

PROFIL EPITHELIAL OVARIAN CARCINOMA (EOC) DI DR. RUMAH SAKIT UMUM KARIADI SEMARANG

¹Adi Arianto, ²Hermawan Istiadi, ³Dik Puspasari

¹Lecture of Faculty of Medicine, Batam University

^{2,3}Lecture of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine, Diponegoro University/RSUP dr. Kariadi, Semarang

¹Jl. Abulyatama No 5 Batam 29464

^{2,3}Jl. Prof. Sudarto No.13, Tembalang, Kec. Tembalang, Kota Semarang, Jawa Tengah 50275

ABSTRACT

Ovarian cancer is the 7th leading cancer in incidence (3,4%) after breast, colorectal, lung, cervix uteri, thyroid, corpus uteri and stomach cancer among women worldwide according to Globocan, 2018. Ovarian cancer in Indonesia is the 3rd most leading cause of cancer death, after cervix and breast cancer. The most common type of ovarian cancer is epithelial ovarian carcinoma (EOC), which most prevalent in older women. This study was aimed to describe clinicopathological profile of EOC in kariadi general hospital semarang from January 2016 to December 2018. This is the observational analytical study using data of ovarian cancer patient medical records at the laboratory of pathological anatomy in kariadi general hospital semarang. Data collection include : age of diagnosis, location, size tumor and histological subtype. 330 EOC patient were included in this study. Most of EOC patient (52%) were diagnosed more than 40 years old. 81% of EOC patient had unilateral location. 60% of patient had size tumor more than 14 cm in diameter. Histological subtype of patient was mostly mucinous carcinoma (40%). EOC patient in kariadi general hospital semarang was mostly diagnosed at more than 40 y.o, had unilateral location and had mucinous carcinoma subtype.

Keywords : Ovarian cancer, age, histology type, mucinous carcinoma

PENDAHULUAN

Kanker ovarium adalah kanker tersering ke-7 dengan insidensi (3,4%) setelah kanker payudara, kolorektal, paru-paru, serviks uteri, tiroid, corpus uteri dan perut di antara wanita di seluruh dunia (The World Ovarian Cancer Coalition, 2018) Pada tahun 2012 ada 239.000 kasus dan 152.000 kematian di seluruh dunia akibat kanker ovarium, dengan sekitar 600.000 wanita hidup dalam lima tahun setelah diagnosis. Diperkirakan pada tahun 2035, insiden akan meningkat menjadi 371.000 per tahun (55%) dan kematian akan meningkat sebesar 67% menjadi 254.000 (Reid, Permuth and Sellers, 2017).

Dalam hal kanker ginekologi, beban terbesar adalah kanker serviks (pada negara kurang berkembang) dan kanker endometrium (pada negara lebih maju), tetapi tingkat kelangsungan hidup yang buruk secara keseluruhan untuk kanker

ovarium, yang jauh lebih buruk daripada kanker serviks atau kanker endometrium.(Ginsburg *et al.*, 2017) Risiko berkembangnya kanker ovarium meningkat ketika suatu negara menjadi lebih maju, dan ketika daerah-daerah menjadi lebih urban. Ini berarti tiga pendorong beban kanker (peningkatan populasi, peningkatan umur panjang, dan peningkatan risiko karena faktor lingkungan) akan berarti kanker ovarium menjadi masalah yang lebih besar di negara maju, dan negara yang kurang berkembang (Society, 2014).

Ada faktor-faktor tertentu yang meningkatkan risiko seorang wanita terkena kanker ovarium, antara lain faktor usia, riwayat keluarga, tempat tinggal, faktor hormonal dan reproduksi. Bukti terbatas menunjukkan bahwa ada perbedaan dalam keseimbangan jenis kanker ovarium, tergantung pada tingkat

perkembangan di suatu negara (Momenimovahed *et al.*, 2019).

Di negara-negara maju, 90% kasus kanker ovarium berasal dari epitel, dengan tumor sel germinal sebesar 2-3% dari kasus, dan tumor sex-cord stromal sebesar 5-6%. Namun di Afrika dan Asia, tumor sel germinal menyumbang antara 10 dan 15% dari kasus (Society, 2018). Tumor ini lebih bisa diobati dan terjadi pada wanita yang lebih muda. Kejadian kanker ovarium lebih tinggi pada wanita berkulit putih (12,8/100.000) dibandingkan wanita berkulit hitam (9,8/100.000) (Guillermo Tortolero-Luna MD, PhD, Michele Follen Mitchell MD, 1995).

