

**Editorial****Kanker Ovarium : “*The Silent Killer*”****Ali Budi Harsono**Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran  
Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

Korespondensi: Ali Budi harsono, Email: alibudih@yahoo.com

Tujuan artikel ini adalah untuk mereview sejarah dan implikasi kanker ovarium dengan bahasa metafora pembunuh diam-diam atau “*Silent Killer*” sehingga akan meningkatkan kesadaran tentang kanker ovarium. Pada abad kedua puluh, metafora pembunuh diam-diam sering dikaitkan dengan kata berbahaya yang menggambarkan kanker ovarium. Istilah “*silent killer*” sebetulnya sering digunakan untuk menggambarkan kanker lain dan juga diterapkan pada penyakit seperti hipertensi dan diabetes. Kanker ovarium sering disebut sebagai pembunuh diam-diam karena diyakini sebagian besar pasien didiagnosis pada stadium lanjut dan sering tidak ditemukan gejala yang jelas pada stadium awal.<sup>1,2</sup>

Kanker adalah salah satu penyebab kematian paling sering di belahan dunia dan merupakan hambatan utama untuk mencapai harapan hidup yang diinginkan. Sekitar 6 juta wanita didiagnosis menderita kanker dan lebih dari 3 juta meninggal akibat kanker setiap tahun di seluruh dunia.<sup>1,3</sup> Kanker ovarium adalah kanker ketujuh yang paling sering terjadi pada wanita dan penyebab kematian ke delapan yang paling sering dari kanker pada wanita di dunia. Pada 2018 ada 300.000 kasus baru. Berdasarkan studi baru-baru ini yang mengumpulkan data dari 1.000 wanita di 39 negara menyatakan bahwa jumlah wanita yang didiagnosis dengan kanker ovarium kemungkinan akan meningkat menjadi 371.000 kasus baru per tahun pada tahun 2035.<sup>4</sup>

Kanker ovarium menempati urutan ketiga kejadian kanker ginekologi paling sering setelah kanker serviks dan uterus. Kanker ovarium juga memiliki prognosis terburuk dan tingkat kematian tertinggi. Meskipun kanker ovarium memiliki prevalensi yang lebih rendah dibanding kanker payudara, kanker ini tiga kali lebih mematikan dan diperkirakan bahwa pada tahun 2040 angka kematian kanker ovarium akan meningkat secara signifikan.<sup>3,5</sup>

Tingkat kematian kanker ovarium disebabkan oleh pertumbuhan tumor yang gejalanya terlambat diketahui dan skrining yang kurang tepat sehingga baru terdiagnosis pada stadium lanjut.<sup>6</sup> Hanya 20% kanker ovarium terdiagnosis pada stadium 1 (awal) ketika penyakit ini terbatas pada ovarium, padahal 90% pasien pada stadium awal merespon dengan baik terapi yang ada. Stadium 2 yaitu ketika penyakit bermetastasis ke organ genitalia sekitarnya atau daerah panggul. Pada stadium 3 penyakit telah bermetastasis ke kelenjar getah bening retroperitoneal atau daerah abdomen ekstrapelvis. Pada stadium 4 penyakit telah bermetastasis di luar daerah peritoneum. Tingkat penyembuhan menurun secara substansial berdasarkan stadium. Kanker ovarium bersifat heterogen melibatkan beberapa kelainan genetik dan epigenetik. Mutasi dan kehilangan fungsi TP53 adalah salah satu kelainan genetik yang paling sering pada kanker ovarium dan diamati pada 60-80% kasus sporadis atau yang terkait keturunan.<sup>7</sup>

