

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 . Latar Belakang Masalah

Sampai saat ini kanker masih merupakan masalah terbesar di dunia, setiap tahunnya hampir 5 juta penderita baru yang diketahui menderita kanker, dan lebih dari 4 juta diantaranya meninggal. Kematian akibat kanker ini mencakup 10 % dari jumlah total kematian., dan dari mereka yang meninggal akibat kanker dua per tiganya berada di negara berkembang ( Sarijadi, 1995 ).

Menurut Survey Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) 1992, di-Indonesia kanker merupakan penyebab kematian ke- 10 yaitu sebanyak 4 %, sedangkan berdasarkan pada pola penyakit penyebab kanker di rumah sakit tahun 1993, kanker merupakan penyebab kematian ke- 6 dari sepuluh terbanyak ( Warsito, 1999 ).

Dari keseluruhan jenis kanker ginekologik, kanker serviks uteri dan ovarium masuk dalam 10 jenis kanker terbanyak di Indonesia. Untuk jenis kanker ginekologik yang lain juga ditemukan dalam klinik, tetapi insidensinya dapat dibilang sedikit sekali bila dibandingkan dengan kanker serviks uteri dan ovarium, maka dari itu insidensi kedua jenis kanker ginekologik ini yang akan yang menjadi bahan untuk penelitian ini.

Menurut laporan registrasi kanker yang didasarkan pada gambaran patologi di Indonesia, yang daftarnya diambil dari 15 pusat pelayanan patologi anatomi Fakultas Kedokteran Negeri menyebutkan, bahwa urutan 3 besar keganasan pada wanita yang pertama adalah kanker serviks uteri (26,6%), kedua kanker payudara

ketiga kanker ovarium (7,6 %). Di Yogyakarta menurut registrasi yang sama, urutan 3 besar keganasan pada wanita ada perbedaan yaitu kanker payudara (24,5 %) pada peringkat pertama, kemudian kanker serviks uteri (16,0 %) dan kanker ovarium (6,4 %) pada urutan ketiga ( Alisyahwiya , et al , 1992 ).

Dilaporkan di RSUP Dr. Sardjito dalam kurun waktu Januari 1993 sampai Desember 1997, kanker serviks (60,1 %) pada urutan pertama dan kanker ovarium (26,5 %) pada urutan kedua dari keseluruhan keganasan ginekologik ( Warsito, 1999). Melihat data yang ada kanker serviks insidensinya jauh lebih besar dibandingkan kanker ovarium, namun demikian bukan berarti bahwa kanker ovarium dapat dipandang sebelah mata.

World Health Organization ( WHO ) bahwa pada tahun 1997, angka kematian akibat kanker ovarium pada wanita di seluruh dunia 120.000 kasus. Pada laporan yang sama, bahwa kasus baru yang muncul ( insidensi ) sekitar 180.000 dengan keseluruhan angka kejadian ( prevalensi ) 1.655.000 kasus ( WHO, 1998 ).

Kanker ovarium bukan merupakan kanker ginekologik yang banyak terdapat, tetapi merupakan tumor dengan persentase kematian paling tinggi dan prognosis terburuk. Penyakit ini merupakan penyakit dengan persentase kematian paling tinggi ( Tambunan, 1995 ). Kanker ovarium merupakan 22 % dari semua neoplasma traktus reproduktif dan bertanggungjawab untuk 47 % dari kematian akibat kanker ginekologik ( Haney, 1994 ). Kanker ovarium mempunyai tingkat mortalitas tertinggi dari kanker ginekologik, walaupun insidansinya lebih rendah dari kanker serviks, tetapi survival yang dicapai hanya sekitar 35 %. Diperkirakan 1 diantara 70 wanita akan terkena kanker ovarium ( Santoso, 1999 ).

Kedua jenis kanker ginekologik ini menarik untuk dikaji merupakan keganasan ginekologik dengan insidensi yang tinggi ovarium keganasan ginekologik yang mempunyai tingkat morbiditas dari seluruh keganasan ginekologik. Sekarang yang menjadi perhatian peningkatan dari tahun ke tahun insidensi kedua jenis kanker ginekologik di RSUD PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

## **I. 2 . Perumusan Masalah**

Berdasarkan data statistik , kanker serviks uteri dan ovarium masih tinggi dan tingkat mortalitas serta morbiditasnya besar yang merupakan beban klinik dari keseluruhan kanker ginekologik. Dapat dikatakan bahwa kanker tersebut merupakan problem kesehatan wanita di Indonesia. Maka penulis ingin mengetahui seberapa besar insidensi kedua jenis kanker ginekologik di RSUD PKU Muhammadiyah, Yogyakarta, apakah mempunyai kesamaan dengan yang telah disebutkan dalam latar belakang.

## **I. 3 . Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini untuk :

1. Mengetahui besarnya insidensi kanker ginekologik ( kanker serviks uteri dan ovarium ) di RSUD PKU Muhammadiyah Yogyakarta, di RSUD PKU Muhammadiyah Yogyakarta, dari Januari 1997 sampai dengan 31 Desember 1999.

2. Mengetahui pola distribusi kejadian kanker ginekologik di RSUD PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

## **I. 4 . Tinjauan Pustaka**

Kanker adalah segolongan penyakit neoplasma yang bersifat ganas, penyakit yang terjadi karena timbulnya dan tumbuhnya sel –sel abnormal dalam tubuh. Sel kanker tumbuh tidak teratur dan tidak mempunyai fungsi serta tidak ada koordinasi yang baik dengan sel tubuh lainnya, hal ini ditunjukkan dengan adanya benjolan (Rochadi,1986).

