

**HUBUNGAN EKSPRESI CCNE1 DAN KADAR CA-125
PASCAKEMOTERAPI BERBASIS *PLATINUM*
PADA *HIGH GRADE SEROUS CARCINOMA* OVARIUM
DI RS KEMENKES MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

TESIS

**Untuk memenuhi salah satu syarat ujian
Guna memperoleh gelar Spesialis Patologi Anatomi
Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Bagian Patologi Anatomi**



Oleh

dr. Dianli Fitriani

NIM: 04062782125002

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PATOLOGI ANATOMI FK UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RS KEMENKES MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG 2025**

LEMBAR PENGESAHAN

Nama : dr. Dianli Fitriani
Bagian : Patologi Anatomi FK Universitas Sriwijaya
Palembang
NIM : 0406278 2125002
Judul Tesis : Hubungan Ekspresi CCNE1 dan Kadar CA-125
Pascakemoterapi Berbasis *Platinum* pada *High Grade Serous Carcinoma Ovarium* di RS Kemenkes
Mohammad Hoesin Palembang

Palembang, 15 Mei 2025

Disetujui Oleh :

Tanda Tangan

Pembimbing I

dr. Wresnindyatsih Sp.PA..Subsp.
O.G.P.(K). Mkes
NIP. 197108022 200212 2 001

Pembimbing II

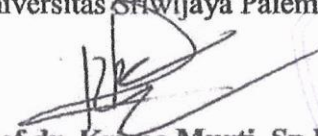
dr.Susilawati.Sp.PA..Subsp.
Kv.R.M.(K). M.Kes
NIP. 19711107 201412 2 001

Pembimbing III

dr. Erial Bahar. M.Sc
NIP. 19511114 197701 1 001

Mengetahui,

Ketua Bagian Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran
Universitas Sriwijaya Palembang


Prof.dr. Krishna Murti, Sp.PA., Subsp.
H.L.E.(K),M.Biotech,Stud., Ph.D
NIP. 19631210 199103 2 002

Ketua Program Studi PPDS I
Patologi Anatomi FK Universitas
Sriwijaya Palembang


dr. Ika Kartika, Sp.PA.,Subsp.
K.A.(K)
NIP. 19630310 199002 2 002

PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dianli Fitriani
NIM : 04062782125002
Judul : Hubungan Ekspresi CCNE1 dan Kadar CA-125 Pascakemoterapi Berbasis *Platinum* pada *High Grade Serous Carcinoma* Ovarium Di Rs Kemenkes Mohammad Hoesin Palembang.

Menyatakan bahwa Tugas Akhir Saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Tugas Akhir ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai dengan aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 18 Juli 2025



Dianli Fitriani
NIM 04062782125002

ABSTRAK

Latar belakang: *High grade serous carcinoma* (HGSC) merupakan karsinoma ovarium tersering dengan angka kematian dan kekambuhan yang tinggi. Amplifikasi *CCNE1* dan *overexpression* *CCNE1* dikaitkan dengan penurunan kelangsungan hidup dan resiko kekambuhan pada pasien HGSC yang mendapat kemoterapi *platinum*. *Cancer Antigen-125* (CA-125) sebuah *epitope* dari MUC 16 yang ditemukan pada permukaan sel tumor ovarium digunakan untuk menilai prognosis, monitoring pengobatan dan kekambuhan pascakemoterapi pada pasien HGSC. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara ekspresi *CCNE1* dan kadar CA-125 pascakemoterapi *platinum*. **Metode:** Penelitian analitik deskriptif dengan desain retrospektif menggunakan 31 sampel blok paraffin HGSC periode 1 Januari 2020 hingga 31 Mei 2024. Seluruh sampel dilakukan pulasan imunohistokimia dengan menggunakan antibodi *CCNE1*. Data usia, stadium FIGO klinis, CA-125 preoperatif dan CA-125 pascakemoterapi diperoleh dari rekam medik. Dilakukan analisis univariat, bivariat dan multivariat menggunakan SPSS 26.0. **Hasil:** Dari 31 pasien HGSC, subjek penelitian didominasi oleh pasien berusia di atas 50 tahun (61,3 %), stadium FIGO III (64,5%) dengan 71% *overexpression* *CCNE1*, 77,4% kadar CA-125 preoperatif ≥ 500 U/ml dan 58,1% kadar CA-125 pascakemoterapi < 35 U/ml. Analisis bivariat menunjukkan hubungan yang bermakna antara ekspresi *CCNE1* ($p=0,000$), usia ($p=0,012$), stadium FIGO ($p=0,005$), CA-125 preoperatif ($p=0,003$) dengan kadar CA-125 pascakemoterapi. Analisis multivariat *logistic regression* menunjukkan hubungan yang bermakna antara ekspresi *CCNE1* dan kadar CA- pascakemoterapi [$p=0,006$], (OR 2,420)]. **Kesimpulan:** Peningkatan kadar CA-125 pascakemoterapi ≥ 35 U/ml lebih banyak ditemukan pada *overexpression* *CCNE1* dibandingkan *low expression* *CCNE1*. Terdapat hubungan bermakna secara statistik antara ekspresi *CCNE1* dengan kadar CA-125 pascakemoterapi pada HGSC ovarium.

Kata kunci: HGSC, Ekspresi *CCNE1*, CA-125.

ABSTRACT

Background: High grade serous carcinoma (HGSC) is the most common ovarian carcinoma with high mortality and recurrence rates. CCNE1 amplification and CCNE1 overexpression are associated with decreased survival and recurrence risk in HGSC patients receiving platinum chemotherapy. Cancer Antigen-125 (CA-125), an epitope of MUC 16 found on the surface of ovarian tumor is used to assess prognosis, treatment monitoring and post-chemotherapy recurrence in HGSC patients. This study aims to determine the relationship between CCNE1 expression and CA-125 levels after platinum chemotherapy. **Methods:** Descriptive analytic study with retrospective design using 31 HGSC paraffin block samples from January 1, 2020 to May 31, 2024. All samples were immunohistochemically stained using CCNE1 antibody. Data on age, clinical FIGO stage, preoperative CA-125 and postchemotherapy CA-125 were obtained from medical records. Univariate, bivariate and multivariate analysis were performed using SPSS 26.0. **Results:** Of the 31 HGSC patients, the study subjects were dominated by patients aged over 50 years (61.3%), FIGO stage III (64.5%) with 71% CCNE1 overexpression, 77.4% preoperative CA-125 levels ≥ 500 U/ml and 58.1% postchemotherapy CA-125 levels < 35 U/ml. Bivariate analysis showed a significant association between CCNE1 expression ($p=0.000$), age ($p=0.012$), FIGO stage ($p=0.005$), preoperative CA-125 ($p=0.003$) with postchemotherapy CA-125. Multivariate logistic regression analysis showed a significant association between CCNE1 expression and postchemotherapy CA-125 levels [$p=0.006$], (OR 2.420)]. **Conclusion:** The increase of postchemotherapy CA-125 level ≥ 35 U/ml was more found in CCNE1 overexpression than low expression of CCNE1. There is a statistically significant relationship between CCNE1 expression and postchemotherapy CA-125 levels in ovarian HGSC.

