

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker ovarium merupakan suatu neoplasma yang berasal dari jaringan ovarium. Tumor ovarium terbagi atas tiga kelompok berdasarkan histopatologi, yaitu tumor epitel (serosa, endometrioid, *clear cell* dan karsinoma musinosum), tumor germ sel, tumor sex cord-stromal. Kejadian kanker ovarium berdasarkan histopatologi 90 – 95 % terdiri dari tipe epitel, dan selebihnya 5 – 10 % terdiri dari jenis non epitel, yaitu tumor germ sel dan tumor sex cord-stromal.¹

Secara global sekitar 225.000 kasus baru kanker ovarium didiagnosis setiap tahun dengan tingkat mortalitas sekitar 140.200 kasus.¹ Sekitar 22.280 kasus kanker ovarium baru ditemukan di Amerika Serikat setiap tahunnya dan perkiraan angka kematian yang disebabkan oleh kanker ovarium ini pada tahun 2016 adalah sekitar 14.240 kasus.² Kanker ovarium di Indonesia berdasarkan data estimasi jumlah kasus baru di RS Kanker Dharmais Jakarta pada tahun 2010-2013 menempati posisi ke 4 kanker terbanyak setelah kanker payudara, kanker serviks, dan kanker paru. Jumlah kasus baru kanker ovarium di RS Kanker Dharmais pada tahun 2010 – 2013 adalah sekitar 537 kasus dengan angka kematian pasien sebesar 126 kasus.

Kanker ovarium merupakan salah satu permasalahan kesehatan global karena sering ditemukan pada stadium lanjut. Sekitar 75% pasien kanker ovarium ditemukan pada stadium lanjut (telah terjadi metastasis), hal ini disebabkan kanker ovarium seringkali tidak memiliki gejala klinis yang

klasik/asimtomatik pada stadium awal sehingga pasien kanker ovarium seringkali datang untuk berobat pada stadium lanjut. Temuan saat stadium lanjut berdampak pada angka ketahanan hidup 5 tahun (*five year survival rates*) rendah yaitu kurang dari 30%. Temuan kanker ovarium pada stadium awal terbukti meningkatkan angka ketahanan hidup 5 tahun hingga 90%. Hal ini menyebabkan banyak studi yang dilakukan untuk mendapatkan mekanisme skrining yang tepat agar dapat mendiagnosis kanker ovarium pada stadium awal sebelum munculnya gejala klinis sehingga menurunkan angka mortalitas pasien kanker ovarium.³

Pemeriksaan diagnostik standar untuk wanita dengan dugaan kanker ovarium stadium lanjut terdiri dari penilaian klinis berdasarkan status kinerja dan pemeriksaan fisik, ultrasonografi, pengukuran serum cancer antigen 125 (CA 125) dan computed tomography (CT) atau evaluasi pemindaian magnetic resonance imaging (MRI). Namun, kemampuan pemeriksaan diagnostik standar untuk memprediksi secara akurat siapa yang mungkin mendapat manfaat dari pembedahan primer masih rendah, menghasilkan 25% hingga 62% pembedahan primer dengan deposisi resektabilitas berdiameter lebih dari 1 cm.

Resektabilitas tumor metastatik biasanya ditentukan oleh lokasi penyakit. Sitoreduksi yang optimal sulit dicapai dengan adanya penyakit yang luas pada diafragma, di parenkim hati, di sepanjang dasar mesenterium usus halus, di omentum minus, atau di porta hepatis.⁴ Namun, kemampuan pemeriksaan diagnostik standar untuk memprediksi secara akurat siapa yang mungkin mendapat manfaat dari pembedahan primer masih rendah,

menghasilkan 25% hingga 62% pembedahan primer dengan deposisi resektabilitas berdiameter lebih dari 1 cm.¹

