

Efektivitas Kemoterapi Kombinasi Paklitaksel – Karboplatin Berdasarkan Kadar *Vascular Endothelial Growth Factor A* (VEGF-A) Serum pada Kanker Ovarium Tipe Epitel

Suriani Rosida¹, Rizal Sanif², Amirah Novaliani², Theodorus³

¹Departemen Obstetri Ginekologi, RSUP Dr. Mohammad Hoesin/Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya,

²Divisi Onkologi Ginekologi, Departemen Obstetri Ginekologi, RSUP Dr. Mohammad Hoesin, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang

³Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang

Email: rizalsanif@yahoo.com

Received 11 Oktober 2019, accepted 22 April 2020

Abstrak

Kanker ovarium merupakan keganasan ginekologi terbanyak ketiga penyebab kematian perempuan di Indonesia, menempati urutan ke-18 di dunia tahun 2018, histopatologi terbanyak merupakan tipe epitel. Tatalaksana pasien kanker ovarium stadium lanjut terdiri dari kombinasi operasi *surgical staging* atau sitoreduksi dengan kemoterapi. Penelitian ini akan menilai respons pengobatan pasien kanker ovarium tipe epitel yang menjalani kemoterapi kombinasi paklitaksel-karboplatin di RSUP Dr.Mohammad Hoesin Palembang berdasarkan kadar VEGF-A serum. Penelitian ini merupakan uji klinik acak tanpa pembandingan. Sampel penelitian adalah semua pasien kanker ovarium tipe epitel di RSUP Dr.Mohammad Hoesin Palembang yang mendapat kemoterapi pada bulan Desember 2018 sampai dengan Mei 2019 sejumlah 30 pasien. Karakteristik umum subyek penelitian ini yaitu usia terbanyak >48 tahun (53,3%), 20 sampel berdomisili di luar kota (66,7%). Pendidikan terbanyak adalah SMA yaitu 14 orang (46,7%). 21 orang (66,7%) merupakan multipara, stadium terbanyak adalah IIC (56,7%). Didapatkan penurunan bermakna kadar ca125 sebelum dan setelah kemoterapi ($p=0.000$). Rerata kadar ca125 sebelum dan setelah kemoterapi adalah 840,60 dan 472,02. Rerata kadar VEGF-A serum sebelum kemoterapi adalah 806,03 dan menurun menjadi 703,5 setelah kemoterapi tetapi tidak bermakna secara statistik ($p=0,082$). 20 pasien (71,43%) dengan respons kemoterapi positif mengalami penurunan kadar VEGF-A namun tidak bermakna secara statistik ($p=0,517$). Hasil penelitian didapatkan penurunan kadar VEGF-A pada 70% pasien paska kemoterapi paklitaksel-karboplatin 3 seri tetapi tidak bermakna secara statistik. Kadar VEGF-A serum belum efektif untuk menilai respon kemoterapi paklitaksel-karboplatin pada pasien kanker ovarium tipe epitel.