Keywords: HGSC, CCNE1 expression, CA-125.

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warrohmatullahi Wabarokatuh.

Alhamdulillah Robbil 'Alamin, segala puji bagi Allah SWT atas segala rahmat, karunia, hidayah, pertolongan dan izinNya, sehingga tesis yang berjudul hubungan ekspresi CCNE1 dan kadar CA-125 pascakemoterapi berbasis *platinum* pada *high grade serous carcinoma* ovarium pada RS Kemenkes Mohammad Hoesin Palembang akhirnya dapat diselesaikan oleh penulis.

Terima kasih penulis ucapkan kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya beserta jajarannya, Direksi Rumah Sakit Kemenkes Mohammad Hoesin Palembang, dan Kepala Laboratorium Barokah sebagai jejaring yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I.

Hormat dan terima kasih yang mendalam juga penulis berikan kepada Prof. dr. Krisna Murti, Sp.PA.,Subsp.H.L.E.(K),M.Biotech.Stud,Ph.D selaku Ketua Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, dr. Ika Kartika, Sp.PA.,Subsp.K.A.(K) selaku Koordinator Program Studi Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, dr. Citra Dewi, Sp.PA., Subsp.O.G.P.(K) selaku Kepala Kelompok Staf Medik Patologi Anatomi dan dr. Suly Auline Rusminan, Sp.PA.,Subsp.D.H.B.(K) selaku penanggung jawab instalasi sentral Patologi Anatomi RS Kemenkes Mohammad Hoesin Palembang, terima kasih yang tak terhingga atas segala ilmu, arahan, bimbingan, nasihat, kemudahan dan kesempatan yang diberikan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.

Penulis secara khusus mengucapkan terima kasih tak terhingga dan penghargaan setinggi-tingginya kepada dr. Wresnindyatsih, Sp.PA., Subsp.O.G.P.(K),M.Kes dan dr. Susilawati, Sp.PA.,Subsp.Kv.R.M.(K),M.Kes selaku pembimbing dalam penyusunan tesis ini atas semua ilmu, arahan, wawasan, nasihat, waktu, tenaga, kesabaran dan kepercayaan yang diberikan serta motivasi kepada penulis selama menjalankan Program Pendidikan Dokter Spesialis. Terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada dr. Erial Bahar,M.Sc atas seluruh

waktu, tenaga, ide, wawasan, ilmu, arahan dan solusi terkait metode dan pelaksanaan penelitian. Harapan penulis semoga semua bantuan dan bimbingan seluruh pembimbing menjadi amal jariyah dan semoga Allah SWT membalas dengan kebaikan yang tak terhingga.

Terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada seluruh guru-guru, dr. Mezfi Unita, Sp.PA.,Subsp.Kv.R.M.(K),Subsp.SP.(K), dr. Henny Sulastris, Sp.PA.,Subsp.O.G.P.(K), dr. Zulkarnain Musa, Sp.PA, dr. Fifie Julianita, Sp.PA, dr. Heni Maulani, Sp.PA.,Subsp.O.G.P.(K), Prof.dr.Krisna Murti, Sp.PA., Subsp.H.L.E.(K),M.Biotech.Stud,Ph.D, dr. Ika Kartika, Sp.PA.,Subsp.K.A.(K), dr.Aida Farida, Sp.PA, dr. Wresnindyatsih, Sp.PA.,Subsp.O.G.P.(K),M.Kes, dr. Nursanti Apriyani, Sp.PA,MARS, dr.Aspitriani, Sp.PA, dr. Suly Auline Rusminan, Sp.PA., Subsp.D.H.B.(K), dr. Citra Dewi, Sp.PA.,Subsp.O.G.P.(K), dr. Susilawati, Sp.PA.,Subsp.Kv.R.M.(K), dr. Maria Ulfa, Sp.PA, dr. Desyani Oktarina, Sp.PA, dr. Nyiayu Fauziah, Sp.PA, dr. Soraya Sagita Desmarad, Sp.PA atas semua ilmu, arahan, dan bimbingan yang telah diberikan, semoga menjadi amal jariyah bagi para guru dan semoga ilmu yang didapat dapat dimanfaatkan sebaik-baiknya oleh penulis. Terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya penulis ucapkan kepada dr. Heni Maulani, Sp.PA.,Subsp.O.G.P.(K), selaku pembimbing akademik atas segala motivasi, bimbingan, arahan dan masukkan yang diberikan mulai dari awal hingga akhir pendidikan.

Terima kasih sebesar-besarnya penulis ucapkan kepada seluruh staf dan teknisi di Bagian/KSM Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RS Kemenkes Mohammad Hoesin Palembang dan Laboratorium Barokah atas ilmu, pengalaman, bantuan dan kerjasama yang baik selama penulis menjalani pendidikan.

Terima kasih penulis ucapkan kepada seluruh senior dan teman-teman residen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah berjuang bersama untuk mencapai cita-cita, dr. Neti, Sp.PA, dr. Ria Yuniarti, Sp.PA, dr.Dedy Kurniawan, Sp.PA, dr. Eka Putra Pratama, Sp.PA, dr. Soraya Sagita Desmarad, Sp.PA, dr. Esti Fitria Hatami, Sp.PA, dr. Nora Ramkita,Sp.PA, dr. Adi Cahya Kumara, dr. Andi Seda, dr. Pratia Mega Sari, dr. Erinne Defriani, dr. Sandria, dr.

Nunung, dr. Fadly Septa Perdana, dr. Vivin Nopriyanti, dr. Yayuk Suzena, dr. Eduardu Libel, dr. Eka Fitri Lestari, dr. Yesi Tiara, dr. Vaquita Fabelandari, dr. Indah Fitri, dr. Hein Intan, dr. Novasari, dr. Indah Trijayanti, dr. Nina Atizah dan dr. Fitri Amaliah atas segala bantuan, segala pengalaman, suka dan duka yang dialami bersama. Semoga tetap terjalin silaturahmi dan persaudaraan yang baik diantara kita.

Terima kasih yang tak terhingga penulis ucapkan untuk kedua orang tua tercinta bapak Alm. Fakhruddin, ibu Layuda, bapak mertua Ir. Isman Chairi dan ibu mertua Dra. Asni Rachman serta adik-adikku tercinta. Terima kasih atas semangat dukungan, doa, nasihat dan bantuan baik moril maupun materil sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan ini.