Hingga saat ini banyak modalitas pemeriksaan untuk melakukan diagnosis kanker ovarium sejak dini, contohnya dengan penanda tumor HE4 atau CA 125 dan algoritma RMI (*Risk of Malignancy Index*) atau ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*). Uji serum CA125 memiliki sensitivitas rendah pada stadium awal dan nilainya dapat meningkat pada kondisi menstruasi atau endometriosis. Tingkat HE4 diekspresikan berlebih pada tumor ovarium. Kombinasi Ca 125 dan HE4 dapat menjadi pilihan meskipun dapat terjadi variasi HE4 yang

disebabkan oleh merokok atau kontrasepsi estrogen dan progestin. Algoritma RMI dan ROMA dikembangkan dengan cara menggabungkan pengaruh kondisi menopause, pencitraan, dan penanda tumor, namun hasilnya masih kurang menggembirakan karena masih banyak kanker ovarium yang baru terdeteksi saat stadium lanjut.<sup>8</sup> Saat ini dilakukan terobosan baru untuk melakukan skrining kanker ovarium secara komprehensif, yaitu dengan pemanfaatan teknologi AI (*Artificial Intelligence*). Teknologi ini diharapkan menjadi solusi terbaik karena data yang diperoleh dari AI adalah data populasi yang menggambarkan gejala atau tanda kanker ovarium secara umum.

## Faktor Risiko

Insiden usia puncak kanker ovarium epitel invasif adalah sekitar 60 tahun. Sekitar 30% neoplasma ovarium pada wanita pascamenopause bersifat malignan, hanya sekitar 7% tumor epitel ovarium pada pasien premenopause yang malignan. Usia rata-rata saat diagnosis pasien dengan tumor borderline adalah sekitar 46 tahun.<sup>5</sup>

Kanker ovarium dikaitkan dengan paritas dan infertilitas yang rendah. Karena paritas berbanding terbalik dengan risiko kanker ovarium, memiliki setidaknya satu anak bersifat protektif dengan pengurangan risiko 0,3 hingga 0,4. Penggunaan kontrasepsi oral mengurangi risiko kanker ovarium epitelial, yaitu wanita yang menggunakan kontrasepsi oral selama 5 tahun atau lebih mengurangi risiko relatif sebesar 0,5 (pengurangan 50% dalam kemungkinan kanker ovarium).<sup>5,9</sup>

Sebagian besar kanker ovarium epitel bersifat sporadis, tetapi 1/4 kasus terkait dengan mutasi *germline* pada gen tertentu dan bersifat turun-temurun. Kanker ovarium herediter, terutama yang disebabkan oleh mutasi BRCA1 terjadi pada usia yang lebih muda, biasanya sekitar 10 tahun lebih awal dari kanker ovarium sporadis. Sebagian besar kanker ovarium herediter dihasilkan dari mutasi *germline* pada gen BRCA1 dan BRCA2. Mutasi diwariskan secara autosom dominan, oleh karena itu analisis silsilah lengkap (sisi ibu dan ayah dari riwayat keluarga untuk kanker payudara dan ovarium) harus dievaluasi secara hati-hati pada semua pasien dengan kanker ovarium epitel, kanker tuba fallopi, dan kanker peritoneum. Penting untuk dicatat bahwa hampir 40% wanita dengan kanker ovarium terkait BRCA tidak memiliki riwayat keluarga, oleh karena itu tes genetik harus ditawarkan kepada semua wanita dengan kanker ovarium.<sup>7,9</sup>

## Diagnosis

Neoplasma ovarium dikategorikan berdasarkan tiga jenis utama: epitel (terhitung lebih dari 90 persen tumor ganas); sel germinal, contohnya teratoma; dan *sex cord stromal*, mencakup tumor sel granulosa.<sup>2,5,6</sup>

Sampai sekarang, belum ada tes skrining sempurna yang dapat diterima untuk kanker ovarium dan diagnosis sering tidak tepat karena kurangnya gejala spesifik atau pemahaman yang kurang baik oleh pasien atau dokter tentang tanda dan gejala kanker ovarium. Pemeriksaan pelvis, sonografi, dan *tumor marker* berperan dalam diagnosis.<sup>(1,2,3)</sup> Mengetahui faktor risiko, mengenali gejala, mendengarkan keluhan di tubuh dan konsultasi dengan dokter secara rutin akan membuat deteksi dini kanker ovarium berlangsung dengan baik.<sup>1,9</sup>

