

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker ovarium adalah kanker yang terbentuk dari jaringan kelenjar reproduksi penghasil sel ovum pada wanita.¹ Kanker ovarium adalah keganasan ginekologi yang mematikan dengan angka kejadian dan kematian yang cukup tinggi.² Secara global kanker ovarium menempati urutan ke-7 dari seluruh jenis kanker dengan perkiraan 239.000 kasus baru tiap tahun.³ Kanker ovarium merupakan satu dari tujuh penyebab utama kematian kanker di kalangan perempuan yang bertanggungjawab untuk sekitar 140.000 kematian tiap tahun.⁴

Tingginya angka kematian akibat kanker ovarium disebabkan oleh karena sebagian besar kasus kanker ovarium sudah bermetastasis ke luar ovarium pada saat diagnosis. Deteksi yang terlambat sebagian besar disebabkan karena tanda dan gejala yang tidak spesifik pada fase awal pertumbuhan kanker.⁵ Sehingga kanker ovarium sulit untuk didiagnosis atau diagnosisnya sering tertunda yang menyebabkan pasien dengan kanker ovarium sering ditemukan sudah stadium lanjut, oleh sebab itu kanker ini sering disebut *silent killer*.^{6,7}

Insidensi kematian akibat kanker lebih tinggi di negara berkembang dibandingkan negara maju. Hal ini disebabkan karena rendahnya pengetahuan masyarakat akan faktor risiko kanker dan kurangnya deteksi dini terhadap kanker.⁸ Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Saed Razi *et al* 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).⁹

Di Indonesia kanker ovarium merupakan satu dari sepuluh kanker yang paling sering diderita oleh wanita.^{10,11} 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.¹² Hal ini juga didukung oleh data dari beberapa rumah sakit di Indonesia seperti Rumah Sakit Kanker Dharmais dari tahun 2010-2013 kanker

ovarium menempati urutan ke 4 penyakit kanker terbanyak selama 4 tahun berturut-turut.¹⁰ 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%).¹³

Berdasarkan tipe sel tumor ovarium terbagi atas tiga tipe utama yaitu *epithelial ovarium tumor*, *sex cord-stromal ovarium tumor*, *germ cell ovarium tumor*.¹ Kanker ovarium yang paling sering ditemukan adalah tipe epitel yang menyumbang lebih dari 85% dari semua tumor ovarium bila dibandingkan dengan tipe tumor yang lain.¹⁴ Tipe epitelial terbagi lagi menjadi 4 subtipe yaitu serosum, musinosum, endometrioid, dan *clear cell*. Masing-masing subtipe memiliki faktor risiko, sifat biologis, dan respon terapi yang berbeda-beda.¹⁵

Meskipun etiologi kanker ovarium secara umum belum diketahui secara pasti, namun ada beberapa faktor risiko yang dikaitkan dengan kemungkinan kejadian yang lebih tinggi pada kanker ovarium. Salah satu faktor risiko kanker ovarium adalah endometriosis.^{16,17,18} Endometriosis adalah suatu gangguan klinis jinak yang ditandai dengan adanya proliferasi kelenjar endometrium dan stroma di luar uterus, terutama terdapat di ovarium dan cavum douglas.^{19,20,21, 22}

Meskipun endometriosis belum diklasifikasikan sebagai kondisi premaligna, namun terdapat penelitian yang menunjukkan hubungan antara endometriosis dengan kanker ovarium. Endometriosis menunjukkan karakteristik yang menyerupai keganasan, diantaranya penyebaran lokal dan jauh, kehilangan kontrol proliferasi sel, dan invasi.⁵ Brinton *et al.* pada tahun 2004 melaporkan bahwa pasien yang menderita endometriosis memiliki *standard incidence ratio* (SIR) sebesar 4,19 (*confidence interval* 95%, 2,0-7,7) untuk berkembang menjadi kanker ovarium, bila dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki riwayat endometriosis.²³ Peneliti lain melaporkan risiko kanker ovarium jauh lebih tinggi pada wanita dengan endometriosis, seperti yang digambarkan oleh penelitian Kobayashi *et al* pada 2007 di mana *standard incidence ratio* (SIR) adalah 8,95 (*confidence interval* 95%, 4,12-15,3).²⁴

