

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Tingginya angka keganasan masih menjadi masalah yang sering ditemui di dunia nasional maupun internasional. Di antara berbagai jenis keganasan, pada wanita kanker payudara masih menempati peringkat tertinggi sebagai kanker yang ditemukan, menyumbang 2,1 juta kasus baru atau hampir 11,6% dari seluruh kasus keganasan di seluruh dunia. Kanker payudara berada di posisi tertinggi ke-5 sebagai penyebab kematian karena kanker, dengan 627.000 kematian atau 6,6% kasus. Selain kanker payudara, kanker ginekologi yang paling sering ditemui adalah kanker serviks, dengan insidensnya 6,6% dan angka kematian mencapai 7,5% dari seluruh kematian akibat kanker.

Selain kedua kanker ini, kanker ginekologis seperti kanker ovarium dan kanker endometrium juga menempati peringkat yang tinggi dalam menyebabkan baik morbiditas maupun mortalitas pada wanita. Kanker ovarium misalnya, merupakan peringkat ke-7 dari seluruh keganasan dan peringkat ke 8 untuk penyebab kematian pada wanita karena kanker. GLOBOCAN pada tahun 2018 melaporkan bahwa kanker ovarium mencapai 239.000 kasus dan menyebabkan 152.000 kematian di seluruh dunia (GLOBOCAN 2018, WHO). Kanker endometrium di sisi lain memang menempati peringkat ke 15 dari seluruh kanker, namun menurut American Cancer Society merupakan kanker ginekologis yang paling sering dijumpai di tahun 2018 (ACS, 2019). Namun pada GLOBOCAN 2020, dilaporkan bahwa kanker ovarium berada di peringkat ke-18, dengan pada

jumlah kematian berada di peringkat ke-14 dari seluruh kanker (313.959 kasus dengan 207.252 kematian; 66%) dan peringkat ke-8 dari kanker pada wanita. Dapat dilihat bahwa jumlah kasusnya meningkat dibandingkan dengan GLOBOCAN 2018, hal ini menunjukkan trend peningkatan jumlah kasus keganasan, selain itu dampak dari pandemi COVID-19 yang terjadi juga diduga mempengaruhi pendataan serta angka deteksi dan kematian dari pasien – pasien dengan keganasan ini. Di Indonesia, kanker ovarium berada pada peringkat ke-3 dari seluruh kanker pada wanita, dengan 14.896 kasus baru di tahun 2020 dengan angka kematian kanker ovarium di Indonesia berada pada peringkat ke-7 dengan 9.581 kematian.

Tingginya angka kanker ini juga didukung dengan data bahwa angka penemuan kasusnya semakin muda. Semakin banyak kanker endometrium dan ovarium yang didapati pada pasien usia 30-50 tahun, padahal usia demografi kanker ini umumnya adalah 60-70 tahun (Disaia, 2018; Ballinger, 2012). Semakin mudanya angka penemuan kasus kanker ginekologis ini mencurigakan bahwa kanker ginekologis yang ditemui bisa saja berkaitan dengan suatu sindroma genetik atau memiliki aspek herediter (Frank *et al*, 2017). Mutasi BRCA 1 dan 2 merupakan salah satu mutasi genetik yang paling banyak dikaitkan dengan kanker payudara dan ginekologis herediter, khususnya kanker ovarium (*Hereditary breast and ovarian cancer* atau HBOC). Tergantung jenis mutasinya, mutasi BRCA ada yang dapat diturunkan dan ada yang sifatnya didapat.

