

BAB I

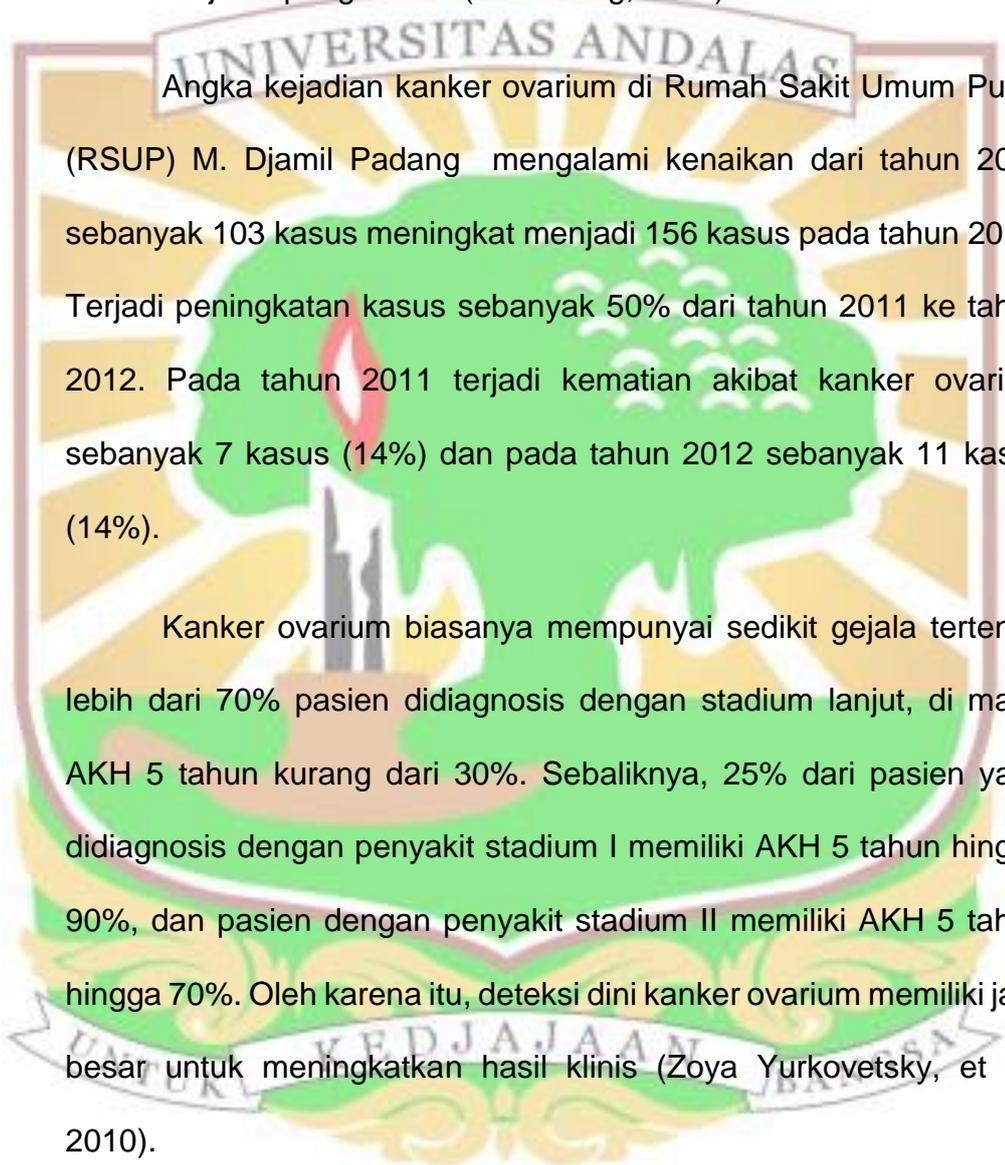
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker ovarium merupakan keganasan yang paling mematikan di bidang ginekologi. Setiap tahunnya 200.000 wanita didiagnosa dengan kanker ovarium di seluruh dunia dan 125.000 meninggal karena penyakit ini. Kanker ovarium merupakan penyebab utama kematian wanita karena kanker dan merupakan penyebab kelima kematian karena kanker di Amerika Serikat (AS). Satu diantara 78 wanita di AS (1.3%) diperkirakan akan mengalami kanker ovarium selama hidupnya. Delapan puluh persen dari 14.000 kasus kanker ovarium di Amerika Serikat yang terdiagnosis pertahunnya berasal dari sel epitel (Gubbels, 2010).

