

## **Thrombositosis sebagai Prediktor Kanker pada Keganasan Ginekologi: a Narrative Review**

**Fitriyadi Kusuma<sup>1,2\*</sup>, Kemal Akbar Suryoadji<sup>2</sup>, Muhammad Raoul Taufiq Abdullah<sup>2</sup>, Abdul Hafidh Surya Putra<sup>2</sup>, Gatot Purwoto<sup>1,2</sup>, Hariyono Winarto<sup>1,2</sup>, Tofan Widya Utami<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Divisi Onkologi Ginekologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia - RSUPN Cipto Mangunkusumo

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

\*Corresponding Author: kusumafitriyadi@gmail.com

### **Abstrak**

Kanker ginekologi sering kali dikaitkan dengan trombositosis, yaitu peningkatan jumlah trombosit dalam darah, yang dapat dipicu oleh pelepasan sitokin dari tumor ganas. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa trombositosis pada kanker ovarium epitelial berhubungan dengan peningkatan kadar interleukin-6 (IL-6) dalam serum, yang merangsang produksi trombosit melalui trombopoiesis. Tinjauan literatur ini mengumpulkan dan menganalisis studi-studi terkait untuk memberikan wawasan komprehensif tentang peran trombositosis dalam prediksi dan prognosis kanker ginekologi. Metode yang diterapkan dalam penyusunan karya ilmiah ini adalah tinjauan pustaka atau literature review. Sumber data yang digunakan meliputi Google Scholar, Science Direct, Springerlink, NCBI, dan Wiley Online Library. Tinjauan pustaka menyajikan berbagai aspek keterkaitan antara trombositosis dan keganasan ginekologi. Dalam keseluruhan, terdapat 42 referensi yang terkait dengan semua bagian dalam tinjauan pustaka ini. Trombositosis berkontribusi pada perkembangan kanker dengan melindungi sel tumor, mempengaruhi proses angiogenesis, dan mendukung invasi dan metastasis. Trombositosis memiliki keterkaitan yang signifikan dengan perkembangan kanker ginekologi. Hubungan ini terkait dengan produksi interleukin-6 (IL-6) dan mempengaruhi mekanisme angiogenesis, invasi, serta metastasis sel tumor. Diharapkan penelitian tersebut dapat memberikan wawasan lebih lanjut dalam prediksi dan prognosis kanker serta potensi pengembangan metode deteksi dini dan terapi yang lebih efektif dalam penanganan kanker ginekologi.

**Kata kunci** : Keganasan Ginekologi, Trombositosis

### **Abstract**

*Gynecological cancers are often associated with thrombocytosis, an increase in the number of platelets in the blood, which can be triggered by cytokine release from malignant tumors. Previous studies have shown that thrombocytosis in epithelial ovarian cancer is associated with an increase in interleukin-6 (IL-6) levels in the serum, stimulating platelet production through thrombopoiesis. This literature review collects and analyzes relevant studies to provide comprehensive insights into the role of thrombocytosis in predicting and prognosing gynecological cancer. The method applied in the preparation of this scientific work is a literature review. The data sources used include Google Scholar, Science Direct, Springerlink, NCBI, and Wiley Online Library. The literature review presents various aspects of the relationship between thrombocytosis and gynecological malignancies. Overall, there are 42 references related to all sections in this literature review. Thrombocytosis contributes to cancer development by protecting tumor cells, influencing angiogenesis processes, and supporting invasion and metastasis. Thrombocytosis has a significant association with the development of gynecological cancer. This relationship is linked to the production of interleukin-6 (IL-6) and affects the mechanisms of angiogenesis, invasion, and tumor cell metastasis. It is hoped that this research can provide further insights into the prediction and prognosis of cancer, as well as the potential development of early detection methods and more effective therapies in managing gynecological cancer.*

**Keywords** : Gynecological Malignancies, Thrombocytosis

## Pendahuluan

Penelitian mengenai hubungan trombotosis dan kanker pada keganasan ginekologi telah menarik perhatian para peneliti selama beberapa dekade terakhir. Kanker adalah kondisi patologis yang sering dikaitkan dengan trombotosis, yaitu peningkatan jumlah trombosit dalam darah. Kondisi ini dapat disebabkan oleh pelepasan sitokin dari beberapa jenis tumor ganas. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa trombotosis pada kanker ovarium epitelial berhubungan dengan peningkatan kadar IL-6 dalam serum, yang pada akhirnya akan merangsang produksi trombosit dengan cara merangsang trombopoiesis.<sup>1</sup> Trombotosis dapat mempengaruhi perkembangan kanker melalui mekanisme seperti perlindungan terhadap sel tumor dan produksi faktor-faktor pertumbuhan serta enzim tertentu, seperti asam lisofosfatidat, Metalloproteinase Matrix (MMP), timidin fosforilase, dan faktor pertumbuhan endotel pembuluh darah (vascular endothelial growth factor/VEGF), yang berperan dalam angiogenesis, invasi, dan metastasis sel tumor. Penelitian ini memiliki justifikasi yang kuat karena telah terbukti melalui studi global bahwa adanya korelasi antara trombotosis dan kanker. Data dari berbagai negara menunjukkan bahwa peningkatan jumlah trombosit dalam darah sering terkait dengan jenis kanker tertentu, seperti kanker pankreas dan ovarium. Sebagai contoh, studi di beberapa negara mengindikasikan bahwa pasien dengan kanker ovarium memiliki persentase trombotosis sekitar 30-40%. Di tingkat nasional, meskipun ada bukti terbatas, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menggali hubungan ini dalam konteks Indonesia, mengingat perbedaan etnis, lingkungan, dan faktor gaya hidup. Penelitian ini dapat memberikan wawasan yang lebih mendalam tentang potensi trombotosis sebagai prediktor kanker ginekologi di Indonesia, serta memungkinkan langkah-langkah pencegahan yang lebih efektif.<sup>1-3</sup>

Tinjauan literatur ini bertujuan untuk mengumpulkan dan menganalisis penelitian-penelitian terkait yang telah dilakukan sebelumnya, guna memberikan pemahaman yang lebih komprehensif tentang peran trombotosis sebagai prediktor kanker pada keganasan ginekologi. Harapannya, tinjauan literatur ini dapat memberikan wawasan baru dan mendukung penelitian lanjutan dalam pengembangan metode

deteksi dini dan terapi yang lebih efektif dalam penanganan kanker pada keganasan ginekologi.

