

## Hubungan antara Ekspresi *Heat Shock Protein-70* (HSP70) dengan Skor *Risk of Ovarian Cancer Relapse* (ROVAR) pada Pasien Kanker Ovarium Epitelial yang Dilakukan Operasi dan Dilanjutkan dengan Kemoterapi

Lilik Gretta Damaianty<sup>1</sup>, Ardhanu Kusumanto<sup>2</sup>, Agung Dewanto<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup>Departemen Obstetri dan Ginekologi

Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat Dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada

RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

Korespondensi: [lilikdamaianty8387@gmail.com](mailto:lilikdamaianty8387@gmail.com)

Submisi: 11 Oktober 2021; Revisi: 19 Oktober 2021; Penerimaan: 21 Desember 2021

### ABSTRACT

**Background:** Ovarian cancer is one of the leading causes of death in gynecological malignancies which occupies the third place in the world. One of the largest challenge in epithelial ovarian cancer therapy is resistance to chemotherapy. Increased of Heat Shock Protein-70 (HSP70) expression associated with the progressivity of tumor cells growth through the resistance process against chemotherapy, whereas Risk Of Ovarian Cancer Relapse (ROVAR) score is a tool that used to predict the ovarian cancer recurrence risk in patient who underwent surgery followed by chemotherapy.

**Objective:** This study is aimed to evaluate the correlation between HSP70 expression and ROVAR score in patient with epithelial ovarian cancer who underwent first line therapy.

**Method:** This is a retrospective cohort study that involve 42 subjects with epithelial ovarian cancer who had been through surgery (optimal or suboptimal surgery) followed by chemotherapy. Immunohistochemical staining of pre chemotherapy paraffin blocks was performed using HSP70 antibody and recurrence risk was calculated using ROVAR scores after surgery followed by chemotherapy. The external variables evaluated were age, parity, Body Mass Index (BMI), menopause history, and surgical type. Data analysis used Chi Square test, spearman test, and logistic regression analysis.

**Result and Discussion:** Of the total 42 subjects who met the inclusion criteria, most found in advanced stage with the age mean is 54,3 years old. In the ROVAR score measurement, in high risk category is found about 32(76.19%), while in the medium risk and low risk category is 10 (23.81%). On the other hand, strong HSP70 expression was found in 36(85,71%), moderate HSP70 expression in 6(14,39%), and weak HSP70 expression was not found. Based on Spearman's correlative test, there was a positive, very strong, and significant correlation between the expression of HSP70 and risk allocation according to ROVAR score ( $r=0.717$ ,  $p=0.000$ ). As well as in multivariate analysis, HSP70 expression had a statistically and clinically significant relationship with ROVAR score ( $p=0.017$ ; RR 2.710; 95% CI 0.366-5.054) which strong HSP70 expression was 2.71 times more likely to have a high risk of recurrence according to ROVAR score.

**Conclusion:** There is a positive, very strong, and significantly meaning between HSP70 expression and ROVAR score. Increased in HSP70 expression may lead to increased recurrence risk according to ROVAR score. Both could be used to predict recurrence in epithelial ovarian cancer post first line therapy.

**Keywords:** Epithelial ovarian cancer; HSP70; ROVAR score; recurrence

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Kanker ovarium merupakan salah satu penyebab utama kematian pada keganasan organ ginekologi yang menempati tempat ketiga di dunia. Salah satu tantangan terbesar dalam manajemen kanker ovarium adalah resistensi terhadap kemoterapi. Peningkatan *Heat Shock Protein-70* (HSP70) dikaitkan dengan progresifitas pembentukan sel tumor melalui proses resistensi terhadap kemoterapi, sedangkan skor *Risk Of Ovarian Cancer Relapse* (ROVAR) merupakan pengukur yang dapat digunakan dalam memprediksi risiko kekambuhan suatu kanker ovarium pada pasien yang telah dilakukan operasi dan kemoterapi.

**Tujuan:** Menilai hubungan antara ekspresi protein HSP70 dengan Skor ROVAR pada pasien kanker ovarium epitelial yang dilakukan operasi dan dilanjutkan dengan kemoterapi.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan metode kohort retrospektif yang melibatkan 42 pasien kanker ovarium epitelial yang dilakukan operasi (optimal atau suboptimal) dan dilanjutkan kemoterapi. Dilakukan pengecatan imunohistokimia blok parafin prekemoterapi dengan menggunakan antibodi HSP70 dan perhitungan risiko rekurensi dengan menggunakan skor ROVAR post operasi dan kemoterapi. Variabel luar yang dievaluasi adalah usia, paritas, Indeks Massa Tubuh (IMT), riwayat menopause, dan jenis operasi. Analisis data menggunakan uji *Chi Square*, uji korelasi spearman, dan analisis regresi logistik.

**Hasil dan Pembahasan:** Dari 42 subyek penelitian diperoleh rerata usia pasien 54,3 tahun, terbanyak ditemukan pada stadium lanjut. Pada pengukuran skor ROVAR, risiko tinggi sebanyak 32(76,19%), risiko sedang dan rendah sebanyak 10(23,81%). Ekspresi HSP70 kuat ditemukan sebanyak 36(85,71%), ekspresi HSP70 sedang sebanyak 6(14,39%), dan ekspresi HSP70 lemah tidak ditemukan. Berdasarkan uji korelatif Spearman, terdapat korelasi positif, sangat kuat, dan bermakna pada ekspresi HSP70 dan alokasi risiko menurut skor ROVAR ( $r=0,717$ ,  $p=0,000$ ). Pada analisis multivariat, ekspresi HSP70 memiliki hubungan bermakna secara statistika dan klinis dengan skor ROVAR ( $p=0,017$ ; RR 2,710; CI 95% 0,366-5,054), yaitu ekspresi HSP70 yang kuat lebih mungkin 2,71 kali memiliki risiko tinggi kekambuhan menurut skor ROVAR.

**Kesimpulan:** Terdapat korelasi positif, sangat kuat, dan bermakna pada ekspresi HSP70 dan alokasi risiko menurut skor ROVAR. Dalam penelitian ini ekspresi HSP70 dan skor ROVAR dapat digunakan untuk memprediksi risiko rekurensi pada pasien kanker ovarium yang dilakukan operasi dan dilanjutkan dengan kemoterapi.