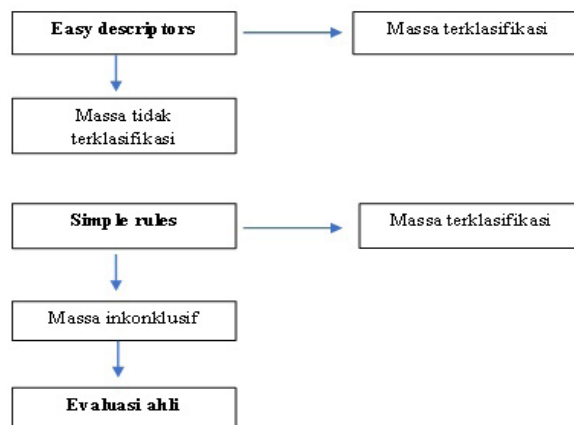
Gejala-gejala yang mungkin timbul pada tahap awal penyakit:

- Kembung
- Nyeri panggul atau abdomen
- Kesulitan makan karena merasa cepat kenyang
- Merasa terdesak untuk buang air kecil atau sering buang air kecil

Apabila muncul gejala seperti ini selama beberapa minggu atau lebih, disarankan mengunjungi dokter. Gejala lain yang kurang umum contohnya kelelahan, gangguan pencernaan, sakit punggung, sakit saat hubungan intim, sembelit, dan ketidakteraturan menstruasi. Perut membesar merupakan gejala umum tetapi sering tidak dirasakan oleh pasien kecuali ketika ukuran tumornya sudah besar.<sup>6,9</sup>

*Tumor marker* atau penanda tumor adalah molekul/zat yang diproduksi sebagai respons terhadap proliferasi neoplastik yang memasuki sirkulasi dalam jumlah yang dapat dideteksi. Mereka menunjukkan kemungkinan adanya kanker atau informasi tentang perilakunya. Dalam konteks penapisan, nilai penanda sangat bergantung pada sensitivitas (proporsi kanker yang terdeteksi oleh tes positif) dan spesifisitas (proporsi tidak menderita kanker yang diidentifikasi oleh tes negatif). Penanda tumor yang ideal akan memiliki sensitivitas, spesifisitas, dan nilai prediksi positif (PPV) 100% meskipun dalam praktiknya tidak pernah tercapai. Pada sebagian besar penyakit, penanda tumor tidak bersifat diagnostik tetapi berkontribusi pada diagnosis banding. Mereka juga memiliki peran penting dalam skrining, menentukan keberhasilan terapi, mendeteksi kekambuhan, dan memprediksi prognosis. CA-125 berguna untuk memantau pasien kanker ovarium epitel selama kemoterapi, meningkat pada 50% pasien dengan kanker ovarium stadium I dan pada 80% hingga 90% pasien dengan kanker ovarium stadium lanjut.<sup>5,9</sup>

Sampai saat ini pendekatan terbaik pada pemeriksaan ultrasonografi didasarkan pada kesan subyektif dari pemeriksa, yaitu pengenalan pola. Pendekatan ini didasarkan pada kenyataan bahwa banyak massa adneksa memiliki gambaran ultrasonografi khas yang terkait dengan patologi makroskopis, seperti endometrioma, kista serosum/*simple*, kista dermoid, kista musinosum, *hydrosalpinx*, atau kista paraovarian. Penilaian terbaru ultrasonografi untuk mendeteksi kanker ovarium yaitu dengan penilaian menggunakan “*early descriptor*” kemudian “*simple IOTA rules*”. Apabila masih sulit untuk menilai, maka penilaian terakhir adalah evaluasi yang dilakukan oleh ahli, dalam hal ini konsultan ginekologi onkologi.<sup>10,11</sup>