## Metode

Metode yang diterapkan dalam penyusunan karya ilmiah ini adalah tinjauan pustaka atau literature review. Sumber data yang dipakai meliputi Google Scholar, Science Direct, Springerlink, NCBI, dan Wiley Online Library. Pada penelusuran digunakan kata kunci "(thrombocytosis) AND (gynecology malignancy)".

## Hasil

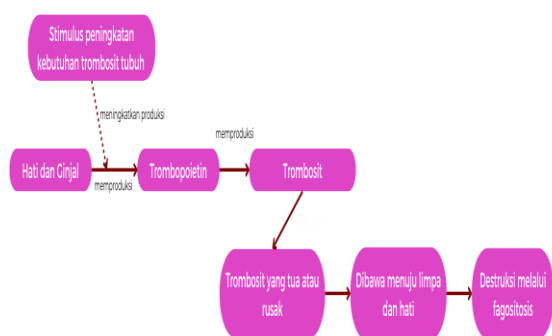
Pada bagian hasil, tinjauan pustaka menyajikan berbagai aspek keterkaitan antara trombotosis dan keganasan ginekologi. Pertama, penjelasan tentang trombotosis sebagai peningkatan jumlah trombosit dalam darah didukung oleh 5 referensi. Mekanisme produksi trombosit dan peran trombopoietin (TPO) dalam regulasi trombosit dibahas dengan total 3 referensi. Bagian ini juga mengulas bagaimana trombotosis terhubung dengan faktor pertumbuhan dan sitokin, khususnya interleukin-6 (IL-6), dengan total 1 referensi. Selanjutnya, tinjauan pustaka membahas mekanisme hubungan antara trombotosis dan kanker ginekologi, mencakup aktivasi trombosit oleh sel tumor, pengaruh trombosit terhadap metastasis dan angiogenesis, serta peran faktor-faktor pertumbuhan seperti VEGF dan TGF- $\beta$  dalam proses ini, dengan total 24 referensi. Bagian ketiga membahas peran trombotosis dalam prognosis kanker ovarium, endometrium, serviks, dan vulva, serta mengutip penelitian yang mengaitkan trombotosis dengan tingkat kelangsungan hidup yang berbeda-beda pada pasien-pasien tersebut, dengan total 13 referensi. Terakhir, bagian keterbatasan dan tantangan mengidentifikasi beberapa kendala dalam penelitian ini, termasuk jumlah sampel yang terbatas dan kompleksitas mekanisme biologis yang perlu lebih dipahami, tanpa referensi yang disebutkan. Dalam keseluruhan, terdapat 42 referensi yang terkait dengan semua bagian dalam tinjauan pustaka ini.

## Pembahasan

### 1. Thrombocytosis dan Keganasan

Trombositosis adalah kondisi di mana terjadi peningkatan jumlah trombosit dalam darah, melebihi angka  $4,5 \times 10^9/L$ . Trombosit sendiri merupakan fragmen sel kecil yang tidak memiliki inti dan memiliki bentuk tidak teratur. Mereka terbentuk melalui pemecahan megakariosit, yaitu sel pendahulu yang ada di sumsum tulang.<sup>4</sup>

Produksi trombosit diatur oleh trombopoietin (TPO), sebuah hormon yang umumnya diproduksi oleh hati dan ginjal. TPO berperan penting dalam merangsang pembentukan dan kematangan megakariosit. Ketika terjadi peningkatan kebutuhan akan trombosit dalam tubuh, produksi TPO akan meningkat sebagai respons untuk meningkatkan produksi trombosit. Trombosit yang telah tua atau rusak akan dihancurkan melalui proses fagositosis di limpa, organ yang berperan dalam membersihkan darah dari komponen yang tidak diperlukan. Selain itu, trombosit juga dapat dihancurkan oleh sel Kupffer yang terdapat di hati.<sup>5-7</sup>



**Gambar 1.** Mekanisme produksi dan destruksi trombosit.

Tubuh manusia memproduksi sekitar  $2 \times 10^{11}$  trombosit setiap hari. Produksi trombosit diawali oleh megakaryositopoiesis dan diatur oleh beberapa faktor humoral yang beredar dalam darah, termasuk trombopoietin. Sel progenitor yang berkembang primitif berkomitmen menjadi megakariosit imatur dan akhirnya berdiferensiasi menjadi megakariosit pasca-mitotik, kehilangan kemampuan proliferasi dalam proses tersebut. Sel stroma sumsum tulang memproduksi sitokin larut yang memungkinkan peremajaan diri dan diferensiasi trombopoiesis. Sampai saat ini, telah diidentifikasi 19 faktor pertumbuhan sitokin yang mengatur trombopoiesis mulai dari sel punca awal hingga megakariosit pasca-mitotik