**Kata kunci:** Kanker ovarium epitelial; HSP70; ROVAR score; rekurensi

## PENDAHULUAN

Kanker ovarium merupakan salah satu kanker ginekologi terbanyak yang menempati peringkat ketiga (23%) setelah kanker uterus dan kanker serviks, serta menempati peringkat kedua sebagai penyebab kematian pada wanita. Kanker ini memiliki prognosis yang buruk dan angka mortalitas yang sangat tinggi. Hal ini dikaitkan dengan kejadian kemoresisten yang tinggi sehingga risiko rekurensi meningkat dan angka harapan hidup yang menurun, disamping terdapat beberapa faktor prognostik yang diketahui juga mempengaruhi luaran post terapi seperti usia, stadium saat terdiagnosis, kadar CA 125, derajat diferensiasi tumor, jenis histopatologi, residu tumor, komorbid penyerta, dan lain-lain.<sup>1,2</sup>

Diketahui bahwa angka kekambuhan kanker ovarium dalam 2 tahun adalah 50%. Risiko rekurensi meningkat seiring dengan tingkat stadium saat terdiagnosis, yaitu sebesar 70% pada stadium lanjut dibandingkan dengan stadium dini yaitu sekitar 20%-25%.<sup>3,4</sup> Oleh karena angka kekambuhan yang tinggi ini, diperlukan suatu standar penilaian untuk memprediksi prognosis pasien dalam merespon terapi yang diberikan. Penegakan diagnosis berdasarkan FIGO secara klinis bermakna dalam memprediksi angka harapan hidup 5 tahun, namun belum akurat dalam memprediksi risiko kekambuhan pasien. Di pihak lain, peningkatan serum CA-125 yang persisten dan adanya residu penyakit setelah kemoterapi, sering digunakan sebagai deteksi dini kekambuhan penyakit. Skor ROVAR merupakan suatu elemen penilaian yang melibatkan stadium FIGO, derajat diferensiasi, CA-125 preoperatif, dan residu post terapi dengan menggunakan CT scan. Pada skor ROVAR diperoleh sensitivitas 94% dan spesifisitas 61% dalam memprediksi risiko kekambuhan, serta memiliki *positive predictive value* 84% dan *negative*

*predictive value* 83%.<sup>3,4</sup> Skor ini dapat digunakan untuk menilai kekambuhan kanker ovarium. Kekambuhan kanker ovarium dapat terjadi pada pasien dengan gejala maupun tanpa gejala berdasarkan bukti klinis, hasil penanda tumor dan/atau hasil pemeriksaan pencitraan. Skor ROVAR menempatkan pasien sesuai tingkatannya berdasarkan risiko kekambuhan setelah terapi lini pertama. Dengan sistem ini secara luas dapat digunakan untuk memfasilitasi perawatan dan dukungan post terapi pada pasien dengan kanker ovarium epitelial, dengan pendekatan secara personal.<sup>5</sup>

Biomarker memiliki peran yang penting, yaitu memberi informasi tentang respon kemoterapi yang telah diberikan dan sebagai target terapi. Biomarker yang telah dikenal sebagai penanda tumor yang berguna dalam prediksi maupun evaluasi respon pada kanker ovarium epitelial adalah CA-125, dimana pemeriksaan regular CA-125 setelah kemoterapi lengkap dapat mendeteksi rekurensi beberapa bulan sebelum pasien mengeluhkan tanda dan gejala penyakit. Namun sensitivitas dan spesifisitas CA-125 ini diketahui masih kurang dalam mendeteksi rekurensi, yakni 67,39% dan 86,79%, secara berturut-turut. HSP70 merupakan biomarker yang akhir-akhir ini diusung memiliki potensi sebagai prediktor kekambuhan pada kasus ovarium epitelial. HSP70 merupakan bagian dari *Heat Shock Protein* (HSPs) yaitu molekul pendamping (chaperone) yang memiliki peran proteksi sel yang terbentuk dalam kondisi stres atau trauma intrinsik maupun ekstrinsik. Hampir semua HSP memiliki elemen antiapoptosis karena interaksinya dengan komponen-komponen pada jalur apoptosis atau aktivasi mediator antiapoptosis. Diantara seluruh tipe HSP, HSP70 memiliki sifat perlindungan terhadap sel (anti apoptosis) yang paling kuat. Ekspresi HSP70 yang diinduksi oleh stres

melindungi sel dari cedera letal dan oleh sebab itu, HSP70 dapat berfungsi sebagai barometer sehingga stimulus terhadap proses apoptosis menjadi respon protektif bagi sel. HSP70 diekspresikan baik didalam plasma maupun inti sel, berfungsi mengatur apoptosis dengan menghambat sinyal yang diinduksi oleh stress, mencegah pelepasan sitokrom C, dan menekan aktivasi kaspase. Secara umum, pada suatu keganasan, HSP70 menekan apoptosis dengan melakukan penghambatan, baik melalui jalur apoptosis intrinsik maupun ekstrinsik.<sup>6</sup> Oleh karena elemen antiapoptosis ini, HSP ini mulai diteliti sebagai penanda pada kanker ovarium.<sup>7,8</sup> Beberapa studi sebelumnya telah membahas peran inhibisi pada ekspresi HSP70 sebagai bagian dari target terapi kanker ovarium epitelial. Salah satu hasil yang diperoleh adalah dengan melakukan penurunan ekspresi HSP70, yaitu dengan cara meredam aktivitas gen yang mengakibatkan terjadinya onset apoptosis, penuaan sel, penurunan pertumbuhan sel dan kemampuan pembentukan kelompok dari sel-sel epitel kanker ovarium, maka respon sel tumor terhadap cisplatin meningkat.<sup>9</sup>