Ginekologik adalah istilah untuk saluran reproduksi wanita . Jadi kanker ginekologik adalah neoplasma ganas pada saluran reproduksi wanita , yang terjadi karena adanya pertumbuhan abnormal pada sel – sel dalam organ reproduksi wanita. Dalam hal ini yang akan lebih dijelaskan adalah kanker serviks uteri dan ovarium, karena insidensinya tinggi diantara kanker ginekologik secara keseluruhan.

### **I. 4. 1. Kanker Serviks Uteri**

#### **I. 4. 1. a. Definisi**

Kanker serviks uteri adalah kanker yang terjadi pada organ reproduksi wanita yang merupakan pintu masuk ke arah rahim, yang terletak antara rahim (uterus) dengan liang senggama (vagina). Kanker serviks uteri merupakan penyakit keganasan yang menimbulkan masalah dalam kesehatan kaum wanita terutama di negara – negara berkembang termasuk Indonesia

### I. 4. 1. b. Etiologi

Sampai saat ini penyebab pasti dari kanker serviks uteri masih belum diketahui, namun berbagai faktor penyebab kemungkinan terkenanya kanker serviks uteri sebagai berikut :

1. Umur pertama kali melakukan hubungan seksual / umur pertama kali kawin. Penelitian para pakar menunjukkan bahwa semakin muda wanita melakukan hubungan seksual, semakin besar resiko terkena kanker serviks uteri ( Tambunan, 1995 ). Usia perkawinan muda atau hubungan seksual dini , yaitu sebelum usia 20 tahun, faktor ini dianggap sebagai faktor resiko terpenting ( Bustan, 1997 ).

2. Jumlah kehamilan dan partus. Kanker serviks uteri terbanyak dijumpai pada wanita yang sering partus (melahirkan), semakin sering partus maka semakin besar resiko mendapat kanker serviks uteri. Kategori partus yang sering belum ada keseragaman, menurut beberapa pakar berkisar antara 3– 5 kali(Tambunan, 1995). Ada laporan yang menulis hubungan paritas dengan terjadinya kanker serviks 56 % pada paritas 4 keatas ( Wulur dan Sopacua, 1976).

3. Jumlah perkawinan. Wanita yang sering melakukan hubungan seksual dan sering berganti – ganti pasangan merupakan faktor resiko yang besar terhadap terjadinya kanker serviks uteri ( Tambunan,1995). Pada wanita susila mempunyai resiko 4 kali lebih sering untuk terkena kanker serviks uteri ini ( Bustan, 1997 ).

4. Infeksi virus. Infeksi virus herpes simplek (HSV-2) dan virus papiloma atau virus kondiloma akuminata diduga sebagai faktor penyebab ( Tambunan,1995).

5. Sosial ekonomi. Kanker serviks uteri banyak dijumpai pada golongan wanita dengan sosial ekonomi yang rendah. Faktor sosial ekonor

berkaitan dengan dengan gizi dan imunitas. Pada golongan sosial ekonomi rendah, umumnya kuantitas dan kualitas makanan kurang dan hal ini mempengaruhi imunitas tubuh ( Tambunan, 1995 ).

6. Higiene dan sirkumsisi. Wanita Jahudi jarang dijangkit oleh kanker serviks, diduga hal ini ada kaitannya hygiene dan sirkumsisi. Wanita Jahudi dikenal mempunyai hygiene seksual yang baik. Pada wanita Muslim di India, kanker serviks lebih rendah daripada wanita non- Muslim. Akan tetapi di Indonesia dimana Muslim merupakan mayoritas, faktor sirkumsisi tampaknya tidak begitu berpengaruh pada kejadian kanker serviks uteri ( Tambunan, 1995 ).

#### I. 4. 1. c. Patofisiologi

Serviks yang normal, secara alami mengalami proses metaplasti ( erosi ) akibat saling desak mendesaknya kedua jenis epitel yang melapis. Dengan masuknya mutagen, porsio yang rosif ( metaplasti skuamosa ) yang semula fisiologik dapat berubah menjadi patologik ( displastik – diskariotik ) melalui tingkatan Neoplasia Intraepitel Serviks ( NIS ) I, II, III, dan karsinoma in situ, untuk akhirnya menjadi karsinoma invasif.

Karsinoma serviks timbul di batas antara epitel yang melapisi ektoserviks ( porsio ) dan endoserviks kanalis serviks yang disebut sebagai squamo – columnar junction (SCJ). Tumor dapat tumbuh secara : (1) eksofitik, yaitu mulai dari SCJ ke arah lumen vagina sebagai masa proliferasif yang mengalami infeksi sekunder dan nekrosis, (2) endofitik, yaitu mulai dari SCJ tumbuh ke dalam stroma serviks dan cenderung untuk mengadakan infiltrasi menjadi ulkus. (3) ulseratif, yaitu mulai dari

merusak struktur jaringan serviks dengan melibatkan awal formises vagina untuk menjadi ulkus luas.

Periode laten ( dari NIS- I sampai dengan KIS ) tergantung dari daya tahan tubuh penderita. Umumnya fase prainvasif berkisar antara 3 – 20 tahun ( rata – rata 5 – 10 tahun ). Perubahan epitel displastik serviks secara kontinu masih memungkinkan terjadi regresi spontan dengan pengobatan atau tanpa diobati itu dikenal dengan *unitarian concept* dari Richart ( Mardjikoen, 1997 ).