Menurut Indonesian Society of Gynecologic Oncology 2012, kanker ovarium menduduki urutan kedua terbanyak setelah kanker serviks. Pada tahun 2012, kejadian kanker ovarium di Indonesia sekitar 354 kasus. Angka kematian akibat kanker ovarium di Departemen Obstetri dan Ginekologi RS Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 1989-1992 sebesar 22,6% dari 327 kematian kanker ginekologi. Penderita biasanya datang sudah dalam stadium II-IV (42,5%) sehingga keberhasilan pengobatan sangat rendah. Parameter tingkat keberhasilan pengobatan kanker adalah AKH 5 tahun. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah data penderita

kanker ovarium yang dapat dianalisis sebanyak 218 orang dan diperoleh rata-rata AKH 5 tahun sebesar 41,25%. Dari hasil analisis juga diketahui faktor-faktor yang mempengaruhi Angka Kemungkinan Hidup (AKH) 5 tahun kanker ovarium di RSCM Jakarta adalah stadium klinik dan jenis pengobatan (Sihombing, 2007).



Angka kejadian kanker ovarium di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) M. Djamil Padang mengalami kenaikan dari tahun 2011 sebanyak 103 kasus meningkat menjadi 156 kasus pada tahun 2012. Terjadi peningkatan kasus sebanyak 50% dari tahun 2011 ke tahun 2012. Pada tahun 2011 terjadi kematian akibat kanker ovarium sebanyak 7 kasus (14%) dan pada tahun 2012 sebanyak 11 kasus (14%).

Kanker ovarium biasanya mempunyai sedikit gejala tertentu, lebih dari 70% pasien didiagnosis dengan stadium lanjut, di mana AKH 5 tahun kurang dari 30%. Sebaliknya, 25% dari pasien yang didiagnosis dengan penyakit stadium I memiliki AKH 5 tahun hingga 90%, dan pasien dengan penyakit stadium II memiliki AKH 5 tahun hingga 70%. Oleh karena itu, deteksi dini kanker ovarium memiliki janji besar untuk meningkatkan hasil klinis (Zoya Yurkovetsky, et al., 2010).

Angka kematian kanker ovarium masih tinggi meski ditemukan obat kemoterapi baru, yang telah secara signifikan meningkatkan AKH 5 tahun. Alasan utamanya adalah keberhasilan yang rendah dalam mendiagnosis kanker ovarium pada tahap awal, karena

sebagian besar pasien meninggal dengan stadium lanjut, sebaliknya jika kanker ovarium terdeteksi dini sekitar 90% dari mereka dengan keganasan ovarium yang *well-differentiated* dapat bertahan hidup lebih baik. Kurangnya tumor marker yang dapat dipercaya untuk memprediksi gambaran klinis dan respon terhadap pengobatan juga menjadi faktor utama (Daniel W. Chan, et al, 2009).

Kanker ovarium umumnya baru menimbulkan keluhan apabila telah menyebar ke rongga peritoneum, atau organ visera lainnya. Penyakit telah mencapai stadium lanjut pada tingkat ini sehingga tindakan pembedahan dan terapi adjuvan seringkali tidak menolong. Upaya pengenalan dini kanker ovarium stadium awal berdasarkan pemeriksaan fisik saja tidak cukup sehingga perlu dilengkapi dengan pemeriksaan penunjang seperti serum tumor marker, Ultrasonografi (USG), atau *computerised tomography scanning (CT-scan)*. Salah satu tumor marker untuk memprediksi adanya keganasan pada ovarium adalah pemeriksaan kadar serum *Cancer Antigen 125 (CA125)* (Rarung, 2008).