Meskipun belum ada data yang menghubungkan peran kedua parameter ini pada studi-studi sebelumnya dalam memprediksi rekurensi, namun kebutuhan untuk menemukan standar penilaian yang ideal dalam memprediksi rekurensi pada pasien kanker ovarium epitelial yang telah menjalani terapi lini pertama menjadi dasar penelitian ini. Hal yang diduga menjembatani kedua parameter ini merupakan derajat diferensiasi tumor. Alasan pemilihan sampel kanker ovarium epitelial adalah karena 90% jenis kanker ovarium adalah tipe epitelial, dengan subtype terbanyak ada karsinoma serosa.<sup>2</sup>

## METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan rancangan kohort retrospektif. Model pendekatan yang digunakan adalah pendekatan waktu secara longitudinal atau *time period approach*. Pengambilan sampel penelitian dilakukan secara *Consecutive sampling*. Subyek penelitian adalah pasien kanker ovarium epitelial yang telah menjalani operasi dan dilanjutkan dengan kemoterapi dengan kriteria inklusi pada

penelitian ini adalah: 1). Pasien selesai menjalani 6 siklus kemoterapi adjuvan dengan interval 3 minggu menggunakan regimen kombinasi *platinum based*, 2). Pasien dapat dilakukan pengambilan data lengkap (rekam medis dan blok parafin patologi anatomi), sedangkan untuk kriteria eksklusi: 1). Pasien menderita kanker lain (ginekologi maupun non ginekologi), 2). Memiliki riwayat kemoterapi dengan regimen lain, 3). Memiliki penyakit komorbid lain. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari 2020 sampai Januari 2021, dengan melihat rekam medis pasien yang dirawat selama periode Januari 2014 sampai dengan Desember 2019. Penelitian ini menilai ekspresi HSP70 secara imunohistokimia setelah dilakukan operasi kemudian dilanjutkan dengan kemoterapi adjuvan pada kanker ovarium epitelial dan kemudian dihubungkan dengan alokasi risiko kekambuhan berdasarkan skor ROVAR.

Variabel bebas adalah ekspresi HSP70 pada pemeriksaan imunohistokimia. Variabel terikat adalah alokasi risiko kekambuhan menurut skor ROVAR. Variabel luar adalah usia, paritas, indeks massa tubuh, riwayat menopause, dan jenis operasi. Ekspresi HSP70 dinilai menggunakan *semiquantitative immunohistochemical scoring system*, dimana skor secara keseluruhan merupakan hasil perkalian antara nilai intensitas dan nilai konversi dari presentase sel terwarna, kemudian dikategorikan menjadi ekspresi kuat, sedang, dan lemah. Intensitas adalah intensitas sel acak yang terpulas positif dengan nilai (+) positif lemah, (++) positif sedang, dan (+++) positif kuat, sedangkan untuk presentase sel yang positif yaitu: (-) jika negatif, (+) jika <10% sel, (++) jika 10-50% sel dan (+++) jika > 50% sel.<sup>10</sup> Perhitungan proporsi dilakukan pada perbesaran kuat (*high power field*) pada lensa objektif 40, sejumlah 10 lapang pandang acak. Skor ROVAR dihitung berdasarkan nilai akumulasi dari beberapa komponen yang digunakan, seperti CA 125 preoperatif, derajat diferensiasi tumor, stadium FIGO saat terdiagnosis, dan residu tumor post kemoterapi dengan CT-scan yang kemudian dibagi menjadi risiko tinggi, sedang dan rendah. Analisis yang dilakukan dalam penelitian ini adalah analisis deskriptif (univariat), analisis bivariat, analisis korelatif, dan analisis multivariat menggunakan analisis regresi logistik dengan tingkat kemaknaan  $p < 0,05$  dan *Confidence Interval* (CI) 95%.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi adalah 42 subyek. Adapun karakteristik subyek terangkum dalam tabel 1.

**Tabel 1 Karakteristik Subyek Penelitian**

Karakteristik	n	%
<b>Usia</b>		
≥ 50 tahun	27	64,29
< 50 tahun	15	35,71
<b>IMTa</b>		
Obesitas	18	42,86
Non obesitas	24	57,14
<b>Paritas</b>		
Nulipara	13	30,95
Multipara	29	69,05
<b>Riwayat menopause</b>		
Surgical menopause	16	38,10
Natural menopause	26	61,90
<b>Jenis Operasi</b>		
Suboptimal	20	47,62
Optimal	22	52,38
<b>Stadium</b>		
III & IV	29	69,05
I & II	13	30,95
<b>Histopatologib</b>		
Tipe 2	3	7,14
Tipe 1	39	92,86
<b>Derajat Diferensiasic</b>		
High grade	34	80,95
Low grade	8	19,05
<b>CA 125 preoperatif</b>		
>200	22	52,38
≤200	20	47,62
<b>HSP70</b>		
Kuat	36	85,71
Sedang	6	14,39
<b>ROVAR</b>		
Tinggi	32	76,19
Rendah-Sedang	10	23,81
<b>Rekurensi</b>		
Ya	36	85,71
Tidak	6	14,29

Keterangan:

- <sup>a</sup> Obesitas. IMT  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>  
Non obesitas. IMT  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>
- <sup>b</sup> Tipe 1. endometrioid, clear cell, seromusinosum, tumor Brenner, musinosum, dan low grade serous carcinoma.  
Tipe 2. High grade serous carcinoma, undifferentiated carcinoma, dan karsinosarkoma.
- <sup>c</sup> Derajat diferensiasi tumor. Derajat diferensiasi tumor dari sel primitif menjadi sel normal.  
High grade. Diferensiasi buruk  
Low grade. Diferensiasi baik atau sedang.

