

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker ovarium merupakan peringkat keenam keganasan terbanyak di dunia, dan merupakan penyebab kematian ketujuh akibat kanker. Kanker ovarium didiagnosis pada 225.500 wanita di seluruh dunia setiap tahunnya, dan 140.200 kasus diantaranya menyebabkan kematian (Li *et al.*, 2012; Hamdi and Saleem, 2012). Kanker ovarium diperkirakan hanya 3% dari seluruh kanker, namun memiliki angka kematian tertinggi dari rasio kejadian (Corney *et al.*, 2008; Arik and Kulacoglu, 2011). Menurut *American Cancer Society*, tahun 2010 diperkirakan terdapat 21.880 kasus baru kanker ovarium ini, dengan angka kematian rata-rata 63,30% (Jermal *et al.*, 2010; McCluggage, 2011). Di Inggris, setiap tahunnya 2 dari 3 wanita yang menderita kanker meninggal akibat kanker ovarium (Clark and Altman, 2003). Kejadian kanker ovarium berbeda-beda di berbagai belahan dunia, di daerah Asia dan Afrika diperkirakan kurang dari 5 per 100.000 wanita, sedangkan di Eropa dan Amerika lebih dari 13 per 100.000 wanita. Tumor ini sering ditemukan di negara-negara Skandinavia, dan relatif jarang ditemukan di Jepang maupun negara-negara berkembang (Daniilidis and Karagiannis, 2007; Seidman *et al.*, 2011).

Kanker ovarium merupakan tumor primer kedelapan tersering dari seluruh kasus keganasan, dan merupakan tumor primer ketiga terbanyak, setelah kanker payudara dan kanker servik di Indonesia pada tahun 2011. Di Sumatera Barat kanker ovarium menempati urutan empat besar, dan merupakan tumor primer kedua yang paling sering terjadi pada tahun 2011. Sumatera Barat menempati posisi ketiga

untuk kasus kanker ovarium di Indonesia. Tidak didapatkan data mengenai tipe kanker ovarium ini baik di Indonesia maupun Sumatera Barat (Badan Registrasi Kanker, 2015).

Etiologi kanker ovarium belum diketahui pasti, namun ditemukan beberapa faktor risiko yang dianggap dapat menjadi penyebab timbulnya kanker ovarium antara lain adalah faktor genetik, usia, dan paritas. Sebanyak 80% dari kejadian kanker ovarium ditemukan pada wanita diusia lebih dari 45 tahun. Bertambah usia menyebabkan meningkatnya risiko terhadap kanker ovarium (Seidman *et al.*, 2011). Menurut penelitian Aziz pada tahun 2009, insiden kanker ovarium di Indonesia paling banyak dijumpai pada usia 45-54 tahun.

Karsinoma ovarium merupakan keganasan ginekologi yang paling mematikan, insiden kasus ini mencapai 90% dari seluruh kanker ovarium, sehingga banyak penelitian yang dilakukan pada jenis tumor ini. Lebih dari 70% pasien datang pada stadium lanjut (Kurman *and* Shih, 2010; Ezzati *et al.*, 2014). Sampai saat ini belum ada pilihan terapi yang efektif, sehingga memiliki prognosis buruk. Berdasarkan hal ini maka harapan hidup 5 tahun pada karsinoma ovarium stadium lanjut pada umumnya buruk (Seidman *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2012; Latifi *et al.*, 2014.).

Berdasarkan *World Health Organization* (WHO) 2014 dan morfologi tumor, tumor primer ovarium dibagi menjadi tiga kategori yaitu tumor epitel, tumor sel benih dan tumor *sex-cord stromal*. Sebagian besar tumor ganas ovarium berasal dari tumor epitel. Menurut WHO 2014 tumor epitel ovarium terdiri atas tumor serosum, musinosum, endometrioid, sel jernih, Brenner, seromusinosum, dan karsinoma *undifferentiated*. Karsinoma serosum merupakan tipe kanker ovarium

yang bersifat agresif. Tumor ini dapat muncul dari berbagai organ yang berasal dari jalur Mullerian (Nofech-Mozes *et al.*, 2008; Devouassoux-Shisheboran *and* Genestie, 2015).

Derajat histopatologik karsinoma serosum terbagi menjadi dua, dimana masing-masing memiliki patogenesis yang berbeda yaitu derajat tinggi dan derajat rendah. Karsinoma serosum derajat tinggi diperkirakan 85-90%, sedangkan derajat rendah lebih sedikit yaitu 10-15% dari seluruh karsinoma serosum (Devouassoux-Shisheboran *and* Genestie, 2015).