Kata Kunci: kanker ovarium, kemoterapi, paklitaksel, karboplatin, VEGF- A

Abstract

Ovarian cancer is the third most common gynecological malignancy in Indonesia and ranked 18th worldwide in 2018. Epithelial type is the most common histopathology. Treatment of advanced stage ovarian cancer consists of surgical staging or cytoreduction with chemotherapy. This study aimed to evaluate treatment progress for epithelial ovarian cancer patients undergoing paclitaxel-carboplatin combination chemotherapy in Dr.Mohammad Hoesin Hospital Palembang based on VEGF-A serum level. VEGF-A serum level is expected to be a marker to assess the prognosis of ovarian cancer patients. This study is a randomized uncontrolled clinical trial. Samples included all epithelial ovarian cancer patients in Dr.Mohammad Hoesin Palembang Hospital receiving chemotherapy between period of December 2018 until May 2019 consist of 30 subjects. Most subjects aged >48 years old (53.5%), 20 subjects lived in rural areas (66.7%), 14 subjects high school graduate (46.7%) and 21 subjects multipara (66.7%). Most patients were diagnosed with ovarian cancer stage IIC (56.7%). A significant decrease of ca125 level was found in epithelial ovarian cancer patients undergoing paclitaxel-carboplatin combination chemotherapy ($p=0.000$). Mean of ca125 before and after chemotherapy were 840.60 and 472.02, respectively. Mean of serum VEGF-A level before chemotherapy was 806.03, decreasing after chemotherapy to 703.5. However, not statistically significant ($p=0.082$). 20 subjects (71.43%) with positive response shows decrease of VEGF-A serum level, but not statistically significant ($p=0,517$). A decrease of VEGF-A level in 70% patients after 3 courses of paclitaxel-carboplatin chemotherapy was not statistically significant. VEGF-A serum level was not effective in evaluation of response to paclitaxel-carboplatin chemotherapy in epithelial ovarian cancer patients.

Keywords: ovarian cancer, chemotherapy, carboplatin, paclitaxel, VEGF-A

1. Pendahuluan

Kanker ovarium merupakan salah satu penyebab utama kematian dari berbagai keganasan ginekologi. Pada tahun 2009 di Amerika Serikat terdapat 21.550 kasus baru keganasan ovarium dengan angka kematian yang mencapai kurang lebih 14.600 perempuan setiap tahun. Keganasan ovarium paling sering terjadi pada usia 65 - 74 tahun (25,3%).¹ Hasil penelitian M. Farid Aziz dkk yang dilakukan di Departemen Obstetri dan Ginekologi FKUI/RSCM Jakarta tahun 2009 menemukan bahwa kanker ovarium menempati peringkat ketiga keganasan yang terjadi pada perempuan setelah kanker serviks dan kanker payudara. Pasien umumnya datang dengan stadium kanker yang telah lanjut, stadium III dan IV (54,9%), sehingga angka kematian pada keganasan ini cukup tinggi.² Penelitian Noela dan Nuryanto tahun 2016 menyatakan angka kejadian kanker ovarium di RSCM lebih tinggi pada pasien usia reproduksi (≤ 55 tahun), pasien nulipara dan sebagian besar pasien kanker ovarium di RSCM terdiagnosis pada stadium lanjut (stadium III dan IV).³ Rakhmatsyah dkk menyatakan angka kejadian kanker ovarium di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2006 sebesar 12%, menurun menjadi 7% tahun 2007 dan mengalami peningkatan menjadi 10% tahun 2008. Angka kejadian pada tahun 2008 menempati peringkat ketiga dari semua keganasan.^{4,5} Penelitian Arnita dkk tahun 2017 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang menyatakan bahwa kejadian kanker ovarium terbanyak pada usia 45-54 tahun dengan jenis histopatologi tersering adalah tipe epitelial sebanyak 69,49%.⁶

Berdasarkan data Globocan tahun 2018, kanker ovarium merupakan kanker nomor delapan tersering pada perempuan dan menduduki nomor 18 dari angka kejadian kanker secara keseluruhan. Indonesia merupakan Negara urutan ke 22 dari seluruh dunia.^{7,8} Kanker ovarium

dipengaruhi oleh proses angiogenesis. Angiogenesis merupakan proses pembentukan pembuluh darah yang berperan penting dalam pembentukan dan pertumbuhan massa tumor dan metastasis. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) merupakan sitokin multifungsional yang menstimulasi proses angiogenesis serta meningkatkan permeabilitas mikrovaskular dengan berikatan terhadap reseptor yang terdapat di sel endotel vaskular. Ekspresi VEGF berpotensi pada respons terhadap hipoksia dan aktifasi oleh onkogen VEGF, yang juga disebut *vascular permeability factor* (VPF), termasuk ke dalam kelompok *supergene* VEGF-platelet-derived growth factor (PDGF). Level VEGF A dalam sirkulasi berhubungan dengan besarnya tumor dan metastase penyakit dan kadar VEGF dalam sirkulasi berhubungan dengan progresivitas kanker ovarium.^{9,10,11,12,13}