Dari hasil rekapitulasi ditemukan 36(85,71%) subyek yang mengalami rekurensi, terbanyak pada usia  $\geq 50$  tahun (64,29%). Usia rata-rata pasien adalah 54,3 tahun, dimana usia minimum adalah 24 tahun sedangkan usia maksimal adalah 76 tahun. Indeks Massa Tubuh (IMT) rata-rata pasien adalah 23,89 kg/m<sup>2</sup>, dengan IMT tertinggi adalah 34,1 kg/m<sup>2</sup> dan terendah adalah 17,7 kg/m<sup>2</sup>. Paritas pasien terbanyak pada multipara sebanyak 29 (69,05%) dan nulipara sebanyak 13 (30,95%). Stadium penyakit menurut klasifikasi FIGO terbanyak pada stadium III/IV yaitu 29 (69,05%). Pada tipe histopatologi terbanyak ditemukan pada tipe 1 yaitu 39 (92,86%), derajat diferensiasi terbanyak pada *high grade* sebanyak 34 (80,95%), angka CA 125 preoperatif  $> 200$  U/mL sebanyak 22 (52,38%), dan terbanyak pada *natural menopause* sebanyak 26 (61,9%). Hasil ekspresi HSP70 yang kuat adalah 36 (85,71%), ekspresi HSP70 yang sedang adalah 6 (14,39%), dan ekspresi HSP70 yang lemah tidak ditemukan. Sedangkan skor ROVAR diperoleh terbanyak pada risiko tinggi sebanyak 32 (76,19%), diikuti risiko rendah dan sedang sebanyak 10 (23,81%).

Pada tabel 2, dari hasil analisis dengan uji *Chi Square*, didapatkan bahwa tidak ditemukan hubungan yang bermakna secara statistika dengan skor ROVAR ( $p=0,116$ ; RR 2,500; CI95% 0,799-7,825), namun secara klinis ditunjukkan bahwa ekspresi HSP70 yang kuat 2,5 kali lebih mungkin memiliki risiko tinggi terjadi kekambuhan menurut skor ROVAR.

**Tabel 2 Hubungan antara Ekspresi HSP70 dengan Alokasi Risiko menurut Skor ROVAR**

	Skor Rovar				Total	RR	CI 95%	p
	Tinggi	%	Rendah-Sedang	%				
<b>HSP70</b>								
Kuat	30	83,33	6	16,67	36	2,500	0,799-7,825	0,116
Sedang	2	33,33	4	66,67	6	1		

Penelitian ini juga mengamati variabel luar yang berhubungan dengan ekspresi HSP70. Variabel terikat dan masing-masing variabel luar dilakukan analisis menggunakan uji *Chi Square*, bila tidak memenuhi syarat maka dilakukan uji Fisher. Pada Tabel 3, ditunjukkan bahwa tidak ditemukan adanya hubungan yang bermakna secara statistika antara ekspresi HSP70 dan variabel luar, yakni usia, paritas,

indeks massa tubuh, riwayat menopause, dan jenis operasi ( $p > 0,05$ ).

Namun, secara klinis pasien pada kategori usia  $\geq 50$  tahun, nulipara, obesitas, riwayat surgical menopause, dan menjalani operasi suboptimal lebih mungkin mengekspresikan HSP70 yang kuat masing-masing sebesar 0,87 kali, 0,98 kali, 1,06 kali, 1,03 kali, dan 1,1 kali, secara berturut-turut.

**Tabel 3 Hubungan antara Variabel Luar dengan Ekspresi HSP70**

	Ekspresi HSP70				Total	RR	CI 95%	p
	Kuat	%	Sedang	%				
<b>Usia</b>								
$\geq 50$ tahun	22	81,48	5	18,52	27	0,873	0,697-1,093	0,395
$< 50$ tahun	14	93,33	1	6,67	15	1		
<b>IMT</b>								
Obesitas	16	88,89	2	11,11	18	1,067	0,837-1,359	0,685
Non obesitas	20	83,33	4	16,67	24	1		
<b>Paritas</b>								
Nulipara	11	84,62	2	15,38	13	0,982	0,747-1,291	1,000
Multipara	25	86,21	4	13,79	29	1		
<b>Riwayat Menopause</b>								
Surgical menopause	14	87,50	2	12,50	16	1,034	0,808-1,324	1,000
Natural menopause	22	84,62	4	15,38	26	1		
<b>Jenis Operasi</b>								
Suboptimal	18	90,00	2	10,00	20	1,100	0,861-1,406	0,665
Optimal	18	81,82	4	18,18	22	1		

Hubungan antara variabel luar dengan skor ROVAR ditunjukkan pada tabel 4. Tidak ditemukan adanya hubungan yang bermakna secara statistika antara alokasi risiko menurut skor ROVAR dengan variabel luar, yakni usia, paritas, indeks massa tubuh, riwayat menopause, dan jenis operasi ( $p > 0,05$ ).

Namun secara klinis, pasien dengan kategori usia  $\geq 50$  tahun, obesitas, nulipara, surgical menopause dan yang menjalani operasi suboptimal lebih mungkin mengalami risiko tinggi kekambuhan menurut skor ROVAR sebesar 0,926 kali, 0,91 kali, 0,87 kali, 0,85 kali, dan 0,85 kali, secara berturut-turut.

**Tabel 4 Hubungan antara Variabel Luar dengan Alokasi Risiko menurut Skor ROVAR**

	Ekspresi HSP70				Total	RR	CI 95%	p
	Tinggi	%	Rendah - Sedang	%				
<b>Usia</b>								
≥ 50 tahun	20	74,07	7	25,93	27	0,926	0,661-1,297	1,000
< 50 tahun	12	80,00	3	20,00	15	1		
<b>IMT</b>								
Obesitas	13	72,22	5	27,78	18	0,912	0,641-1,298	0,720
Non obesitas	19	79,17	5	20,83	24	1		
<b>Paritas</b>								
Nulipara	9	69,23	4	30,77	13	0,873	0,581-1,312	0,697
Multipara	23	79,31	6	20,69	29	1		
<b>Riwayat Menopause</b>								
Surgical menopause	11	68,75	5	31,25	16	0,851	0,582-1,245	0,465
Natural menopause	21	80,77	5	19,23	26	1		
<b>Jenis Operasi</b>								
Suboptimal	14	70,00	6	30,00	20	0,856	0,604-1,212	0,477
Optimal	18	81,82	4	18,18	22	1		

Hubungan antara ekspresi HSP70 dan skor ROVAR dengan rekurensi dapat dilihat pada tabel 5. Meskipun secara statistik ekspresi HSP70 tidak memberikan

makna yang signifikan dengan rekurensi, namun secara klinis subyek dengan ekspresi HSP70 yang kuat 5,833 kali lebih mungkin mengalami rekurensi.