(interleukin 1-13, G, M, GM-CSF, leukemia inhibitory factor, SCF, dan erythropoietin). Meskipun sitokin-sitokin ini tidak spesifik dalam merangsang trombopoiesis, trombopoietin merupakan stimulator khusus dalam produksi trombosit yang meningkatkan jumlah megakariosit dan status kematangannya. Sistem inilah yang mengatur perkembangan megakariosit dan produksi trombosit harian.<sup>8</sup>

Tingkat trombopoietin yang tinggi telah ditemukan pada pasien dengan trombositosis reaktif dan tumor padat. Pasien dengan trombositosis reaktif dan tumor padat memiliki tingkat trombopoietin yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang memiliki kondisi non-neoplastik yang terkait dengan trombositosis reaktif atau trombositosis esensial.<sup>9</sup> Faktor humoral terkait tumor dengan aktivitas yang mirip dengan trombopoietin<sup>10-11</sup> dan megakaryositopoiesis yang terlalu kompensasi akibat diseminasi intravaskular koagulopati yang disebabkan oleh tumor<sup>11-13</sup> telah diusulkan dalam etiologi trombositosis reaktif pada pasien dengan penyakit ganas.

Interleukin-6 (IL-6), granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GmCSF), erythropoietin, dan tumor necrosis factor diduga memainkan peran dalam perkembangan trombopoiesis dan trombositosis.<sup>14-19</sup> IL-6 merupakan stimulator kuat megakaryositopoiesis dan bertanggung jawab terhadap kematangan megakariosit.<sup>20,21</sup> Berbagai jenis sel kanker ovarium epitelial telah ditemukan menghasilkan IL-6.<sup>22-24</sup> Tingkat IL-6 yang tinggi telah ditemukan dalam cairan asites dan serum pasien dengan kanker ovarium.<sup>14, 25</sup> Tingkat IL-6 yang tinggi dalam cairan asites secara signifikan berkorelasi dengan jumlah trombosit yang beredar, menunjukkan peran IL-6 dalam perkembangan trombositosis terkait tumor.<sup>14</sup> Begitu pula, tingkat IL-6 yang tinggi dalam cairan dari kista ovarium ganas secara signifikan berkorelasi dengan peningkatan jumlah trombosit dan tingkat hemoglobin yang rendah.<sup>25</sup> Selain itu, pemberian IL-6 manusia rekombinan meningkatkan jumlah trombosit dan

menurunkan tingkat hemoglobin.<sup>26-28</sup> Beberapa jenis sel kanker serviks telah ditemukan mengeluarkan IL-6 dan menggunakannya sebagai faktor pertumbuhan autokrin<sup>29-30</sup> atau parakrin<sup>31</sup>, atau keduanya<sup>31</sup>. Tingkat IL-6 yang tinggi telah ditemukan dalam serum<sup>32-33</sup> dan sekresi servikovaginal<sup>34</sup> pada pasien dengan kanker serviks lanjut. Namun, studi tentang tingkat IL-6 pada pasien dengan kanker endometrium memiliki hasil yang kontradiktif. Chopra et al.<sup>35</sup> menemukan tingkat IL-6 normal pada 59 wanita dengan stadium I-IV penyakit, sementara Scambia et al.<sup>36</sup> menemukan tingkat yang tinggi pada 37% dari pasien mereka.

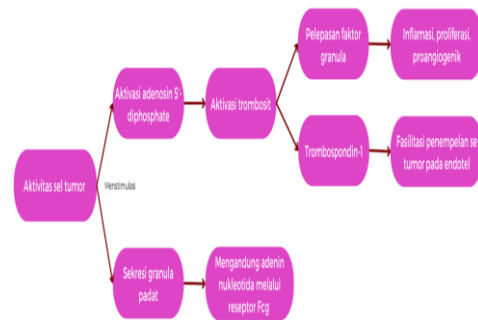
Chopra et al. menemukan tingkat GmCSF yang tinggi pada pasien dengan karsinoma endometrium tahap lanjut, tetapi tingkat GmCSF tidak dibandingkan dengan jumlah trombosit.<sup>35</sup> Meskipun telah diusulkan bahwa erythropoietin berperan dalam perkembangan trombotosis dalam studi hewan, erythropoietin rekombinan tidak ditemukan memiliki efek signifikan pada jumlah trombosit pada manusia.<sup>37,38</sup>

## 2. Mekanisme Hubungan antara Thrombocytosis dan Keganasan Ginekologi

Trombosit berperan dalam perkembangan tumor dengan berkontribusi pada kaskade metastasis, melindungi sel tumor dari pengawasan kekebalan tubuh, mengatur invasi sel tumor, dan angiogenesis.<sup>39,40</sup>

Trombin dihasilkan baik melalui kontak langsung dengan trombosit maupun secara tidak langsung dengan merangsang aktivasi sistem koagulasi melalui faktor jaringan.<sup>41</sup> Aktivasi trombosit yang diinduksi oleh kanker ovarium dimediasi oleh adenosin 5'-diphosphate yang dilepaskan dari sel tumor dan dapat diblokir oleh antagonis reseptor adenosin 5'-diphosphate (P2Y12 dan P2Y1).<sup>42</sup> Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa sel tumor dapat menyebabkan sekresi granula padat yang mengandung adenin nukleotida melalui reseptor Fcg trombosit IIa.<sup>43</sup> Aktivasi trombosit oleh tumor sepanjang kaskade metastasis menyebabkan pelepasan faktor-faktor yang disimpan dalam granula trombosit yang menyebabkan aktivitas inflamasi, proliferasi, dan proangiogenik trombosit untuk mempromosikan pertumbuhan tumor, invasi jaringan, dan metastasis.<sup>44</sup> Trombospondin-1 yang dikeluarkan oleh trombosit memfasilitasi

penempelan sel tumor pada endotel dan mempromosikan ekstrasvasasi dalam kaskade metastasis.<sup>45</sup> Tingkat trombospondin juga ditemukan meningkat pada wanita dengan keganasan ginekologi. Setelah sel tumor keluar dari sirkulasi, faktor-faktor yang berasal dari trombosit yang diaktifasi mampu memicu neoangiogenesis, sehingga memungkinkan pertumbuhan di lokasi metastasis.<sup>46</sup>



