

BAB 1

PENDAHULUAN

Kanker Ovarium adalah jenis kanker yang tumbuh di ovarium yaitu bagian dari sistem reproduksi perempuan yang berfungsi memproduksi sel telur dan hormon estrogen serta progesteron. Kanker ovarium terdiri atas karsinoma epitelial, germinal, dan stromal. Karsinoma ovarium epitelial merupakan jenis keganasan ovarium yang paling sering ditemukan yaitu sekitar 85-90% dari seluruh keganasan ovarium.¹

Insiden kanker ovarium menempati urutan ke-8 dari semua keganasan yang terbanyak pada perempuan di dunia dan merupakan keganasan terbanyak ke-8 penyebab kematian akibat kanker.² Ada sekitar 295.000 kasus baru dan 152.000 kematian setiap tahun. Di negara-negara Barat, insiden karsinoma ovarium sekitar 4% dari keganasan pada perempuan dan merupakan penyebab kematian akibat keganasan ginekologi tertinggi. Pada perempuan Amerika, insiden karsinoma ovarium sekitar 3% dari semua kasus baru karsinoma. Insiden ini menempati urutan ke-11 dan menjadi urutan ke-5 penyebab kematian serta termasuk 5% dari kematian akibat kanker. Di Amerika, diperkirakan pada tahun 2017, ada 22.440 kasus baru karsinoma ovarium dan 14.080 kematian, sehingga menyebabkan kanker ginekologi menjadi keganasan yang paling mematikan. Sekitar 1,3% perempuan Amerika akan menderita karsinoma ovarium dalam hidup mereka, atau 12 kasus baru per 100.000

penduduk.^{3,4}

Di Asia, estimasi insiden karsinoma ovarium di China sekitar 3,2 per 100.000 penduduk pertahun. Di Indonesia, belum ada data nasional yang melaporkan insiden



karsinoma ovarium, namun pada tahun 2002 diperkirakan sekitar 829 kasus baru telah didiagnosis. Insiden karsinoma ovarium meningkat seiring bertambahnya usia dengan puncak insiden terjadi pada usia 50-60 tahun. Berdasarkan data Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Anatomi Indonesia tahun 2014-2024, insiden karsinoma ovarium di Padang (Sumatera Barat) sekitar 100 kasus pertahun. Insiden karsinoma ovarium ini merupakan keganasan ke-4 tersering pada perempuan di kota Padang.^{5,6,7}

Endometriosis sering disebut sebagai salah satu faktor risiko terjadinya kanker ovarium. Studi epidemiologi sebelumnya menyebutkan bahwa adanya hubungan antara insiden endometriosis dengan kejadian kanker ovarium melalui mekanisme tertentu.⁵ Endometriosis merupakan suatu penyakit ginekologi pada perempuan yang ditandai dengan adanya sel-sel endometrium yang ektopik. Endometriosis merupakan suatu penyakit ginekologi pada wanita dimana terdapatnya sel epitel endometrium dan/ atau stroma endometrium di luar endometrium (ektopik).⁸ Implantasi sel-sel endometrium yang ektopik ini dapat terjadi di dalam uterus maupun di luar rongga uterus.⁹ Rongga peritoneum merupakan salah satu yang terbanyak dilaporkan (50-60%), selain itu ada pada ovarium (20-30%), tuba, serviks, dinding uterus/ miometrium (adenomiosis), saluran pencernaan, dan organ-organ lain yang berada pada rongga pelvik, bahkan dapat terjadi implantasi jauh seperti pada rongga diafragma, paru dan otak.^{10,11} Sel-sel endometrium yang ektopik ini bisa berada di tempat lain diyakini terjadi melalui berbagai mekanisme.¹²

Kanker ovarium terkait endometriosis menunjukkan prevalensi sekitar 0,5% - 1% kasus dari seluruh kanker ovarium. Karsinoma sel jernih ovarium dan karsinoma

endometrioid merupakan yang sering dilaporkan terkait endometriosis apabila dibandingkan dengan subtipe histologis lainnya. Beberapa penelitian sebelumnya menemukan adanya hubungan antara endometriosis dengan kejadian kanker ovarium. Perempuan dengan endometriosis mempunyai risiko empat kali lebih besar untuk menderita kanker ovarium dibandingkan perempuan tanpa endometriosis. Pemahaman terhadap lingkungan mikro dan mekanisme karsinogenesis dapat membantu tatalaksana dan prognosis pada kanker ovarium lebih baik.¹²

Salah satu lingkungan mikro yang memengaruhi terjadinya kanker ovarium adalah kondisi hipoksia. Hipoksia adalah kondisi dimana kadar oksigen dalam jaringan lebih rendah dari tingkat fisiologis normal. Salah satu mekanisme utama yang memungkinkan sel beradaptasi terhadap kondisi hipoksia adalah adanya aktivasi dari *Hypoxia Inducible Factor* (HIF-1 α). *Hypoxia Inducible Factor 1 alpha* merupakan subunit dari faktor transkripsi yang peka oksigen dan berperan penting dalam respon seluler terhadap kondisi hipoksia, mengatur gen yang terlibat dalam angiogenesis, metabolisme dan kelangsungan hidup. Fungsi HIF-1 α secara umum berperan dalam pengaturan metabolisme sel, khususnya responsnya terhadap hipoksia.¹³ *Hypoxia Inducible Factor 1 alpha* mempunyai fungsi fisiologis pada endometrium seperti berperan dalam proses menstruasi, regenerasi endometrium, desidualisasi, hubungan interfase maternal-fetal selama kehamilan, tetapi disisi lain ia dapat bersifat patologis salah satunya berperan pada endometriosis hingga menjadi jalur alternatif terjadinya keganasan pada ovarium. Beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan yang erat antara HIF-1 α dengan kejadian endometriosis dan merupakan bagian yang tidak dapat dipisahkan dari aktivitas endometrium. Dai *et al.*

menyebutkan jalur molekuler patogenesis endometriosis berhubungan dengan HIF-1 α dan sekitar 85% endometriosis menunjukkan ekspresi HIF-1 α yang meningkat.¹⁴