**Tabel 5 Hubungan antara Ekspresi HSP70 dan Alokasi Risiko menurut Skor ROVAR dengan Rekurensi**

	Rekurensi				Total	RR	CI 95%	p
	Rekuren	%	Non rekuren	%				
<b>Ekspresi HSP70</b>								
Kuat	35	97,22	1	2,78	36	5,833	0,974-34,940	0,054
Sedang	1	16,67	5	83,33	6	1		
<b>Skor Rovar</b>								
Tinggi	31	96,88	1	3,13	32	1,938	1,039-3,612	0,002*
Sedang	5	50,00	5	50,00	10	1		

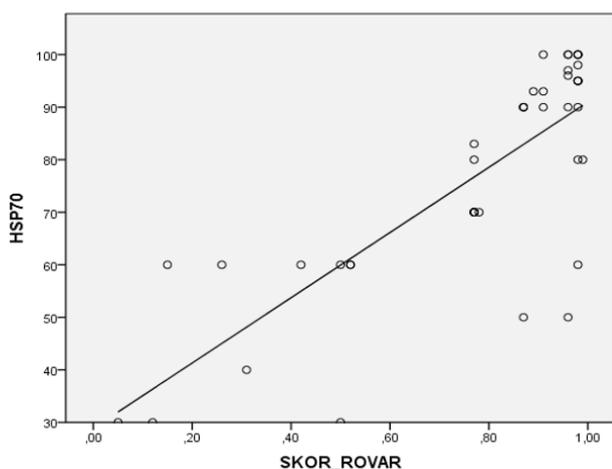
Sedangkan hubungan antara alokasi risiko kekambuhan menurut skor ROVAR dengan rekurensi memiliki makna yang signifikan baik secara klinis maupun statistika ( $p=0,002$ ; RR1,938; CI 95% 1,039-3,612), dimana pasien risiko tinggi menurut perhitungan skor ROVAR lebih mungkin 1,93 kali mengalami rekurensi.

Hubungan korelasi antara ekspresi HSP70 dan skor ROVAR dianalisis dengan menggunakan uji korelatif spearman. Ditunjukkan pada tabel 6 bahwa terdapat hubungan yang positif, sangat kuat, dan bermakna secara statistika ( $r=0,717$ ;  $p=0,000$ ), seperti yang ditunjukkan pada tabel 6.

**Tabel 6 Analisis Korelasi Ekspresi HSP70 dengan Alokasi Risiko menurut Skor ROVAR**

Variabel	Korelasi	R	P Value
Korelasi Imunoepresi HSP70 dengan Alokasi Risiko menurut skor ROVAR	<i>Spearman</i>	0.717	0.000*

Pada gambar 1 dapat dilihat dari pola sebaran titik yang ditunjukkan pada grafik, menerangkan bahwa semakin tinggi skor ROVAR yang diperoleh maka semakin kuat pula HSP70 yang diekspresikan.



**Gambar 1. Grafik Korelasi ekspresi HSP70 dan Skor ROVAR dengan analisis Spearman**

Secara simultan dengan analisis multivariat, ekspresi HSP70 memiliki hubungan bermakna secara statistika dan klinis dengan alokasi risiko menurut skor ROVAR ( $p=0,017$ ; RR 2,710; CI 95% 0,366-5,054), dimana pada ekspresi HSP70 kuat lebih mungkin 2,71 kali memiliki risiko tinggi kekambuhan menurut skor ROVAR. Usia, paritas, indeks massa tubuh, riwayat menopause, dan jenis operasi secara statistika tidak memiliki makna yang signifikan dengan skor ROVAR (nilai  $p>0,05$ ). Pada penelitian dengan desain kohort, probabilitas untuk peningkatan skor ROVAR pada setiap subyek dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut:<sup>11</sup>

$$p = \frac{1}{1 + \exp[-(y)]}$$

Sehingga secara klinis subyek dengan ekspresi HSP70 yang kuat, usia  $\geq 50$  tahun, obesitas, nulipara, surgical menopause, dan operasi suboptimal berisiko mengalami peningkatan risiko kekambuhan

menurut skor Rovar sebesar 1,438 kali dibandingkan dengan subyek dengan ekspresi HSP70 yang sedang, usia < 50 tahun, non-obesitas, multipara, natural menopause, dan operasi optimal.

**Tabel 7 Analisis Multivariat Pengaruh antar Variabel terhadap Alokasi Risiko menurut Skor ROVAR**

	OR	RR	CI 95 %	p
<b>Ekspresi HSP70</b>				
Kuat	17,147	2,710	0,366-5,054	0,017*
Sedang	1	1		
<b>Usia</b>				
$\geq 50$ tahun	0,566	0,867	0,224-2,958	0,594
< 50 tahun	1	1		
<b>IMT</b>				
Obesitas	0,501	0,828	0,089-2,546	0,431
Non obesitas	1	1		
<b>Paritas</b>				
Nulipara	0,427	0,781	0,055-2,624	0,363
Multipara	1	1		
<b>Riwayat Menopause</b>				
Surgical menopause	2,917	1,152	0,710-3,014	0,320
Natural menopause	1	1		
<b>Jenis Operasi</b>				
Suboptimal	0,362	0,749	0,113-2,611	0,284
Optimal	1	1		