#### I. 4. 1. d. Histopatologis

Pada kanker serviks jenis skuamosa merupakan jenis yang paling sering ditemukan yaitu lebih kurang 90 %, adenokarsinoma 5 %, sedangkan jenis lainnya 5 %. Klasifikasi histologik kanker serviks menurut WHO, sebagai berikut:

##### I.4.1.d.1. Karsinoma sel skuamosa / karsinoma epidermoid

Karsinoma jenis ini merupakan tumor ganas yang tersusun oleh sel – sel yang menyerupai sel skuamosa. Secara histologik, tumor ini dibagi menjadi 3 tipe berdasarkan ada tidaknya proses keratinisasi dan ukuran sel tumor. Tipe – tipe ini sangat berhubungan erat dengan prognosis penyakit, lebih dari itu juga dapat digunakan sebagai sistem konvensional penyakit, golongan dari penyakit yaitu penyakit differensiasi baik, sedang ( moderat ), dan buruk.

##### a. Keratinisasi ( Keratinizing )

Karakteristik tipe ini yaitu adanya keratinisasi pada sel – sel tumor dengan bentuk mutiara. Tipe ini merupakan golongan dengan differensiasi baik.

b. Sel besar tanpa keratinisasi ( Large cell non keratinizing )

Tipe ini merupakan jenis terbanyak pada karsinoma sel skuamosa / epidermoid di serviks. Proses keratinisasi tidak ada atau hanya terdapat pada sel – sel tertentu. Mitosis sering terjadi, sebagian besar tumor jenis ini tersusun oleh sel – sel besar dengan sitoplasma jernih. Tipe ini merupakan golongan dengan differensiasi sedang.

c. Sel kecil tanpa keratinisasi ( small cell non keratinizing )

Disini tidak terdapat sama sekali proses keratinisasi. Sel – selnya kecil tetapi ukuran nukleus relatif lebih besar. Nukleus hiperkromatis sangat menonjol, dan mitosis kadang – kadang mencolok. Tipe ini merupakan golongan dengan differensiasi buruk.

#### 1.4.1.d.2. Adenokarsinoma

Adenokarsinoma dibagi dalam 4 tipe, yaitu :

a . Adenokarsinoma tipe endoserviks

Tipe ini merupakan tumor ganas yang tersusun oleh sel – sel yang menyerupai epitel kolumner serviks. Tumor ini biasanya memiliki bangunan yang menyerupai kelenjar ( gland – like ), bentuk tidak beraturan dan menyebar tidak merata serta dapat dibedakan dengan kelenjar serviks normal.

b . Adenokarsinoma endometrioid

Tipe ini merupakan tumor ganas pada leher rahim dengan lesi histologinya pada

#### c . Adenokarsinoma “ clear cell “

Tipe ini merupakan tumor ganas yang mengandung sel – sel dengan sitoplasma jernih dan atau sel – sel tipe *Hobnail*. Pola pertumbuhannya dapat tubuler atau papiler.

#### d . Karsinoma kistik adenoid

Tumor ganas pada serviks yang sangat jarang dengan gambaran histologis kribiformis dan mirip dengan karsinoma adenoid kistik pada kelenjar ludah.

#### I.4.1.d.3. Karsinoma adenoskuamosa ( Mixed carcinoma )

Tumor ini mengandung unsur adenokarsinoma dan karsinoma skuamosa yang saling bercampur baur, sehingga disebut *mixed carcinoma*. Biasanya tumor ini mengandung musin sehingga disebut juga *mucoepidermoid carcinoma*.

#### I.4.1.d.4. Undifferentiated carcinoma

Jenis ini merupakan tumor epitelial ganas yang berdiferensiasi jelek serta tidak dapat dimasukkan dalam salah satu kategori di atas.

#### I. 4. 1. e. Stadium klinis

Untuk penilaian statistik prognosa dan terapi dibutuhkan pembagian stadium yang luas. Pembagian internasional terjadi atas prakarsa International Federation of Ginekology and Obstetrics ( FIGO ). Stadium klinis kanker serviks uteri menurut FIGO adalah sebagai berikut ( Trimbo dan Fleuren, 1999 ):

Stadium 0 : Karsinoma in situ : karsinoma intraepitelial

**Stadium I :** Karsinoma hanya terbatas pada serviks (perluasan ke korpus uteri harus dikesampingkan ).

**StadiumIa1:**Karsinoma preklinis (hanya dapat didiagnosis dengan menggunakan mikroskop ), kedalaman infiltrasi kurang dari 3 mm.

**StadiumIa2:** Lesi – lesi yang dapat diukur mikroskopik dengan kedalaman invasi sampai 3 sampai 5 mm dari membrana basalis dan lebar tidak lebih dari 7 mm.

**Stadium Ib:** Lesi –,lesi dengan ukuran yang lebih besar daripada yang disebutkan dalam stadium Ia2.

**Stadium Ib1:** Diameter tumor kurang dari 4 cm.

**Stadium Ib2:** Diameter tumor lebih dari 4 cm.

**Stadium II :** Karsinoma meluas di luar serviks, tetapi belum sampai dengan pelvis, karsinoma tumbuh ke dalam vagina, tetapi tidak sampai sepertiga bagian bawah.

**Stadium Iia:** Tidak ada perluasan ke dalam parametrium.

**Stadium Iib:** Jelas ada perluasan ke dalam parametrium.

**Stadium III:** Karsinoma telah meluas sampai dinding pelvis; pada pemeriksaan rektal tidak terdapat ruangan bebas karsinoma antara tumor dan dinding pelvis; tumor tumbuh sampai sepertiga bagian bawah vagina. Adanya hidronefrosis atau ginjal tidak berfungsi cocok dalam stadium ini, kecuali disebabkan karena kelainan lain.