**Gambar 2.** Efek aktivitas sel tumor.

Trombositosis reaktif atau sekunder yang terkait dengan keganasan telah diketahui sejak awal tahun 1870-an, dengan insidensi antara 10-57%.<sup>45</sup> Mekanisme yang mungkin meliputi produksi berlebihan sitokin/faktor pertumbuhan yang merangsang megakariosit dan prekursor mereka. Interleukin serum (IL-6) meningkat pada sebagian besar pasien dengan trombotosis reaktif, dan peningkatan sitokin ini juga terdeteksi pada sejumlah signifikan pasien dengan kanker. Sel endotel sumsum tulang, ginjal, dan limpa mampu memproduksi TPO. TPO diproduksi dan dilepaskan ke dalam sirkulasi dengan laju konstan oleh hati.<sup>47</sup> Fisiologi normal produksi trombosit melibatkan penghapusan TPO oleh reseptor TPO dengan afinitas tinggi pada trombosit dan pembentukan konsentrasi TPO yang stabil, sehingga memberikan stimulasi basal pada megakariosit sumsum tulang dan produksi trombosit yang normal. Namun, pada trombotosis sekunder yang dapat terjadi dengan keganasan, produksi TPO oleh hati dapat meningkat sehingga meningkatkan trombopoiesis. Tingkat TPO dalam plasma juga terbukti berkorelasi dengan IL-6.<sup>48</sup> Trombosit memiliki kemampuan untuk meningkatkan penyerapan, pelekatan, dan

penetrasi sel ganas melalui dinding endotel.<sup>45</sup> Mereka juga dapat mencegah sistem kekebalan tubuh menghilangkan sel tumor dari sistem peredaran darah. Pertumbuhan tumor bergantung pada pembentukan pembuluh darah baru dari kapiler yang sudah ada (yaitu angiogenesis).<sup>49</sup> Angiogenesis tumor tidak hanya bergantung pada sel endotel dan sel kanker, tetapi juga pada interaksi trombosit-endotel. Trombosit melekat pada endotel yang terkait dengan tumor dan melepaskan konsentrasi tinggi faktor pertumbuhan endotel vaskuler (VEGF), yang merupakan penginduksi angiogenesis yang kuat.

Granula trombosit mengandung berbagai faktor seperti VEGF, faktor pertumbuhan fibroblas dasar, faktor pertumbuhan yang berasal dari trombosit, transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ), IL-6, trombin, dan fibrinogen.<sup>50</sup> Modulator-modulator ini disekresikan segera setelah aktivasi trombosit, dan banyak di antaranya telah terlibat dalam berbagai langkah perkembangan tumor dan perkembangan metastasis. TGF- $\beta$  memiliki peran aktif dalam agregasi trombosit, pengaturan aktivitas megakariosit, dan aktivitas sistem VEGF.<sup>51</sup>

### 3. Peran Thrombocytosis dalam Prognosis Keganasan Ginekologi

#### TROMBOSITOSIS PADA KANKER OVARIUM

Trombositosis lebih umum terjadi pada kanker ovarium dibandingkan tumor jinak.<sup>52</sup> Dalam berbagai penelitian, prevalensi trombositosis berkisar antara 7% hingga 43%.<sup>53-55</sup> Crasta et al. menemukan bahwa pasien dengan trombositosis sebelum operasi memiliki kadar hemoglobin yang lebih rendah ( $P < 0,0002$ ), stadium yang lebih lanjut ( $P < 0,05$ ), dan tumor dengan tingkat keganasan yang lebih tinggi ( $P < 0,02$ ).<sup>54</sup> Zeimet et al. menginvestigasi 130 wanita dengan tumor ovarium epitelial dan menemukan bahwa trombositosis terkait dengan penyakit stadium lanjut, kadar serum CA 125 yang lebih tinggi, asites, dan peluang yang lebih besar untuk sitoreduksi suboptimal.<sup>53</sup>

Menczer et al. melakukan penelitian retrospektif serupa pada sekelompok tujuh puluh pasien dengan karsinoma ovarium epitelial invasif dan melaporkan insiden trombositosis yang lebih tinggi pada wanita

dengan penyakit stadium lanjut dan periode kelangsungan hidup yang signifikan lebih singkat.<sup>56</sup> Penelitian lain juga menemukan bahwa trombositosis secara signifikan berkorelasi dengan tingkat stadium yang lanjut dan tingkat keganasan yang lebih tinggi pada tumor ovarium epitelial, metastasis ke kelenjar getah bening, volume asites yang lebih besar, serta sitoreduksi tumor yang kurang optimal dengan kelangsungan hidup yang signifikan lebih pendek secara bebas penyakit maupun keseluruhan.<sup>57,58</sup>

#### TROMBOSITOSIS PADA KANKER ENDOMETRIUM

Trombositosis sebelum operasi adalah faktor prognostik independen pada kanker endometrium Stadium III dan IV yang diteliti oleh Scholz et al. Mereka melaporkan bahwa kelangsungan hidup bebas penyakit selama 5 tahun dan kelangsungan hidup keseluruhan dipengaruhi secara signifikan oleh stadium FIGO, trombositosis, dan keterlibatan serviks.<sup>59</sup>