Teristimewa penulis ucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada suami dr. Prima Gintara, Sp.An dan anak-anakku tercinta Muhammad Zaka Mansyur, Khaliqa Husna Asshidiqia dan Kayra Aisyah Fathinah atas kesabaran, pengorbanan, pengertian, dukungan dan cinta kasih yang luar biasa selama melewati masa pendidikan ini. Semoga Allah SWT membarokahi keluarga kita, menjadikan kalian anak yang sholeh dan sholehah serta tercapai semua harapan dan cita-cita serta bermanfaat untuk agama, bangsa dan selalu dalam lindungan Allah SWT.

Akhir kata penulis memohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan baik yang disengaja maupun tidak disengaja, tutur kata, dan sikap yang kurang berkenan. Semoga Allah SWT memberikan balasan pahala yang lebih baik kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas semua kebaikan dan bantuan selama menjalani pendidikan. Semoga karya tulis akhir ini bermanfaat bagi kita semua.

Palembang, April 2025

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
ABSTRACT	iv
PRAKATA	v
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR BAGAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Hipotesis Penelitian.....	3
1.4 Tujuan Penelitian.....	3
1.4.1 Tujuan umum.....	3
1.4.2 Tujuan khusus.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Anatomi dan Histologi Ovarium.....	5

2.2	Klasifikasi Tumor Ovarium.....	6
2.3	<i>High Grade Serous Carcinoma</i> (HGSC).....	9
2.3.1	Definisi.....	9
2.3.2	Epidemiologi.....	9
2.3.3	Stadium.....	10
2.3.4	Gambaran klinis.....	12
2.3.5	Faktor risiko.....	12
2.3.6	Gambaran makroskopis dan histopatologi.....	13
2.3.7	Pemeriksaan imunohistokimia.....	14
2.3.8	Patogenesis.....	18
2.3.8.1	Mutasi	20
2.3.8.2	Aberasi kromosom.....	21
2.3.8.3	Modifikasi epigenetik.....	22
2.3.8.4	Jalur sinyal pada HGSC.....	23
2.3.9	Tatalaksana	25
2.3.10	Penilaian respon terapi.....	29
2.3.11	Prognosis.....	31
2.4	Patogenesis Molekular <i>CCNE1</i> pada HGSC Ovarium.....	32
2.4.1	Struktur dan fungsi <i>CCNE1</i>	32
2.4.2	Peranan <i>CCNE1</i> pada siklus sel.....	34
2.4.3	Amplifikasi <i>CCNE1</i> pada patogenesis HGSC	35
2.4.4	Penilaian amplifikasi <i>CCNE1</i>	38
2.4.4.1	Pemeriksaan <i>fluorescence in situ hybridization</i> (FISH).....	38

2.4.4.2	Pemeriksaan imunohistokimia.....	39
2.4.5	Pengaruh amplifikasi <i>CCNE1</i> pada pengobatan <i>platinum</i>	40
2.5	<i>Cancer Antigen 125 (CA-125)</i> pada karsinoma ovarium.....	43
2.5.1	Peranan CA-125 dalam tumorigenesis kanker ovarium.....	43
2.5.2	Peran CA-125 dalam deteksi dan diagnosis kanker ovarium.....	47
2.5.3	Peranan CA-125 dalam prognosis dan monitoring pengobatan ...	48
2.5.4	Hubungan CA-125 dan variabel klinikopatologi.....	49
BAB III	KERANGKA KONSEPTUAL.....	51
BAB IV	METODE PENELITIAN.....	53
4.1	Rancangan Penelitian.....	53
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	53
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian	53
4.3.1	Populasi penelitian.....	53
4.3.2	Sampel penelitian.....	53
4.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	54
4.4.1	Kriteria inklusi.....	54
4.4.2	Kriteria eksklusi.....	54
4.5	Besar Sampel Penelitian.....	54
4.6	Variabel Penelitian.....	55
4.7	Definisi Operasional.....	56
4.8	Peralatan dan Bahan Pemeriksaan Imunohistokimia.....	58
4.8.1	Peralatan pulasan imunohistokimia.....	58
4.8.2	Bahan kimiawi.....	58

4.8.3	Mikroskop.....	59
4.8.4	Proses pulasan imunohistokimia antibodi CCNE1	59
4.9	Metode Pembacaan Hasil Ekspresi CCNE1	60
4.10	Alur Penelitian	61
4.11	Analisis Data.....	64
4.12	Personalia Penelitian.....	64
4.13	Pengolahan Data dan Analisis Statistik... ..	64
4.13.1	Pengolahan data	64
4.13.2	Analisis statistik.....	64
BAB V	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	66
5.1	Hasil Analisis Univariat.....	66
5.1.1	Usia.....	66
5.1.2	Stadium.....	67
5.1.3	Kadar CA-125 preoperatif.....	67
5.1.4	Kadar CA-125 pascakemoterapi	67
5.1.5	Ekspresi CCNE1.....	67
5.2	Hasil Analisis Bivariat.....	69
5.2.1	Hubungan usia dan kadar CA-125 pascakemoterapi	69
5.2.2	Hubungan stadium dan kadar CA-125 pascakemoterapi	69
5.2.3	Hubungan kadar CA-125 preoperatif dan CA-125 pascakemoterapi.....	70
5.2.4	Hubungan ekspresi CCNE1 dan kadar CA-125 pascakemoterapi	71
5.3	Hasil Analisis Multivariat.....	72

BAB VI	ANALISIS DAN PEMBAHASAN.....	73
6.1	Hasil Analisis Univariat.....	73
6.1.1	Usia.....	73
6.1.2	Stadium.....	74
6.1.3	Kadar CA-125 preoperatif.....	75
6.1.4	Kadar CA-125 pascakemoterapi.....	77
6.1.5	Ekspresi CCNE1.....	79
6.2	Hasil Analisis Bivariat.....	82
6.2.1	Hubungan usia dan kadar CA-125 pascakemoterapi	82
6.2.2	Hubungan stadium dan kadar CA-125 pascakemoterapi.....	83
6.2.3	Hubungan kadar CA-125 preoperatif dan CA-125 pascakemoterapi.....	84
6.2.4	Hubungan ekspresi CCNE1 dan kadar CA-125 pascakemoterapi..	84
6.3	Hasil Analisis Multivariat.....	87
6.4	Keterbatasan Penelitian.....	88
BAB VII	KESIMPULAN DAN SARAN.....	89
	DAFTAR PUSTAKA	90
	LAMPIRAN	97

