

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker Ovarium merupakan penyebab utama kematian dari kanker ginekologi. Selama tahun 2012 terdapat 239.000 kasus baru di seluruh dunia dengan insiden yang bervariasi di setiap negara, dan diperkirakan terdapat 152.000 wanita yang meninggal akibat kanker ovarium dengan insiden mortalitas yang juga bervariasi (Cancer Research UK, 2014). Data statistik dari *American Cancer Society* menyatakan insiden kematian akibat kanker ovarium di dunia sekitar 5% dari seluruh keganasan pada wanita dan menempati peringkat kelima penyebab kematian akibat kanker, setelah kanker paru, mamae, kolorektal dan pankreas (Siegel et al., 2016).

Menurut Indonesian Society of Gynecologic Oncology (INASGO) selama tahun 2014-2015 di Indonesia terdapat 743 kasus kanker ovarium dari 5545 kasus ginekologi onkologi (13%), yang menempati peringkat kedua setelah kanker serviks. Bila dibandingkan dengan tahun 2013-2014 terdapat 758 kasus kanker ovarium dari 4089 total kasus ginekologi onkologi (18%). Sementara pada tahun 2012-2013 terdapat 691 kasus kanker ovarium dari 3003 kasus kanker ginekologi (23%) (INASGO, National Data). Berdasarkan data dari RS dr. M. Djamil Padang terdapat peningkatan kasus kanker ovarium dari tahun 2011 sebanyak 103 kasus menjadi 156 kasus pada tahun 2012. Angka kematian akibat kanker ovarium pada tahun 2011 terdapat 7 kasus (14%), dan pada tahun 2012 sebanyak 11 kasus (14%). Meskipun terdapat penurunan jumlah kasus yang dilaporkan per tahun, kanker ovarium masih menempati peringkat pertama kematian akibat kanker ginekologi dan peringkat kelima kematian akibat keganasan pada wanita umumnya (Siegel et al., 2016).

Kanker ovarium epitelial merupakan 90-95 % dari tumor ovarium maligna, sementara tumor germ-cell dan tumor sex cord–stromal masing-masing 5 dan 10 % (Schorge, 2008). Berdasarkan histologi, 75% kanker ovarium tipe epitelial adalah jenis serosa, disusul musinosa 20%, endometrioid 2%, *clear cell* 1%, Brenner 1%, dan *undifferentiated carcinoma* 1% (Berek, 2007). Angka kejadian kanker ovarium non epitelial kecil sekali sehingga angka kejadian kanker epitelial ovarium dianggap angka kejadian seluruh kanker ovarium (Busmar, 2006)

Outcome dari penderita ca ovarium biasanya jelek, dengan angka harapan hidup 5 tahun kurang dari 35%. Hal ini disebabkan karena penderita umumnya datang pada stadium yang lanjut (NICE, 2011). Gejala awal yang asimtomatik, progresivitas penyakit yang kemoresisten, dan angka kekambuhan yang tinggi menyebabkan penyakit ini disebut juga sebagai “*silent killer*” (Cheng, 2013).

Etiologi pasti dari ca ovarium masih belum jelas hingga saat ini. Terdapat berbagai faktor yang terlibat dalam patogenesis terjadinya ca ovarium salah satunya yaitu proses angiogenesis dalam sel tumor. Angiogenesis merupakan komponen vital yang terlibat dalam pertumbuhan tumor dan metastasis. Sebagaimana konsep *the hallmark of cancer* (karakteristik sel kanker), sel tumor mempunyai kemampuan untuk merangsang terjadinya proses angiogenesis (Hanahan, 2011).

Penelitian terbaru terapi kanker ovarium saat ini didasarkan pada konsep “*The hallmarks of cancer*”, yakni sel kanker mempunyai sifat khusus yang membuatnya luput dari pengawasan siklus sel normal. Pengetahuan terapi dengan target berbasis molekuler, salah satunya berhubungan dengan angiogenesis tumor, diharapkan dapat memberikan hasil yang lebih baik untuk kombinasi kemoterapi dalam pengobatan kanker ovarium (Hanahan, 2011).

Vascular endothelial growth factor (VEGF) merupakan sitokin multifungsi yang merangsang angiogenesis dan meningkatkan

permeabilitas mikrovaskular melalui pengikatan pada reseptor yang terletak di sel endotel pembuluh darah. Walaupun VEGF diekspresikan pada beberapa tumor dan jaringan yang hipoksia, reseptornya diekspresikan primer oleh sel endotel, tempat VEGF mempunyai peran penting dalam pembentukan pembuluh darah baru (neovaskularisasi) dan memberikan makanan pada sel-sel tumor yang *highly metabolic* serta memberikan akses ke pembuluh darah host (Duncan, 2008).