**StadiumIIIa:** Tidak ada perluasan sampai dinding pelvis, tetapi pertumbuhan tumor sampai sepertiga bagian bawah vagina.

**Stadium III b:** Perluasan sampai dinding pelvis atau hidronefrosis atau ginjal tidak berfungsi.

**Stadium IV :** Karsinoma telah meluas sampai di luar pelvis minor atau secara klinis telah tumbuh ke dalam mukosa kandung kencing atau rektum.

**Stadium IVa:** Pertumbuhan tumor tembus ke dalam organ – organ sekelilingnya.

**Stadium IVb:** Perluasan ke organ – organ jauh

#### **I 4. 1. f. Gejala klinis**

Gejala kanker serviks uteri tergantung pada tingkat pertumbuhan (stadium) tumor. Prakanker biasanya asimtomatik dan hanya ditemukan pada waktu pemeriksaan skrining kanker tes Pap atau ditemukan bertepatan pada histerektomi karena penyakit lain.

Meskipun tidak ada suatu kelainan yang spesifik untuk kanker serviks uteri haruslah ditanyakan beberapa gejala yang jelas dapat menunjukkan dan menarik perhatian kita terhadap kemungkinan kanker alat genital. Gejala – gejala tersebut antara lain ( Tambunan, 1995 ) :

**I.4.1.f.1** Perdarahan abnormal pervaginam , yaitu : Perdarahan di luar siklus haid ataupun haid yang lama sering merupakan keluhan pertama penderita, keluhan contact bleeding yang terjadi sesudah senggama sering ditemukan, vaginal discharge berwarna kuning atau merasa seperti cairan cucian daging yang berbau amis, sering ditemukan pada stadium lanjut

I.4.1.f.2. Sakit. Keluhan rasa nyeri hampir tidak bervariasi yang merupakan petunjuk pada diagnosis kanker serviks uteri. Nyeri progresif sering dimulai dengan low back pain di daerah lumbal, menjalar pada pelvis dan tungkai bawah. Terjadinya nyeri ini mungkin sebagai reflex pain terhadap penekanan tumor pada syaraf simpatikus yang ada di parametrium. Nyeri di daerah dorsolumbal biasanya disebabkan oleh penekanan tumor pada ureter yang lambat laun menimbulkan hidronefrosis.

I.4.1.f.3. Gangguan miksi. Pada stadium permulaan dapat terjadi polakisuria dan nokturia karena radang pada uretra dan kandung kencing akibat iritasi cairan vagina. Gejala yang sama muncul lebih berat apabila tumor menginvasi dinding kandung kencing dapat terjadi perforasi, sehingga timbul fistula vesiko vaginal. Urin keluar melalui fistel dan bermuara di vagina.

I.4.1.f.4. Konstipasi. Apabila tumor meluas pada dinding rektum, kemungkinan terjadi keluhan konstipasi dan fistula rektovaginal.

#### **I. 4. 1. g. Diagnosis**

Sebenarnya kanker serviks uteri merupakan kelainan yang dengan mudah dapat ditemukan dalam stadium yang sangat dini yaitu dengan patologi apusan serviks yang lebih dikenal dengan nama Pap Smear atau Pap test.

Dasar diagnosis yang pasti adalah Pap Smear, kolposkopi, Schiller test, dan biopsi (Manuaba, 1996). Kanker serviks uteri invasif atau yang nyata mudah didiagnosis secara klinis tetapi diagnosis pasti ditetapkan melalui pemeriksaan his

karena itu untuk konfirmasi diagnosis yang tepat diperlukan tindak lanjut seperti kuretase endoserviks (Endo Cervical Curretage ) atau konisasi serviks ( Mardjikoen, 1994 ).

Prosedur pemeriksaan untuk mendiagnosis kanker serviks antara lain :

1. Fisik Diagnostik : palpasi pembesaran limfonodi, pemeriksaan vagina, bimaual rektovaginal toucher.
2. Radiologis : IVP, colon in loop, thorax in loop, thorax photo, photo tulang.
3. Tindakan yang dipilih : biopsi, konisasi, histeroskopi, kuretase endoservikal, sistoskopi, rektoskopi.
4. Tambahan : CT- Scan, Lymphangiografi, USG, MRI, laparoskopi (Warsito,1999).

Menurut Warsito ( 1999 ), deteksi dini kanker serviks uteri yang dianggap mudah, murah, dan dapat dilaksanakan di daerah adalah pemeriksaan Pap Smear. Kendala untuk dilakukan pemeriksaan Pap Smear yaitu pusat patologi anatomi hanya terdapat di Fakultas Kedokteran atau di kota – kota besar, sehingga proses pengiriman jawabanakan mengalami keterlambatan.

#### **I. 4. 1. h. Terapi**

Prinsip penanganan kanker serviks uteri adalah sama dengan proses keganasan lainnya, yaitu mencegah ditularkan pada lesi primer kanker kanker sekunder

Terapi yang biasanya dilakukan kepada penderita yaitu :

#### I.4.1.h.1. Bedah.

Pada karsinoma *in situ* dan mikroinvasif, tumor dibuang dengan cara *konisasi*, *koagulasi*, ataupun *histerektomi*. Ahli ginekologi lebih banyak memilih *histerektomi total* disertai *pembuatan manset vagina kecil*. Khusus karsinoma mikroinvasif banyak ahli ginekologi memilih tindakan yang lebih agresif yaitu *histerektomi radikal*. Untuk wanita yang masih menginginkan anak atau yang menolak histerektomi dapat dipertimbangkan konisasi atau kriokoagulasi atau elektrokoagulasi. Pada karsinoma invasif stadium Ib dan IIa, lebih banyak dipilih tindakan histerektomi radikal dengan *teknik Wartin-Meigh* atau *Schauta* atau *teknik EVRUEL ( Abdomino – vaginal Radical Utero – Extirpasi Lymphadenectomi )*.

