

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker ovarium merupakan penyebab utama kematian akibat kanker ginekologi pada wanita di seluruh dunia. Setiap tahunnya wanita didiagnosa dengan kanker ovarium di seluruh dunia dan meninggal karena penyakit ini.¹ Secara global 204.000 wanita didiagnosis kanker ovarium dan mengakibatkan 125.000 kematian tiap tahunnya.² Di Amerika Serikat, meskipun kanker ovarium menempati urutan kedelapan kanker yang paling banyak ditemukan pada wanita, namun jumlah kematiannya jauh lebih besar dibandingkan jumlah seluruh kematian akibat kanker ginekologi di negara tersebut. Setiap tahunnya di Amerika Serikat diperkirakan sebanyak 21.650 kasus baru ditemukan dan 15.520 wanita meninggal akibat kanker ovarium. *Indonesian Society of Gynecologic Oncology 2018* menyebutkan bahwa kanker ovarium menduduki urutan ketiga di Indonesia setelah kanker serviks dan kanker uteri corpus.³

Di Amerika, selain karena faktor kesadaran akan kanker ovarium dan kelangsungan hidup yang tidak berubah secara signifikan karena faktor tersebut menjadi sebuah tantangan untuk melakukan deteksi dini. Hal ini juga dapat disebabkan karena kurangnya alat skrining definitif dan tanda dan gejala yang tidak jelas yang dapat terlihat sebagai kondisi nonmalignant lainnya.⁴ Sedangkan menurut suatu penelitian di Asia, termasuk Indonesia menemukan bahwa dengan tidak adanya skrining kanker ovarium maka diagnosis penyakit ini pada stadium lanjut dapat dianggap sebagai penyakit yang fatal.⁵ Sebagian besar pasien didiagnosis pada stadium 3 atau stadium 4. Dengan kesimpulan bahwa terdapat kesulitan untuk mengidentifikasi penyakit ini serta kelangsungan hidup penyakit ini rendah.⁶

Angka pasti kasus kanker ovarium di Indonesia masih belum diketahui, kejadian kanker ovarium di Indonesia diprediksi sekitar 537 pasien dengan angka kematian pasien sebesar 126 kasus.⁷ Untuk RSUP Dr. M. Djamil sendiri, kanker ovarium merupakan kasus keganasan

terbanyak di bagian Obstetri dan Ginekologi. Karena kanker ovarium merupakan penyakit dengan *silent symptoms* dimana hanya sedikit yang menunjukkan gejala spesifik, maka sekitar 70% kasus kanker ovarium saat terdiagnosis sudah berada pada stadium lanjut, dimana angka kemungkinan hidup dibawah 30%. Sebaliknya, jika penderita terdiagnosis pada stadium I, angka kemungkinan hidup meningkat drastis yakni sebesar 90%.⁸ Penderita biasanya datang sudah dalam stadium II-IV sehingga keberhasilan pengobatan sangat rendah.

Penentuan stadium dini pada kanker ovarium sangat penting, namun hanya 20-25% kanker ovarium yang didiagnosis lebih awal. Tingkat kelangsungan hidup keseluruhan untuk pasien dengan kanker ovarium adalah kurang dari 40% dalam 5 tahun setelah diagnosis. Selain itu, tingkat kelangsungan hidup masing-masing adalah 95%, 79%, dan 28% untuk pasien stadium I, stadium II, dan stadium lanjut. Bahkan dengan pengobatan yang memadai, 75% kasus kanker ovarium melibatkan kekambuhan penyakit, yang sebagian besar berkembang dalam 2 tahun pertama setelah kemoterapi.

The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) menjelaskan kriteria pada kanker ovarium stadium IV yang dikategorikan sebagai stadium lanjut merupakan kanker yang telah bermetastasis. Dimana pada stadium IV-A: efusi pleura dengan sitologi positif, kemudian stadium IV-B: metastasis parenkim dan metastasis ke organ ekstra-abdomen (termasuk kelenjar getah bening inguinal dan kelenjar getah bening di luar rongga perut).⁹

Meningkatnya stadium penyakit menyebabkan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas. Pada stadium lanjut, sering diperoleh adanya metastasis intraabdomen dan organ jauh sehingga akan menurunkan angka kesintasan 5 tahun menjadi 12–30% dibandingkan dengan stadium dini yang mencapai 50–90%.¹⁰ Pada stadium lanjut, faktor-faktor yang mempengaruhi prognosis adalah volume residu tumor, keadaan umum pasien, stadium, usia pasien, dan tipe histologi. Diperkirakan hanya 26% kasus kanker ovarium stadium lanjut dapat dilakukan sitoreduksi optimal. Pasien yang menjalani operasi sitoreduksi optimal dengan sisa

massa tumor < 1 cm memiliki masa angka kemungkinan hidup 22 bulan lebih lama jika dibandingkan dengan pasien yang menjalani operasi sitoreduksi suboptimal.^{1,3}