Endometriosis merupakan penyakit ginekologi yang umum terjadi dan sering pada wanita usia produktif.¹³ Endometriosis mempengaruhi sekitar 3-10% wanita dalam kelompok usia reproduksi, 2-5% wanita pascamenopause, dan 25-

80% wanita tidak subur.⁵ Endometriosis jarang terjadi sebelum wanita mengalami menstruasi dan akan membaik setelah menopause.²² Hal ini disebabkan karena endometriosis merupakan penyakit yang berhubungan dengan hormon estrogen.²⁵ Berbeda dengan endometriosis, secara umum kanker ovarium sering terjadi pada wanita yang telah menopause, risiko kejadian kanker ovarium semakin tinggi seiring bertambahnya usia terutama pada wanita usia >40 tahun.¹³ Namun terdapat perbedaan karakteristik usia pada kanker ovarium dengan endometriosis, penelitian menunjukkan pasien yang didiagnosis kanker ovarium dengan endometriosis 6 tahun lebih muda dibandingkan dengan pasien kanker ovarium tanpa endometriosis.²⁶

Kanker ovarium sub tipe endometrioid dan *clear cell* diketahui berhubungan erat dengan endometriosis.²⁷ Dari beberapa penelitian menyatakan bahwa endometriosis terutama endometriosis ovarium kistik merupakan lesi prekursor dari kanker ovarium epitelial *clear cell* dan endometrioid.^{28,29} Kanker ovarium yang berhubungan dengan endometriosis disebut *Endometriosis-Associated Ovarian Cancer (EAOC)*.²⁵

Beberapa penelitian menemukan adanya perkembangan endometriosis dari lesi histopatologi jinak ke jaringan ganas yang invasif. Namun, mekanisme yang tepat untuk transformasi dari endometriosis ke kanker ovarium masih belum diketahui secara pasti.⁵ Menurut Somigliana *et al.* terdapat dua mekanisme yang dapat menjelaskan hubungan antara endometriosis dengan kanker ovarium, mekanisme pertama yaitu sel endometriosis mengalami mutasi genetik yang memicu perubahan karakteristik menjadi keganasan. Teori ini mendukung bahwa endometriosis merupakan prekursor dari beberapa tipe histopatologi kanker ovarium terutama sub tipe endometrioid dan *clear cell*.³⁰

Mekanisme yang kedua yaitu endometriosis dan kanker ovarium memiliki beberapa faktor risiko yang sama.³⁰ Diantaranya menarche dini, *late menopause*, terdapatnya paparan estrogen, dan nulliparitas, sedangkan untuk faktor protektif salah satunya adalah kontrasepsi oral.^{17,31,32,33} Faktor risiko tersebut diduga merupakan faktor risiko kanker ovarium dengan endometriosis. Faktor risiko tersebut berkaitan erat dengan teori *incessant ovulation* dan hormonal terutama hormon estrogen dan progesteron.^{25,32,34}

Kehamilan dan penggunaan kontrasepsi oral dikaitkan dengan penurunan risiko kejadian kanker ovarium dengan endometriosis.^{35,36} Kanker ovarium lebih berisiko tinggi pada wanita nullipara dan tidak menggunakan kontrasepsi oral.^{34,36,37} Kehamilan dan penggunaan kontrasepsi oral menyebabkan berkurangnya siklus ovulasi hal ini dikaitkan dengan teori *incessant ovulation*. Pada teori *incessant ovulation* keganasan ovarium terjadi karena kegagalan proses penyembuhan sel-sel epitel ovarium yang rusak akibat ovulasi. Penyembuhan luka yang sempurna memerlukan waktu, bila terjadi ovulasi atau trauma baru sebelum penyembuhan tercapai akan menyebabkan proses penyembuhan terganggu dan kacau sehingga dapat menimbulkan proses transformasi menjadi keganasan.³⁸ Ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Ko-Hui Tung *et al* dan Modugno *et al*.^{35,39} Namun berkebalikan dengan hasil penelitian Melin *et al* dan zanetta *et al*.^{40,41}