Gorelick et al. mengevaluasi peran trombositosis sebelum operasi dan hubungannya dengan kelangsungan hidup pada populasi perkotaan yang sebagian besar beretnis Afrika-Amerika dan Karibia-Amerika. Empat belas (18,2%) dari 77 pasien menunjukkan trombositosis. Median kelangsungan hidup keseluruhan pada pasien tanpa trombositosis adalah  $24,0 \pm 4,5$  bulan ( $n = 21$ ) dan pada pasien dengan trombositosis adalah  $7,0 \pm 3,8$  bulan ( $n = 8$ ,  $P = 0,015$ ). Data menunjukkan bahwa trombositosis sebelum operasi pada pasien kanker endometrium Stadium III hingga IV berisiko tinggi adalah indikator prognostik independen.<sup>60</sup> Dalam penelitian terbaru, Gu et al. menunjukkan bahwa prevalensi trombositosis meningkat seiring dengan stadium. Selain itu, pasien dengan trombositosis meninggal pada usia yang lebih muda dibandingkan dengan mereka yang memiliki jumlah trombosit normal (64,3 tahun dan 74,5 tahun, masing-masing).<sup>61</sup>

#### TROMBOSITOSIS PADA KANKER SERVIKS

Trombositosis telah diusulkan sebagai indikator prognostik buruk pada pasien dengan kanker serviks. Dalam penelitian retrospektif oleh De Jonge et al., tingkat kelangsungan hidup kumulatif untuk 93 pasien dengan jumlah trombosit normal adalah 65%, sedangkan untuk 20 pasien dengan trombositosis adalah 25%.<sup>62</sup>

Lopes et al. meninjau jumlah trombosit sebelum pengobatan dari 643 wanita yang diobati karena kanker serviks antara 1983 dan 1992 dan dikorelasikan dengan usia masing-masing pasien, stadium penyakit, tipe histologis, status nodus (bila tersedia), dan hasilnya. Tingkat kelangsungan hidup selama 5 tahun bagi pasien dengan trombositosis adalah 57,1%, yang signifikan lebih buruk daripada 76,5% bagi mereka dengan jumlah trombosit normal ( $P < 0,01$ ). Trombositosis tidak ditemukan sebagai faktor prognostik independen pada pasien dengan karsinoma serviks dalam penelitian ini.<sup>63</sup>

Kawano et al. menunjukkan bahwa trombositosis berhubungan dengan usia yang lebih muda ( $P = 0,0003$ ), stadium klinis yang lanjut ( $P < 0,0001$ ), ukuran tumor yang lebih besar ( $P = 0,0025$ ), kadar hemoglobin yang lebih rendah ( $P < 0,0001$ ), dan frekuensi kegagalan pengobatan yang lebih tinggi ( $P = 0,0015$ ).<sup>64</sup>

#### TROMBOSITOSIS PADA KANKER VULVA

Ofer et al. meninjau jumlah trombosit sebelum pengobatan dari 201 wanita yang diobati karena kanker vulva dan dikorelasikan dengan usia pasien, stadium penyakit, status nodus, tipe histologis, dan hasilnya. Trombositosis ditemukan pada 14,92% pasien dengan keganasan vulva dan 15,46% pasien dengan karsinoma sel skuamosa vulva. Tidak ditemukan korelasi antara trombositosis dengan ukuran tumor, kejadian metastasis kelenjar getah bening, atau stadium penyakit. Tingkat kelangsungan hidup selama 5 tahun bagi pasien dengan trombositosis adalah 89,29%, yang tidak signifikan berbeda dari tingkat kelangsungan hidup selama 5 tahun sebesar 76,47% bagi pasien dengan jumlah trombosit normal ( $P = 0,586$ ). Setelah disesuaikan dengan usia, diferensiasi histologis, jumlah tumor, staging, kejadian metastasis nodal, jumlah trombosit, kadar hemoglobin, dan jumlah sel darah putih, hanya staging, jumlah tumor, dan

diferensiasi histologis yang terkait dengan prognosis yang buruk ( $P = 0,0001$ ,  $P = 0,003$ ,  $P = 0,03$ , secara berurutan). Trombositosis tidak ditemukan sebagai faktor prognostik pada pasien dengan karsinoma vulva dalam rangkaian penelitian ini dengan 201 pasien.<sup>65</sup>

Sebuah studi oleh Hefler et al. pada 62 pasien juga menunjukkan bahwa anemia tumor sebelum pengobatan (hemoglobin  $< 12$  g/dL) dan jumlah trombosit yang tinggi ( $>300.000/\mu\text{L}$ ) secara signifikan berhubungan dengan kelangsungan hidup keseluruhan yang buruk.<sup>66</sup>

#### 4. Keterbatasan dan Tantangan

Keterbatasan dan tantangan terkait dengan hubungan antara trombositosis dan kanker pada keganasan ginekologi melibatkan beberapa aspek. Pertama, keterbatasan dalam penelitian sebelumnya termasuk jumlah sampel yang terbatas dan perbedaan dalam metode pengukuran trombositosis. Selain itu, definisi trombositosis yang bervariasi juga menjadi tantangan dalam membandingkan hasil penelitian yang ada. Hal ini dapat menyebabkan kesulitan dalam menggeneralisasi temuan dan mendapatkan kesimpulan yang konsisten.