Selama hampir 3 dekade CA125 telah digunakan sebagai tumor marker untuk memantau jalannya kanker ovarium. CA125 adalah suatu musin enzimatik yang dihasilkan dari permukaan sel-sel kanker ovarium. Hanya beberapa jaringan normal menghasilkan CA125 dengan kadar rendah seperti endometrium, epitel tuba fallopi, parenkim paru, dan kornea. Kadar CA125 yang signifikan ditemukan dalam deposit endometriosis dan dalam beberapa tumor ovarium

jinak. Kondisi yang mengiritasi peritoneum, perikardium, atau pleura juga dapat meningkatkan kadar CA125, akibatnya tingkat CA125 dapat meningkat pada penyakit radang panggul, sirosis dengan ascites, dan gagal jantung kongestif dengan efusi pleura. Peningkatan positif palsu dari CA125 menjadi masalah khusus pada wanita premenopause di antaranya dengan endometriosis yang lebih aktif dan CA125 juga dapat sedikit meningkat dengan menstruasi yang normal (Moore RG, *et al*, 2012).

Kadar CA125 meningkat lebih dari 80% pada kanker ovarium tipe epitel stadium lanjut dan meningkat hanya 50% pada kanker ovarium stadium awal. Tetapi peningkatan kadar CA125 juga diakibatkan oleh keadaan-keadaan inflamasi seperti endometriosis, penyakit radang panggul atau kehamilan dan pada kanker-kanker non ginekologi seperti kanker payudara, kanker paru, dan kanker gastrointestinal. Nilai diagnostik kadar CA125 serum untuk memprediksi keganasan ovarium mempunyai sensitifitas berkisar antara 56-100% dan spesifisitas 60- 92% (Budiana, *et al*, 2013).

Kadar CA125 dalam serum memiliki sensitivitas tinggi untuk kanker ovarium, tetapi kadar CA125 juga sering meningkat pada wanita dengan penyakit ginekologi jinak, sehingga mengurangi spesifisitasnya, terutama pada wanita premenopause. Oleh karena itu, ada kebutuhan untuk marker tambahan yang dapat melengkapi CA125 dalam mendeteksi tingkat malignansi suatu tumor ovarium.

Pengaturan sistem imun sangat berperan dalam mengontrol pertumbuhan tumor ovarium. Infiltrasi dari sel T pada sel tumor sangat berkaitan erat dengan angka ketahanan hidup 5 tahun pasien dengan kanker ovarium. Sel kanker primer mengekspresikan suatu molekul yang merupakan ligan yang mampu mengaktivasi reseptor sel *Natural Killer* (NK). Pengenalan terhadap ligan ini menyebabkan sel kanker dilisis oleh *native* Sel NK yang terdapat dalam sirkulasi sistemik (Gubbels, 2010).

Sel NK merupakan efektor sel limfosit dari sistem imun bawaan yang mampu mengontrol sel tumor dan infeksi mikroba dengan mencegah penyebaran dan kerusakan jaringan lebih lanjut. Berbagai penelitian terkini tentang Sel NK mengemukakan bahwa ternyata Sel NK juga berperan sebagai sel pengatur yang berinteraksi dengan sel dendritik, makrofag, sel T dan sel endotel, karenanya Sel NK bisa membatasi atau membangkitkan respon imun. Manipulasi Sel NK tampaknya menjanjikan dalam usaha untuk meningkatkan hematopoiesis, transplantasi organ, meningkatkan imunoterapi antitumor, mengontrol inflamasi dan kelainan autoimun (Vivier, 2008).