Umumnya dilaporkan bahwa risiko kanker ovarium sangat terkait dengan usia, tertinggi pada wanita yang lebih tua. Namun, membandingkan usia untuk insidensi puncak dan mortalitas di seluruh dunia, tampaknya bervariasi menurut negara, dan tidak selalu terkait dengan harapan hidup rata-rata negara tersebut. Selama beberapa generasi, sudah jelas bahwa dalam beberapa keluarga, kanker ovarium lebih umum daripada populasi umum (American Cancer Society |AICR, 2019).

Sebuah terobosan besar terjadi pada 1994 ketika ditemukan bahwa kesalahan pada gen BRCA1 dan BRCA2 dapat meningkatkan risiko wanita terkena kanker payudara atau ovarium. (Petrucci, Daly and Pal, 1998) Kanker ovarium di Indonesia adalah kanker ke-3 yang paling sering. penyebab kematian akibat kanker, setelah kanker serviks dan kanker payudara (Pusat Data dan Informasi Kementerian, 2015). Jenis kanker ovarium yang paling umum adalah *Epithelial ovarian carcinoma* (EOC), yang paling banyak ditemukan pada wanita yang lebih tua (Reid, Permuth and Sellers, 2017).

TUJUAN PENELITIAN

Untuk mengetahui Profile Epithelial Ovarian Carcinoma (EOC) Di Dr. Rumah Sakit Umum Kariadi Semarang

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mendeskripsikan profil kanker ovarium tipe epithelial di rumah sakit umum pusat (RSUP) dr. Kariadi Semarang dari Januari 2016 hingga Desember 2018. Penelitian bersifat analitik observasional dengan menggunakan data rekam medis pasien kanker ovarium di laboratorium Patologi Anatomi di Rumah sakit umum pusat (RSUP) dr. Kariadi Semarang. Pengumpulan data meliputi: usia diagnosis, lokasi tumor, ukuran tumor, dan subtype histologis.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1 Distribusi kanker ovarium jenis epithelial berdasarkan usia

No	Umur	Frekuensi	%
1	< 40 Tahun	160	48
2	> 40 Tahun	170	52
TOTAL		330	100

Pada penelitian ini didapatkan hasil 330 pasien didiagnosis sebagai EOC dilibatkan dalam penelitian ini. Sebagian besar pasien EOC sebanyak 170 kasus (52%) didiagnosis saat usia lebih dari 40 tahun, sisanya 160 kasus (48%) saat usia didiagnosis kurang dari 40 tahun.

Tabel 2 Distribusi kanker ovarium jenis epithelial berdasarkan lokasi tumor

No	Lokasi Tumor	Frekuensi	%
1	Bilateral	63	19
2	Unilateral	267	81
TOTAL		330	100

Pasien EOC memiliki lokasi unilateral pada 267 pasien (81%), sisanya lokasi bilateral pada 63 pasien (19%).

Tabel 3 Distribusi kanker ovarium jenis epithelial berdasarkan ukuran tumor

No	Ukuran Tumor (diameter)	Frekuensi	%
1	> 14 cm	198	60
2	< 14 cm	132	40
TOTAL		330	100

Pasien memiliki ukuran tumor dengan diameter lebih dari 14 cm terdapat pada 198 pasien (60%), sisanya dengan ukuran tumor diameter kurang dari 14 cm pada 132 pasien (40%).

Tabel 4 Distribusi kanker ovarium jenis epithelial berdasarkan subtype histologis

No	Tipe histologis	Frekuensi	%
1	Mucinous tumor	130	40
2	Serous tumor	90	27
3	Endometrioid tumor	73	22
4	Clear cell tumor	33	10
5	Seromucinous	3	0,9
6	Brenner	1	0,3
TOTAL		330	100

Subtipe histologis pasien sebagian besar mucinous tumor yaitu sebanyak 130 kasus (40%). sisanya serous tumor sebanyak 90 kasus (27%), endometrioid tumor sebanyak 73 kasus (22%), clear cell tumor sebanyak 33 kasus (10%), seromucinous tumor sebanyak 3 kasus (0,9%) dan Brenner tumor sebanyak 1 kasus (0,3%).

PEMBAHASAN

Distribusi kanker ovarium jenis epithelial berdasarkan usia

Pada penelitian ini didapatkan hasil 330 pasien didiagnosis sebagai EOC. Sebagian besar pasien EOC sebanyak 170

kasus (52%) didiagnosis saat usia lebih dari 40 tahun, sisanya 160 kasus (48%) saat usia didiagnosis kurang dari 40 tahun.