Terapi optimal pada kanker ovarium stadium lanjut adalah operasi sitoreduksi diikuti dengan kemoterapi adjuvan. Operasi sitoreduksi merupakan faktor prognostik yang paling penting untuk angka harapan hidup (*survival rate*). Hal ini dibuktikan dengan beberapa penelitian retrospektif. Residu tumor setelah sitoreduksi dan sebelum kemoterapi sangat penting untuk prognosis. Definisi dari optimal sitoreduksi adalah bila residu tumor kurang dari 1 cm. Sitoreduksi optimal berhubungan dengan sensitivitas terhadap kemoterapi dan penambahan angka harapan hidup. Studi GOG membuktikan bahwa angka kemungkinan hidup akan bertambah jika residu tumor kurang dari 1 cm.^{7,11-13}

Studi lain juga yang menunjukkan bahwa keberhasilan operasi sitoreduksi mempengaruhi prognosis dan angka harapan hidup adalah studi meta-analisis oleh Chang *et al* di Amerika Serikat. Studi ini meneliti 18 studi yang relevan dari *PubMed and Cochrane Library databases* dari tahun 1996 sampai dengan tahun 2011. Dari studi ini didapatkan jumlah sampel sebanyak 13.257 pasien yang menjalani operasi sitoreduksi atas indikasi kanker ovarium stadium lanjut. Hasil studi menjelaskan bahwa angka harapan hidup rata-rata pasien yang menjalani operasi meningkat $\pm 3,8$ bulan setiap 10% peningkatan sitoreduksi komplit (tanpa residu) dan peningkatan angka harapan hidup rata-rata $\pm 2,5$ bulan setiap operasi sitoreduksi inkomplit (masih ada residu). Penelitian ini menggunakan tiga gambaran *outcome* operasi sitoreduksi secara makroskopis. Sitoreduksi komplit (R0) jika tidak ada residu setelah operasi, minimal residual sitoreduksi (R1) jika residu ≥ 1 cm dan *gross* residual sitoreduksi (R2) jika residu setelah operasi besar dari 1 cm.¹⁴

Terdapat beberapa faktor yang memengaruhi resektabilitas massa saat dilakukan laparotomi, yaitu operator dan lokasi massa. Akan lebih sulit mengambil sebanyak mungkin massa tumor bila letaknya di diafragma, parenkim hepar, bagian bawah intestinal, atau pada

porta hepatica. Berdasarkan literatur lain didapatkan bahwa asites lebih dari 1000 mL, karsinomatosis peritoneum, massa di limfa lebih dari 1 cm, massa di parenkim hati, massa yang besar sampai ke diafragma, dan kadar CA-125 pre-operatif > 500 mIU/L akan meningkatkan kemungkinan sitoreduksi suboptimal.¹⁵⁻¹⁷

Semakin lanjut stadium penyakit, dapat menimbulkan masalah pada penanganannya karena operasi sitoreduksi pada kanker ovarium stadium lanjut sering tidak optimal. Hal ini sulit untuk diprediksi sebelumnya. Beberapa kepustakaan menganjurkan untuk pemberian kemoterapi neoadjuvant sebelum operasi untuk meningkatkan resektabilitas.¹⁸ Beberapa acuan prabedah untuk pemberian kemoterapi neoadjuvant adalah massa tumor yang sulit digerakkan serta kadar *Cancer Antigen-125* (CA-125) lebih dari 500 IU/mL. Hal ini masih sulit distandardisasi karena interpretasi pergerakan tumor bersifat subjektif dan CA-125 bisa meningkat pada beberapa keadaan yang tidak berhubungan dengan kanker ovarium.¹⁸

Beberapa studi telah dilakukan untuk meneliti peran CA-125 sebagai salah satu faktor prediktor atau salah satu bahan pertimbangan pra-evaluasi dalam menilai optimal sitoreduksi pada kanker ovarium. Li-Yuan *et al* (2018) yang melakukan penelitian retrospektif di Guangxi *Medical University Cancer Hospital* menyimpulkan bahwa CA-125 harus dipertimbangkan untuk menilai optimal atau tidaknya sitoreduksi bedah.¹⁹ Penelitian serupa juga dilakukan oleh Thapa *et al*, penelitian dilakukan di *Zhongnan Hospital of Wuhan University*. Penelitian yang dilakukan dari bulan Januari 2014 sampai dengan bulan Desember 2017 ini menyimpulkan bahwa CA-125 dapat dijadikan pertimbangan untuk memprediksi aktivitas tumor dan volume tumor dalam satu indeks dan dapat memberikan indikasi yang lebih akurat tentang perilaku biologis tumor tersebut.²⁰