**PEMBAHASAN**

Dari sebuah tinjauan pustaka sistematik yang melibatkan 125 studi oleh Momenimovahed et al (2019), ditemukan bahwa kanker ovarium terbanyak ditemukan pada usia 50-79 tahun, dengan rerata usia 63 tahun. Insiden kanker ovarium epitelial bervariasi pada kelompok usia dan ras yang berbeda, namun paling sering ditemukan pada wanita post

menopause.<sup>12</sup> Hal ini dapat disebabkan oleh karena gejala yang asimtomatik, adanya penundaan onset gejala, atau kurang optimalnya fasilitas skrining sehingga penegakan diagnosis sering dilakukan pada usia tua dan umumnya pada stadium lebih lanjut. Pada penelitian ini pasien dikelompokkan menjadi stadium I/II dan III/IV, berdasarkan progresifitas penyakitnya sesuai dengan kriteria FIGO 2018, dengan jumlah pasien terbanyak adalah pada stadium III/IV yaitu sebesar 29 (69,1%). Sama halnya dengan data tersebut, Wright et al (2015) menjelaskan hal yang sama bahwa kanker ovarium terbanyak ditemukan pada wanita usia  $\geq 50$  tahun yaitu 89,5%, dengan frekuensi terbanyak pada stadium III-IV yaitu 69,4% dan terutama ditemukan pada wanita usia 60-69 tahun. Data ini konsisten dengan statistik terakhir mengenai kanker ovarium epitelial, dimana mayoritas kasus kanker ovarium terdiagnosis pada stadium lanjut: metastasis jauh (58%), penyebaran hingga kelenjar getah bening regional (21%), terlokalisir pada ovarium (16%), dan *unstaged* (5%).<sup>13</sup> Prognosis pada kanker ovarium epitelial memiliki hubungan dengan usia, namun bukan sebagai faktor independen. Dalam sebuah penelitian yang dilaporkan oleh Syam (2019), dilaporkan bahwa pasien dengan kanker ovarium yang kambuh setelah menjalani operasi dilanjutkan kemoterapi terbanyak pada usia diatas 40 tahun yaitu sebanyak 14(66,7%), namun tidak ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara usia dengan kekambuhan kanker ovarium epitelial (nilai p 0,602). Pada studi lainnya, Kang et al (2014) melaporkan bahwa ditemukan ekspresi HSP70 yang tinggi pada 22 (75,9%) pasien dengan kasus kanker ovarium epitelial yang termasuk dalam kelompok usia  $\geq 50$  tahun, tetapi tidak ditemukan adanya hubungan signifikan antara ekspresi HSP70 dengan usia (nilai p 0,21). Kendatipun demikian, ekspresi HSP70 yang tinggi secara signifikan berhubungan dengan *disease free survival* (HR 1,48, 95% CI 1,27-2,33, nilai p 0,014) dan *overall survival* (HR 1,62, 95% CI, 1,31-2,31, nilai p 0,023) yang lebih pendek.<sup>14,15</sup> Selain usia, paritas dan Indeks Massa Tubuh (IMT) diketahui memiliki peran sebagai faktor risiko terjadinya kanker ovarium, akan tetapi hubungannya dengan kejadian rekurensi penyakit ini masih kontroversi. Dalam sebuah studi yang dilaporkan oleh Gimei P (2019), diperoleh dari 46

(50,5%) pasien yang mengalami rekurensi, tidak ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara paritas dan rekurensi (nilai p 0,245). Data yang sama juga dilaporkan oleh Syam (2019) yaitu terjadi rekurensi dalam 6 bulan pertama pada nulipara, primipara, multipara dan grandemultipara masing-masing sebesar 46,1%, 0, 50%, dan 66,7% dengan nilai p 0,327, sehingga disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara paritas dan rekurensi.<sup>13,16</sup> Di sisi lain, dalam sebuah penelitian yang dilaporkan oleh Kim (2017) bahwa pada pasien multiparitas secara bermakna memiliki penurunan risiko kematian sampai 29% jika dibandingkan dengan nuliparitas (HR 0,71; 95% CI 0,54–0,93; p 0,01).<sup>13,16,17</sup> Pada beberapa studi yang pernah dilaporkan, tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara rekurensi dan indeks massa tubuh. Hew et al (2014) melaporkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada kelompok pasien obesitas maupun non-obesitas dalam waktu terjadinya rekurensi pada pasien kanker ovarium epitelial. Rekurensi ditemukan pada 125 (47,9%) pasien non-obesitas dan 49(37,7%) pasien obesitas (nilai p 0,06). *Progression-free survival* ditemukan sama antara kedua kelompok (nilai p 0,118). Hal yang sama dilaporkan oleh Syam et al (2019), dimana terjadi rekurensi dalam 6 bulan pertama pada kelompok dengan IMT *underweight*, normal, *overweight*, dan obesitas masing-masing sebesar 0, 63,7%, 33,3%, dan 66,7%; dengan nilai p 0,229.<sup>13,18</sup> Ekspresi HSP70 diketahui berhubungan dengan perkembangan dan progresifitas kanker, rekurensi, dan prognosis yang buruk. Sedangkan derajat tumor diketahui memiliki pengaruh terhadap perilaku tumor dan kelangsungan hidup. Dalam penelitian ini ditemukan sensitivitas dan spesifisitas ekspresi HSP70 pada kejadian rekurensi adalah 97% dan 83%, secara berturut-turut. Dalam sebuah studi yang dilaporkan oleh Liu et al (2017), ekspresi HSP70 secara bermakna ditunjukkan lebih tinggi pada pasien kanker ovarium yaitu 21,7% (26 dari 120 pasien), dibandingkan dengan grup kontrol yaitu 2,35% (2 dari 85 pasien), dimana terdapat perbedaan ekspresi HSP70 yang berbeda pada setiap derajat diferensiasi tumor.<sup>19</sup> Demikian pula dalam sebuah studi yang dilaporkan oleh Li et al (2021), bahwa ekspresi HSP70 yang tinggi secara bermakna (p=0,02) ditemukan pada