Selanjutnya, kompleksitas mekanisme biologis yang terlibat dalam hubungan antara trombositosis dan kanker juga merupakan tantangan. Beberapa faktor seperti interleukin-6 (IL-6), granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GmCSF), dan faktor pertumbuhan endotel pembuluh darah (vascular endothelial growth factor/VEGF) telah diidentifikasi sebagai mediator potensial dalam perkembangan trombositosis dan kanker ginekologi. Namun, interaksi antara faktor-faktor ini dan bagaimana mereka saling mempengaruhi masih perlu dipelajari lebih lanjut.

Selain itu, sulit untuk menentukan apakah trombositosis merupakan penyebab atau konsekuensi dari keganasan ginekologi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa trombositosis dapat menjadi prediktor kanker pada keganasan ginekologi, sementara yang lain

menyarankan bahwa trombotosis mungkin merupakan respons tubuh terhadap tumor. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami peran sebenarnya dari trombotosis dalam perkembangan dan progresi kanker ginekologi.

Selanjutnya, dalam hal prognosis, ada variasi dalam temuan mengenai hubungan antara trombotosis dan hasil klinis pada pasien dengan kanker ginekologi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa trombotosis terkait dengan stadium yang lebih lanjut, tingkat keganasan yang lebih tinggi, dan hasil yang buruk, sementara penelitian lain tidak menemukan hubungan yang signifikan. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian yang lebih luas dan komprehensif untuk menyelidiki peran trombotosis sebagai faktor prognostik yang dapat diandalkan dalam kanker ginekologi.

### Kesimpulan

Trombotosis pada kanker ovarium epitelial berhubungan dengan peningkatan kadar IL-6 dalam serum, yang dapat merangsang produksi trombosit. Trombotosis dapat mempengaruhi perkembangan kanker melalui mekanisme perlindungan terhadap sel tumor, produksi faktor pertumbuhan, dan enzim tertentu yang berperan dalam angiogenesis, invasi, dan metastasis sel tumor.

### Saran

Secara keseluruhan, meskipun penelitian sebelumnya telah memberikan wawasan tentang hubungan antara trombotosis dan kanker pada keganasan ginekologi, masih ada keterbatasan dan tantangan yang perlu ditangani. Penelitian lanjutan dengan metode yang lebih standar, jumlah sampel yang lebih besar, dan analisis yang lebih mendalam diperlukan untuk memahami dengan lebih baik mekanisme biologis, prediksi kanker, dan prognostik trombotosis dalam konteks keganasan ginekologi dengan harapan dapat mendukung penelitian lanjutan dalam pengembangan metode deteksi dini dan terapi yang lebih efektif.

### Daftar Pustaka

1. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, Balkwill F, Han HD, Bottsford-Miller J, et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(7):610-8.

2. Manenti L, Paganoni P, Floriani I, Landoni F, Torri V, Buda A, et al. Expression levels of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and 2 in the plasma of patients with ovarian carcinoma. *Eur J Ca*. 2003;39(13):1948-56.
3. Gupta GP, Massagué J. Platelets and metastasis revisited: a novel fatty link. *J Clin Invest*. 2004;114(12):1691.
4. Burstein SA, Harker LA. Control of platelet production. *Clin Haematol* 1983;12:3-22.
5. Qian S, Fu F, Li W, Chen Q, de Sauvage FJ. Primary role of the liver in thrombopoietin production shown by tissue-specific knockout. *Blood* 1998;92:2189-91.
6. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3339-3347.
7. Kaushansky K. Determinants of platelet number and regulation of thrombopoiesis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;2009:147-152.
8. Gücer F, Tamussino K, Keil F, Balkanli-Kaplan P, Yüce MA. Thrombocytosis in gynecologic malignancies. *Anticancer Res*. 2004;24(3b):2053-2059.
9. Espanol I, Hernandez A, Cortes M, Mateo J and Pujol-Moix N: Patients with thrombocytosis have normal or slightly elevated thrombopoietin levels. *Haematologica* 84: 312-316, 1999.
10. Corbet G and Perry DJ: Significance of thrombocytosis. *Lancet I*: 77, 1983.
11. von Knorring J, Selroos O and Scheinin TM: Haematologic findings in patients with renal carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 15: 279-83, 1981.
12. Dutcher JA: Hematologic abnormalities in patients with nonhematologic malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am I*: 281-99, 1987.
13. Edwards RL, Rickles FR, Moritz TE, Henderson WG, Zacharski LR, Forman WB, Cornell CJ, Forcier RJ, O'Donnell JF and Headley E: Abnormalities of blood coagulation tests in patients with cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 88: 596-602, 1988.
14. Gastl G, Plante M, Finstad CL, Wong GY, Federici MG, Bander NH and Rubin SC: High IL-6 levels in ascitic fluid correlate with reactive thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Br J Haematol* 83: 433-41, 1993.
15. Obata NH, Tamakoshi K, Shibata K, Kikkawa F and Tomoda Y: Effects of interleukin-6 on in vitro cell attachment, migration and invasion of human ovarian