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Gambaran mikroskopik ovarium	5
Gambar 2.2 Gambaran histopatologi HGSC.....	13
Gambar 2.3 Penanda imunohistokimia pada HGSC.....	15
Gambar 2.4 Asal sel HGSC	19
Gambar 2.5 Perubahan genetik dan perkembangan HGSC	20
Gambar 2.6 Kompleksitas modifikasi epigenetik	22
Gambar 2.7 Jalur sinyal yang paling sering pada HGSC ovarium	23
Gambar 2.8 Evaluasi dan manajemen karsinoma ovarium.....	26
Gambar 2.9 Struktur dan fungsi CCNE1dalam siklus sel.....	32
Gambar 2.10 Gambaran patologis dan genomik HGSC	33
Gambar 2.11 Perkembangan siklus sel dan pengaturannya oleh CDK.....	34
Gambar 2.12 Mekanisme siklus sel yang dimediasi CCNE1	36
Gambar 2.13 Akibat <i>overexpression</i> CCNE1 pada siklus sel	37
Gambar 2.14 Pemeriksaan FISH pada amplifikasi <i>CCNE1</i>	38
Gambar 2.15 Pemeriksaan imunohistokimia CCNE1	40
Gambar 2.16 Mekanisme resistensi <i>platinum</i> pada amplifikasi <i>CCNE1</i>	41
Gambar 2.17 Mekanisme resistensi <i>platinum</i>	43
Gambar 2.18 Struktur dan fungsi CA-125 (MUC16) pada kanker ovarium...	44
Gambar 2.19 Mekanisme EMT diinduksi oleh <i>overexpression</i> MUC16 CTD.	46

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Klasifikasi tumor epitelial ovarium (WHO 2020).....	7
Tabel 2.2 Stadium karsinoma ovarium berdasarkan FIGO (2014).....	11
Tabel 2.3 Imunohistokimia pada diagnosis banding karsinoma ovarium	17
Tabel 4.1 Definisi operasional	57
Tabel 5.1 Karakteristik sampel penelitian	68
Tabel 5.2 Analisis bivariat hubungan usia dan CA-125 pascakemoterapi.....	69
Tabel 5.3 Analisis bivariat hubungan stadium dan CA-125 pascakemoterapi ...	70
Tabel 5.4 Analisis bivariat hubungan kadar CA-125 preoperatif dan CA-125 pascakemoterapi	71
Tabel 5.5 Analisis bivariat hubungan ekspresi CCNE1 dan CA-125 pascakemoterapi	71
Tabel 5.6 Analisis multivariat hubungan beberapa variabel bebas dan kadar CA-125 pascakemoterapi.....	72

DAFTAR BAGAN

	Halaman
Bagan 2.1 Kerangka teori.....	50
Bagan 3.1 Kerangka konsep.....	52
Bagan 4.1 Alur penelitian.....	62
Bagan 4.2 Alur pemilihan Sampel.....	63

DAFTAR SINGKATAN

ASCO	: <i>American Society of Clinical Oncology</i>
ARID1A	: <i>AT-Rich Interaction Domain 1A</i>
AMACR	: <i>Alpha-methylacyl-CoA racemase</i>
BRCA 1/2	: <i>Breast cancer susceptibility gene 1/2</i>
BSO	: <i>Bilateral salpingo-oophorectomy</i>
CA-125	: <i>Cancer antigen 125</i>
CBC	: <i>Complete blood count</i>
CCC	: <i>Clear cell carcinoma</i>
CCNE1	: <i>Cyclin E1</i>
CDC6	: <i>Cell division cycle 6</i>
CDK	: <i>Cyclin-dependent kinase</i>
CDKN2A	: <i>Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A</i>
CEA	: <i>Carcinoembryonic antigen</i>
CHK	: <i>Checkpoint kinase</i>
CIC	: <i>Cortical inclusion cyst</i>
CISH	: <i>Chromogenic in situ hybridization</i>
CIN	: <i>Chromosomal instability</i>
CK 7	: <i>Cytokeratin 7</i>
CK 20	: <i>Cytokeratin 20</i>
CLS	: <i>Centrosome localization signal</i>
CN	: <i>Copy number</i>

CREB	: <i>cAMP response element-binding protein</i>
CT	: <i>Computed tomography</i>
CTD	: <i>Carboxy-terminal domain</i>
CXR	: <i>Chest radiograph</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DSBs	: <i>Double strand breaks</i>
EC	: <i>Endometrioid carcinoma</i>
EMT	: <i>Epithelial transition- mesenchymal</i>
EOC	: <i>Epithelial ovarian cancer</i>
ER	: <i>Estrogen receptor</i>
ERBB2	: <i>Erythroblastic oncogene B</i>
EOC	: <i>Epithelial ovarian cancer</i>
FFPE	: <i>Formalin-fixed paraffin-embedded</i>
FIGO	: <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
FISH	: <i>Fluorescence in situ hybridization</i>
FTE	: <i>Fallopian tube epithelial</i>
FOXO1	: <i>Forkhead box protein O1</i>
GCIG	: <i>Gynecologic Cancer Intergroup</i>
GOF	: <i>Gain Of function</i>
GPCR	: <i>G protein-coupled receptor</i>
GSK3	: <i>Glycogen synthase kinase 3</i>
HAT	: <i>Histone acetyl transferase</i>
HDAC	: <i>Histone deacetylase</i>

HGSC	: <i>High-grade serous carcinoma</i>
HNF1	: <i>Hepatocyte nuclear factor 1</i>
HR	: <i>Homologous recombination</i>
HRD	: <i>Homologous recombination deficiency</i>
HRR	: <i>Homologous recombination repair</i>
IHK	: <i>Imunohistokimia</i>
IRS	: <i>Insulin receptor substrate</i>
KRAS	: <i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue</i>
LFT	: <i>Liver function test</i>
LGSC	: <i>Low-grade serous carcinoma</i>
MC	: <i>Mucinous carcinoma</i>
MRI	: <i>Magnetic resonance imaging</i>
MUC 16	: <i>Mucin 16</i>
NAC	: <i>Neoadjuvant chemotherapy</i>
NAD	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide</i>
NER	: <i>Nucleotide excision repair</i>
NHEJ	: <i>Non homologous end-joining repair</i>
NLS	: <i>Nuclear localization signal</i>
OC	: <i>Ovarian cancer</i>
OR	: <i>Odds Ratio</i>
OS	: <i>Overall survival</i>
OSE	: <i>Ovarian surface epithelium</i>
PALB2	: <i>Partner and localizer of BRCA2</i>