Penatalaksanaan kanker ovarium sangat ditentukan oleh stadium, derajat diferensiasi, fertilitas dan keadaan umum penderita. Tatalaksana pasien dengan kanker ovarium stadium lanjut terdiri dari kombinasi operasi sitoreduksi yang diikuti dengan kemoterapi kombinasi. Tujuan penggunaan obat kemoterapi terhadap kanker ovarium adalah mencegah atau menghambat multiplikasi sel kanker, menghambat invasi dan metastasis. Kombinasi taksol dan platinum (paklitaksel dengan karboplatin atau sisplatin) adalah salah satu kombinasi kemoterapi yang digunakan dalam pengobatan kanker ovarium.^{13,14,15,16,17}

Penanda tumor sering digunakan pada pasien dengan kanker ovarium sebelum pengobatan dan sebagai biomarker untuk penilaian respons kemoterapi atau rekurensi. *Cancer antigen 125* (ca 125) sering digunakan terutama pada perempuan dengan risiko kanker ovarium. Menstruasi, kehamilan, dan endometriosis dapat memberikan gambaran hasil positif palsu. *Cancer antigen 125* masih digunakan sebagai biomarker pada banyak uji penapisan

terhadap kanker ovarium karena ca 125 meningkat 3-5 bulan sebelum rekurensi terdeteksi dengan pencitraan seperti CT atau MRI, ca 125 juga digunakan sebagai indikator rekurensi. *Cancer antigen 125* positif mencapai 90% pada stadium II-IV FIGO dan 50% pada stadium I. *Cancer antigen 125* merupakan indikator terhadap efek terapi dan ca 125 merupakan faktor prognosis untuk respons kemoterapi.^{13, 15,16,18}

Penelitian ini akan melihat hubungan kadar VEGF-A serum terhadap kemoterapi kombinasi taksol dan platinum pada pasien kanker ovarium tipe epitel di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dengan melihat kadar ca 125 sebagai indikator efek terapi. Selanjutnya, diharapkan kadar serum VEGF A dapat dikembangkan sebagai faktor prediktif guna menilai prognosis pasien kanker ovarium dan dapat membuktikan apakah VEGF-A lebih baik digunakan sebagai indikator terapi pada kanker ovarium dibandingkan ca 125.

2. Metode

Penelitian ini merupakan uji klinik acak tanpa pembandingan. Semua pasien kanker ovarium di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang menjalani operasi dan akan mendapat kemoterapi pada bulan Desember 2018 sampai dengan Mei 2019. Sebanyak 30 orang pasien memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kadar VEGF-A serum diperiksa menggunakan metode ELISA di laboratorium PRODIA, sampel darah vena diambil sebelum pasien mendapatkan kemoterapi dan diambil kembali setelah pasien menyelesaikan kemoterapi seri ke 3. Analisis statistik dilakukan menggunakan SPSS ver 24.0.

3. Hasil

3.1 Karakteristik Umum Subyek Penelitian

Karakteristik umum responden diperlihatkan pada tabel 4.1. Rerata pasien pada penelitian ini adalah 48 tahun dengan

rentang 33 hingga 68 tahun dengan rentang usia terbanyak >48 tahun (53,5%). Mayoritas pasien tinggal di luar kota (66,7%) dan memiliki pendidikan terakhir SMA (46,7%).

