

# BAB 1 PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Tumor ganas ovarium merupakan keganasan ginekologi kedua terbanyak ditemukan setelah kanker servik. Tumor ini penyebab kematian kelima akibat keganasan secara umum pada perempuan dan merupakan penyebab kematian tersering dibandingkan keganasan ginekologi lainnya (Bouzari *et al.*, 2011). Sebagian besar kasus tumor ganas ovarium didiagnosis pada stadium lanjut. Tumor ini mempunyai prognosis yang cukup buruk dengan keseluruhan kelangsungan hidup lima tahun rata-rata sekitar 40%. Angka harapan hidup tumor ganas ovarium dengan metastasis jauh hanya 10%, sedangkan untuk tumor ganas yang masih terbatas pada ovarium angka harapan hidup ini dapat mencapai 80% (Hannibal *et al.*, 2008).

Insiden terendah tumor ganas ovarium terdapat di Jepang, dengan angka kejadian hanya 3 dari 100.000 perempuan, sedangkan insiden tertinggi terdapat di Skandinavia mencapai 20 kasus per 100.000 perempuan. *World Health Organization* melaporkan kasus tumor ganas ovarium di Asia Tenggara berjumlah 21,2% dari keseluruhan kasus tumor ganas ovarium di dunia (Stewart, 2012).

Berdasarkan data dari Badan Registrasi Kanker Indonesia pada tahun 2011 tumor ganas ovarium menempati urutan keempat keganasan terbanyak setelah payudara, kulit dan tiroid pada seluruh kasus tumor ganas dengan angka kejadian mencapai 111 kasus. Sedangkan pada perempuan tumor ganas ini merupakan keganasan kedua tersering setelah payudara (Badan Registrasi Kanker Indonesia, 2011). Tahun 2012 *Indonesian Society of Gynecologic Oncology* melaporkan tumor ganas ovarium masih menduduki urutan kedua terbanyak setelah tumor ganas serviks di Indonesia, dengan angka kejadian sekitar 354 kasus (*Indonesian Society of Gynecologic Oncology*, 2012). Tidak ditemukan data yang menjelaskan secara spesifik tentang pembagian tipe tumor ganas ovarium di Indonesia dan Sumatera Barat.

Tumor ovarium dapat diklasifikasikan berdasarkan asal sel yaitu sel epitel, stroma dan sel germinal dan yang paling sering ditemukan adalah tumor epitel permukaan ovarium (Modugno F *et al.*, 2001). Tumor ganas epitel permukaan ovarium meliputi 85%-90% dari seluruh tumor ganas ovarium dan merupakan keganasan ginekologi yang paling mematikan (Dyall *et al.*, 2010; Prat, 2012; Eisenhauer *et al.*, 2012). Insiden tumor ganas epitel permukaan ovarium di dunia belum diketahui dengan pasti, namun didapatkan data di India 71,64% kasus tumor ganas epitel ovarium dari seluruh tumor ganas ovarium (Yogambal *et al.*, 2014), sedangkan di Pakistan dilaporkan 106 kasus selama tahun 2008 (Zaman *et al.*, 2010). Beberapa fakultas kedokteran dan rumah sakit di Nepal juga melaporkan tumor ganas yang berasal dari epitel permukaan ovarium sebanyak 59,5% kasus (Bista, 2014).

Kriteria klinikopatologi, gambaran molekuler, perbedaan jenis sel dan perbedaan diferensiasi sel pada pemeriksaan histopatologik menjadi dasar perkembangan terbaru yang membagi tumor ganas epitel permukaan ovarium atas dua kelompok besar yaitu tipe I dan tipe II. Klasifikasi terbaru tumor ganas epitel permukaan ovarium tersebut dapat memberikan perbedaan gambaran yang lebih jelas tentang epidemiologi dan faktor risiko genetik, lesi prekursor, pola penyebaran, kejadian molekuler selama proses onkogenesis berlangsung, respon terhadap kemoterapi dan prognosis (Prat, 2012).