Hypoxia Inducible Factor 1 alpha merupakan marka tumor potensial yang memainkan peranan penting dalam respons transkripsional termasuk dapat menginduksi gen yang terlibat dalam perkembangan tumor (tumorigenesis) seperti angiogenesis, metabolisme energi/ glukosa, pertumbuhan dan perkembangan sel, metastasis, apoptosis dan autofagi.¹⁵ Asis *et al.* menyebutkan dalam penelitiannya bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi HIF-1 α dengan kanker ovarium epitelial.¹⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Lee *et al.* menunjukkan tingginya ekspresi HIF-1 α pada karsinoma epitelial ovarium terkait endometriosis (EAOC/ *Endometriosis Associated Ovarian Cancer*) dengan level ekspresi HIF-1 α yang paling tinggi terdapat pada karsinoma ovarium epitelial dengan tipe histopatologis *clear cell*.¹⁷ Varga *et al.* menyebutkan bahwa secara umum endometriosis ditemukan pada 68,43% pasien EAOC. Penelitian yang dilakukan oleh Varga *et al.* menunjukkan bahwa pada pasien kanker ovarium epitelial, ditemukan endometriosis pada sekitar 75% kasus. Sementara itu sekitar 57,14% pada pasien kanker ovarium tipe *clear cell*.¹⁸

Teori baru karsinogenesis kanker ovarium dibangun dengan mengintegrasikan temuan histopatologi, manifestasi klinis dan molekuler dari semua jenis tumor *borderline* dan karsinoma invasif. Teori baru membagi tumor epitel ovarium menjadi 2 kategori besar yaitu tipe I dan tipe II berdasarkan gambaran klinikopatologi dan karakteristik perubahan molekuler. Pembagian ini mengacu pada jalur tumorigenik, bukan mengacu pada terminologi diagnostik histopatologi. Tipe I dan tipe II ini juga

menunjukkan perbedaan pada *behavior* tumor yang pada akhirnya mempengaruhi prognosis.¹⁹ Faktor atau parameter prognostik pada kanker ovarium terdiri atas berbagai macam baik dari segi klinis, patologis bahkan molekular. Faktor prognostik tersebut antara lain stadium atau Federation International Gynecology and Obstetric (FIGO) *staging*, tipe histopatologi, derajat histopatologi atau *grading* tumor, sisa tumor paska operasi atau residual, usia, status performans serta respon terhadap kemoterapi.²⁰

Berdasarkan permasalahan diatas dan masih terbatasnya penelitian mengenai HIF-1 α ini dengan kanker ovarium terkait endometriosis/EAOC ini membuat peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan ekspresi HIF-1 α dengan kanker ovarium terkait endometriosis.

1.1 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut “Apakah terdapat perbedaan ekspresi HIF-1 α pada kanker ovarium epitelial dengan endometriosis (EAOC) dan tanpa endometriosis (non-EAOC)?”.

1.2 Tujuan Penulisan

1.2.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan ekspresi HIF-1 α pada kanker ovarium epitelial dengan endometriosis (EAOC) dan tanpa endometriosis (non-EAOC).

1.2.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik klinikopatologis pasien kanker ovarium epitelial dengan endometriosis (EAOC) dan tanpa endometriosis (non-EAOC).

2. Mengetahui perbedaan ekspresi HIF-1 α pada kanker ovarium epitelial dengan endometriosis (EAOC) dan tanpa endometriosis (non-EAOC).
3. Mengetahui hubungan ekspresi HIF-1 α dengan tipe histopatologis kanker ovarium epitelial
4. Mengetahui hubungan ekspresi HIF-1 α dengan *grading* sel tumor kanker ovarium epitelial
5. Mengetahui hubungan ekspresi HIF-1 α dengan *staging* kanker ovarium epitelial.

1.3 Manfaat Penulisan

1.3.1 Manfaat untuk Peneliti

1. Menambah pengetahuan dan pengalaman peneliti tentang penilaian hubungan ekspresi HIF-1 α pada kanker ovarium terkait endometriosis.
2. Menjadi salah satu referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian tentang kanker ovarium terkait endometriosis.

1.3.2 Manfaat untuk Klinisi

Hasil penelitian dapat menjadi masukan bagi klinisi dalam penatalaksanaan pasien kanker ovarium terkait endometriosis dan memprediksi kemungkinan prognosismnya.

1.3.3 Manfaat untuk Institusi

Hasil penelitian dapat menjadi data dasar penelitian mengenai hubungan ekspresi HIF-1 α pada kanker ovarium terkait endometriosis