- carcinoma. *Anticancer Res* 17: 337-342, 1997.
16. Erroi A, Sironi M, Chiaffarino F, Zhen-Guo, Mengozzi M and Mantovani A: IL-1 and IL-6 release by tumor-associated macrophages from human ovarian carcinoma. *Int J Cancer* 44: 795-801, 1989.
  17. Estrov Z, Talpaz M, Mavligit G, Pazdur D, Harris D, Greenberg SM and Kurzrock R: Elevated plasma thrombopoietic activity in patients with metastatic cancer related thrombocytosis. *Am J Med* 98: 551-8, 1995.
  18. Dan K, Gomi S, Inokuchi K, Ogata K, Yamada T, Ohki I, Hasegawa S and Nomura T: Effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor on megakaryocytopoiesis: mechanism of reactive thrombocytosis. *Acta Haematol* 93: 67-72, 1995.
  19. Salgado R, Vermeulen PB, Benoy I, Weytjens R, Huget P, Van Marck E and Dirix LY: Platelet number and interleukin -6 correlate with VEGF but not with bFGF serum levels of advanced cancer patients. *Br J Cancer* 80: 892-7, 1999.
  20. Imai T, Koike K, Kubo T, Kikuchi T, Amano Y, Okumuro N and Nakahata T: Interleukin-6 supports human megakaryocyte proliferation and differentiation in vitro. *Blood* 78: 1969-74, 1991.
  21. Ishibashi T, Kimura H, Shikama Y, Uchida T, Kariyone S, Hirano T, Kishimoto T et al: Interleukin-6 is a potent thrombopoietic factor in vivo in mice. *Blood* 74: 1241-44, 1989.
  22. Watson JM, Sensintaffar JL, Berek JS and Martinez-Maza O: Constitutive production of interleukin 6 by ovarian cancer cell lines and by primary ovarian tumor cell cultures. *Cancer Res* 50: 6959-65, 1990.
  23. Serve H, Steinhauser G, Oberberg D, Flegel WA, Northoff H and Berdel WE: Studies on the interactions between interleukin-6 and human malignant nonhematopoietic cell lines. *Cancer Res* 51: 3862-6, 1991.
  24. Guillame T, Sekhvat M, Rubinstein DB, Hamdan O and Symann ML: Transcription of genes encoding granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin 3 and interleukin 6 receptors and lack of proliferative response to exogenous cytokines in nonhematopoietic human malignant cell lines. *Cancer Res* 53: 3139-44, 1993.
  25. Van der Zee AGJ, De Cuyper EMJ, Limburg PC, De Bruijn HWA, Hollema H, Bijzet J, Krans M and De Vries EGE: Higher levels of interleukin-6 in cystic fluids from patients with malignant versus benign ovarian tumors correlate with decreased hemoglobin levels and increased platelet counts. *Cancer* 75: 1004-9, 1995.
  26. Van Gameren MM, Willemse PHB; Mulder NH, Limburg PC, Groen HJM, Vellenga E et al: Effects of recombinant human interleukin-6 in cancer patients; a phase I-II study. *Blood* 84: 1434-41, 1994.
  27. D'Hondt V, Humblet Y, Guillame T, Baatout S, Chatelain C and Berliere M: Thrombopoietic effects and toxicity of interleukin -6 in patients with ovarian cancer before and after chemotherapy: a multicenter placebo-controlled randomized phase Ib study. *Blood* 85: 2347-53, 1995.
  28. Weber J, Yang JC, Topalian SL, Schwartzentruber DS, Ettinghausen SE, Gunn H et al: Phase I trial of subcutaneous interleukin-6 in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 11: 499-504, 1993.
  29. Eustace D, Han X, Gooding R, Rowbottom A, Riches P and Heyderman E: Interleukin-6 (IL-6) functions as an autocrine growth factor in cervical carcinomas in vitro. *Gynecol Oncol* 50: 15-9, 1993.
  30. Iglesias M, Plowman GD and Woodworth CD: Interleukin-6 and interleukin-6 soluble receptor regulate proliferation of normal, human papillomavirus-immortalized and carcinoma-derived cervical cells in vitro. *Am J Pathol* 146: 944-52, 1995.
  31. Castrilli G, Tatone D, Diodoro MG, Rosini S, Piantelli M and Musiani P: Interleukin 1 alpha and interleukin 6 promote the in vitro growth of both normal and neoplastic human cervical epithelial cells. *Br J Cancer* 75: 855-9, 1997.
  32. Facchini V and Bianchi R: Serum interleukin-6 levels in uterine malignancies. Preliminary data. *Anticancer Res* 14: 735-7, 1994.
  33. Chopra V, Dinh TV and Hannigan EV: Circulating serum levels of cytokines and angiogenic factors in patients with cervical cancer. *Cancer Invest* 16: 152-9, 1998.
  34. Tjong MY, Van der Vange N, ten Kate FJ, Tjong-A-Hung SP, ter Schegget J, Burger MP and Out TA: Increased IL-6 and IL-8 levels in cervicovaginal secretions of patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 73: 285-91, 1999.
  35. Chopra V, Dinh TV and Hannigan EV: Serum levels of interleukins, growth factors and angiogenin in patients with endometrial carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 123: 167-172, 1997.
  36. Scambia G, Testa U, Panici PB, Martucci R, Foti E, Petrini M, Amoroso M, Masciullo V, Peschle G and Mancuso S: Interleukin-6 serum levels in patients with gynecological tumors. *Int J Cancer* 57: 318-23, 1994.
  37. Sowade O, Ziemer S, Sowade B, Franke W, Messinger D, Ziebell E, Scigalla P and Warnke H: The effect of preoperative recombinant human erythropoietin therapy on platelets and hemostasis in patients undergoing cardiac surgery. *J Lab Clin Med* 129: 376-83, 1997.