Kanker di Indonesia menempati urutan kelima penyebab kematian, karena meningkatnya jumlah pasien kanker dari tahun ke tahun dengan meningkatnya usia harapan hidup wanita Indonesia. Harapan hidup sesuai dengan peningkatan sosial ekonomi kondisi. Lebih dari 40% keganasan wanita adalah kanker ginekologi. Berdasarkan patologi, ada 10 jenis kanker yang paling sering muncul pada pria dan wanita bersama-sama yaitu kanker serviks, kanker payudara, kulit, rektum, nasofaring, ovarium, getah bening kelenjar getah bening, usus besar, tiroid, dan jaringan lunak.

Kelompok usia puncak pada kanker ginekologi terutama leher rahim, rahim dan ovarium berusia antara 45-54 tahun (Aziz, 2009). Kanker ovarium adalah penyakit ginekologi kedua yang paling umum kanker di negara-negara Barat dengan tinggi tingkat kematian. Di Indonesia, kanker ovarium merupakan kanker ginekologi ketiga yang paling umum.

Umumnya, kanker ovarium telah didiagnosis pada wanita yang lebih tua dengan kejadian 61,3 per 100.000 di 75- dan wanita berusia 79 tahun. *National Cancer Institute* (NCI) pada tahun 2007 telah melaporkan bahwa 47,8% dari kejadian kanker ovarium terjadi pada usia 20-60 tahun. Pada tahun 2015, NCI menyatakan insiden telah meningkat di atas 65 tahun. Sebagian besar kanker ovarium (78%) telah didiagnosis di atas 50 tahun selama 14 tahun terakhir. Beberapa studi menyatakan bahwa kejadian kanker ovarium di Amerika Serikat meningkat di atas 64 tahun. Sementara itu, di Indonesia, insiden tertinggi pada tahun 2002 didiagnosis pada usia 45-54 tahun dan menurun setelah itu. Laporan ini menggambarkan kejadian kanker ovarium bervariasi di Indonesia (Fransisca Noela, 2016).

EOC berkaitan dengan usia, dan dianggap terutama sebagai penyakit

pascamenopause. Peningkatan insiden kanker ini lebih terasa pada wanita di atas 65 tahun. Menurut penelitian sebelumnya, usia rata-rata saat diagnosis adalah 50-79 tahun. Hubungan antara usia dan hasil ovarium kanker tidak pasti. Meskipun banyak peneliti telah menunjukkan bahwa usia yang lebih muda dari kanker ovarium adalah terkait dengan peningkatan hasil, lainnya menyatakan usia bukanlah faktor prognostik independent. Lebih tua usia pada penyakit ini dikaitkan dengan lebih lanjut penyakit dan tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah. Wanita yang lebih tua diperlakukan kurang agresif dibandingkan dengan ovarium yang lebih muda pasien kanker, dan dengan demikian, kelangsungan hidup lebih rendah pada pasien ini group. Usia di atas 64 tahun adalah salah satu prediktor kematian pada orang dengan kanker ovarium (Momenimovahed *et al.*, 2019).

Distribusi kanker ovarium jenis epithelial berdasarkan lokasi tumor

Suatu studi penelitian menjelaskan bahwa dari 363 tumor ovarium yang diteliti, 41 (11,29%) kasus terlibat secara bilateral. Itu diamati pada 31,58% (18 kasus) tumor ganas dibandingkan dengan hanya 7,85% (23 kasus) pada tumor jinak. Sebagian besar sekunder (metastasis) tumor (83,33%) dan karsinoma endometrioid (75%) bilateral. Semua 13 tumor borderline adalah unilateral (Vaidya *et al.*, 2014)

Sebagian besar tumor ovarium tergolong bilateral yang terdeteksi pada pencitraan MRI terdiri dari karsinoma serosa, teratoma matur dan metastasis. Tumor ini dengan demikian harus dianggap sebagai perwakilan bilateral tumor ovarium. Pada 10 hingga 15% kasus, teratoma matur melibatkan kedua ovarium secara bersamaan. Teratoma dewasa terkadang terlihat tumor ovarium bilateral. Selain itu, sebagian besar tumor ovarium bilateral ganas primer adalah karsinoma serosa. Diferensiasi antara tumor ovarium primer dan metastasis secara klinis masalah penting (Mukuda *et al.*, 2018).