Bamberger (2002) mengemukakan bahwa VEGF ditemukan pada jaringan tumor ovarium, metastase omentum, cairan kista dan asites, dan pada serum pasien kanker ovarium epitelial. Penelitian Mesiano (1998) dan Tortora (2004) mengemukakan bahwa level VEGF dalam sirkulasi berhubungan dengan besarnya tumor dan progresifitas penyakit. Li Li dkk (2004) menemukan kadar serum VEGF yang lebih tinggi secara signifikan pada pasien karsinoma ovarium dibandingkan pasien dengan tumor ovarium jinak atau individu sehat (dengan *cut-off* 100 pg/ml, sensitivitas dan spesifisitas kadar VEGF serum untuk diagnosa karsinoma ovarium masing-masing 77,1% dan 87%). Penelitian Rudlowski, dkk (2006) dengan teknik imunostaining menemukan overekspresi VEGF 96.9% yang meningkat pada jaringan karsinoma ovarium dibandingkan dengan jaringan yang nonmaligna. Akan tetapi Rudlowski menemukan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar serum VEGF preoperatif antara pasien dengan kanker ovarium dengan tumor ovarium jinak (Rudlowski, C, 2006).

Derajat diferensiasi merupakan hasil penilaian mikroskopis sel kanker yang berfungsi untuk menentukan fitur morfologis, keagresifan atau sifat biologis dari sel kankernya. Diferensiasi baik mempunyai prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan diferensiasi sedang (Ezzati, 2014).

Penelitian-penelitian telah menunjukkan peran spesifik VEGF dalam berbagai fase dari karsinogenesis ovarium, dengan efek pada

pertumbuhan tumor dan neovaskularisasi. Penelitian Harlozinska, dkk (2004) menunjukkan overekspresi VEGF berhubungan dengan peningkatan staging dari tumor ovarium dan pembentukan asites. Penelitian Widhiastuti, 2011 dengan pewarnaan imunohistokimia menunjukkan ekspresi VEGF-A yang kuat terbanyak pada tumor dengan derajat histopatologi yang tinggi (diferensiasi buruk), dan ekspresi VEGF-A yang lemah hingga negatif pada tumor dengan derajat histopatologi rendah (diferensiasi baik). Li Li dkk (2004) menemukan tingkat serum VEGF yang tinggi pada pasien karsinoma ovarium stadium lanjut atau berdiferensiasi buruk, dibandingkan pasien dengan karsinoma stadium dini atau yang berdiferensiasi baik. Acton (2013) juga menyatakan hubungan yang bermakna antara kadar serum VEGF dengan *grading* dari tumor. Pendapat berbeda dikemukakan oleh Duncan (2008) yang menemukan kadar ekspresi VEGF yang tinggi pada sejumlah kecil proporsi kanker ovarium (6,9%) dan tidak berhubungan dengan staging maupun *grading* dari tumor. Begitu juga Cheng (2013) yang menemukan tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar serum VEGF dengan *grading* dari kanker ovarium epitelial.

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang hubungan kadar VEGF dengan derajat diferensiasi kanker ovarium tipe epitelial di RS dr. Djamil Padang.

B. Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan rerata kadar VEGF antara kanker ovarium epitelial derajat diferensiasi baik dengan sedang-buruk?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan rerata kadar VEGF pada kanker ovarium

epitelial derajat diferensiasi baik dengan sedang-buruk

2. Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui derajat diferensiasi karsinoma ovarium tipe epitelial di RS dr. M. Djamil Padang
2. Untuk mengetahui rerata kadar VEGF pada pasien karsinoma ovarium tipe epitelial derajat diferensiasi baik di RS dr.M. Djamil Padang
3. Untuk mengetahui rerata kadar VEGF pada pasien karsinoma ovarium tipe epitelial derajat diferensiasi sedang-buruk di RS dr.M. Djamil Padang

D. Kerangka pemikiran

Kanker ovarium epitelial merupakan 90-95 % dari tumor ovarium maligna, sementara tumor germ-cell dan tumor sex cord–stromal masing-masing 5 dan 10 % (Schorge, 2008). Angka kejadian kanker ovarium non epitelial kecil sekali sehingga angka kejadian kanker epitelial ovarium dianggap angka kejadian seluruh kanker ovarium (Busmar, 2006). Etiologi pasti dari ca ovarium masih belum jelas hingga saat ini. Terdapat berbagai faktor yang terlibat dalam patogenesis terjadinya ca ovarium salah satunya yaitu proses angiogenesis dalam sel tumor. Angiogenesis merupakan komponen vital yang terlibat dalam pertumbuhan tumor dan metastasis. Sebagaimana konsep *the hallmark of cancer* (karakteristik sel kanker), sel tumor mempunyai kemampuan untuk merangsang terjadinya proses angiogenesis (Hanahan, 2011).