PARP	: <i>Poly-ADP ribose polymerase</i>
PARPi	: <i>PARP inhibitor</i>
PAX 8	: <i>Paired box gene 8</i>
PCS	: <i>Primary cytoreductive surgery</i>
PFS	: <i>Progression free survival</i>
PFI	: <i>Platinum free interval</i>
PIK3CA	: <i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit α</i>
PI3Ks	: <i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
PIP3	: <i>Phosphatidylinositol (3,4,5) trisphosphate</i>
PR	: <i>Progesterone receptor</i>
PTEN	: <i>Phosphatase and tensin homolog</i>
P16	: <i>P16 INK4A</i>
P53	: <i>Tumor protein P53</i>
RB	: <i>Retinoblastoma</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SET	: <i>Solid, endometrioid-like, transitional</i>
SPSS	: <i>Statistical Programme for Social Sciences</i>
SSBs	: <i>Single strand breaks</i>
STIC	: <i>Serous tubal intraepithelial carcinoma</i>
TCGA	: <i>The Cancer Genome Atlas</i>
TMA	: <i>Tissue micro array</i>
TP53	: <i>Tumor protein 53</i>

VEGF : *Vascular endothelial growth factor*

WT-1 : *Wilms' tumor-1*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Permasalahan

Kanker ovarium adalah salah satu keganasan ginekologi yang paling umum dengan angka kematian yang tinggi. Berdasarkan data GLOBOCAN tahun 2018 terdapat 184.799 kematian akibat kanker ovarium, menyumbang 4,4% dari seluruh kematian akibat kanker pada wanita.¹ Terjadi peningkatan jumlah kematian pada tahun 2020 menjadi 207.000 dari 314.000 wanita yang didiagnosa kanker ovarium.² Data *cancer registry* dunia pada tahun 2020 mendapatkan *serous carcinoma* merupakan karsinoma ovarium terbanyak dengan jumlah 133.818 kasus baru.³ Di Indonesia berdasarkan data GLOBOCAN tahun 2020, terdapat 9.673 kematian akibat kanker ovarium, menduduki peringkat ketiga sebagai penyebab kematian akibat kanker pada wanita.⁴

Lebih dari 90% kanker ovarium merupakan karsinoma, dan *High Grade Serous Carcinoma* (HGSC) ovarium merupakan subtype dominan yang menyumbang 70-80% kematian akibat semua jenis kanker ovarium.⁵ Secara epidemiologis HGSC dapat terjadi pada rentang usia yang luas. Sebagian besar pasien HGSC ditemukan pada usia tua dan berada pada stadium lanjut. Kelangsungan hidup 5 tahun pada stadium awal (FIGO I dan II) dapat mencapai 100%. Sedangkan pada stadium lanjut (FIGO III dan IV), kelangsungan hidup 5 tahun pasien HGSC menurun hingga 33-54%.⁶

Terapi sitoreduksi bedah yang dikombinasikan dengan kemoterapi *platinum* telah menjadi pengobatan standar karsinoma ovarium primer sejak tahun 1990-an.⁷

Untuk menilai prognosis, monitoring pengobatan dan kekambuhan pascakemoterapi pada pasien HGSC, dilakukan pengukuran kadar CA-125, sebuah *epitope* dari MUC 16 yang ditemukan pada permukaan sel tumor ovarium.^{8,9} Penelitian Batchman *et al* mendapatkan kadar CA-125 preoperatif ≥ 500 U/ml berhubungan dengan penurunan *overall survival* (OS) dan *progression free survival* (PFS) penderita HGSC.¹⁰ Setelah kemoterapi *platinum* pasien dengan kadar CA-125 dibawah 35 U/ml menunjukkan respon terhadap pengobatan. Sedangkan kadar CA-125 >35 U/ml pascakemoterapi *platinum* berhubungan secara signifikan dengan risiko kekambuhan.¹¹

High Grade Serous Carcinoma (HGSC) ditandai dengan heterogenitas intratumor yang tinggi. Pada tingkat molekuler, HGSC ditandai dengan mutasi *TP53* dan adanya ketidakstabilan kromosom yang tinggi.¹² Salah satu penyebab tersering dari ketidakstabilan kromosom pada HGSC adalah amplifikasi *CCNE1* yang ditemukan pada 20% HGSC ovarium.^{13,14} Adanya amplifikasi *CCNE1* pada HGSC berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk dan resiko kekambuhan pascakemoterapi *platinum* pada HGSC ovarium. Penelitian Stronach *et al* mendapatkan bahwa amplifikasi *CCNE1* berhubungan dengan penurunan *overall survival* (OS) dan *progression free survival* (PFS) pada pasien HGSC.¹⁵ Penelitian lain oleh Da Costa *et al* menemukan bahwa amplifikasi *CCNE1* berhubungan dengan respon pengobatan *platinum* yang lebih rendah.¹⁶ Studi lain oleh Chan *et al* dan Kang *et al* mendapatkan bahwa amplifikasi *CCNE1* dan *overexpression* *CCNE1* (Cyclin E1) berhubungan dengan penurunan *overall survival* (OS) pada

pasien HGSC ovarium yang mendapat kemoterapi *platinum* dalam analisis multivariat disesuaikan dengan usia dan stadium.^{17,18}

Penelitian yang menghubungkan ekspresi CCNE1 dan kadar CA-125 hingga saat ini masih sangat terbatas. Terdapat satu penelitian oleh Stronach *et al* yang menilai hubungan antara amplifikasi *CCNE1* dengan kadar CA-125, namun diperoleh hubungan yang tidak signifikan.¹⁵ Berdasarkan hal tersebut penelitian ini bertujuan mengetahui apakah terdapat hubungan antara ekspresi CCNE1 dengan kadar CA-125 pascakemoterapi *platinum* pada pasien HGSC ovarium.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini adalah apakah terdapat hubungan ekspresi CCNE1 dan kadar CA-125 pascakemoterapi berbasis *platinum* pada pasien HGSC ovarium di Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Sriwijaya/RS Kemenkes Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Januari 2020-31 Mei 2024.

1.3 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat hubungan antara ekspresi CCNE1 dan kadar CA-125 pascakemoterapi berbasis *platinum* pada pasien HGSC ovarium di Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Sriwijaya/RS Kemenkes Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Januari 2020-31 Mei 2024.

1.4 Tujuan Penelitian.

1.4.1 Tujuan umum

Penelitian ini secara umum bertujuan menilai hubungan ekspresi CCNE1 dan kadar CA-125 pascakemoterapi berbasis *platinum* pada pasien HGSC ovarium di Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Sriwijaya/RS Kemenkes Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Januari 2020-31 Mei 2024.

1.4.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui distribusi pasien HGSC ovarium berdasarkan variabel usia, stadium FIGO klinis, ekspresi CCNE1, kadar CA-125 preoperatif dan kadar CA-125 pascakemoterapi *platinum* pada pasien HGSC ovarium.
2. Mengetahui hubungan variabel usia dan stadium FIGO terhadap kadar CA-125 pascakemoterapi *platinum* pada pasien HGSC ovarium.
3. Mengetahui hubungan kadar CA-125 preoperatif terhadap CA-125 pascakemoterapi *platinum* pada pasien HGSC ovarium.
4. Mengetahui hubungan ekspresi CCNE1 dan kadar CA-125 pascakemoterapi *platinum* pada pasien HGSC ovarium.