#### I.4.1.h.2. Radioterapi.

Pada karsinoma invasif stadium lanjut (IIb, III, IV ) terapi biasanya bersifat paliatif, dititik beratkan pada radiasi eksternal dan internal. Pada stadium IV lebih banyak memilih mutilasi eksentrisasi total yaitu mengangkat kantong kemih dan dibuat uretra dan anus tiruan ( *praeternaturalis* ).

#### I.4.1.h.3. Khemoterapi.

Pada umumnya sitostatika hanya merupakan terapi adjuvan. Khemoterapi yang sering digunakan pada kanker serviks uteri adalah Methotrexate, Cyclophosphamide, Adriamycin, Mitomycin-C. Sitostatika

kombinasi. Beberapa khemoterapi telah digunakan untuk

efektifitas penggunaan radioterapi pada pasien dengan tumor primer yang besar dan luas. *Randomized trial* banyak dilakukan untuk menentukan khemoterapi yang tepat sebagai kombinasi dengan radioterapi. Khemoterapi ternyata dapat memperbaiki respon terhadap radioterapi dan *survival rate* bila dikombinasikan dengan radioterapi pada pasien yang melakukan kontrol serial ( Berek, 1996 ).

#### I. 4. 1. i. Prognosa

Prognosis dari kanker serviks ini sangat tergantung dari faktor – faktor sebagai berikut ( Prawirohardjo, 1994 ):

1. Umur penderita
2. Keadaan umum penderita
3. Stadium klinik
4. Ciri – ciri histologik sel tumor
5. Kemampuan tim ahli yang menanganinya
6. Sarana untuk pengobatan yang ada

Kebanyakan kanker serviks uteri terdeteksi setelah mencapai stadium lanjut, sehingga terapi yang diberikan kurang atau bahkan tidak memuaskan. Namun bila kanker terdeteksi pada stadium dini maka tingkat kesembuhannya dapat lebih baik. Kanker yang diterapi dengan operasi, diperkirakan kanker tidak akan muncul kembali. Seandainya kanker muncul lagi berarti sel kanker telah menyebar pada saat kanker diangkat dan dibutuhkan beberapa tahun untuk tumbuh kembali dan dapat dideteksi. Kanker diperkirakan muncul kembali sekitar 25 %

pertama setelah pengobatan. Jika dalam 5 tahun kanker tidak muncul lagi, maka kemungkinan kanker tidak menyebar dan dianggap telah sembuh. Survival rate 5 tahun untuk kanker serviks ( Rich, 2000 ) adalah sebagai berikut : stadium I ( 80 % ), stadium II ( 65 % ), stadium III (30 %), dan stadium IV ( 15 % ).

## **I. 4. 2. Kanker Ovarium**

### **I. 4. 2. a. Definisi**

Kanker ovarium adalah istilah yang tidak spesifik untuk macam – macam jenis kanker yang berasal dari ovarium. Ada kira – kira 20 tipe yang berbeda secara mikroskopik. Tipe – tipe tersebut dapat diklasifikasikan kedalam 3 kelompok besar yaitu kanker epitel, germ cell tumor, dan stromal cell. Pembagian 3 kelompok tersebut karena ovarium terdiri dari kumpulan sel dengan asal dan fungsi yang berbeda (Rich, 2000 ).

Kanker Ovarium walaupun bukan merupakan kanker yang insidensinya tinggi, tetapi mempunyai tingkat mortalitas yang tinggi. Kematian yang tinggi ini disebabkan oleh keterlambatan diagnosa, sehingga umumnya penyakit ini ditemukan sudah dalam keadaan lanjut dengan penyebaran yang luas. Keterlambatan diagnosa ini disebabkan karena letak ovarium yang tersembunyi di dalam rongga panggul, sehingga menyebabkan proses awal sulit terdeteksi dan pertumbuhan kanker ovarium diam tanpa gejala tetapi memetikan ( Tambunan, 1005 )

#### I. 4. 2. b. Etiologi dan faktor predisposisi

Mengenai etiologi kanker ovarium belum diketahui dengan pasti, karena itu belum dapat ditunjukkan tindakan preventif yang tepat (Engel & Schaberg, 1978). Menurut dugaan beberapa penulis, ada hubungan antara hormon dengan kanker ovarium tertentu dan kehamilan merupakan pencegahan yang efektif terhadap kanker ovarium.

Faktor predisposisi terjadinya kanker ovarium adalah :

1. Umur. Menurut Muderspach (1994), faktor umur untuk kanker ovarium lebih banyak pada wanita peri dan post menopause. Kanker ovarium dapat menyerang semua umur, termasuk bayi dan anak – anak, namun terbesar pada umur antara 50-59 tahun (Abdullah, 1992). Di Indonesia pernah dilaporkan, kanker ovarium terbanyak pada wanita dengan usia lebih dari 40 tahun.

2. Insidensi kanker ovarium lebih rendah pada wanita yang mampu melahirkan anak yang hidup daripada wanita yang tidak mampu. Kebanyakan penelitian menunjukkan suatu penurunan yang sedikit untuk resiko terjadinya kanker ovarium dengan adanya peningkatan paritas (Albrektsen, 1995). Diindikasikan juga kehamilan melindungi diri dari timbulnya kanker ovarium (Beryl 1978).