Tipe I dianggap berasal dari perkembangan lesi jinak sebelumnya dan merupakan 25% dari keseluruhan tumor ganas epitel permukaan ovarium. Tumor yang termasuk tipe ini adalah *low grade serous carcinoma*, *low grade endometrioid carcinoma*, *low grade clear cell carcinoma*, *mucinous carcinoma*, dan *transitional carcinoma*. Tumor tipe I sebagian besar memperlihatkan gambaran histopatologik dengan derajat rendah. Tumor tipe II diduga terbentuk secara *de novo* atau berasal dari lesi prekursor yang tidak dikenali yang berkembang sangat cepat dan sering melibatkan peritoneum. Tumor tipe II merupakan 75% dari keseluruhan tumor ganas epitel permukaan ovarium yang terdiri dari *high grade serous*

*carcinoma, high grade endometrioid carcinoma, high grade clear cell carcinoma dan undifferentiated carcinoma.* Tumor tipe ini secara mikroskopik memperlihatkan diferensiasi sel yang buruk (Prat, 2012; Bacalbasa, 2013; Ricciardeli *et al.*, 2009).

Tumor ganas epitel ovarium merupakan keganasan yang paling banyak ditemukan bersifat proliferasif intra abdominal, invasi dan metastasis sel-sel tumor ini mengakibatkan kegagalan terapi. Metastasis tumor ini melalui beberapa tahapan yang melibatkan adesi sel pada tumor primer, penetrasi pada sebagian mesenkim, masuknya sel-sel tumor ke dalam saluran limfe ataupun darah, agregasi sel-sel platelet, adesi dan interaksi dengan endotel jauh, keluarnya sel-sel dari pembuluh dan akhirnya berdiam pada tempat yang jauh dari lokasi tumor primernya. Peristiwa *EMT* memainkan peranan penting selama proses metastasis sel-sel tumor tersebut dengan melihat ekspresi *E cadherine* yang mengalami penurunan dan peningkatan ekspresi *N cadherine*. Penurunan ekspresi *E cadherine* ini mengurangi kekuatan adesi antar sel, mengakibatkan peningkatan pergerakan sel yang memudahkan sel-sel kanker berinvasi kepada jaringan sekitar melewati batas membrana basalis (Wang *et al.*, 2013).

Metastasis dini tumor ganas epitel ovarium melibatkan sel-sel yang berasal dari sel tumor primer yang membentuk *Multi Celluler Aggregates* (MCAs). Penyebaran sel-sel tumor pada kavum abdomen melibatkan banyak proses diantaranya adesi sel, migrasi dan invasi intraperitoneal lokal yang berperan penting pada patobiologi tumor ganas ovarium. Sebagian besar metastasis tumor ganas berhubungan dengan gangguan regulasi fenotip adesi terutama ditandai dengan hilangnya *E (epitelial) cadherine* (Laurie GH, *et al.*, 2008).

*E-cadherine* merupakan salah satu pemeriksaan imunohistokimia yang dapat berperan sebagai faktor prognostik pada tumor ganas epitel ovarium. Ikatan adesi antar sel menentukan morfogenesis jaringan dan mengatur proses seluler utama, termasuk diantaranya motilitas, pertumbuhan, diferensiasi dan angka ketahanan hidup. Ikatan *complex E-cadherine-catenine* sangat diperlukan dalam stabilisasi adesi dan fisiologi sel epitel normal. Gangguan adesi

seringkali muncul pada tumor ganas dan dapat meningkatkan migrasi dan proliferasi sel-sel tumor yang dapat berujung pada invasi dan metastasis. Berkurangnya ekspresi *E-cadherine*, beta *catenine*, dan gama *catenine* pada tumor ganas epitel ovarium seringkali ditemukan terutama pada tipe histopatologik tumor serosa dan endometrioid (Voutilainen KA *et al.*, 2005).

Prognosis yang buruk dari tumor ganas epitel permukaan ovarium berkaitan dengan penyebaran sel-sel tumor melewati batas ovarium pada saat diagnosis ditegakkan. Sel-sel tumor yang dilepaskan ke dalam kavum abdomen dapat menginvasi permukaan peritoneum setelah sel-sel tumor berimplantasi. Mekanisme molekuler yang mendasari hal ini masih belum ditemukan. Memburuknya diferensiasi epitel pada tumor ganas diikuti oleh mobilitas dan penyebaran sel-sel tumor merupakan akibat dari berkurangnya adesi interseluler antara sel dengan sel (Rodrigues CF *et al.*, 2014).