38. Biesma DH, Marx JJ, Kraaijenhagen RJ, Franke W, Messinger D and van de Wiel A: Lower homologous blood requirement in autologous blood donors after treatment with recombinant human erythropoietin. *Lancet* 344: 367-70, 1994.
39. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, La Jeunesse CM, Flick MJ, Kombrinck KW, et al. Platelets and fibrin (ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood* 2005;105:178-85.
40. Battinelli EM, Markens BA, Kulenthirarajan RA, Machlus KR, Flaumenhaft R, Italiano JE Jr. Anticoagulation inhibits tumor cell-mediated release of platelet angiogenic proteins and diminishes platelet angiogenic response. *Blood* 2014;123:101-12.
41. Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost* 2011;9:237-49.
42. Egan K, Crowley D, Smyth P, O'Toole S, Spillane C, Martin C, et al. Platelet adhesion and degranulation induce pro-survival and pro-angiogenic signalling in ovarian cancer cells. *PLoS One* 2011;6:e26125.
43. Mitrugno A, Williams D, Kerrigan SW, Moran N. A novel and essential role for FcγRIIa in cancer cell-induced platelet activation. *Blood* 2014;123:249-60.
44. Sharma D, Brummel-Ziedins KE, Bouchard BA, Holmes CE. Platelets in tumor progression: A host factor that offers multiple potential targets in the treatment of cancer. *J Cell Physiol* 2014;229:1005-15.
45. Levin J, Conley CL. Thrombocytosis associated with malignant disease. *Arch Intern Med* 1964;114:497-500.
46. Tuszynski GP, Gasic TB, Rothman VL, Knudsen KA, Gasic GJ. Thrombospondin, a potentiator of tumor cell metastasis. *Cancer Res* 1987;47:4130-3.
47. Kopp HG, Placke T, Salih HR. Platelet-derived transforming growth factor-beta down-regulates NKG2D thereby inhibiting natural killer cell antitumor reactivity. *Cancer Res* 2009;69:7775-83.
48. Hollen CW, Henthorn J, Koziol JA, Burstein SA. Elevated serum interleukin-6 levels in patients with reactive thrombocytosis. *Br J Haematol* 1991;79:286-90.
49. Suppiah R, Shaheen PE, Elson P, Misbah SA, Wood L, Motzer RJ, et al. Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2006;107:1793-800.
50. Möhle R, Green D, Moore MA, Nachman RL, Rafii S. Constitutive production and thrombin-induced release of vascular endothelial growth factor by human megakaryocytes and platelets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:663-8.
51. Viñals F, Pouyssegur J. Transforming growth factor beta1 (TGF-beta1) promotes endothelial cell survival during in vitro angiogenesis via an autocrine mechanism implicating TGF-alpha signaling. *Mol Cell Biol* 2001;21:7218-30.
52. Hakverdi AU, Yayla M, Göcmen A, Gül T, Erden AC, Demiroglu S. The clinical significance of preoperative serum CA-125 levels and thrombocytosis in patients with pelvic masses. *Jinekoloji Obstetrik Dergisi* 1995;9:205-9.
53. Zeimet AG, Marth C, Müller-Holzner E, Daxenbichler G, Dapunt O. Significance of thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:549-54.
54. Crasta JA, Premlatha TS, Krishnan SM, Vallikad E, Rameshkumar K. Significance of preoperative thrombocytosis in epithelial ovarian cancer. *Indian J Pathol Microbiol* 2010;53:54-6.
55. Cohen JG, Tran AQ, Rimel BJ, Cass I, Walsh CS, Karlan BY, et al. Thrombocytosis at secondary cytoreduction for recurrent ovarian cancer predicts suboptimal resection and poor survival. *Gynecol Oncol* 2014;132:556-9.
56. Menczer J, Schejter E, Geva D, Ginath S, Zakut H. Ovarian carcinoma associated thrombocytosis. Correlation with prognostic factors and with survival. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;19:82-4.
57. Li AJ, Madden AC, Cass I, Leuchter RS, Lagasse LD, Karlan BY. The prognostic significance of thrombocytosis in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;92:211-4.
58. Gungor T, Kanat-Pektas M, Sucak A, Mollamahmutoglu L. The role of thrombocytosis in prognostic evaluation of epithelial ovarian tumors. *Arch Gynecol Obstet* 2009;279:53-6.
59. Scholz HS, Petru E, Gücer F, Haas J, Tamussino K, Winter R. Preoperative thrombocytosis is an independent prognostic factor in stage III and IV endometrial cancer. *Anticancer Res* 2000;20:3983-5.
60. Gorelick C, Andikyan V, Mack M, Lee YC, Abulafia O. Prognostic significance of preoperative thrombocytosis in patients with endometrial carcinoma in an inner-city population. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1384-9.
61. Gu D, Guo T, Szallasi A. Prognostic significance of preoperative thrombocytosis

- in patients with endometrial carcinoma: Our experience and review of the literature. *Gynecol Oncol Trends* 2015;1:1.
62. De Jonge ET, Viljoen E, Lindeque BG, Amant F, Nesland JM, Holm R. The prognostic significance of p53, mdm2, c-erbB-2, cathepsin D, and thrombocytosis in stage IB cervical cancer treated by primary radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:198-205.
63. Lopes A, Daras V, Cross PA, Robertson G, Beynon G, Monaghan JM. Thrombocytosis as a prognostic factor in women with cervical cancer. *Cancer* 1994;74:90-2.
64. Kawano M, Mabuchi S, Matsumoto Y, Sasano T, Takahashi R, Kuroda H, et al. Prognostic significance of pretreatment thrombocytosis in cervical cancer patients treated with definitive radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:1656-62.
65. Ofer L, Giuseppe C, Vasillas D, Brendan SB, Alberto L, John M. Thrombocytosis in women with vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;72:82-6.
66. Hefler L, Mayerhofer K, Leibman B, Obermair A, Reinthaller A, Kainz C, et al. Tumor anemia and thrombocytosis in patients with vulvar cancer. *Tumour Biol* 2000;21:309-14.