Tabel 1 Karakteristik Umum Subyek

Variabel		Frekuensi	Persentase %
Distribusi frekuensi Usia	Mean± Standar Deviasi	48,00 ± 9.236	
	Rentang	33 – 68	
	Median	49	
Usia	<48 tahun	14	46.7
	≥48 tahun	16	53.5
Alamat	Luar Kota	20	66,7
	Dalam Kota	10	33,3
Pendidikan	SD	10	33,3
	SMP	4	13,3
	SMA	14	46,7
	D3/S1	2	6,7

3.2 Karakteristik Paritas Subyek Penelitian

Rerata paritas subyek penelitian ini adalah 2,43 anak dengan rentang 0 hingga 7 dimana mayoritas subyek multipara yaitu sebanyak 21 pasien (66,7%).

Tabel 2. Karakteristik Paritas Subyek Penelitian

Variabel		Frekuensi	Persentase %
Paritas	Nullipara	3	10,0
	Primipara	4	13,3
	Multipara	20	66,7
	Grande-multipara	3	10,0

3.3 Karakteristik Stadium Subyek Penelitian

Karakteristik stadium kanker ovarium pada penelitian ini dapat dilihat pada table 3.3, didapatkan stadium kanker ovarium terbanyak adalah stadium III C yaitu 17 pasien (56.7%), stadium IC terjadi pada 26,7% atau 8 pasien, 2 pasien (6,7%)

stadium IIIB, sedangkan stadium IIC, IVA, dan IVB masing-masing sebesar 3,3% (1 pasien).

Sebelum melihat perbedaan kadar CA 125 sebelum dan sesudah kemoterapi 3 seri kita lakukan terlebih dahulu uji normalitas kedua variabel. Uji *Shapiro-wilk* didapatkan hasil $p < 0,05$ yang berarti distribusi data tidak normal, sehingga untuk mengevaluasi efektivitas kombinasi paklitaksel-karboplatin digunakan uji *Wilcoxon*. Rerata CA 125 sebelum kemoterapi sebesar $840,60 \pm 2032,87$ dengan rentang 41 - 10007,50 dan menurun setelah kemoterapi 3 seri menjadi $472,02 \pm 1650,22$ dengan rentang 12,80 - 9051,60. Sebanyak 28 pasien mengalami penurunan kadar CA 125 dan 2 pasien mengalami peningkatan kadar CA125 setelah kemoterapi 3 seri. Dengan uji *Wilcoxon* didapatkan hasil terdapat perbedaan bermakna pada kadar CA125 sebelum dan sesudah kemoterapi kombinasi paklitaksel-karboplatin 3 seri ($p = 0,000$).

Tabel 3. Perbandingan Kadar VEGF-A Serum sebelum dan sesudah kemoterapi Kombinasi Paklitaksel-Karboplatin Pada Pasien Kanker Ovarium Tipe Epitelial

Variabel	Sebelum Kemoterapi	Sesudah Kemoterapi	P value
Kadar VEGF-A			
• Mean \pm SD	806,033 \pm 631,342	703,5 \pm 657,876	0,08
• Rentang	238 - 2961	108 - 2742	2
• Median	607,5	432,5	

Uji *Wilcoxon*, $p = 0,05$

Rerata VEGF-A serum sebelum kemoterapi sebesar $806,033 \pm 631,342$ dengan rentang 238 - 2961 dan menurun setelah kemoterapi tiga seri menjadi $703,5 \pm 657,876$ dengan rentang 108 - 2742. Sebanyak 21 pasien (70%) mengalami penurunan kadar VEGF-A serum dan 9 pasien (30%) mengalami peningkatan kadar VEGF-A serum setelah kemoterapi tiga seri. Namun, dengan uji *Wilcoxon*

didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan bermakna kadar VEGF-A serum sebelum dan sesudah kemoterapi kombinasi paklitaksel-karboplatin tiga seri dengan ($p = 0,082$).