Pada tumor ganas epitel ovarium ekspresi *E cadherine* dianalisa dalam penelitian kohort yang berbeda-beda terhadap pasien yang heterogen. Dilaporkan pula adanya perubahan ekspresi dari *N cadherine* menjadi *E cadherine* (*cadherine switching*) pada transformasi keganasan dari epitel permukaan ovarium dan pada tumor ganas epitel ovarium stadium dini. Penelitian yang menilai ekspresi *E cadherine* pada tumor ganas epitel ovarium stadium lanjut menunjukkan hasil yang kontroversial. Beberapa penelitian menunjukkan hilangnya ekspresi *E cadherine* sementara penelitian lain justru mendapatkan peningkatan ekspresi *E cadherine*. Lebih jauh lagi kepentingan *E cadherine* sebagai faktor prognostik tumor ganas ovarium masih terus diperdebatkan (Koensgen *et al.*, 2010). Sementara itu belum ada penelitian yang membandingkan ekspresi *E-cadherine* dengan klasifikasi terbaru tumor ganas epitel ovarium. Berdasarkan hal tersebut maka penulis ingin mengetahui lebih lanjut apakah terdapat hubungan antara ekspresi *E-cadherine* dengan tipe histopatologik terbaru tumor ganas epitel ovarium.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang di atas dapat dibuat rumusan masalah penelitian apakah terdapat hubungan antara ekspresi *E-cadherine* dengan tipe terbaru histopatologik tumor ganas epitel ovarium?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan ekspresi *E-cadherine* dengan tipe histopatologik tumor ganas epitel ovarium.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik umum usia dan tipe histopatologik pasien tumor ganas epitel ovarium.
2. Mengetahui ekspresi *E-cadherine* pada tumor ganas epitel ovarium.
3. Mengetahui hubungan ekspresi *E-cadherine* dengan tipe histopatologik tumor ganas epitel ovarium.

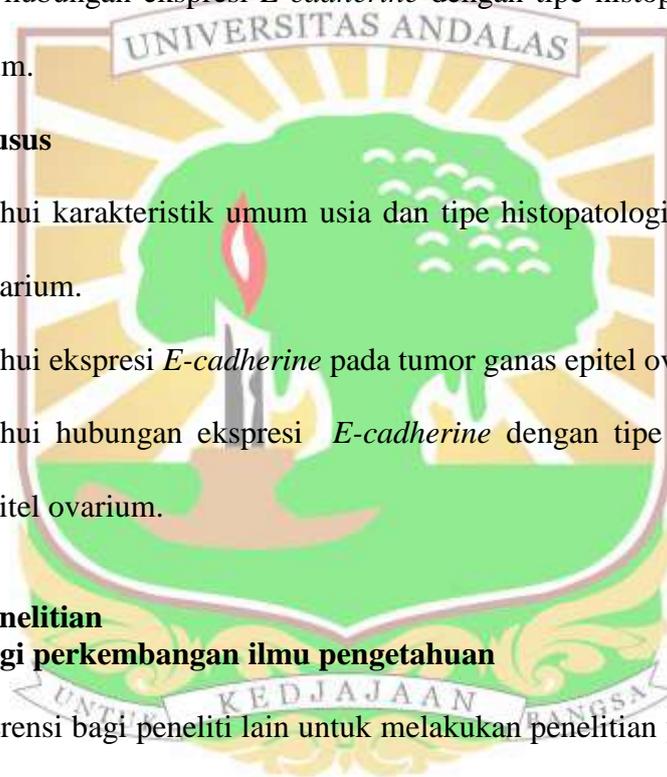
## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan

Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian yang lebih lanjut pada tumor ganas epitel ovarium terutama dalam menentukan prognostik dan terapi.

### 1.4.3 Manfaat untuk Institusi

Menjadi data penelitian tumor ganas epitel ovarium di Bagian Patologi Anatomi yang berada di Sumatera Barat.



#### 1.4.4 Manfaat untuk Klinisi

Menjadi landasan ilmiah bagi para klinisi dalam menentukan prognosis dan pilihan terapi untuk pasien tumor ganas epitel ovarium.