CA-125 merupakan prediktor tumor yang dapat digunakan untuk membedakan tumor ovarium jinak maupun ganas.²⁰ CA-125 diyakini berkorelasi dengan beban tumor, oleh karena itu penurunan CA-125 sering mengindikasikan pengurangan penyakit residual. Hasil penelitian

menunjukkan bahwa tingkat awal CA-125 pada diagnosa sebagai prediktor independen overall survival (OS) dan berbanding terbalik dengan OS.²¹ Dalam penelitian May, et. al. menunjukkan bahwa penurunan CA-125 sebesar 7 kali lipat berasosiasi dengan peningkatan kelangsungan hidup pasien rawat inap setelah operasi sitoreduktif primer.²²

Sebuah studi yang telah berlangsung sejak tahun 2014 hingga 2017 di Zhongnan Hospital Wuhan University menemukan bahwa rasio CA-125 merupakan faktor prognostik resektabilitas operasi debulking primer pada pasien kanker ovarium. Selain itu juga merupakan faktor prognostik independen dari kelangsungan hidup pasien kanker ovarium secara keseluruhan. Studi lain menyebutkan bahwa CA-125 menunjukkan hasil yang signifikan pada kanker ovarium dengan deteksi mutasi BRCA ½ sebagai penanda tunggal (AUC=0,799). Hal ini mengartikan bahwa CA-125 sebagai prediktor tumor dapat menandakan karakteristik sampai ke stadium tertentu.²³

Berbagai parameter telah di evaluasi dalam memprediksi keberhasilan sitoreduksi, tetapi sampai saat ini belum ditemukan standar pemeriksaan yang sesuai. Sejauh pengetahuan peneliti, studi mengenai peran CA-125 sebagai prediktor resektabilitas suatu kanker ovarium di Indonesia masih terbilang sedikit jumlahnya. Untuk RSUP Dr. M. Djamil sendiri studi mengenai peran CA-125 dalam memprediksi resektabilitas suatu kanker ovarium belum pernah dilakukan. Berdasarkan data diatas maka penulis tertarik untuk meneliti “peran pemeriksaan ca-125 sebagai prediktor dalam memprediksi resektabilitas kanker ovarium di RSUP Dr. M. Djamil Padang”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang dan untuk mengetahui apakah CA-125 dapat dijadikan prediktor resektabilitas suatu kanker ovarium, oleh sebab itu permasalahan yang akan dijawab dalam penelitian ini adalah apakah kadar *Cancer Antigen-125* (CA-125) dapat memprediksi resektabilitas kanker ovarium di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran kadar CA-125 sebagai prediktor dalam memprediksi resektabilitas kanker ovarium di RSUP Dr. M. Djamil Padang

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui sensitifitas CA-125 sebagai prediktor resektabilitas kanker ovarium stadium lanjut di RSUP Dr. M. Djamil Padang
2. Mengetahui spesifitas CA-125 sebagai prediktor resektabilitas kanker ovarium stadium lanjut di RSUP Dr. M. Djamil Padang
3. Mengetahui nilai prediksi positif CA-125 sebagai prediktor resektabilitas kanker ovarium stadium lanjut di RSUP Dr. M. Djamil Padang
4. Mengetahui nilai prediksi negatif CA-125 sebagai prediktor resektabilitas kanker ovarium stadium lanjut di RSUP Dr. M. Djamil Padang
5. Mengetahui cut-off point kadar CA-125 sebagai prediktor resektabilitas kanker ovarium stadium lanjut di RSUP Dr. M. Djamil Padang

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Keilmuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data dan pengembangan ilmu pengetahuan mengenai faktor yang dapat dijadikan prediktor atau menilai resektabilitas kanker ovarium

1.4.2 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi tambahan data atau acuan untuk penelitian selanjutnya mengenai faktor-faktor yang dapat dijadikan prediktor resektabilitas kanker ovarium.

1.4.3 Manfaat Bagi Praktisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu acuan bagi klinisi untuk menilai prognosis, progresifitas dan resektabilitas suatu kanker ovarium.