3. Genetik. Kanker ovarium merupakan penyakit autosom dominan diturunkan dengan penetrasi yang bervariasi oleh laki – laki dan perempuan. Hampir 5 % wanita dengan Peutzt – Jeghers Syndrom berkembang kanker stroma ovarium (Muderspach, 1994). Selain itu riwayat keluarga dengan kanker ovarium ditemukan pada penderita kanker ovarium sebanyak 20 – 25 %. Secara statistik epidemiologi terungkap adanya peningkatan resiko kanker ovarium

yang positif dengan riwayat keliuarga kanker ovarium dan payudara ( Osmer, 1996 ).

4. Riwayat Ginekologik. Stimulasi gonadotropin terus menerus mungkin penting untuk patogenesis kanker ovarium sebab infertilitas, nullipara, postterm, dan menopause yang terlambat meningkatkan resiko kanker ovarium. Muderspach juga menyebutkan bahwa wanita dengan kanker payudara , resiko keganasan ovarium dua kali lebih tinggi dari populasi normal.

5. Urbanisasi. Insidensi kanker ovarium lebih tinggi pada negara – negara industri, kecuali Jepang. Namun demikian, jika wanita kelahiran Jepang emigrasi ke Amerika, resikonya lebih tinggi daripada yang menetap ( Rivlin, et . al , 1991). Salah satu studi mengaitkan pencemaran abses pada daerah industri dengan resiko tinggi untuk terjadinya kanker ovarium (Muderspach, 1994 ).

6. Ras. Resiko pada wanita kulit putih adalah 1,5 kali dibandingkan kulit hitam ( Muderspach 1994 )

7. Diet. Peningkatan diet lemak di negara industrialis berpengaruh terhadap terjadinya kanker ovarium meskipun hal ini memerlukan konfirmasi lebih lanjut (Muderspach, 1994 ).

#### **I. 4. 2. c. Patogenesis**

Tumor di ovarium terdiri dari berbagai jenis dan multikompleks, hal ini menjadi penyulit dalam menentukan histopatogenesis. Cramer dan Welch (1983 ) mengajukan teori pertumbuhan kanker ovarium. Tumor yang berasal dari epitel, dimulai dengan inklusi epitel epitel permukaan pada stroma yang berkembang menjadi

rangsang hormon gonadotropik atau estrogen yang tinggi, epitel inklusi kista mengalami proliferasi dan transformasi maligna. Akibat pemakaian kontraseptif oral atau kehamilan produksi gonadotropin menurun, berkaitan pula dengan penurunan insidensi kanker ovarium.

#### **I. 4. 2. d. Histopatologis**

Klasifikasi kanker ovarium belum ada keseragaman, namun tidak ada perbedaan yang bersifat fundamental. Menurut International Federation Gynecologic and Obstetrics ( FIGO ), kanker ovarium dibagi dalam tiga kelompok besar sesuai dari jaringan asal tumor dan masing – masing kelompok terdiri dari berbagai spesifikasi sesuai dengan histopatologi.

##### **I.4.2.d.1. Kanker ovarium yang berasal dari epitel permukaan**

###### **a. Kistadenokarsinoma serosum**

Merupakan jenis yang ganas dari kistadenoma serosum. Pada tumor ini tampak pertumbuhan papiler pada permukaan atau di dalam dinding kista., kira – kira sepertiga dari semua tumor ovarium ( benigna dan maligna ) termasuk jenis serous dan kira – kira separuhnya bilateral. Kadang – kadang tumor merupakan kista unilokuler yang besar, kadang multilokuler, berisi cairan serous yang jernih. Dinding kista dilapisi oleh epitel kuboid sampai silindrik yang mengadakan sekresi dan kadang – kadang mempunyai rambut getar. Epitelnya menunjukkan persamaan dengan epitel tube ( Engel & Sakahara, 1979 )

#### b. Kitadenokarsinoma musinosum

Seperti pada bentuk serous, kista dapat berbentuk multipel, soliter, yang berisi material musinous. Tumor kerap kali mengandung daerah mikrokistik yang lebih solid. Lapisan rongga – rongga yang kadang – kadang bentuknya papiler menunjukkan epitel silinder yang tinggi, yang mengeluarkan lendir tanpa rambut – rambut getar yang jelas. Epitelnya menunjukkan persamaan dengan epitel endoserviks. Persentasenya lebih kecil ( 10 % ) dari bentuk serous.

#### c. Karsinoma endometroid

Tumor ini tumbuh dari sarang endometriosis atau langsung dari epitel germinativum ( Harahap, 1994). Histologik terdapat persamaan yang besar dengan edometrium. Aspek klinisnya kurang jelas, sering menunjukkan struktur solid. Jika tumornya terbatas pada satu ovarium, kemungkinan penyembuhan lima tahun adalah 40 % dan kira – kira 10 % kasus terdapat bilateral ( Engel & Schaberg, 1978 ).

#### d. Karsinoma mesonefroid ( clear cell carcinoma )

Tumor ini berasal dari mesotelium ovarium, bentuknya solid atau sebagai kista. Warnanya sawo matang keabu – abuan dengan diameter antara 10 dan 20 cm, biasanya terbatas pada satu ovarium. Dinamai clear cell carcinoma disebabkan tumor mengandung sel – sel pucat di tengah stroma ( Harahap, 1994 ). Sebagian nervalidik berpendapat bahwa tumor ini berasal dari Mulleri. Frekuensinya kira

e. Tumor – tumor yang tidak dapat diklasifikasikan

Golongan tumor yang tidak dapat diklasifikasikan yang kebanyakan epitelial, terdapat berbagai tipe epitel. Hampir semuanya bersifat maligna dan sering didapatkan bilateral ( Engel & Schaberg, 1978 ).