pasien dengan kemoresisten cisplatin yaitu 28(77,5%), dimana semakin buruk diferensiasi tumor, semakin tinggi ekspresi HSP70, maka semakin buruk prognosisnya. Hal ini ditunjukkan pada data multivariatnya, subyek yang memiliki diferensiasi buruk memiliki DFS ( $p=0,013$ ; HR 5,29; CI 95% 1,73-17,05) dan OS ( $p=0,019$ ; HR 7,40; CI 95% 0,20-14,80) yang lebih pendek dibandingkan subyek dengan diferensiasi baik.<sup>20</sup> Selain itu, seperti yang dilaporkan oleh Rizzuto I et al (2015) bahwa stadium penyakit berdasarkan FIGO dan derajat diferensiasi tumor merupakan dua variabel penting yang memiliki kontribusi bermakna terhadap risiko rekurensi dalam populasi penelitian mengenai skor ROVAR, sedangkan pada subtipe histopatologi tidak terbukti menjadi faktor prognostik independen. Hal ini mungkin yang dapat menjelaskan adanya korelasi positif, sangat kuat dan bermakna antara ekspresi HSP70 dan skor ROVAR dalam penelitian ini ( $p=0,000$ ,  $r=0,717$ ), yakni ekspresi HSP70 dipengaruhi oleh derajat diferensiasi tumor, dimana derajat diferensiasi tumor merupakan salah satu komponen penting dalam perhitungan skor ROVAR.<sup>21</sup> Pembedahan memiliki peran penting dalam manajemen kasus kanker ovarium epitelial pada semua tingkat stadium secara optimal. Meskipun diketahui bahwa kanker ovarium epitelial bersifat sensitif terhadap kemoterapi secara moderat, namun yang membedakan jenis kanker ini dibandingkan tumor padat metastatik lainnya adalah tindakan sitoreduksi volume tumor sangat berhubungan dengan kelangsungan hidup pasien yang lebih panjang. Tatalaksana pembedahan secara komprehensif (termasuk *staging* peritoneum dan retroperitoneum) sangat penting terkait prognosis pasien dengan kanker ovarium epitelial.<sup>21</sup> Bacalbasa et al (2015), melaporkan dari 338 subyek yang diteliti, terdapat 242 (78%) yang dilakukan *debulking* total dan memiliki perbaikan kelangsungan hidup secara bermakna, yaitu 46 bulan (nilai  $p < 0,001$ ) jika dibandingkan dengan tindakan pembedahan dengan residu tumor  $< 1$  cm,  $\geq 1$  cm, dan biopsi tumor, yaitu 19 bulan, 9 bulan, dan 6 bulan, secara berturut-turut.<sup>22</sup> Beberapa studi juga melaporkan hal yang sama, baik pada kanker ovarium epitelial serosa maupun non-serosa, yaitu pembedahan radikal yang bertujuan tidak

meninggalkan residu sama sekali atau paling sedikit dengan diameter  $< 1$  cm, memiliki luaran waktu terjadinya rekurensi dan kelangsungan hidup yang lebih panjang dibandingkan dengan volume residu  $\geq 1$  cm atau pada tindakan biopsi jaringan saja.<sup>22,23</sup> Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan bermakna antara jenis operasi dengan skor ROVAR, hal ini mungkin disebabkan oleh karena operasi yang dilakukan masih meninggalkan residu  $< 1$  cm, bukan operasi radikal atau R0, sehingga luaran yang dihasilkan tidak berbeda jauh. Pada penelitian ini ditemukan rerata waktu rekurensi adalah  $13,28 \pm 10,31$  bulan. Waktu terjadinya rekurensi pada setiap studi bervariasi, berkaitan dengan stadium saat terdiagnosis, siklus kemoterapi, dan residu post operasi. Colombo N et al (2006) melaporkan bahwa rerata waktu rekurensi terdeteksi pada 12-18 bulan, Ushijima K et al (2009) melaporkan interval median rekurensi primer pada kasus kanker ovarium adalah 18 – 24 bulan, dan Corrado G (2017) melaporkan interval median rekurensi primer dalam waktu 12-24 bulan.<sup>22,23,24</sup> Sedangkan untuk kondisi akhir subyek, ditemukan 20 pasien meninggal dengan rerata waktu hidup  $19,05 \pm 11,77$  bulan. Rata-rata harapan hidup pasien kanker ovarium epitelial yang mengalami rekurensi adalah antara 12 sampai 18 bulan, namun hal ini tergantung pada rangkaian dan karakteristik penyakit.<sup>25</sup>

## KESIMPULAN DAN SARAN

### Kesimpulan

- Terdapat korelasi positif, sangat kuat, dan bermakna secara statistika antara ekspresi HSP70 dan alokasi risiko menurut skor ROVAR ( $r=0,818$ ,  $p=0,008$ ).
- Ekspresi HSP70 memiliki hubungan bermakna secara statistika dan klinis dengan alokasi risiko menurut skor ROVAR ( $p=0,011$ ; RR 2,801; CI 95% 0,335-5,267), dimana pada ekspresi HSP70 kuat lebih mungkin 2,801 kali memiliki risiko tinggi kekambuhan menurut skor ROVAR.
- Ditemukan adanya hubungan yang bermakna secara statistika dan klinis antara skor ROVAR terhadap kejadian rekurensi ( $p=0,002$ ; RR 1,938; CI 95% 1,039-3,612), dimana semakin tinggi skor ROVAR maka semakin tinggi kejadian rekurensi.