Karsinoma ovarium bilateral bervariasi dalam frekuensi tergantung pada jenis tumor yang terlibat tetapi dapat ditemukan pada sekitar 25% dari semua kasus kanker ovarium. Pertanyaan timbul apakah karsinoma ovarium bilateral hasil penyebaran metastasis dari satu ovarium yang menyimpan tumor primer ke ovarium kontralateral, sebagai bertentangan dengan alternatif, kemunculan simultan dari dua tumor primer independen, ditangani hampir dua dekade lalu (Pejovic *et al.*, 2020).

Dalam sebuah analisis kromosom menemukan perbedaan yang jelas dalam pola kariotipik antara kedua tumor ovarium pada setiap wanita tetapi perbedaan yang cukup besar dari kasus ke kasus. Oleh karena itu, metastasis menyebar dari satu sisi ke yang lain pastilah mekanisme patogenetik, meskipun sisi yang membawa tumor primer tidak mungkin diidentifikasi (Micci *et al.*, 2010).

Distribusi kanker ovarium jenis epithelial berdasarkan ukuran tumor

Studi menjelaskan bahwa ukuran atau volume tumor terkecil (10-50 cm³) memiliki kelangsungan hidup 3 tahun tertinggi yaitu 100%. Sedangkan ukuran tumor terbesar (> 500 cm³) tingkat kelangsungan hidup 3 tahun bukanlah yang terendah (56,5%). Kelangsungan hidup 3 tahun terendah dalam ukuran tumor > 200-500 cm³ itu adalah 49%. Hasil tes peringkat log menunjukkan tidak hubungan yang signifikan ($p=0,279$) antara ukuran tumor dan kelangsungan hidup 3 tahun. Tidak banyak penelitian tentang ukuran tumor dikaitkan dengan kelangsungan hidup. Penelitian tentang Kemajuan Free Survival mendefinisikan ukuran tumor sebagai ukuran massa terbesar dengan kategori 10 cm dan > 10 cm diameter, dan hasil tes peringkat log tidak menunjukkan korelasi (Damayanti, Yulianti and Kusumastuti, 2018).

Distribusi kanker ovarium jenis epithelial berdasarkan sub tipe histologis

Subtipe yang berbeda dari kanker ovarium dibahas dalam berbagai studi. Studi menunjukkan bahwa hingga 90% dari semua OC memiliki asal epitel dan OC yang tersisa memiliki non-epitel origin. Di antara OC epitel, 3% adalah mucinous dan yang lain non mucinous. Non mucinous lebih jauh ditemukan memiliki serosa (70% non-mucinous), endometrioid (10%), clear cell (10%), dan subtipe yang tidak ditentukan (5%). Menurut penelitian terbaru, karsinoma serosa dibagi menjadi dua subtipe terpisah: *high grade* dan *low grade*. Dibandingkan dengan kanker epitel, kanker non-epitel kurang invasive (Momenimovahed *et al.*, 2019).

Hampir semua tumor ovarium jinak dan ganas berasal dari salah satu dari tiga jenis sel yaitu sel epitel, sel stroma, dan sel germinal. Di negara maju, lebih dari 90% tumor ovarium ganas berasal dari epitel, 5%-6% dari tumor merupakan tumor sex cord-stroma (misalnya, granulosa sel tumor, thecoma, dll.), dan 2%-3% adalah sel germinal tumor (misalnya, teratoma, disgerminoma, dll.). Sebagian besar penelitian epidemiologi, berfokus pada epitel OC (Reid, Permuth and Sellers, 2017).

EOC mencerminkan penyakit heterogen dengan subtipe histologis (histotipe) yang berbeda dalam selulernya asal, patogenesis, perubahan molekuler, ekspresi gen, dan prognosis OC ganas, juga dikenal sebagai karsinoma, terdiri dari lima histotipe utama: serous *high grade* (HGSOC; 70%), endometrioid (ENOC; 10%), clear cell (CCOC; 10%), mucinous (MOC; 3%), dan serous *low grade* (LGSOC; <5%). Dalam masing-masing kategori ini, meskipun paling sering di antara serosa dan musinosa, adalah tumor dengan perilaku ganas yang tidak pasti yang dikenal sebagai borderline atau *low malignant tumor potential* (LMP) yang mengandung mikroskopis fitur keganasan tanpa invasi ke dalam sekitar stroma (Reid, Permuth and Sellers, 2017).

