

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan penyakit yang mematikan. Saat ini kanker menjadi salah satu penyebab kematian utama di dunia, bersama dengan penyakit jantung iskemik dan stroke.¹ Kondisi ini telah jauh berkembang dari beberapa tahun sebelumnya, di mana pada awal tahun 1950 penyakit jantung menjadi penyebab utama kematian hampir di seluruh negara bagian di Amerika Serikat diikuti oleh kanker dengan selisih angka yang cukup besar.² Pada awal tahun 1980 terjadi penurunan jumlah kematian akibat penyakit jantung dan diikuti dengan peningkatan pesat pada kematian akibat kanker hingga awal tahun 2010 yang menyebabkan kecilnya selisih antara kematian oleh penyakit jantung dan kanker.² Meskipun secara keseluruhan penyakit jantung masih menjadi penyebab utama, namun kanker telah menggantikan posisinya di beberapa negara bagian di Amerika Serikat.² Pada tahun 2012 diperkirakan terdapat 14,1 juta kasus baru kanker dan 8,2 juta kematian akibat kanker di dunia.³ Angka ini mengalami peningkatan dari tahun 2008 dimana diperkirakan terdapat 12,7 juta kasus baru dan 7.6 juta kematian.³ Data ini menunjukkan mulai terjadinya peralihan tren penyakit kearah kanker baik di negara maju maupun negara berkembang.⁴

Indonesia sebagai salah satu negara berkembang juga ikut menghadapi masalah peningkatan kejadian dan kematian oleh kanker. Data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menunjukkan prevalensi kanker di Indonesia sebesar 1,4 per mil dengan beberapa provinsi mengalami angka prevalensi yang lebih tinggi daripada angka nasional.⁵ Berdasarkan data yang dilaporkan oleh *World Health Organization* (WHO) 2014 mengenai profil kanker di Indonesia didapatkan jumlah kematian sebanyak 1.551.000 dari 247.000.000 penduduk dengan kanker terbanyak pada laki-laki adalah kanker paru, kanker kolorektum, kanker prostat, kanker hati, dan kanker nasofaring sedangkan pada perempuan insiden kanker terbanyak adalah kanker payudara, kanker serviks, kanker ovarium, kanker kolorektum, dan kanker paru.⁶

Kanker ovarium adalah kanker yang terbentuk dari jaringan kelenjar reproduksi penghasil sel ovum pada wanita.⁷ Kanker ovarium merupakan salah satu keganasan dengan angka kejadian dan kematian yang cukup tinggi. Secara global kanker ovarium menempati urutan ke-7 dari seluruh jenis kanker dengan perkiraan 239.000 kasus baru tiap tahun, urutan ke-8 dalam penyebab kematian terbanyak dengan jumlah kematian sebanyak 152.000 per tahun, dan merupakan penyebab utama kematian diantara kanker ginekologis lainnya.^{3,8} Angka kematian kanker ovarium ini juga diperkirakan lebih tinggi 2 kali lipat di negara berkembang dibandingkan dengan negara maju.³ Di Amerika Serikat dari tahun 2010-2014 didapatkan insiden kanker ovarium 11,7 dari 100.000 perempuan per tahun dan diperkirakan akan mencapai 22.240 kasus pada tahun 2018. Meskipun bukan kanker ginekologis terbanyak namun kanker ovarium merupakan penyebab kematian terbanyak pada wanita di Amerika Serikat.^{9,10}

Kanker ovarium di Indonesia menempati urutan ke-2 kanker ginekologis terbanyak setelah kanker serviks dengan jumlah 10.238 kasus dan angka kematian 7,6% pada tahun 2014.⁶ Data dari Riset Kesehatan Dasar tahun 2007 menunjukkan bahwa kanker ovarium bersama dengan kanker serviks selalu menempati posisi 3 besar di 10 provinsi yang menduduki urutan teratas distribusi kanker di Indonesia.¹¹ Hal ini juga didukung oleh data dari beberapa rumah sakit di Indonesia seperti Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah yang melakukan penelitian dari Juli 2013-Juni 2014 dengan jumlah kasus sebanyak 73 kasus dari 476 kasus kanker ginekologis (15,33%), dan Rumah Sakit Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2009-2013. Angka kejadian kanker ovarium juga mengalami peningkatan dari tahun 2004-2014 di RSUP Sanglah dengan lebih dari 60% penderita berusia 41 tahun keatas.¹²