I.4.2.d.2. Kanker ovarium dari sex cord – stromal

Golongan tumor ini berasal darisel – sel mesenkhim dari gonad embrional. Tumor – tumor ini yang berpotensi menjadi ganas, mempunyai fungsi endokrin dan dapat menyebabkan feminisasi (tumor sel granulosa dan tumor sel teka ).

a. Tumor sel granulosa

Besar tumor ini biasanya kurang dari 10 – 15 cm, tetapi bisa juga menjadi besar. Bentuk tumor solid walaupun karena degenerasi dapat menjadi kistik dan warnanya kuning. Gambaran makroskopik beraneka ragam , kadang – kadang berbentuk makrofolikuler, mikrofolikuler, trabikal, dan lain – lain ( Harahap, 1994 ). Tampak pula bangunan yang berbentuk struktur seperti kelenjar atau folikel abortif dengan benda asidofilik di tengahnya, yaitu jisim *Call – Exner*. Sel – sel ini tersusun sebagai roset. Histologik dibagi atas : jenis parenkhimatososa, silindromatososa, pseudomatososa, giriformis.

b. Fibrosarkoma

Gambaran mikroskopik terdiri atas fibroblas, fibrosit dengan serabut kolagen. Selain mempunyai struktur fibroma, kadang – kadang terdapat bagian – bagian yang mengalami degenerasi hialin ( Harahap 1994 )

#### I.4.2.d.3. Kanker Ovarium golongan sel germinal ( germ cell ).

Golongan ini dijumpai pada anak – anak dan wanita dewasa muda. Golongan ini baik yang jinak maupun ganas, berasal dari ovum ( ektoderm, mesoderm, entoderm dan trofoblast ).

##### a. Disgerminoma

Frekuensi tumor ini lebih kurang sama dengan sel granulosa dan kebanyakan ditemukan pada wanita muda. Tumor dapat ditemukan dalam bentuk kecil sampai besar sehingga mengisi rongga perut. Permukaannya rata, konsistensi kenyal, kecuali di bagian – bagian yang mengalami degenerasi, warna sawo matang sampai keabu – abuan. Pemeriksaan mikroskopik memberikan gambaran sarang – sarang sel – sel telur yang besar, bundar, ovoid, dan poligonal yang dipisah oleh septum – septum jaringan ikat.

##### b. Tumor sinus endodermal

Tumor ini jika ditemukan pada wanita muda, sangat ganas. Pada pemeriksaan mikroskopik terdapat retikulum dengan ruangan berbentuk kistik ( endodermal sinus ) di tengahnya. Sinus tersebut terdiri atas pembuluh darah di tengahnya, yang dikelilingi oleh sel – sel kuboid.

##### c. Teratoma ganas

Teratoma yang ganas berbentuk solid, terdiri atas campuran jaringan sel telur yang matang dan tidak matang. Pada penampang tampak tumor padat dengan rongga – rongga besar dan kecil. Kelainan ini sering dijumpai pada anak – anak

#### I. 4. 2. e. Stadium klinis

Pada kanker ovarium penetapan stadium klinis dilakukan atas dasar pemeriksaan histologik dan hasil pada operasi. Pembagian internasional FIGO adalah sebagai berikut (Trimbos dan Fleuren, 1999) :

- Stadium Ia: Pertumbuhan terbatas pada satu ovarium, tidak ada asites, kapsul utuh.

Stadium Ib: Pertumbuhan terbatas pada kedua ovarium, tidak ada asites, kapsul utuh.

Stadium Ic: Stadium Ia atau Ib dengan tumor pada permukaan ovarium atau ruptura kapsul atau dengan asites atau cairan bilasan ada sel maligna.

Stadium IIa: Pertumbuhan dalam satu atau kedua ovarium dengan perluasan ke uterus dan /atau tuba.

Stadium IIb: Pertumbuhan dalam satu atau kedua ovarium dengan perluasan ke struktur – struktur lain di dalam pelvis

Stadium IIc: Stadium IIa atau IIb dengan tumor pada permukaan ovarium atau ruptura kapsul atau asites atau dengan cairan bilasan ada sel maligna.

Stadium III: Pertumbuhan dalam satu atau kedua ovaria dengan perluasan dalam rongga perut di luar pelvis, atau perluasan tumor di dalam pelvis minor ke omentum atau usus halus.

Stadium IIIa: Kelenjar limfe negatif dan perluasan di luar pelvis minor hanya

StadiumIIIb: Kelenjar limfe negatif dan perluasan di luar pelvis minor berdiameter lebih kecil dari 2 cm.

StadiumIIIc: Perluasan di luar pelvis minor berdiameter lebih dari 2 cm dan / atau kelenjar limfe retroperitoneal atau inguinal yang positif.

StadiumIV:Metastasis di luar rongga perut atau metastasis hepar parenkhimatososa. Jika ada cairan pleura harus mengandung sel – sel maligna.

#### I. 4. 2. f. Gejala klinis

Beberapa penderita tidak menampakkan gejala sampai ditemukan massa pada pemeriksaan ginekologik rutin atau ketika penyakit sudah berkembang. Namun demikian, terdapat gejala dan tanda non spesifik yang mungkin terjadi setiap saat, seperti rasa tidak enak pada perut bagian bawah , perdarahan pervaginal, inkontinensia urine, gejala gastrointestinal ( Muderspach, 1994 ).