1.5 Manfaat Penelitian.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan referensi di bidang kedokteran dan menjadi data awal untuk penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: Epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health* 2019;11(7):287-99.
2. Cabasag CJ, Fagan PJ, Ferlay J, Vignat J, Laversanne M, Liu L, et al. Ovarian cancer today and tomorrow: A global assessment by world region and human development index using GLOBOCAN 2020. *Int J Cancer* 2022;151(9):1535-41.
3. Wang M. Global Incidence of Ovarian Cancer According to Histologic Subtype : A Population-Based Cancer Registry Study. *JCO Glob Oncol* 2024;10(1):1-9.
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Pineros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* 2021;149(4):778-89.
5. Lisio MA, Fu L, Goyeneche A, Gao ZH, Telleria C. High-grade serous ovarian cancer: Basic sciences, clinical and therapeutic standpoints. *Int J Mol Sci* 2019;20(9):1-33.
6. Tu M, Gao X, Guo T, Lu W, Xu J. Clinicopathological and prognostic factor analyses of primary fallopian tube carcinoma and high-grade serous ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2025;23(1):1-10.
7. Penn CA, Alvarez RD. Current Issues in the Management of Patients With Newly Diagnosed Advanced-Stage High-Grade Serous Carcinoma of the Ovary. *JCO Oncol Pract* 2023;19(3):116-22.
8. Zhang M, Cheng S, Jin Y, Zhao Y, Wang Y. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer* 2021;1875(2):1-11.
9. Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, Wong FO, Narod SA, Akbari MA. CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)* 2020;12(12):3730.
10. Bachmann R, Brucker S, Stäbler A, Kramer B, Ladurner R, Konigsrainer A et al. Prognostic relevance of high pretreatment ca125 levels in primary serous ovarian cancer. *Mol Clin Oncol* 2020;14(1):1-10.
11. Ch S, V. P. G, G. A. Role of CA 125 in predicting pathological response and recurrence in advanced stage non mucinous epithelial ovarian cancer. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol* 2022;11(11):1-6.
12. Azzalini E, Stanta G, Canzonieri V, Bonin S. Overview of tumor heterogeneity in high-grade serous ovarian cancers. *Int J Mol Sci* 2023; 24(20):1-14.
13. Talbot T, Lu H, Aboagye EO. Amplified therapeutic targets in high-grade serous ovarian carcinoma – a review of the literature with quantitative appraisal. *Cancer Gene Ther* 2023;30(7):955-63.
14. Kanska J, Zakhour M, Taylor-Harding B, Karlan BY, Wiedemeyer WR. Cyclin E as a potential therapeutic target in high grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2016;143(1):152-8.
15. Stronach EA, Paul J, Timms KM, Hughes E, Brown K, Neff C, et al. Biomarker assessment of HR deficiency, tumor BRCA1/2 mutations, and CCNE1 copy number in ovarian cancer: Associations with clinical outcome following platinum monotherapy. *Mol*

Cancer Res 2018;16(7):1103-11.

16. Da Costa AABA, Do Canto LM, Larsen SJ, Ribeiro ARG, Stecca CE, Petersen AH, et al. Genomic profiling in ovarian cancer retreated with platinum based chemotherapy presented homologous recombination deficiency and copy number imbalances of CCNE1 and RB1 genes. *BMC Cancer* 2019;19(1):1-10.
17. Chan AMY, Enwere E, McIntyre JB, Wilson H, Nwaroh C, Wiebe N, et al. Combined CCNE1 high-level amplification and overexpression is associated with unfavourable outcome in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *J Pathol Clin Res* 2020;6(4):252-62.
18. Kang EY, Weir A, Meagher NS, Farrington K, Nelson GS, Ghatage P, et al. CCNE1 and survival of patients with tubo-ovarian high-grade serous carcinoma: An ovarian tumor tissue analysis consortium study. *Cancer* 2023;129(5):697-713.
19. Mescher AL. Female reproductive system in Junqueira's Basic Histology. 13th Ed. New York: *McGraw-Hill Education*; 2013. p.449-50.
20. Gaona-Luviano P, Adriana L, Medina-Gaona, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol* 2020;9(4):1-7.
21. Cheung AN, Elleson LH, Gilks CB, Kim K-R, Kong CS, Lax SF, et al. In WHO classification of tumour: Female genital tumours. 5th ed. Lyon: IARC press; 2020. p. 32-163.
22. Farahani H, Boschman J, Farnell D, Darbandsari A, Zhang A, Ahmadvand P, et al. Deep learning-based histotype diagnosis of ovarian carcinoma whole-slide pathology images. *Mod Pathol* 2022;35(12):1983-90.
23. Wang M. Global Incidence of Ovarian Cancer According to Histologic Subtype : A Population-Based Cancer Registry Study. *JCO Glob Oncol* 2024;10(1):1-9.
24. Tjokroprawiro BA, Novitasari K, Ulhaq RA, Sulistya HA, Martini S. Investigation of the trends and associated factors of ovarian cancer in Indonesia: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 1990–2021. *PLoS One* 2025;20(1):1-18.
25. Dewi C, Puspita D, Sandria, Ramkita R. Dr. Mohammad Hoesin Hospitals Cancer Incidence: Hospital-Based Cancer Registration Data. *J RSMH Palembang* 2024;4(2):285-94.
26. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet* 2021;155(51):61-85.
27. Tangdiung Y, Masadah R, Julian B, Wahid S, Vita G. Clinicopathological Characteristics of high and low-grade Ovarian Serous Carcinoma. *IJSBAR* 2022;62(1):275-80.
28. Hatano Y, Hatano K, Tamada M, Morishig KI, Tomita H, Yanai H, et al. A comprehensive review of ovarian serous carcinoma. *Adv Anat Pathol* 2019;26(5):329-39.
29. Jiménez PP, Lago V, Domingo S, Simón C, Mas A. Molecular management of high-grade serous ovarian carcinoma. *Int J Mol Sci* 2022;23(22):1-30.
30. Ruba S, Doherty D, Stewart CJR. A detailed morphological and immunohistochemical comparison of primary endometrial and tubo-ovarian high-grade serous carcinomas and

their corresponding omental metastases. *Pathology* 2020;52(2):197-205.