KESIMPULAN

330 pasien EOC dilibatkan dalam penelitian ini. Sebagian besar pasien EOC (52%) didiagnosis berusia lebih dari 40 tahun. 81% pasien EOC memiliki lokasi unilateral. 60% pasien memiliki tumor berukuran lebih dari 14 cm. Subtipe histologis pasien sebagian besar adalah karsinoma musinosa (40%). Pasien EOC di RSUP Kariadi Semarang sebagian besar didiagnosis pada usia lebih dari 40 tahun, memiliki lokasi unilateral dan memiliki subtipe karsinoma musinosa

SARAN

Diharapkan dengan adanya penelitian ini, dapat memberikan masukan bagi RSUP dr. Kariadi Semarang tentang data tentang profil tumor ovarium meliputi distribusi usia, lokasi tumor, ukuran tumor dan tipe histopatologis tumor. Diharapkan data tersebut dapat berguna dalam penanganan tumor ovarium secara komprehensif.

DAFTAR PUSTAKA

- American Cancer Society |AICR (2019) ‘Facts & Figures 2019’, *American Cancer Society*, pp. 1–76. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>.
- Aziz, M. F. (2009) ‘Gynecological cancer in Indonesia’, *Journal of Gynecologic Oncology*, 20(1), pp. 8–10. doi: 10.3802/jgo.2009.20.1.8.
- Damayanti, I. N., Yulianti, I. and Kusumastuti, E. H. (2018) ‘Three years survival rate of epithelial ovarian cancer patients in Dr. Kariadi Hospital, Semarang, Central Java’, *Majalah Obstetri & Ginekologi*, 24(3), p. 100. doi: 10.20473/mog.v24i32016.100-104.
- Fransisca Noela, K. H. N. (2016) ‘Epidemiology Data of Ovarian Cancer in Dr. Cipto Mangunkusumo

- Hospital, Jakarta', *Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology*, 4(2).
- Ginsburg, O. *et al.* (2017) 'The global burden of women's cancers: an unmet grand challenge in global health Europe PMC Funders Group', *Lancet*, 389(10071), pp. 847–860. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31392-7.
- Guillermo Tortolero-Luna MD, PhD, Michele Follen Mitchell MD, M. (1995) 'The epidemiology of ovarian cancer', *Journal of cellular biochemistry*, pp. 200–207.
- Micci, F. *et al.* (2010) 'Genomic aberrations in borderline ovarian tumors', *Journal of Translational Medicine*, 8, pp. 1–9. doi: 10.1186/1479-5876-8-21.
- Momenimovahed, Z. *et al.* (2019) 'Ovarian cancer in the world: Epidemiology and risk factors', *International Journal of Women's Health*, 11, pp. 287–299. doi: 10.2147/IJWH.S197604.
- Mukuda, N. *et al.* (2018) 'Bilateral ovarian tumors on MRI: How should we differentiate the lesions?', *Yonago Acta Medica*, 61(2), pp. 110–116. doi: 10.33160/yam.2018.06.003.
- Pejovic, T. *et al.* (2020) 'Association between vitamin D and ovarian cancer development in BRCA1 mutation carriers', *Oncotarget*, 11(45), pp. 4104–4114. doi: 10.18632/oncotarget.27803.
- Petrucci, N., Daly, M. B. and Pal, T. (1998) 'BRCA1- and BRCA2 - Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer Summary Genetic counseling Suggestive Findings', *GeneReviews*, University of Washington, Seattle, pp. 1–37.
- Pusat Data dan Informasi Kementerian (2015) 'Situasi Penyakit Kanker', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), pp. 1689–1699.
- Reid, B. M., Permeth, J. B. and Sellers, T. A. (2017) 'Epidemiology of ovarian cancer: a review', *Cancer Biology and Medicine*, 14(1), pp. 9–32. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084.
- Society, A. C. (2014) 'What is ovarian cancer?', pp. 1–14.
- Society, A. C. (2018) 'Special Section: Ovarian Cancer', *Cancers facts and figures*, 45(2), pp. 28–43.
- The World Ovarian Cancer Coalition (2018) 'The World Ovarian Cancer Coalition Atlas: Global Trends in Incidence, Mortality and Survival', *The every woman study*, (April), pp. 1–39.
- Vaidya, S *et al.* (2014) 'Spectrum of ovarian tumors in a referral hospital in Nepal', *Journal of Pathology of Nepal*, 4(7), pp. 539–543. doi: 10.3126/jpn.v4i7.10295.