**Gambar 1** Tiga langkah strategi iota untuk evaluasi ultrasonografi massa adneksa

Kelompok IOTA mengusulkan pendekatan berurutan berdasarkan deskriptor yang mudah diikuti oleh penggunaan *simple rules*. *Easy descriptor* diperoleh berdasarkan informasi ultrasonografi dan pengukuran Ca 125: empat menggambarkan temuan khas tumor jinak dan dua kemungkinan keganasan yang dapat digambarkan. Beberapa studi telah memvalidasi tiga langkah pendekatan ini di tangan ahli dan non ahli dengan hasil yang baik dalam hal sensitivitas (92% -94%) dan spesifisitas (87% -95%).<sup>11</sup>

**Tabel 1 Penapisan Awal Massa Adneksa dengan “easy descriptor”**

Deskriptor Jinak	Kemungkinan Diagnosis	Hasil(Jinak atau Ganas) %
Tumor <i>unilocular</i> dengan ekogenisitas <i>groundglass</i> pada premenopasue	Endometrioma	99.5
Tumor <i>unilocular</i> dengan ekogenisitas campuran dan <i>acoustic shadow</i> pada premenopasue	Teratoma	100
Tumor <i>unilocular</i> berbatas tegas dan diameter maksimum lesi < 10 cm	Kista simple/serosum	98.8
Tumor <i>unilocular</i> berbatas tegas	Tumor jinak lainnya	98.6
<b>Deskriptor Ganas</b>		
Tumor dengan asites dan setidaknya doppler moderat pada wanita pasca menopause	Kanker	95.6
Usia > 50 tahun dan Ca-125 > 100 U/mL	Kanker	93.2

Sumber: Timmerman D et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:681-690.

**Tabel 2 Deskripsi Simple IOTA Rules**

Tumor Jinak	Deskripsi
B1	Unilokular
B2	Komponen padat dengan diameter terbesar < 7mm
B3	<i>Acoustic shadow</i>
B4	Tumor multilocular dengan diameter < 100 mm
B5	Tidak ada aliran darah (skor doppler 1)
<b>Tumor Ganas</b>	
M1	Tumor padat iregular
M2	Asites
M3	Minimal 4 struktur papil
M4	Tumor padat multilokular iregular dengan diameter > 100 mm
M5	Aliran darah kuat (skor doppler 4)

Sumber : Timmerman D et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:681-690.

## Ovarian Cancer Awareness

Kanker ovarium disebut “*silent killer*” karena gejala awal tidak dikenali. Belajarlah untuk mendengarkan tubuh sehingga kanker ovarium menjadi “*whispering disease*”. Hal ini akan merubah paradigma “*ovarian cancer awareness*”.<sup>1</sup>

Telah terbukti bahwa pasien dengan kanker ovarium mungkin memiliki gejala setidaknya selama beberapa bulan sebelum diagnosis. Gejala tersebut akan muncul lebih sering, parah, dan terus-menerus daripada wanita tanpa penyakit. Kesadaran terhadap gejala dan risiko kanker ovarium di kalangan wanita pada populasi umum masih rendah. Selain itu, gejala kanker ovarium sering tumpang tindih dengan gejala penyakit gastrointestinal yang lebih umum terjadi.<sup>1,2</sup>

Kanker ovarium memiliki prospek bertahan hidup terendah dari semua kanker yang mempengaruhi wanita dengan tingkat kelangsungan hidup lima tahun berkisar antara 30 persen dan 50 persen. Sebagai perbandingan, lebih dari 80 persen wanita dengan kanker payudara akan bertahan selama lima tahun atau lebih.<sup>4</sup> Dalam survei retrospektif yang dilakukan pada awal dekade ini dilaporkan 77% pasien kanker ovarium mengalami gangguan pada abdomen (kembung, nyeri, dan peningkatan ukuran); 70% gejala gastrointestinal (gangguan pencernaan, konstipasi, dan mual); 58% gejala yang melibatkan nyeri (nyeri perut, nyeri dengan hubungan intim, dan nyeri punggung); 50% gejala konstitusional (kelelahan, anoreksia, dan penurunan berat badan); 34% gangguan berkemih (frekuensi atau inkontinensia); dan 26% gejala yang berkaitan dengan panggul (perdarahan, massa teraba).<sup>2</sup>