31. Kuhn E, Ayhan A. Diagnostic immunohistochemistry in gynaecological neoplasia: A brief survey of the most common scenarios. *J Clin Pathol* 2018;71(2):98-109.
32. Punzón-Jiménez P, Lago V, Domingo S, Simón C, Mas A. Molecular Management of High-Grade Serous Ovarian Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2022;23(22):1-30
33. Wang Y, Duval AJ, Adli M, Matei D. Biology-driven therapy advances in high-grade serous ovarian cancer. *J Clin Invest* 2024;134(1):1-12.
34. Mei J, Tian H, Huang HS, Hsu CF, Liou Y, Wu N, et al. Cellular models of development of ovarian high-grade serous carcinoma: A review of cell of origin and mechanisms of carcinogenesis. *Cell Prolif* 2021;54(5):1-15.
35. Turchiano A, Loconte DC, De Nola R, Arezza F, Chiarello G, Pantaleo A, et al. Beyond Brca1/2: Homologous recombination repair genetic profile in a large cohort of apulian ovarian cancers. *Cancers (Basel)* 2022;14(2):1-14.
36. Weiss AS, Swisher E, Pennington KP, Radke M, Khasnavis N, Garcia RL, et al. Inherited mutations in fallopian tube, ovarian and primary peritoneal carcinoma: Changes in diagnoses and mutational frequency over 20 years. *Gynecol Oncol* 2020;159(1):214-20.
37. Flaum N, Crosbie EJ, Edmondson RJ, Smith MJ, Evans DG. Epithelial ovarian cancer risk: A review of the current genetic landscape. *Clin Genet* 2020;97(1):54-63.
38. Schaafsma E, Takacs EM, Kaur S, Cheng C, Kurokawa M. Predicting clinical outcomes of cancer patients with a p53 deficiency gene signature. *Sci Rep* 2022;12(1):1-10.
39. Matthews BG, Bowden NA, Wong BMW. Epigenetic mechanisms and therapeutic targets in chemoresistant high-grade serous ovarian cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(23):1-18.
40. Lliberos C, Richardson G, Papa A. Oncogenic Pathways and Targeted Therapies in Ovarian Cancer. *Biomolecules* 2024;14(5):1-24.
41. Liu C, Vorderbruggen M, Trujillo CM, Kim SH, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS, et al. NB compounds are potent and efficacious FOXM1 inhibitors in high-grade serous ovarian cancer cells. *J Ovarian Res* 2024;17(1):1-22.
42. Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer. *BMJ* 2020;371(11):1-20.
43. Gadducci A, Guarneri V, Peccatori FA, Ronzino G, Scandurra G, Zamagni C, et al. Current strategies for the targeted treatment of high-grade serous epithelial ovarian cancer and relevance of BRCA mutational status. *J Ovarian Res* 2019;12(1):1-8.
44. Mai J, Yang L, Xie HJ, Li YY, Wang X, Liu XX. Molecular mechanisms of platinum-based chemotherapy resistance in ovarian cancer (Review). *Oncol Rep* 2022;47(4):1-11.
45. Rose PG. Ovarian cancer recurrence is the definition of platinum sensitivity modified by PARPi, bevacizumab or other intervening treatments: A clinical perspective. *Cancer Drug Resist* 2022;5(2):415-23.
46. Balieiro A, A Costa A, Baiocchi G. Genomic profiling of platinum-resistant ovarian cancer: The road into druggable targets. *Semin Cancer Biol* 2021; 77(12):29-41.

47. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L H, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47.
48. Prabowo A, Tjokroprawiro BA, Utomo B. Correlation between clinicopathological factors and clinical outcomes of recurrent epithelial ovarian cancer at a tertiary hospital in Surabaya , Indonesia. *Bali Med J* 2022;11(2): 807-12.
49. Winarto H, Welladatika A, Habiburrahman M, Purwoto G, Nuryanto KH, Utami TW et al. Overall Survival and Related Factors of Advanced-stage Epithelial Ovarian Cancer Patients Underwent Debulking Surgery in Jakarta, Indonesia: A Single-center Experience. *Open Access Maced J Med Sci.* 2022;10:265-80.
50. Gorski JW, Ueland FR, Kolesar JM. CCNE1 amplification as a predictive biomarker of chemotherapy resistance in epithelial ovarian cancer. *Diagnostics.* 2020;10(5):1-14.
51. Fagundes R, Teixeira LK. Cyclin E/CDK2: DNA replication, replication stress and genomic instability. *Front Cell Dev Biol* 2021;9(15):1-11.
52. Kroeger PT, Drapkin R. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017;29(1):26-34
53. Zou T, Lin Z. The involvement of ubiquitination machinery in cell cycle regulation and cancer progression. *Int J Mol Sci* 2021;22(11):1-26.
54. Ding L, Cao J, Lin W, Chen H, Xiong X. The Roles of Cyclin-Dependent Kinases in Cell-Cycle Progression and Therapeutic Strategies in Human Breast Cancer. *Int J Mol Sci* 2020;21(6):1-28.
55. Caldon CE, Musgrove EA. Distinct and redundant functions of cyclin E1 and cyclin E2 in development and cancer. *Cell Div* 2010;5(9):1-13.
56. Yao S, Bernstam FM, Hong D, Janku F, Naing A, Paul SAP, et al. Clinical characteristics and outcomes of phase I cancer patients with CCNE1 amplification: MD Anderson experiences. *Sci Rep* 2022;12(1):1-9.
57. Xu H, George E, Kinose Y, Kim H, Shah JB, Peake JD, et al. CCNE1 copy number is a biomarker for response to combination WEE1-ATR inhibition in ovarian and endometrial cancer models. *Cell Med* 2021;2(9):1-7.
58. Karst AM, Jones PM, Vena N, Ligon AH, Liu JF, Hirsch MS, et al. Cyclin E1 deregulation occurs early in secretory cell transformation to promote formation of fallopian tube-derived high-grade serous ovarian cancers. *Cancer Res* 2014;74(4):1141-52.
59. Nakayama N, Nakayama K, Shamima Y, Ishikawa M, Katagiri A, Iida K et al. Gene amplification CCNE1 is related to poor survival and potential therapeutic target in ovarian cancer. *Cancer.* 2010;116(11):2621-34.
60. Aziz D, Etemadmoghadam D, Caldon CE, Au-Yeung G , Deng N, Hutchinson R , et al. 19q12 amplified and non-amplified subsets of high grade serous ovarian cancer with overexpression of cyclin E1 differ in their molecular drivers and clinical outcomes. *Gynecol Oncol*;151(2):327-36.
61. McMullen M, Madariaga A, Lheureux S. New approaches for targeting platinum-resistant