Tabel 4. Kadar VEGF-A berdasarkan Stadium

Stadium	Rerata kadar VEGF-A sebelum kemoterapi	Rerata kadar VEGF-A setelah kemoterapi	N
IC	547	604,62	8
IIC	2961	2742	1
IIIB	939	671	2
IIIC	670,64	665,11	17
IVA	1023	281	1
IVB	1012	596	1
Jumlah			30

Dari table 4 didapatkan rerata kadar VEGF-A sebelum dan sesudah kemoterapi paklitaksel-karboplatin pada stadium IC mengalami peningkatan dari 547 menjadi 604,62, sedangkan rerata kadar VEGF-A sebelum dan setelah kemoterapi paklitaksel-karboplatin tiga seri untuk stadium lain yaitu IIC, IIIB, IIIC, IVA, IVB mengalami penurunan dengan penurunan terbesar pada stadium IVA yaitu dari 1023 menjadi 281.

Tabel 5. Perbandingan Respon Kemoterapi Kombinasi Paklitaksel-Karboplatin Pada Pasien Kanker Ovarium Tipe Epitelial terhadap Kadar VEGF-A Serum

Respon kemoterapi	Positif	Negatif	Jumlah
VEGF-A \downarrow (n(%))	20 (71,43%)	1 (50%)	21 (70%)
VEGF-A \uparrow (n(%))	8 (28,57%)	1 (50%)	9 (30%)
Jumlah	28	2	30 (100%)

$p = 0,05$ (Uji *Fisher's exact*)

Efektifitas kemoterapi paklitaksel-karboplatin dinilai dengan mengevaluasi respon kemoterapi. Respon kemoterapi

positif apabila terdapat penurunan kadar ca 125 dan respon negatif tidak didapatkan penurunan kadar ca125. Hasil analisis statistik menggunakan *Fisher's exact test* didapatkan tidak ada perbedaan bermakna antara respon kemoterapi paklitaksel-karboplatin dengan kadar VEGF-A serum sebelum dan sesudah kemoterapi ($p=0,517$). Hasil ini menunjukkan bahwa kadar VEGF-A serum belum efektif untuk menilai efektivitas kemoterapi kombinasi paklitaksel-karboplatin dalam pengobatan kanker ovarium tipe epitel.

4. Pembahasan

Kanker ovarium merupakan salah satu penyebab kematian utama dari berbagai gangguan keganasan ginekologi. Pada penelitian ini didapatkan rerata usia pasien kanker ovarium kurang lebih 48 tahun dengan rentang usia 33-68 tahun dimana mayoritas pasien berusia > 48 tahun. Hasil penelitian ini juga tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan di Departemen Obstetri dan Ginekologi FKUI/RSCM Jakarta pada tahun 2009 yang menunjukkan bahwa kanker ovarium paling sering terjadi pada usia 45-64 tahun (37,6%).² Hasil penelitian Weiderpass pada tahun 2012 menunjukkan hasil semua pasien kanker ovarium tipe epitelial berusia > 35 tahun dengan usia 50-59 tahun didapatkan paling banyak (48,8%).³³ Penelitian yang dilakukan Nyoman dkk pada tahun 2013 menunjukkan hasil bahwa mayoritas pasien kanker ovarium tipe epitelial berusia 51-60 tahun (40,5%).³⁴ Penelitian Amelia dkk, menyatakan, rerata usia kanker ovarium adalah 43 tahun.²⁴ Pada penelitian ini didapatkan rerata pasien memiliki paritas 2,43 dengan rentang 0 hingga 7 orang anak yang menunjukkan mayoritas pasien multipara. Salah satu faktor risiko kanker ovarium adalah multipara. Hasil penelitian Weiderpass pada tahun 2012 menunjukkan bahwa pasien kanker ovarium tipe epitelial mayoritas memiliki anak 2 (39,5%) dan 3

orang (24,4%). Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan Nyoman dkk pada tahun 2013 mayoritas pasien kanker ovarium adalah multipara (38,1%).³⁴

