BAB 1
PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Kanker ovarium merupakan keganasan ginekologi paling mematikan didunia meskipun telah terjadi perkembangan pesat pada dunia medis dan pengobatan kanker. Rendahnya spesifisitas skrining pada stadium dini dan tidak khasnya gejala pada stadium awal menjadi faktor penyebab tingginya angka kematian pada keganasan ini.[1] Kanker ovarium disebut juga sebagai *silent killer* karena minimnya keluhan yang ditimbulkan sebelum tumor bermetastasis.[2]

Berdasarkan data *International Agency of Research on Cancer* (GLOBOCAN) tahun 2018, kanker ovarium memiliki jumlah kasus baru sebesar 295.414 kasus didunia dengan angka mortalitas lebih dari 50% yaitu sebesar 184.799 kasus.[3] Menurut data dari *American Cancer Society* diantara seluruh kejadian kanker pada wanita, kanker ovarium memiliki persentase kejadian hanya sekitar 2,5% namun angka kematiannya mencapai 5%.[4] Kanker ovarium merupakan penyebab kematian tersering kelima terkait keganasan pada wanita America setelah keganasan di paru, payudara, colorectal dan pankreas.[5,6]

Penelitian yang dilakukan oleh Saed Razi *et al* tahun 2015 yang mengkaji tentang insidensi kanker ovarium di Asia, didapatkan jumlah kejadian kanker ovarium di Asia pada tahun 2012 sebanyak 110.526 kasus. Dari penelitian tersebut didapatkan 5 negara dengan jumlah kasus kanker ovarium terbanyak pada tahun 2012 yaitu Cina (34.575 kasus), India (26.834 kasus), Indonesia (10.238 kasus), Jepang (8.921 kasus), dan Pakistan (3.703 kasus).[7] Berdasarkan data *International Agency of Research on Cancer* (GLOBOCAN) pada tahun 2018 di Indonesia terdapat 13.310 kasus baru kanker ovarium dengan angka mortalitas 7.842 kasus.[3]

Kanker ovarium umumnya terdeteksi pada stadium lanjut dimana angka harapan hidup 5 tahun hanya berkisar 29% dan hanya 15% dari kasus kanker ovarium dapat diagnosis pada stadium awal dimana angka harapan hidup 5 tahun mencapai 92%.[8] Berdasarkan penelitian Ida dan I Nyoman yang dilakukan pada RSUP Sanglah Bali periode Juni 2013- Juni 2014 didapatkan 60,27% pasien

kanker ovarium didiagnosa pada stadium III dan IV. Sementara untuk usia, penelitian tersebut mendapatkan hasil bahwa angka kejadian kanker ovarium mengalami peningkatan sesuai usia ,puncak kejadian keganasan ini terjadi pada usia 41-50 tahun.[9]

Pada stadium awal biasanya gejala kanker ovarium tidak spesifik, sehingga menimbulkan keterlambatan diagnosis. Menurut beberapa penelitian yang dilakukan, beberapa bulan sebelum diagnosis umumnya pasien menderita gejala non spesifik yang bersifat persiten. Gejala tersebut dapat berupa sakit pinggang, perut yang membuncit, nyeri perut, merasa lebih cepat kenyang dan sering ke toilet. Gejala paling umum dijumpai ialah perut yang membuncit, yang disebabkan oleh penumpukan cairan di peritoneum atau yang dikenal dengan Asites.[4]

Tingginya angka mortalitas akibat kanker ovarium dapat dijelaskan dengan fakta bahwa mayoritas 70% pasien keganasan ini baru dapat dideteksi pada stadium lanjut, dengan metastasis luas pada peritoneum.[10] Kanker ovarium cenderung untuk bermetastasis pada peritoneum.[11] Penyebaran sel kanker secara masif pada rongga peritoneum dikaitkan dengan kejadian asites. Tidak seperti keganasan pada umumnya yang lebih dominan bermetastasis melalui rute hematogen, kanker ovarium dipercaya lebih dominan bermetastasis dengan mengikuti aliran cairan peritoneum (diseminasi pasif).[10]

Penelitian yang dilakukan oleh Jalid *et al* tahun 2009 mendapatkan hasil bahwa 76% pasien kanker ovarium mengalami metastasis peritoneal saat didiagnosa.[12] Pada pengamatan yang dilakukan terhadap mekanisme metastasis diseminasi pasif, sel-sel ganas cenderung ditemukan pada daerah statis disepanjang sirkulasi cairan peritoneal. Setidaknya 1 dari 3 pasien dengan kanker ovarium mengalami asites saat didiagnosa.[13]

Penelitian yang dilakukan oleh Shen-Gunther dan Mannel tahun 2002 yang menilai tentang kejadian malignan asites pada kanker ovarium, didapatkan hasil bahwa kejadian asites pada stadium awal (I dan II) kanker ovarium hanya 17%, sementara pada stadium lanjut (III dan IV) asites terjadi pada 89% kasus. Dimana mayoritas asites yang terjadi pada stadium lanjut berjumlah > 0,5 liter (66%).[14]

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Indang Trihandini dan Dietta Nurrika pada tahun 2010 di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta, didapatkan hasil bahwa pasien kanker ovarium yang mengalami asites memiliki resiko kematian 2,72 kali lebih besar dibandingkan dengan yang tidak, dengan probabilitas ketahanan hidup 28,7% dan median 39 bulan.[15]