Kanker ovarium terdiri atas 2 kelompok utama: 1) epitelial dan 2) non-epitelial, termasuk sel germinal dan sel stromal.¹⁶ Pengelompokan ini berdasarkan atas struktur anatomis asal dari jaringan tumor.¹⁷ Lebih dari 90% dari keganasan ovarium berasal dari sel epitel permukaan, sisanya dari sel germinal dan sel stromal.¹⁸ Tipe epitelial terbagi lagi menjadi 4 subtipe yaitu serosum (30–70%), musinosum (5–20%), endometrioid (10–20%), dan *clear cell* (3–10%).¹⁷ Masing-

masing subtype memiliki faktor risiko, sifat biologis, dan respon terapi yang berbeda-beda.¹⁸

Kanker ovarium epitelial memiliki angka kematian paling tinggi diantara kedua tipe tersebut. Secara keseluruhan angka 5 tahun kelangsungan hidup (*5 year survival rate*) pada kanker ovarium epitelial adalah 46%; jauh lebih rendah dibandingkan dengan tipe stromal pada angka 63% dan tipe germinal pada angka 87%.¹⁹ Angka kelangsungan hidup bervariasi pada masing-masing tipe kanker ovarium epitelial dengan angka paling tinggi pada tipe musinosum (40-69%), diikuti oleh tipe endometrioid (40-63%), *clear cell* (35-50%) dan paling rendah pada tipe serosum (20-35%).¹⁸

Stadium saat diagnosis berhubungan erat dengan angka kelangsungan hidup penderita kanker ovarium.²⁰ Sebagian besar penderita kanker ovarium tipe epitelial datang berobat pada stadium lanjut dan hanya sebagian kecil yang datang pada stadium I-II akibat gejala yang tidak khas.²¹ Penderita kanker ovarium tipe musinosum, *clear cell*, dan endometrioid umumnya memiliki massa pelvis dengan ukuran yang besar pada stadium awal sehingga terdiagnosis lebih awal, sedangkan tipe serosum hampir selalu ditemukan pada stadium lanjut.¹⁸ Namun saat ditemukan pada stadium lanjut, tipe musinosum dan *clear cell* memiliki prognosis yang lebih buruk.²² Tipe serosum memiliki kecenderungan eksfoliasi sel kanker dan menyebar melalui aliran peritoneum ke ovarium kontralateral dan kavitas peritoneal seperti peritoneum *cul-de-sac*, kolon rektosigmoid, dan mesenterium; yang lebih besar dibandingkan tipe lainnya.²⁰

Hampir 80 persen kanker ovarium epitelial mengalami rekurensi setelah terapi lini pertama.²³ Kegagalan kemoterapi inisial dalam eradikasi sel kanker menjadi permasalahan utama dalam pengobatan.²⁴ Sampai saat ini masih belum ada petanda tumor yang dapat memprediksi respon atau sensitivitas terhadap regimen terapi dari kanker ovarium.²⁵ Umumnya kanker ovarium epitelial tipe serosum memiliki respons terapi awal yang lebih baik terhadap regimen kemoterapi, sedangkan tipe *clear cell* cenderung bersifat kemoresisten.^{24,25} Meski begitu sebagian besar tipe serosum mengalami perubahan menjadi kemoresisten dalam perjalanan penyakitnya.²⁴ Tipe musinosum umumnya memiliki

pertumbuhan yang lambat dan cenderung resisten terhadap kemoterapi namun memiliki angka ketahanan hidup yang lebih baik sesuai stadiumnya.²⁵

Cancer Antigen 125 atau CA-125 merupakan protein yang dihasilkan oleh gen *Mucin 16* (MUC16) yang termasuk dalam kelompok glikoprotein musin.^{26,27} Sifat glikosilasi yang tinggi pada protein ini berperan dalam fungsi lubrikasi permukaan luminal epitel yang diekspresikan dalam jumlah kecil di saluran pernapasan dan permukaan okular dan epitel konjungtiva.²⁴ Epitel coelomic fetal dan derivatnya seperti duktus Mullerian, tuba fallopi, endometrium, dan endoserviks juga mengekspresikan musinosum ini.²⁴