Konsep "*The hallmark of cancer*" merupakan karakteristik khusus dari sel-sel kanker. Karakteristik sel kanker ini meliputi :

mempertahankan sinyal proliferasi, menghindari supresi pertumbuhan, mempertahankan diri dari kematian sel, memungkinkan replikasi yang kekal, merangsang angiogenesis, serta mengaktifkan invasi dan metastasis. Karakteristik ini membuat sel kanker luput dari pengawasan siklus sel normal (Hanahan, 2011).

Angiogenesis merupakan pertumbuhan pembuluh darah baru terjadi secara alami di dalam tubuh, baik dalam kondisi sehat maupun patologi (sakit) (Plank, 2004). Pada tumor, angiogenesis merupakan langkah kunci dalam pertumbuhan dan penyebaran tumor. Suatu tumor yang telah tumbuh hingga ukuran tertentu, sel-sel yang terletak di tengah tumor akan menjadi jauh dari pembuluh darah yang ada untuk menerima oksigen dan nutrisi untuk pertahanan hidup sel. Dengan terjadinya penurunan oksigen, sensor-sensor molekuler dari sel-sel yang “kelaparan” ini akan menstimulasi produksi faktor-faktor pertumbuhan angiogenik. Diantara faktor-faktor angiogenik ini ialah *Vascular endothelial growth factor (VEGF)*, *Angiogenin*, *Fibroblast growth factor (FGF)*, *Angiopoetin*, dan *Transforming Growth Factor (TGF)*. VEGF merupakan faktor angiogenik yang paling banyak diteliti dan telah diketahui mekanisme kerja pada reseptornya (Pang, 2006).

Vascular endothelial growth factor merupakan sitokin multifungsional yang menstimulasi angiogenesis dan meningkatkan permeabilitas mikrovaskular melalui ikatan dengan reseptor spesifik pada sel endotel vaskuler. Terdapat tujuh kelas VEGF yaitu VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, PLGF-1 dan PLGF-2. Isoform VEGF yang penting dalam angiogenesis tumor adalah VEGF-A (Roskoski, 2007). VEGF disekresikan oleh sel-sel tumor kemudian menempel pada reseptor pada sel-sel endotel pembuluh darah yang telah ada, menstimulasi sejumlah proses untuk pembentukan tube kapiler-kapiler baru, yang memberikan nutrisi penting bagi pertahanan sel tumor dan pertumbuhan tumor (Terman, 2001).

Beberapa penelitian menunjukkan pengaturan angiogenesis oleh VEGF merupakan komponen penting dari pertumbuhan kanker

ovarium epitelial. Bamberger (2002) menemukan hubungan antara ekspresi VEGF dan staging dari tumor, dimana ekspresi VEGF pada kanker epitelial stadium lanjut lebih kuat dari stadium dini. Yabushita (2003) menemukan peningkatan VEGF pada ekstrak jaringan kanker ovarium epitelial stadium III dan IV dibandingkan dengan stadium I dan II.

Derajat diferensiasi merupakan hasil penilaian mikroskopis sel kanker yang berfungsi untuk menentukan fitur morfologis, keagresifan atau sifat biologis dari sel kankernya. Diferensiasi baik mempunyai prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan diferensiasi sedang (pada tumor ovarium jenis epitelial stadium I diferensiasi baik kejadian rekurensi hanya berkisar 2,4% dan yang berdiferensiasi sedang 14,8%). Diferensiasi sedang mempunyai prognosis yang lebih baik dari pada diferensiasi buruk (kejadian rekurensi 33,3%) (Andrijono, 2004). Li Li dkk (2004) menemukan tingkat serum VEGF yang tinggi pada pasien karsinoma ovarium stadium lanjut atau berdiferensiasi buruk, dibandingkan pasien dengan karsinoma stadium dini atau yang berdiferensiasi baik. Acton (2013) juga menyatakan hubungan yang bermakna antara kadar serum VEGF dengan *grading* dari tumor (Acton, 2013).

E. Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah tidak terdapat perbedaan rerata kadar VEGF pada kanker ovarium epitelial derajat diferensiasi baik dengan sedang-buruk.

F. Manfaat Penelitian

1. Untuk Pelayanan

Meningkatkan pelayanan di RS. Dr. M. Djamil Padang sebagai

rumah sakit pendidikan yang berdasarkan etiopatogenesis dan berbasis bukti (*evidence based*).

2. Untuk Keilmuan

Menambah khasanah pengetahuan tentang perbedaan rerata kadar VEGF pada kanker ovarium epitelial derajat diferensiasi baik dengan sedang-buruk

3. Untuk Penelitian

Diharapkan penelitian ini dapat merangsang penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan biologi molekuler kanker ovarium, terutama dalam usaha mencari pengobatan yang lebih baik.