Studi morfologi terbaru dilakukan berdasarkan pendekatan biologi molekular menemukan bahwa patogenesis kanker ovarium memiliki kepentingan pada skrining kanker dimasa depan dan berpengaruh pada terapi platinum dasar. Penemuan adanya perbedaan biologis antara karsinoma serosum derajat rendah dan tinggi menjadi dasar dari grup Baltimore, Kurman *et al.*, untuk mengajukan dualistik model terbaru dari karsinogenesis karsinoma ovarium yang dikenal menjadi tipe I dan tipe II, dengan karsinoma serosum sebagai prototipe tumornya. Tipe I terdiri dari karsinoma ovarium serosum derajat rendah, karsinoma endometrioid derajat rendah, sel jernih dan musinosum. Tipe II terdiri atas karsinoma serosum derajat tinggi, karsinoma endometrioid derajat tinggi dan karsinoma *undifferentiated* (Kurman *and* Shih, 2010).

Karsinoma serosum derajat rendah secara patogenesis menunjukkan korelasi antara neoplasma jinak yang berkembang menjadi suatu karsinoma. Karsinoma ini secara klinis tidak bersifat agresif, secara umum sering ditemukan pada stadium awal. Tumor ini berasal dari adenofibroma atau tumor *borderline*, mengalami

mutasi dari gen-gen KRAS, BRAF, atau ERBB2. Tumor ini memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan tipe II (Kurman *and* Shih, 2010; Sundov *et al.*, 2013).

Karsinoma serosum derajat tinggi adalah tumor yang bersifat sangat agresif, sering kali menunjukkan pola pertumbuhan papilari dan solid. Berdasarkan penelitian terbaru, karsinoma ini berawal 2 jalur yaitu dari karsinoma intraepitel pada tuba falopi dan sebagian kecil kasus berasal dari karsinoma derajat rendah. Karakteristik dari tumor ini adalah mutasi p53 serta peran mutasi BRCA 1 dan 2. Walaupun kedua tipe karsinoma serositas ovarium ini memiliki patogenesis yang berbeda, namun derajat tinggi dapat muncul dari derajat rendah (Kurman *and* Shih, 2010; Sundov *et al.*, 2013).

Salah satu gen yang memiliki peran penting dalam etiopatogenesis serta progresi kanker ovarium adalah p53. Protein p53 merupakan faktor transkripsi terhadap gen yang terlibat dalam regulasi siklus sel, induksi apoptosis, DNA *repair* dan stabilitas genom. Mutasi gen p53 merupakan abnormalitas molekuler yang paling sering, pada lebih dari 50% kasus keganasan terutama pada kanker ovarium, kanker kolorektal dan kanker paru. Studi terbaru terhadap wanita dengan garis keturunan mutasi BRCA 1 atau 2 pada populasi karsinoma serosum pada pelvis, memiliki lesi prekanker pada fimbri tuba falopi. Terdapat spektrum pada potensial lesi prekursor untuk menjadi karsinoma serosum, meliputi '*p53 signature*' dan '*secretory cell outgrowth*', yang ditemukan pada fimbri (Li *et al.*, 2012).

Gen p53 berperan sebagai indikator prognostik, pertumbuhan keganasan dan berhubungan dengan respon atau resistensi kanker ovarium terhadap kemoterapi. Seperti halnya gen p53, derajat histopatologik karsinoma serosum sebagai salah satu karakteristik nilai prognostik yang signifikan dan relevansi terapi

(Havrilensky, 2009; Li *et al.*, 2012). Belum ada penelitian tentang hubungan langsung antara ekspresi p53 dengan derajat histopatologik pada karsinoma serosum di Sumatera Barat. Maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan p53 dengan derajat histopatologik karsinoma serosum ovarium.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dibuat rumusan masalah penelitian sebagai berikut. Bagaimanakah hubungan antara ekspresi p53 dengan derajat histopatologik karsinoma serosum ovarium?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan ekspresi p53 dengan derajat histopatologik karsinoma serosum ovarium.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi usia pada karsinoma serosum ovarium berdasarkan derajat histopatologik.
2. Mengetahui distribusi usia berdasarkan *universal grading system* pada karsinoma ovarium serosum.
3. Mengetahui distribusi ekspresi p53 berdasarkan *universal grading system* pada karsinoma ovarium serosum.
4. Mengetahui hubungan usia dengan derajat histopatologik karsinoma serosum ovarium

5. Mengetahui hubungan ekspresi p53 dengan derajat histopatologik karsinoma serosum ovarium.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

1. Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian yang lebih lanjut pada karsinoma serosum ovarium.
2. Untuk menentukan prognostik dan terapi pada pasien karsinoma serosum ovarium.

1.4.2 Manfaat untuk Institusi

Menjadi data penelitian karsinoma serosum ovarium di Bagian Patologi Anatomi yang berada di Sumatera Barat.

1.4.3 Manfaat untuk Klinisi

Memberi landasan ilmiah bagi para klinisi dalam menentukan prognosis dan pilihan terapi untuk pasien karsinoma serosum ovarium.