- ovarian cancer. *Semin Cancer Biol* 2021;77(12):167-81.
62. Takaya H, Nakai H, Takamatsu S, Mandai M, Matsumura N. Homologous recombination deficiency status-based classification of high-grade serous ovarian carcinoma. *Sci Rep* 2020;10(1):1-8
 63. Martin-Hirsch PL, Martin-Hirsch PL, Martin FL. The evolving role of MUC16 (CA125) in the transformation of ovarian cells and the progression of neoplasia. *Carcinogenesis* 2021;42(3):327-43.
 64. Patil NJ, Mane A, Hulwan AB, Khan MA, Umar H. Evaluation of serum cancer antigen (CA) -125 levels as a biomarker for ovarian lesions: correlation with histopathological diagnosis and clinical outcomes 2024;125(7):1-8.
 65. Ibanez KR, Donohue D, Malys T, Lee JM. Gynecologic cancer intergroup CA125 response has a high negative predictive value for CHK1 inhibitor RECIST response in recurrent ovarian cancer. *Sci Rep* 2024;14(1):1-12.
 66. Li Z, Yin H, Ren M, Shen Y. Prognostic significance of CA125 dynamic change for progression free survival in patients with epithelial ovarian carcinoma. *Med Sci Monit* 2020;26:1-8
 67. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet* 2009;374(9698):1371-82.
 68. Lee J, Kim JM, Lee YH, Chong GO, Hong DG. Correlation between Clinical Outcomes and Serum CA-125 Levels after Standard Treatment for Epithelial Ovarian Cancer. *Anticancer Res* 2022;42(1):349-53
 69. Ay S, Ozyukseler DT, Dulgar O, Basak M, Yildirim ME. Initial Ca 125 Value as a Predictive Marker for High-grade. *J Coll Physicians Surg Pak* 2021;31(6):651-6.
 70. Chen M, Jin Y, Bi Y, Yin J, Wang Y, Pan L. A survival analysis comparing women with ovarian low-grade serous carcinoma to those with high-grade histology. *Onco Targets Ther* 2014;7:1891-9.
 71. Hsu CF, Seenan V, Wang LY, Chen PC, Ding DC, Chu TY. Human peritoneal fluid exerts ovulation- and nonovulation-sourced oncogenic activities on transforming fallopian tube epithelial cells. *Cancer Cell Int* 2024;24(1):1-12.
 72. Wu NY, Fang C, Huang HS, Wang J, Chu TY. Natural history of ovarian high-grade serous carcinoma from time effects of ovulation inhibition and progesterone clearance of p53-defective lesions. *Mod Pathol* 2020;33(1):29-37.
 73. Barmon D, Patra S, Nandwani M, Jethani R, Kataki AC. Critical Analysis of Advanced High-Grade Serous Epithelial Ovarian Cancer in Women: An Experience of 100 Cases from a Regional Cancer Center in Northeast India. *South Asian J Cancer* 2023;12(4):334-40.
 74. Chan JK, Tian C, Kesterson JP, Lin KY, Darcy K, Richardson MT, et al. Gynecologic Oncology Preoperative and pre-chemotherapy CA-125 levels in high-risk early-stage ovarian cancer – An NRG / GOG study. *Gynecol Oncol* 2024;181:54-9.
 75. Lee M, Chang MY, Yoo H, Lee KY, Chay DB, Cho H, et al. Clinical significance of CA125 level after the first cycle of chemotherapy on survival of patients with advanced

ovarian cancer. *Yonsei Med J* 2016;57(3):580-87.

76. Morales-Vásquez F, Pedernera E, Reynaga-Obregón J, Lopez-Basave HN, Gomora MJ, Carlon E, et al. High levels of pretreatment CA125 are associated to improved survival in high grade serous ovarian carcinoma. *J Ovarian Res* 2016;9(1):1-6.
77. Rema P, John ER, Samabasivan S, Prahladan A, George P, Ranjith JS, et al. Evaluation of Computed Tomography Scan and CA 125 Response in Predicting Operability in Advanced Ovarian Cancer and Assessing Survival Outcome in Interval Cytoreductive Surgery. *Indian J Surg Oncol* 2019;10(3):426-34.
78. Muhammad SA, Olaoye SO, Umar FK. Are preoperative serum cancer antigen 125 levels a prognostic factor for outcome in epithelial ovarian cancer ? A systematic review. *Niger Med J* 2024;65(2):108-18.
79. Fraser CC, Jia B, Hu G, Johani LIA, Fritz-Klaus R, Ham JD, et al. Ovarian Cancer Ascites Inhibits Transcriptional Activation of NK Cells Partly through CA125. *J Immunol* 2022;208(9):2227-38.
80. Ribeiro ARG, Salvadori MM, De Brot L, Bovolín G, Mantoan H, Ilelis F, et al. Retrospective analysis of the role of cyclin E1 overexpression as a predictive marker for the efficacy of bevacizumab in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Ecancermedicalscience* 2021;15:1-17.
81. Zhao H, Wang J, Zhang Y, , Yuan M, Yang S, Li L, et al. Prognostic values of CCNE1 amplification and overexpression in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer* 2018;9(13):2397-407
82. Kok YP, Guerrero Llobet S, Schoonen PM, Everts M, Bhattacharya A, Fehrmann RSN, et al. Overexpression of Cyclin E1 or Cdc25A leads to replication stress, mitotic aberrancies, and increased sensitivity to replication checkpoint inhibitors. *Oncogenesis* 2020;9(10):1-15.
83. Margolis B, Dao F, Licciardi M, Misirlioglu S, Olvera N, Ramaswami S, et al. CCNE1 amplification among metastatic sites in patients with gynecologic high-grade serous carcinoma. *Gynecol Oncol Reports* 2021;37:1-5.
84. Funston G, Hamilton W, Abel G, Crosbie EJ, Rous B, Walter FM. The diagnostic performance of CA125 for the detection of ovarian and non-ovarian cancer in primary care: A population-based cohort study. *PLoS Med* 2020;17(10):1-18.
85. Feduniw S, Pruc M, Ciebia M, Safiejko K, Bizon M, Szarpak L. Current evidence on CA-125 levels in differentiation between endometriomas and endometriosis-associated ovarian cancer – A systematic review and meta-analysis. *J Endometr Pelvic Pain Disord* 2024; 16(3-4):154-9.
86. Balachandran A, Nayak S. An observational study of factors affecting CA125 levels in premenopausal women. *Adv Biomed Res* 2023;12(1):235.
87. Hu X, Zhang J, Cao Y. Factors associated with serum CA125 level in women without ovarian cancer in the United States: a population-based study. *BMC Cancer* 2022;22(1):1-14.
88. Parashkevova A, Sehouli J, Richter R, Dimitrova D, Braicu EI, Muallem MZ. Preoperative

CA-125 value as a predictive factor for postoperative outcome in first relapse of platinum-sensitive serous ovarian cancer. *Anticancer Res* 2018;38(8):4865-70.

89. Merlo S, Besic N, Drmota E, Kovacevic N. Preoperative serum CA-125 level as a predictor for the extent of cytoreduction in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Radiol Oncol* 2021;55(3):341-46.