Peritoneal Cancer Index (PCI) adalah alat yang berguna untuk menilai perluasan penyakit dan dapat membantu dalam menentukan prognosis, memperkirakan volume dan lokasi tumor, serta operabilitas metastasis peritoneum.^{3, 5} Perut dibagi menjadi 13 bagian, 9 bagian pada perut yaitu; perut bagian kanan, tengah, dan kiri di perut bagian atas, perut bagian tengah; dan perut bagian bawah/panggul. Terdapat 4 bagian daerah usus halus (jejunum atas dan bawah, serta ileum atas dan bawah). Selain itu, masing-masing daerah tumor dijelaskan, tergantung pada Lesion Size Score (LSS) dengan nilai 0–3. Tidak adanya tumor yang terlihat, skor 0 diberikan di hadapan nodul tumor yang terlihat, skor 1 diberikan jika ukuran tumor terbesar mencapai 2,5 mm, skor 2 jika nodul tumor terbesar adalah 2,5 mm–2,5 cm, dan skor 3 jika tumor ukurannya > 2,5 cm atau terdapat lesi konfuen.⁵

Studi penggunaan ultrasonografi transvaginal dan CA-125 merupakan studi yang paling banyak dilakukan sebagai modalitas skrining kanker ovarium. Studi yang dilakukan di Inggris terhadap 202.638 wanita postmenopause usia 50-74 tahun, sampel ditempatkan kedalam 3 kelompok secara acak yaitu kelompok yang mendapat pemeriksaan ultrasonografi transvaginal tahunan, kelompok yang mendapat pemeriksaan CA-125 tahunan, dan kelompok yang tidak mendapat intervensi. Studi menunjukkan tingkat kematian (*mortality rate*) 15% lebih rendah pada kelompok yang melakukan pemeriksaan CA-125 dan 11% lebih rendah pada kelompok yang

melakukan pemeriksaan ultrasonografi transvaginal jika dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat intervensi.⁵

Keadaan yang menyebabkan suatu keadaan inflamasi kronis antara lain endometriosis, obesitas, ovulasi, polycystic ovarian syndrome (PCOS) dan infeksi menyebabkan adanya paparan ovarium terhadap mediator-mediator inflamasi yang merupakan faktor risiko terhadap inisiasi tumor.⁶ Respon imun memiliki peranan penting pada perkembangan kanker ovarium. Progresivitas kanker ovarium berhubungan dengan adanya perubahan sistem imun pada *peritoneal microenvironment* yang juga dapat ditemui secara sistemik.

Interleukin-6 merupakan polipeptida terdiri dari empat alfa helik dengan berat molekul 26 kD dengan 185 asam amino dalam bentuk monomer dengan titik isoelektrik 5.0, tempat glikosilasi dan dua ikatan disulfida. Interleukin-6 dikode oleh gen yang berlokasi pada kromosom 7p15-21, meliputi 4 intron dan 5 ekson. Produksi IL-6 merupakan respon dari sitokin-proinflamasi seperti TNF α . Pada kanker ovarium IL-6 memiliki efek stimulasi langsung terhadap sel-sel kanker melalui beberapa jalur sinyal yang berkontribusi terhadap siklus sel dan pertumbuhan sel kanker. Studi oleh Kampan *et al.* (2020) menemukan nilai IL-6 > 3,75 pg/ml memiliki sensitivitas dan spesifitas sebesar 100% dan 76,8% dalam kanker ovarium.⁷

CA -125 merupakan antigen yang diekspresi oleh epitel *coelomic* seperti pada duktus mullerian, sel yang melapisi pleura, peritoneum dan pericardium. CA-125 adalah protein yang didapat dalam darah dan sering digunakan untuk deteksi dini kanker ovarium. Kadar CA-125 juga meningkat

pada keganasan lainnya seperti kanker pankreas, kanker paru, kanker payudara, kolorektal dan pada kasus jinak seperti kista ovarium. Oleh karena itu pemeriksaan CA-125 memiliki spesifisitas yang rendah untuk mendiagnosis kanker ovarium namun memiliki potensi untuk digunakan dalam menilai, memonitor, dan mengevaluasi respon terapi pada kanker ovarium. Penurunan kadar CA-125 secara serial menunjukkan adanya respon positif terhadap terapi dan sebaliknya. Kadar normal paling tinggi yang disepakati untuk CA-125 adalah 35U/ml.⁷