Keluhan – keluhan terpenting pada wanita diatas 40 tahun harus mengingatkan adanya kanker ovarium adalah :

1. Perut besar atau keluhan – keluhan samar
2. Perdarahan abnormal
3. virilisasi ( pada tumor yang memproduksi hormon )

Nyeri perut yang akut dapat terjadi pada pemuntiran tangkai tumor ovarium dan biasanya disertai gejala peritoneal. Dalam stadium lanjut didapatkan anoreksia, penurunan berat badan, keluhan – keluhan miksi dan defekasi, kadang – kadang nyeri di punggung ( Trimbas dan Eleazer, 1999 )

#### I. 4. 2. g. Diagnosis

Untuk mendiagnosa kanker ovarium selain anamnesis, diperlukan pemeriksaan ginekologik, dan laparotomi. Sangat penting adalah pemeriksaan perut. Pemeriksaan ini dijalankan dengan penderita tidur terlentang di atas dasar yang keras, perlu ditekankan di sini pentingnya perkusi. Semua tumor ovarium redup pada perkusi dan pengembangan sisi – sisi perut, batas cairan dapat ditetapkan dan berubah kalau penderita miring. Pemeriksaan ginekologik atau laparaskopi pada semua wanita diatas 40 tahun dengan keluhan – keluhan perut samar yang menetap, kenaikan laju enap darah atau virilisasi. Kunci diagnostik terletak pada hasil laparotomi. Laparotomi ini disamping untuk penetapan perluasan infiltrasi, juga untuk mencari metastasis kelenjar – kelenjar limfe paraaortal dan bagian bawah diafragma ( Trimbos dan Fleuren, 1999).

Secara laboratorium kanker ovarium dapat diidentifikasi dengan pemeriksaan beberapa tumor marker serum penderita. CA 125 merupakan tumor marker kanker ovarium. Meningginya CA 125 dalam serum menunjukkan bahwa massa tumor pada rongga pelvik cenderung maligna dan evaluasi sitoreduksi. Penetapan petanda tumor CA 125 dalam serum dapat digunakan untuk membedakan keganasan dari massa pelvis yang jinak. Pasien – pasien post menopause dengan suatu massa adnexadan tingkat serum CA 125 sangat tinggi ( > 95 U/ml ), pasien tersebut 96 % diperkirakan positif untuk suatu keganasan. Pasien – pasien premenopause pengukuran serum CA 125 ini spesifikasi dari test ini adalah rendah karena tingkat CA 125 yang cenderung tinggi pada keadaan jinak.

meminimalisasi tumor, sehingga khemoterapi atau radioterapi lebih efektif. Teknik sitoreduksi cukup berat dan rumit, memerlukan kerjasama yang erat antara ahli bedah ginekologi dan gastroenterologi.

#### I.4.2.h.2. Khemoterapi.

Pengobatan khemoterapi biasanya diberikan pada kanker ovarium stadium lanjut, bertujuan untuk terapi paliatif ataupun adjuvan. Sitostatika golongan alkilating antara lain Mephalan (Alkeran), Cyclophosphamide, Chloambucil (Leukeran) telah lama dikenal sebagai khemoterapi tunggal untuk kanker ovarium. Selain golongan alkilating, juga dikenal beberapa sitostatika yang efektif pada kanker ovarium antara lain cis-platin, adriamycin, 5-fluouracil dan methotrexate. Penggunaan khemoterapi kombinasi ternyata lebih efektif dan cis-platin dikatakan sebagai unsur utama khusus untuk kanker ovarium.

#### I.4.2.h.3. Radioterapi.

Radioterapi sebagai pengobatan lanjutan umumnya digunakan pada stadium I dan II, yang diberikan pada panggul saja atau seluruh rongga perut. Radioterapi dapat juga diberikan pada penyakit yang lebih lanjut tingkatannya, tetapi akhir-akhir ini radioterapi banyak diberikan bersama khemoterapi, baik sebelum maupun sesudahnya sebagai adjuvan, *radio-sensitizer* atau *radio-enhancer*.

#### I. 4. 2. i. Prognosa

Prognosa kanker ovarium secara over all buruk. Kelangsungan hidup lima tahun ( five survival rate ) kira – kira 25 %, hal ini disebabkan oleh karena 70 % penderita datang dalam stadium inoperabel. Pada stadium I, kelangsungan hidup lima tahun lebih dari 90 %. Masalahnya bahwa hanya sedikit tumor yang diketahui dalam stadium dini, sehingga perbaikan angka kematian over all yang berarti sementara tidak dapat diharapkan ( Trimbos dan Fleuren, 1999 ).

Menurut Rich ( 2000 ) untuk stadium Ia dan Ib, tingkat I kanker tidak membutuhkan pengobatan lebih jauh dan survival rate 5 tahun kira – kira 95 %. Stadium Ic dan semua tingkat III kanker menerima pengobatan, dapat dengan khemoterapi atau P-32. Prognosa untuk stadium awal kanker ini biasanya bagus, dengan survival rate 5 tahun adalah 65 – 80 %. Stadium II dan III, kanker dengan sisa minimal atau mikroskopik menerima khemoterapi. Cara yang paling terkenal saat ini adalah kombinasi platinum dan taxol, dengan survival rate 5 tahun adalah 30 – 50 %. Bagi penderita dengan stadium IV kanker dengan sisa besar sekali, respon pada masa yang dekat belum terani harapan pada masa yang akan datang adalah buruk.