Asites pada kanker ovarium terjadi akibat ketidakseimbangan antara produksi dan reabsorbsi dari cairan peritoneal, sehingga terjadi akumulasi cairan pada kavitas peritoneal. Mekanisme yang mendasari kejadian tersebut diduga akibat kegagalan drainase dari kavitas peritoneal dan peningkatan filtrasi pada kavitas peritoneal. Kegagalan drainase dari kavitas peritoneal berhubungan dengan obstruksi pembuluh limfatik oleh sel-sel kanker.[16] Peningkatan filtrasi pada kavitas peritoneal dihubungkan dengan peningkatan kadar VEGF baik pada serum dan asites pasien kanker ovarium.[17]

Penelitian yang dilakukan oleh Inga Bekes *et al* pada tahun 2016 dengan melihat kadar VEGF serum dan asites pada pasien kanker ovarium yang dibandingkan dengan pasien kontrol, didapatkan hasil bahwa terjadi peningkatan signifikan kadar VEGF di serum dan asites pasien kanker ovarium. Selain itu ditemukan juga kadar VE-cadherin dan claudin 5 yang mengalami penurunan. Kadar VEGF ditemukan paling tinggi pada pasien kanker ovarium stadium lanjut dengan differensiasi tumor yang buruk.[18]

Asites pada kanker ovarium akan memfasilitasi penyebaran sel-sel kanker pada kavitas peritoneal yang mana akan berperan sebagai *carrier* dari sel kanker.[19] Sel-sel kanker yang terlepas dari tumor primer akan mengikuti jalur sirkulasi peritoneum dengan dibantu kekuatan pernafasan sehingga dapat terjadi implantasi sel kanker pada organ peritoneum.[11] Selain sebagai *carrier* asites dapat menghasilkan lingkungan mikrotumor yang menguntungkan, hal ini akan mendukung metastasis secara diseminasi pasif pada kanker ovarium.[20] Lingkungan mikro tumor pada asites terdiri atas sel stromal (fibroblast, makrofag, sel T regulator, *myeloid-derived suppressor cells*, sel endotel, pericytes dan trombosit), *extracellular matrix component* (EMC) (sitokin inflamasi, kemokin, matriks metalloproteinase, integrin dan molekul yang disekresikan lainnya) dan eksosom (vesikel ekstraselular kecil yang dimuat dengan molekul) yang akan

membentuk sirkuit komunikasi autocrin-paracrin yang akan memperkuat invasi dan metastasis sel kanker.[21]

Berdasarkan sebuah penelitian retrospektif oleh Hanifi Sahin *et al* pada tahun 2018 yang mengkaji tentang pengaruh rute penyebaran utama kanker ovarium terhadap prognosisnya didapatkan hasil 51,4% dari pasien dengan metastasis intraperitoneal mengalami kejadian asites dan 73,6% pasien dengan metastasis intraperitoneal memiliki hasil sitologi peritoneum yang positif.[22]

Meskipun jarang terjadi, kanker ovarium juga melakukan metastasis pada daerah peritoneal melalui rute hematogen dengan daerah predileksi utama pada omentum.[23] Penderita kanker ovarium memiliki *circulating tumor cell (CTCs)* pada aliran darah yang mempunyai ekspresi ErB3 yang kuat. ErB3 akan memfasilitasi proses metastasis secara hematogen pada proses EMT serta vimentin dan e-cadherin.[24] Sel-sel kanker yang menumpuk pada daerah peritoneal akan mengganggu aliran drainase pada limfatik stomata dari cairan peritoneal sehingga terjadi asites.[16]

Merujuk dari keadaan diatas, penulis ingin mengetahui hubungan antara metastasis peritoneal dengan kejadian asites pada pasien kanker ovarium. Penelitian ini dilakukan di RSUP DR.M.Djamil Padang karena rumah sakit tersebut merupakan pusat rujukan seluruh daerah di Sumatera Barat.

1.2. Rumusan masalah

"Bagaimana hubungan metastasis peritoneal dengan kejadian asites pada kanker ovarium di RSUP Dr. M. Djamil Padang?"

1.3. Tujuan

1.3.1. Tujuan umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan metastasis peritoneal dengan kejadian asites pada kanker ovarium di RSUP Dr.M. Djamil Padang.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Mengetahui gambaran distribusi frekuensi dari kanker ovarium berdasarkan usia di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

2. Mengetahui gambaran distribusi frekuensi dari kanker ovarium berdasarkan tipe histopatologi di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
3. Mengetahui gambaran distribusi frekuensi kejadian asites pada kanker ovarium di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
4. Mengetahui gambaran distribusi frekuensi kejadian metastasis peritoneal pada kanker ovarium di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
5. Mengetahui gambaran distribusi frekuensi kejadian asites dan metastasis peritoneal pada pasien kanker ovarium berdasarkan subtipe histopatologi kanker di RSUP Dr. M .Djamil Padang.
6. Mengetahui hubungan metastasis peritoneal dengan kejadian asites pada kanker ovarium di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.4. Manfaat penulisan

1.4.1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini dapat menjadi sumber informasi dan referensi kepustakaan untuk menambah pengetahuan tentang hubungan metastasis peritoneal dengan kejadian asites pada kanker ovarium di RSUP DR. M. Djamil Padang.

1.4.2. Bagi Institusi dan Pelayanan Kesehatan

Sumber informasi dan data bagi pelayanan kesehatan tentang hubungan metastasis peritoneal dengan kejadian asites pada kanker ovarium di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.4.3. Bagi Peneliti

Menambah wawasan tentang hubungan metastasis peritoneal dengan kejadian asites pada kanker ovarium di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

UNIVERSITAS ANDALAS
UNTUK KEDJAJAAN BANGSA