Meskipun, hasil pengobatan dengan terapi kombinasi kemoterapi dan pembedahan telah menunjukkan peningkatan yang nyata pada stadium lanjut, tetapi kematian masih dapat muncul akibat metastasis, resistensi obat selama atau setelah perawatan.<sup>(3)</sup> Penggunaan kemoterapi kanker terbatas karena toksisitas seluler non-spesifik atau terkait dosis dan resistensi multiobat. Pilihan pengobatan yang terbatas, kurangnya strategi penapisan yang efektif, kekambuhan yang tinggi, dan kelangsungan hidup yang buruk secara keseluruhan menekankan perlunya peningkatan strategi terapi untuk menangani kanker ovarium.<sup>2,7</sup>

Laporan Kanker FIGO tahun 2018 menunjukkan bagaimana kemajuan baru dalam mikrobiologi telah mengarah pada pengembangan agen dengan target spesifik yang mampu mengarah langsung pada “*signaling pathway*” sel kanker, stroma dan pembuluh darah dalam jaringan tumor. Terapi yang ditargetkan telah membuka kemungkinan bahwa suatu hari akan ada obat untuk kanker ginekologi, namun tindakan mendesak diperlukan sekarang untuk mengurangi keterlambatan dalam diagnosis dan memberi peluang terbaik untuk mengobati kanker ovarium. Infiltrasi sel imun membawa nilai prediktif dan prognostik dalam kanker ovarium. Investigasi ini telah mengungkap *tumor microenvironment* sangat immunosupresif dalam kanker ovarium yang menghasilkan disregulasi sel-sel efektor imun sehingga mengarah pada menghindari imunitas dan pertumbuhan tumor.<sup>3,4</sup>

Temuan ini menunjukkan bahwa berbagai faktor mempengaruhi terjadinya kanker ovarium, yaitu faktor genetik, lingkungan dan gaya hidup. Sudah saatnya untuk meningkatkan “*ovarian cancer awareness*” dengan cara mengenali faktor risiko kanker ovarium, mengetahui gejalanya, dengarkan tubuh ketika muncul keluhan, dan konsultasikan segera dengan dokter.<sup>1,4,6</sup>

## Daftar Pustaka

1. Jasen P. From the “Silent Killer” to the “Whispering Disease”: Ovarian Cancer and the Uses of Metaphor. *Medical History*. 2009;53:489-512.
2. Gajjar K, Ogden G, Mujahid MI, Razvi K. Symptoms and Risk Factors of Ovarian Cancer: A Survey in Primary Care. *ISRN Obstet and Gynecol*. 2012:1-6.
3. Nersesian S, Glazebrook H, Toulany J, Grantham S, Boudreau J. Naturally Killing the Silent Killer: NK Cell-Based Immunotherapy for Ovarian Cancer. *Front Immunol*. 2019;10:1-16.
4. FIGO. Global ovarian cancer rate rising 2019.
5. Berek JS, English DP, Longacre TA, Friedlander M. Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Cancer. In: Berek JS, editor. *Berek and Novak’s Gynecology*. 16 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2020. p. 2541-693.
6. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *International Journal of Women’s Health*. 2019;11:287-99.
7. Debashis D, Nath L. Ovarian Cancer - The Silent Killer. *J Tumor Res*. 2018;3(3):1-6.
8. Dochez V, Caillon Hln, Vaucel E, Dimet Jrm, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *Journal of Ovarian Research*. 2019;12(28):1-9.
9. Maharaj AG, Jacobs I, Menon U. Ovarian cancer-tumor marker and screening. In: Berek JS, Hacker NF, editors. *Gynecology Oncology*. 6 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015. p. 443-663.
10. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;16:500-5.
11. Alcazar JL. *Ultrasound for differential diagnosis of adnexal masses*. Boca Raton: Taylor and Francis Group; 2018.