Pembagian stadium kanker ovarium secara klinis diklasifikasikan menurut FIGO (*Federation International Obstetric and Gynaecologic*) dan TNM (UICC). Mayoritas pasien kanker ovarium pada penelitian ini merupakan stadium III C (56,7%) yang berarti telah terjadi metastasis peritoneal diluar pelvis dengan $\varnothing > 2\text{cm}$ dan atau metastasis KGB retroperitoneal (termasuk perluasan tumor ke kapsul hepar atau lien tanpa mengenai bagian parenkim kedua organ).^{16,21} Penelitian yang dilakukan Nyoman dkk pada tahun 2013 menunjukkan mayoritas pasien kanker ovarium didiagnosis pada stadium lanjut (63,4%).³⁴

Penatalaksanaan kanker ovarium sangat ditentukan oleh stadium, derajat diferensiasi, fertilitas dan keadaan umum penderita. Penanganan pasien dengan kanker ovarium stadium lanjut terdiri dari kombinasi operasi sitoreduksi yang diikuti dengan kemoterapi kombinasi. Tujuan penggunaan obat kemoterapi terhadap kanker ovarium adalah mencegah atau menghambat multiplikasi sel kanker, serta menghambat invasi dan metastasis. Kombinasi taksol dan platinum (paklitaksel dengan karboplatin atau sisplatin) adalah salah satu kombinasi kemoterapi yang digunakan dalam pengobatan kanker ovarium.^{5,6} Penelitian terkini menunjukkan bahwa kombinasi karboplatin dan paklitaksel digunakan sebagai lini pertama kemoterapi pada pasien dengan kanker ovarium.⁵ Pada penelitian ini dinilai efektivitas pemberian terapi kombinasi paklitaksel dengan karboplatin 3 seri dan dianalisis efektivitasnya dengan mengukur kadar VEGF-A serum sebelum dan sesudah kemoterapi.

Angiogenesis (proses pembentukan pembuluh darah) merupakan mekanisme

serta komponen yang berperan penting dalam pertumbuhan tumor serta proses metastasis. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) merupakan sitokin multifungsional yang menstimulasi proses angiogenesis serta meningkatkan permeabilitas mikrovaskular dengan berikatan terhadap reseptor yang terdapat di sel endotel vaskular. Ekspresi VEGF berpotensi pada respon terhadap hipoksia dan aktivasi oleh onkogen VEGF, yang juga disebut *vascular permeability factor* (VPF), termasuk ke dalam kelompok *supergene* VEGF -*platelet-derived growth factor* (PDGF). Level VEGF dalam sirkulasi berhubungan dengan besarnya tumor dan metastase penyakit, dan kadar VEGF dalam sirkulasi berhubungan dengan progresivitas kanker ovarium.^{3,4}

Pada penelitian ini didapatkan penurunan kadar VEGF-A serum sebelum dan sesudah kemoterapi namun tidak bermakna secara statistik, didapatkan sebanyak 21 pasien (70%) mengalami penurunan kadar VEGF-A serum namun 9 pasien (30%) mengalami peningkatan kadar VEGF-A serum setelah kemoterapi 3 seri. Analisis statistik didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan bermakna pada kadar VEGF-A serum sebelum dan sesudah kemoterapi kombinasi paklitaksel dengan karboplatin 3 seri. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Duncan dkk menunjukkan peningkatan ekspresi VEGF secara maksimal hanya dijumpai pada sebagian kecil kasus kanker ovarium.²⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Rudlowski dkk menunjukkan peran VEGF sebagai prognostik pasien kanker ovarium, didapatkan bahwa kadar VEGF pada serum dan cairan asites pasien kanker ovarium lebih tinggi dibandingkan kadar VEGF pada serum dan cairan asites pasien dengan *borderline ovarian tumor*. Peningkatan kadar VEGF berkorelasi negatif dengan survival pasien kanker ovarium.²⁷

Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna kadar

VEGF-A serum sebelum dan sesudah kemoterapi paklitaksel-karboplatin, artinya penggunaan kadar VEGF-A serum belum efektif untuk menilai efektivitas kemoterapi paklitaksel-karboplatin dalam pengobatan kanker ovarium tipe epitelial. Hasil ini berbeda dengan penelitian Amelia dkk, yang menyatakan terdapat perbedaan bermakna kadar VEGF sebelum dan sesudah kemoterapi paklitaksel-karboplatin.²⁴ Penelitian Robert dkk, menyatakan karboplatin dapat meningkatkan kadar VEGF sebesar 12x pada 48 jam pertama setelah pemberian kemoterapi. Penelitian Takafumi dkk, menyatakan semakin tinggi stadium akan mempengaruhi kadar VEGF. Kadar VEGF pada stadium IV lebih tinggi secara bermakna dibandingkan stadium II dan III ($p < 0,00005$). Kadar VEGF pada stadium I, II, III dan IV adalah 176,7 ; 460; 440 ; 1006.³¹

5. Kesimpulan

Dari penelitian ini tidak didapatkan penurunan bermakna kadar VEGF-A serum setelah pemberian kemoterapi paklitaksel-karboplatin 3 seri. Hal ini dapat disebabkan oleh banyaknya faktor yang berpengaruh terhadap proses angiogenesis itu sendiri sehingga turut mempengaruhi kadar VEGF-A. Jumlah sampel yang kecil juga merupakan keterbatasan dari penelitian ini, oleh karena itu penurunan kadar VEGF-A serum sebagai salah satu penanda terhadap respon kemoterapi paklitaksel-karboplatin pada pasien kanker ovarium tipe epitel untuk saat belum dapat diterapkan. Penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar masih dibutuhkan.

Daftar Pustaka

1. McLemore MR, Miaskowski C, Aouizerat BE, Chen LM, Dodd MJ. Epidemiological and genetic factors associated with ovarian cancer. *Cancer Nurs.* 2009;32(4):281-88.
2. Aziz MF. Gynecological cancer in Indonesia. *J Gynecol Oncol.* 2009;20(1):8-10.
3. Noela F, Nuryanto KH. Epidemiology Data of Ovarian Cancer in Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta. *Indones J Obstet Gynecol.* 2016;4(2):101
4. Rakhmatsyah B, Saleh AZ, Sanif R, Yuwono Y. BRCA1 Gene Q356R (1186A=G) Polymorphism and Epithelial Ovarian Cancer Incidence. *Indones J Obstet Gynecol.* 2016:206-11.
5. Forbes D, Sastradinata I, Agustiansyah P, Theodorus T. The Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as a Predictor of Ovarian Tumor Malignancy. *Indones J Obstet Gynecol.* 2017:236-41.
6. Arnila R, Dewi C, Studi P, Dokter P, Kedokteran F, Sriwijaya U. Akurasi Potong Beku Intraoperatif dalam Mendiagnosis Tumor Ovarium di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr . Mohammad Hoesin Palembang. *Maj Kedokt Sriwij.* 2019;6(3):72-82.
7. International Agency for Research on C. Globocan 2018 World Report. 2019;876:2018-2019. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>.
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
9. Mesiano S, Ferrara N, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer: Inhibition of ascites formation by immunoneutralization. *Am J Pathol.* 1998;153(4):1249-56.
10. Masoumi Moghaddam S, Amini A, Morris DL, Pourgholami MH. Significance of vascular endothelial growth factor in growth and peritoneal dissemination of ovarian cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2012;31(1-2):143-62.
11. Hanrahan V, Currie MJ, Gunningham SP, et al. The angiogenic switch for vascular endothelial growth factor (VEGF)-A, VEGF-B, VEGF-C, and VEGF-D in the adenoma-carcinoma sequence during colorectal cancer progression. *J Pathol.* 2003;200(2):183-94.
12. Basyar R, Sanif R. Terapi Antiangiogenik pada Kanker Ovarium. *Maj Kedokt Sriwij.* 2014;46(1):77-84.
13. Katabuci H, Ohba T, Motohara T. *Cell Biology of the Ovary.* Singapura: Springer nature. 2018.
14. Pepa C Della, Tonini G, Pisano C, et al. Ovarian cancer standard of care: Are there real alternatives? *Chin J Cancer.* 2015;34(1):17-27.
15. Berek JS, Hacker NF, Hengst T. *Gynecologic Oncology Sixth Edition.*; 2015.
16. Berek JS. Ovarian cancer. In: Berek & Novak's gynecology. 15th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 2012; 1403-1455.
17. Tworoger SS, Shafrir AL, Hankinson SE. Ovarian cancer. *Schottenfeld Fraumeni Cancer Epidemiol Prev Fourth Ed.* 2017;6736(13):889-908.
18. Schorge J.O. *Williams Gynecology .* New York: Mac Graw-Hill.2008
19. Battegay EJ. Angiogenesis : mechanistic insights , neovascular diseases , and therapeutic prospects. 1995:333-46.
20. Rollason TP. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th Edition.* Vol 5.; 2003.
21. Prat J. FIGO's staging classification for cancer of the ovary. 2015;26(2):87-89.
22. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L,

- Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143:59-78.
23. Abdullah F. Correlation Between Expressions of VEGF and CA-125 with Stage, Level of Differentiation and Histopathology Type of Epithelial Ovarian Cancer. *J Gynecol Obstet.* 2017;4(6):62.
 24. Abdullah A, Rauf S, Soenarno I. The Serum Level of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) is Declined after Paclitaxel-Carboplatin Combined Chemotherapy Treatment on Epithelial Ovarian Cancer. 2012;36(3).
 25. Hoeben A, Landuyt B, Highly M, Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev.* 2004. 56 (4) : 549-80.
 26. Duncan TJ, Al-Attar A, Rolland P, et al. Vascular endothelial growth factor expression in ovarian cancer: A model for targeted use of novel therapies? *Clin Cancer Res.* 2008;14(10):3030-35.
 27. Rudlowski C, Pickart AK, Fuhljahn C, et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression in ovarian cancer patients: A long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(SUPPL. 1):183-9.
 28. Cheng D, Liang B, Li Y. Serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF-C) as a Diagnostic and Prognostic Marker in Patients with Ovarian Cancer. *PLoS One.* 2013;8(2):1-6.
 29. Yokoyama Y, Charnock-Jones DS, Licence D, et al. Vascular endothelial growth factor-D is an independent prognostic factor in epithelial ovarian carcinoma. *Br J Cancer.* 2003;88(2):237-44.
 30. Ahyar I, Rachman I, Kusumanto. Perbandingan Kualitas Hidup Penderita Kanker Ovarium Epitelial yang Diberikan Kemoterapi Regimen Paclitaxel dan Karboplatin dengan Regimen Cyclophosphamide, Adriamicyn, dan Cysplatin di RSUP DR.Sardjito. *Jurnal Kesehatan Reproduksi.* 2017 (4):1-10
 31. Wild R, Dings RPM, Subramanian I, Ramakrishnan S. Carboplatin selectively induces the VEGF stress response in endothelial cells: Potentiation of antitumor activity by combination treatment with antibody to VEGF. *Int J Cancer.* 2004;110(3):343-51.
 32. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
 33. Weiderpas E, Sandin S, Inoue M, et al. Risk factors for epithelial ovarian cancer in Japan - Results from the Japan Public Health Center-based Prospective Study cohort. *Int J Oncol.* 2012;40(1):21-30.
 34. Nyoman GB, Suhatno, Farook H, Budiono. Profil Ekspresi Caspase-3 pada Kanker Ovarium Tipe Epitel. *Indones J Cancer.* 2013;7(3):85-91.