Secara biologi sel NK sangat menarik bagi para peneliti dikarenakan dua alasan. Pertama, sel NK menampilkan paradoks dalam bidang biologi dimana sangat kompeten dalam membunuh sel targetnya tetapi sangat toleran dengan yang bukan. Karenanya sel NK dikatakan “bersenjata lengkap”, tetapi tidak berbahaya. Kedua, adanya harapan bahwa sel NK bisa dimanfaatkan secara klinis

sebagai alat terapi. Berkaitan dengan fakta bahwa beberapa sel tumor merupakan target dari sel NK dan bisa melisisnya dengan segera memberi harapan sel NK mempunyai peran penting dalam bidang onkologi (Di Santo, 2008).

Namun di lain hal kanker ovarium telah mengembangkan suatu mekanisme untuk melawan pengenalan dan serangan dari sistem imunitas. Faktor yang diproduksi oleh sel kanker mampu mengubah ekspresi aktifasi molekul-molekul yang penting dalam sistem imun. Pada suatu studi, suatu molekul protein yang di produksi oleh sel tumor menunjukkan penurunan dari regulasi molekul sinyal kunci CD3. Penurunan ekspresi CD3 menyebabkan kegagalan respon imun. Pada Sel NK, molekul ini menurunkan transkripsi dan ekspresi aktifasi reseptor Sel NK, sehingga menghambat Sel NK untuk mengenali dan melisis sel tumor ovarium (Gubbels, 2010).

Suatu studi epidemiologi menemukan kaitan kadar sel NK yang rendah pada darah tepi meningkatkan resiko terkena kanker. Infiltrasi sel NK pada sel tumor dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik pada berbagai kasus kanker. Observasi pada penderita kanker yang mendapat kemoterapi menunjukkan bahwa sel NK meningkatkan efek antitumor, tidak hanya melalui aktifitas sitolitik direk, tetapi juga melalui kemampuannya dalam memproduksi berbagai sitokin seperti interferon- γ (Vivier, et al, 2012).

Memprediksi keganasan pada tumor ovarium penggunaan serum tumor marker tunggal belum memuaskan dalam menentukan

keganasan pada kanker ovarium. Namun bila dikaitkan dengan respon imunitas terhadap adanya suatu neoplasma dan malignansi pada seorang penderita, terutama sel NK sebagai salah satu respon utama imunitas dalam melawan kanker, serta adanya mekanisme kanker untuk mengelak terhadap sistem imun sehingga menurunkan ekspresi sel NK dalam darah perifer. Maka penulis tertarik untuk meneliti prediksi keganasan tumor ovarium berdasarkan jumlah sel NK dan kadar CA125 pada darah perifer penderita sebagai tumor marker dengan hasil biopsi histopatologi sebagai baku emas keganasan sel tumor.

B. Rumusan Masalah

Berapakah sensitivitas, spesifitas, nilai duga positif, dan nilai duga negatif dari jumlah sel NK perifer dan CA125 sebagai prediktor keganasan tumor ovarium.

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui prediksi keganasan tumor ovarium berdasarkan jumlah sel natural killer darah perifer dan kadar CA125 serum.

2. Tujuan Khusus

a. Mengetahui sensitivitas dan spesifitas dari jumlah sel NK darah perifer sebagai prediktor keganasan tumor ovarium

- b. Mengetahui sensisivitas dan spesifitas dari kadar CA125 serum sebagai prediktor keganasan tumor ovarium
- c. Mengetahui sensisivitas dan spesifitas kombinasi dari jumlah sel NK perifer dan kadar CA125 serum sebagai prediktor keganasan tumor ovarium.

D. Manfaat Penelitian

1. Untuk Keilmuan

Menambah khasanah ilmu pengetahuan mengenai sel NK dan CA125 sebagai bagian penting dalam prediksi keganasan tumor ovarium.

2. Untuk Pelayanan

Meningkatkan pelayanan ginekologi onkologi dengan adanya pemeriksaan sel NK dan CA125 sebagai bagian penting dalam prediksi keganasan tumor ovarium untuk tatalaksana yang lebih tepat dan cepat pada pasien dengan tumor ovarium.

3. Untuk Penelitian

Menggugah minat para peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya mengenai sel NK sebagai prediktor keganasan suatu tumor dari ovarium.