Wanita dengan riwayat usia menarche dini (<12tahun) dan pascamenopause berisiko lebih tinggi untuk kanker ovarium dengan endometriosis.^{25,32} Usia *menarche* dini menyebabkan usia menopause yang lebih lama, sehingga keterpaparan estrogen lebih lama dan angka ovulasi seorang wanita dengan *menarche* dini lebih tinggi dibandingkan dengan wanita yang memiliki *menarche* normal.⁴² Endometriosis dan kanker ovarium bersifat *estrogen dependent*, dimana perkembangannya di stimulasi oleh peningkatan kadar estrogen dan penurunan kadar progesteron.²⁵ Bila terjadi peningkatan kadar estrogen pada lingkungan endometriosis yang terdapat di ovarium dapat menyebabkan proliferasi dan peningkatan kemungkinan kerusakan dan mutasi DNA, yang memungkinkan untuk terjadinya kanker ovarium.⁴³ Teori ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Andi Faizal Fachlevy *et al* dan Kobayashi *et al*.^{24,42} Namun berkebalikan dengan hasil penelitian Tsilidis *et al* dan Kadan *et al*.^{44,45}

Adanya pro dan kontra faktor risiko kejadian kanker ovarium dengan endometriosis dan belum terdapat penelitian mengenai faktor risiko kanker ovarium dengan endometriosis di Padang. Penulis tertarik untuk meneliti analisis faktor risiko kanker ovarium subtype *clear cell* dan endometrioid dengan endometriosis di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah:

1. Bagaimana karakteristik pasien kanker ovarium *clear cell* dan endometrioid di RSUP Dr. M. Djamil Padang ?
2. Apa saja faktor yang mempengaruhi kejadian kanker ovarium sub tipe *clear cell* dan endometrioid di RSUP Dr. M. Djamil Padang ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui karakteristik dan faktor risiko yang mempengaruhi kejadian kanker ovarium sub tipe *clear cell* dan endometrioid.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui karakteristik kanker ovarium sub tipe *clear cell* dan endometrioid.
2. Mengetahui hubungan usia dengan kejadian kanker ovarium sub tipe *clear cell* dan endometrioid.
3. Mengetahui hubungan menopause dengan kejadian kanker ovarium sub tipe *clear cell* dan endometrioid.
4. Mengetahui hubungan kontrasepsi oral dengan kejadian kanker ovarium sub tipe *clear cell* dan endometrioid.
5. Mengetahui hubungan paritas dengan kejadian kanker ovarium sub tipe *clear cell* dan endometrioid.
6. Mengetahui hubungan usia menarche dengan kejadian kanker ovarium sub tipe *clear cell* dan endometrioid.
7. Mengetahui hubungan riwayat kanker keluarga dengan kejadian kanker ovarium sub tipe *clear cell* dan endometrioid.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa manfaat terhadap berbagai pihak diantaranya sebagai berikut.

1. Manfaat bagi penulis

Penelitian ini tidak hanya bermanfaat sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, akan tetapi yang terpenting bagi penulis adalah penulis dapat menambah ilmu pengetahuan mengenai faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya kanker ovarium dengan endometriosis.

2. Manfaat bagi praktisi kesehatan

Manfaat bagi praktisi kesehatan penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian kanker ovarium terkait endometriosis. Sehingga diharapkan dapat membantu identifikasi awal atau skrining wanita yang berisiko tinggi terhadap kanker ovarium yang memiliki riwayat endometriosis. Selain itu dapat membuka peluang penelitian lebih lanjut sehingga bisa mencegah komplikasi yang mungkin muncul

3. Manfaat bagi masyarakat

Manfaat bagi masyarakat adalah sebagai bahan edukasi bahwa banyak faktor yang mempengaruhi kejadian kanker ovarium salah satunya adalah endometriosis.