## Saran

- HSP70 dapat dijadikan sebagai biomarker untuk prediksi prognosis pada kanker ovarium epithelial dan Skor ROVAR dapat dijadikan sebagai skor untuk menilai risiko rekurensi pada pasien kanker ovarium epithelial post terapi lini pertama.
- Data dapat digunakan untuk penelitian lain yang melibatkan sampel penelitian yang lebih banyak dengan proporsi sama pada kedua kelompok
- Data rekam medis yang kurang dilengkapi sesuai pemeriksaan yang dilakukan, sehingga dapat membantu pemenuhan kebutuhan data di masa depan.
- Melakukan penelitian dengan rancangan penelitian kohort prospektif untuk meminimalkan bias data.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Bray, F., Ferlay, J., & Soerjomataram, I. (2018). *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Duska, L. R., & Kohn, E. C. (2017). *The new classifications of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and their clinical implications*. *Annals of Oncology*, 28(Supplement 8), viii8–viii12. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx445>
3. Ushijima, K. (2010). *Treatment for recurrent ovarian cancer-At first relapse*. *Journal of Oncology*, 2010(di). <https://doi.org/10.1155/2010/497429>
4. The World Ovarian Cancer Coalition. (2018). *The World Ovarian Cancer Coalition Atlas: Global Trends in Incidence, Mortality and Survival*. The Every Woman Study, April, 1–39.
5. Bhatla, N., & Denny, L. (2018). *FIGO Cancer Report 2018*. 143, 2–3. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12608>
6. Cohen, M., Dromard, M., & Petignat, P. (2010). *Heat shock proteins in ovarian cancer: A potential target for therapy*. *Gynecologic Oncology*, 119(1), 164–166. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.05.027>
7. Albakova, Z., Armeev, G. A., Kanevskiy, L. M., Kovalenko, E. I., & Sapozhnikov, A. M. (2020). *HSP70 Multi-Functionality in Cancer*. *Cells*, 9(3), 1–26. <https://doi.org/10.3390/cells9030587>
8. Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). *Hallmarks of cancer: The next generation*. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
9. Li, X.-F., Hua, T., Li, Y., Tian, Y.-J., Huo, Y., & Kang, S. (2021). *The HSP70 gene predicts prognosis and response to chemotherapy in epithelial ovarian cancer*. *Annals of Translational Medicine*, 9(9), 806–806. <https://doi.org/10.21037/atm-21-2087>
10. ELPEK, G. O., KARAVELI, S., SIMSEK, T., KELES, N., & AKSOY, N. H. (2003). *Expression of heat-shock proteins hsp27, hsp70 and hsp90 in malignant epithelial tumour of the ovaries. Correlation with clinicopathologic factors and survival*. *Apmis*, 111(4), 523–530. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0463.2003.1110411.x>
11. Dahlan SM. *Langkah-langkah membuat proposal penelitian bidang kedokteran dan kesehatan*. 2nd ed. Jakarta: Salemba Medika; 2009.
12. Momenimovahed, Z., Tiznobaik, A., Taheri, S., & Salehiniya, H. (2019). *Ovarian cancer in the world: Epidemiology and risk factors*. *International Journal of Women's Health*, 11, 287–299. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S197604>
13. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2021). *Cancer Statistics*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71(1), 7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
14. Kang, H.-J., Moon, H.-S., & Chung, H.-W. (2014). *The expression of FAS-associated factor 1 and heat shock protein 70 in ovarian cancer*. *Obstetrics & Gynecology Science*, 57(4), 281. <https://doi.org/10.5468/ogs.2014.57.4.281>
15. Syam, D. M., Magister, P., Klinis, K., Obstetri, D., Ginekologi, D. A. N., Kedokteran, F., & Sumatera, U. (2018). *Analisis faktor faktor yang berhubungan dengan kejadian rekurensi kanker ovarium epitel di rsup h adam malik medan tahun 2018 tesis magister*.
16. Liu, X. X., Ye, H., Wang, P., Li, L. X., Zhang, Y., & Zhang, J. Y. (2017). *Proteomic-based identification of HSP70 as a tumor-associated antigen in ovarian cancer*. *Oncology Reports*, 37(5), 2771–2778. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5525>
17. Pearce, C. L., Templeman, C., Rossing, M. A., Lee, A., Near, A. M., Webb, P. M., Nagle, C. M., Doherty, J. A., Cushing-Haugen, K. L., Wicklund, K. G., Chang-Claude, J., Hein, R., Lurie, G., Wilkens, L. R., Carney, M. E., Goodman, M. T., Moysich, K., Kjaer, S. K., Hogdall, E., ... Berchuck, A. (2012). *Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: A pooled analysis of case-control studies*. *The Lancet Oncology*, 13(4), 385–394. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70404-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70404-1)
18. Kim, S. J., Rosen, B., Fan, I., Ivanova, A., McLaughlin, J. R., Risch, H., Narod, S. A., & Kotsopoulos, J. (2017). *Epidemiologic factors that predict long-term survival following a diagnosis of epithelial ovarian cancer*. November 2016, 964–971. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.35>

19. Nagle, C. M., Dixon, S. C., Jensen, A., Kjaer, S. K., Modugno, F., DeFazio, A., Fereday, S., Hung, J., Johnatty, S. E., Fasching, P. A., Beckmann, M. W., Lambrechts, D., Vergote, I., Van Nieuwenhuysen, E., Lambrechts, S., Risch, H. A., Rossing, M. A., Doherty, J. A., Wicklund, K. G., ... Webb, P. M. (2015). *Obesity and survival among women with ovarian cancer: Results from the Ovarian Cancer Association Consortium*. *British Journal of Cancer*, 113(5), 817–826. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.245>
20. Hew, K. E., Bakhru, A., Harrison, E., Turan, M. O., MacDonald, R., Im, D. D., & Rosenshein, N. B. (2013). *The Effect of Obesity on the Time to Recurrence in Ovarian Cancer: A Retrospective Study*. *Clinical Ovarian and Other Gynecologic Cancer*, 6(1–2), 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.cogc.2014.02.002>
21. Rizzuto, I., Stavrika, C., Chatterjee, J., Borley, J., Hopkins, T. G., Gabra, H., Ghaem-Maghami, S., Huson, L., & Blagden, S. P. (2015). *Risk of ovarian cancer relapse score: A prognostic algorithm to predict relapse following treatment for advanced ovarian cancer*. *International Journal of Gynecological Cancer*, 25(3), 416–422. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000361>
22. Bacalbasa, N., Dima, S., Balescu, I., David, L., Brasoveanu, V., & Popescu, I. (2015). *Results of Primary Cytoreductive Surgery in Advanced-stage Epithelial Ovarian Cancer: A Single-center Experience*. 4104, 4099–4104.
23. Cuyan, Z. F., Meydanli, M. M., Sari, M. E., Akbayir, O., Celik, H., Dede, M., Sahin, H., Gungorduk, K., Kuscu, E., Ozgul, N., Gungor, T., & Ayhan, A. (2018). *Prognostic factors for maximally or optimally cytoreduced stage III nonserous epithelial ovarian carcinoma treated with carboplatin / paclitaxel chemotherapy*. 1–10. <https://doi.org/10.1111/jog.13663>
24. Corrado, G., Salutari, V., Palluzzi, E., Distefano, M. G., Scambia, G., & Ferrandina, G. (2017). *Ovarian cancer ce pt t*. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 0(0). <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1398088>
25. Vargas-Hernández, V. M., Moreno-Eutimio, M. A., Acosta-Altamirano, G., & Vargas-Aguilar, V. M. (2014). *Management of recurrent epithelial ovarian cancer*. *Gland Surgery*, 3(3), 198–202. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2013.10.01>