Protein human epididymis 4 (HE4) merupakan *whey acid protein* dengan berat molekul 11 kDa yang merupakan prekursor protein sekretori epididymis E4 dan diekspresikan pada beberapa jaringan normal meliputi epitel jaringan respirasi dan reproduksi. HE4 menunjukkan peningkatan pada 93% kanker ovarium tipe serosa, 100% kanker ovarium tipe endometroid, dan 50% kanker ovarium tipe *clear cell*. Studi menunjukkan penggunaan kombinasi CA-125 dan HE4 meningkatkan akurasi untuk mendeteksi kanker ovarium dan pemantauan penyakit.⁸

Pada penelitian ini akan diteliti kadar CA-125 dan HE4 yang sering digunakan sebagai tumor marker kanker ovarium dan kadar IL-6 suatu faktor pro-inflamasi yang berperan dalam siklus sel dan perkembangan sel kanker ovarium untuk memprediksi resektabilitas massa tumor pada pasien kanker ovarium tipe epitel stadium lanjut yang akan menjalani operasi. Penelitian serupa masih sangat terbatas, hal ini menjadi landasan dilakukannya penelitian ini untuk mengetahui bagaimana peran kadar IL-6, CA-125 dan HE4 pra operasi untuk memprediksi resektabilitas massa tumor pada pasien-

pasien dengan kanker ovarium tipe epitel stadium lanjut yang akan menjalani operasi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut diatas, maka disusun rumusan masalah dalam penelitian yaitu : berapakah nilai cut off kadar IL-6, CA-125 dan HE4 pra operasi untuk memprediksi resektabilitas massa tumor pada pasien kanker ovarium tipe epitel stadium lanjut?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Diketahuinya kadar IL-6, CA-125 dan HE4 pra operasi untuk memprediksi resektabilitas pada pasien kanker ovarium tipe epitel stadium lanjut.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis nilai *cut off* kadar IL-6 pra operasi dalam memprediksi resektabilitas massa tumor pada pasien kanker ovarium tipe epitel stadium lanjut.
2. Menganalisis nilai *cut off* kadar CA-125 pra operasi dalam memprediksi resektabilitas massa tumor pada pasien kanker ovarium tipe epitel stadium lanjut.
3. Menganalisis nilai *cut off* kadar HE4 pra operasi dalam memprediksi resektabilitas massa tumor pada pasien kanker ovarium tipe epitel stadium lanjut.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Akademik

Penelitian ini dilakukan dengan harapan untuk memberikan sumbangan terhadap ilmu pengetahuan mengenai:

1. Diketuainya nilai *cut off* kadar IL-6 pra operasi untuk memprediksi resektabilitas massa tumor pada pasien kanker ovarium tipe epitel stadium lanjut.
2. Diketuainya nilai *cut off* kadar CA-125 pra operasi untuk memprediksi resektabilitas massa tumor pada pasien kanker ovarium tipe epitel stadium lanjut.
3. Diketuainya nilai *cut off* kadar HE4 pra operasi untuk memprediksi resektabilitas massa tumor pada pasien kanker ovarium tipe epitel stadium lanjut.

1.4.2 Manfaat Pelayanan

Dengan diketahuinya nilai *cut off* kadar IL-6, CA-125 dan HE4 pra operasi diharapkan dapat memprediksi resektabilitas massa tumor dan membantu dalam menentukan pilihan tatalaksana pra dan post operasi pada pasien kanker ovarium tipe epitel stadium lanjut.

