premenopause. Dengan demikian, HE4 lebih superior pada pasien premenopause, sementara CA125 bekerja lebih baik pada pasien pascamenopause (Van Gorp et al., 2011). Ekspresi HE4 pada kanker ovarium tergantung pada sub tipe histologis: HE4 diekspresikan terutama pada kanker ovarium serosa dan endometrial yang merupakan mayoritas dari kanker ovarium, dan jarang pada kanker epitelium mukinosa dan germinal.



Gambar 4. Struktur dan peran HE4 pada kanker ovarium.
Diambil dari Hanžek et al., 2023. Author copyright © 2023, Université de Nîmes.

Sebuah review melaporkan bahwa HE4 mempunyai potensi untuk memprediksi dari luaran klinis dan pembedahan pada pasien kanker ovarium (Scaletta et al., 2017). Kadar HE4 yang tinggi saat diagnosis memprediksi prognosis buruk pada kanker ovarium epithelial (Furrer et al., 2019). Studi lain menunjukkan level HE4 pra operasi yang tinggi berkorelasi dengan luaran operasi yang buruk (adanya massa residual tumor) dan resistensi platinum pada kemoterapi primer (Braicu et al., 2013). HE4 juga mempunyai nilai prediktif pada kekambuhan kanker ovarium selama 6 bulan pertama follow-up pasien (Steffensen et al., 2016). Selain itu, level serum HE4 dikombinasikan dengan pemeriksaan CT scan dapat meningkatkan monitoring penatalaksanaan pada pasien kanker ovarium (Manganaro et al., 2013). Sebuah meta analisis menunjukkan bahwa HE4 tinggi berkaitan dengan overall survival dan progression free survival yang buruk (Yuan et al., 2018). Tesis ini bertujuan untuk membandingkan CA125 dan HE4 sebagai biomarker prognosis untuk mendeteksi rekurensi pada kanker ovarium epithelial dengan metode systematic review.