CA-125 diekspresikan oleh jaringan ovarium normal, namun kadarnya meningkat pada kejadian kanker ovarium.²⁴ Kadar CA-125 dinyatakan meningkat jika lebih besar dari 35 U/ml.²⁰ Beberapa teori menjelaskan bahwa CA-125 diekspresikan oleh massa kanker ovarium karena sifat hidrasi dan lubrikasi yang berperan sebagai *barrier* protektif dan anti-adesif yang membantu dalam proses tumbuhnya massa.²⁴ Mani dkk (2007) menemukan peningkatan kadar CA-125 pada 90% kasus kanker ovarium, dengan peningkatan pada stadium awal sebanyak 34% dan rata-rata kadar CA-125 1.733 U/ml.²⁸ CA-125 dinilai memiliki sensitivitas dan spesifitas yang cukup tinggi sebagai modalitas diagnosis kanker ovarium sehingga masih direkomendasikan pemeriksaannya sampai saat ini.²⁸

Peningkatan kadar CA-125 lebih sering ditemukan pada kanker ovarium tipe epitelial dibandingkan dengan tipe non-epitelial.²⁹ Peningkatan terjadi pada 80% penderita kanker ovarium epitelial stadium lanjut, dan lebih sedikit pada stadium awal.²⁰ Peningkatan kadar CA-125 paling tinggi ditemukan pada tipe serosum dan paling rendah pada tipe musinosum.²⁰ Tipe endometrioid dan *clear cell* umumnya memiliki kadar yang sedikit lebih rendah dari tipe serosum yaitu dibawah 200 U/ml.²⁰ Hogdall dkk (2007) melakukan penelitian mengenai pola ekspresi CA-125 pada kanker ovarium tipe epitelial dan menemukan angka positif lebih tinggi pada tipe serosum dibandingkan tipe lainnya.³⁰ Penelitian oleh Nakagawa dkk (2015) juga menunjukkan bahwa kadar CA-125 pre-operatif berkorelasi dengan tipe histologi kanker ovarium epitelial, dimana terjadi peningkatan di seluruh sampel dengan kanker ovarium epitelial tipe serosum

dengan median 1.847 U/ml dan terendah pada tipe musinosum dengan median 22 U/ml.³¹

Berdasarkan variasi kadar CA-125 pada tipe serosum dan tipe non-serosum yang disampaikan pada uraian diatas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang hubungan kadar CA-125 dengan gambaran histopatologi pasien kanker ovarium epitelial di RSUP Dr. M. Djamil. Lokasi penelitian dilakukan di RSUP dr. M. Djamil Padang karena rumah sakit ini merupakan rumah sakit rujukan tipe A di Sumatera Barat.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan kadar CA-125 dengan gambaran histopatologi kanker ovarium epitelial di RSUP Dr. M. Djamil Padang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar CA-125 dengan gambaran histopatologi pasien kanker ovarium epitelial di RSUP Dr. M. Djamil.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi kadar CA-125 berdasarkan gambaran histopatologi pada pasien kanker ovarium epitelial di RSUP Dr. M.Djamil Padang.
2. Mengetahui rerata kadar CA-125 pada kelompok kanker ovarium epitelial serosum di RSUP Dr. M.Djamil Padang.
3. Mengetahui rerata kadar CA-125 pada kelompok kanker ovarium epitelial non-serosum di RSUP Dr. M.Djamil Padang
4. Mengetahui perbedaan rerata CA-125 berdasarkan gambaran histopatologi kanker ovarium epitelial di RSUP Dr. M. Djamil Padang

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Meningkatkan wawasan dan ilmu pengetahuan mengenai hubungan kadar CA-125 dengan gambaran histopatologi pasien kanker ovarium epitelial serta mendapatkan pengalaman melakukan penelitian secara sistematis.

1.4.2 Bagi Institusi

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi data dan informasi dasar mengenai hubungan kadar CA-125 dengan gambaran histopatologi pasien kanker ovarium epitelial di RSUP Dr. M. Djamil.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Meningkatkan pengetahuan masyarakat mengenai kanker ovarium dan dampak dari penyakit kanker ovarium.