Mutasi BRCA 1 dan 2 ada 2 macam, yaitu mutasi *germline* atau germinal dan mutasi somatik. Mutasi *germline* merupakan mutasi yang terjadi pada sel – sel germinal di mana hal ini membuat setiap mutasi yang terjadi dapat diturunkan kepada keturunan sang pembawa mutasi tersebut. Pada mutasi *germline* BRCA 1

dan 2, pasien berpotensi menurunkan mutasi BRCA ke keturunannya dengan 50% kemungkinan, pasien yang memiliki mutasi BRCA *germline* ini akan mengalami peningkatan risiko terjadinya kanker payudara dan ovarium hereditas. Mutasi *germline* BRCA 1 dan 2 ini umumnya ditemukan pada 10% dari seluruh kasus kanker ovarium. Berbeda dengan mutasi *germline*, mutasi somatik merupakan mutasi yang dapat terjadi pada sel apapun, selain sel germinal dan sel gamet, dengan kata lain, mutasi somatik merupakan mutasi yang sifatnya didapat atau *acquired*, sementara mutasi *germline* merupakan mutasi yang sifatnya *inherited*. Mutasi somatik umumnya terjadi akibat berbagai proses yang kompleks, yang melibatkan paparan radikal bebas dan berbagai *insult* lain, yang akhirnya menyebabkan kerusakan dari gen spesifik, misalnya seperti TP53 dan BRCA 1 dan 2. Karena mutasi *germline* sifatnya diturunkan, maka pemeriksaan mutasi *germline* tidak harus dilakukan pada massa tumor atau kanker ovarium, sampel pemeriksaan dapat diambil dari jaringan tubuh pasien, umumnya dari lapisan mukosa *buccal*. Sebaliknya, karena mutasi somatik hanya didapatkan pada jaringan yang mengalami kerusakan gen, maka gen yang termutasi hanya dapat ditemukan pada sel kanker, sehingga sampel pemeriksaannya harus pada jaringan kankernya.

Mengetahui status pasien apakah ia memiliki mutasi somatik atau mutasi *germline* BRCA dapat bermanfaat bagi pasien kanker ovarium, bila pasien memiliki mutasi BRCA *germline*, maka pemeriksaan dapat menjadi dasar untuk skrining pada anggota keluarganya yang lain dan dengan demikian dapat menjadi dasar untuk dilakukan tindakan preventif, baik perubahan gaya hidup, medikamentosa (seperti pemberian pil KB) maupun tindakan bedah profilaksis. Bila pasien memiliki mutasi somatik, maka pasien dapat diuntungkan dari pemberian

*targeted therapy*, salah satunya yang sedang banyak dikembangkan adalah pemberian PARP inhibitor (Olaparib, Niraparib) di mana bila didapatkan mutasi somatik BRCA, pemberian PARP inhibitor dapat menginisiasi terjadinya *synthetic lethality* yang memaksa sel abnormal menghentikan siklus selnya dan mengalami apoptosis dan dengan demikian memperpanjang angka harapan hidup pasien.

Eksresi dari mutasi somatik BRCA 1 dan 2 paling sering ditemukan pada kanker ovarium epitelial, secara khusus tipe *high grade serous*. Kanker ovarium epitelial menyumbang 90% dari seluruh jenis kanker ovarium (Turashvili *et al*, 2020), di mana 70% dari kanker ovarium epitelial tersebut merupakan tipe *high grade serous*. Mutasi *germline* ditemukan pada 10-25% dari pasien dengan kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous*, sementara mutasi somatik didapatkan pada 3-7% pasien. Pada tipe endometrioid hanya didapatkan <10% mutasi BRCA, angka tersebut lebih rendah lagi pada kanker ovarium tipe lainnya.

Di Indonesia data mengenai angka mutasi somatik BRCA 1 dan 2 pada kanker ovarium masih belum ada, sehingga dibutuhkan penelitian yang dapat memberikan gambaran dasar terkait angka mutasi somatik BRCA 1 dan 2 di Indonesia, sehingga dapat membantu dalam penyusunan langkah terapi lanjutan yang komprehensif pada pasien dengan kanker ovarium khususnya yang didapatkan memiliki mutasi somatik BRCA 1 dan 2.

Secara khusus mutasi somatik dipilih karena hingga saat ini belum ada data terkait mutasi somatik BRCA pada kanker ovarium tipe epitelial di RSUD dr. Soetomo, karena kejadian mutasi somatik ini paling tinggi pada kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous* maka diputuskan penelitian dibatasi pada kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous*.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Berapakah angka kejadian mutasi somatik BRCA 1 dan 2 yang didapatkan pada kasus kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous* yang dilakukan operasi di RSUD dr. Soetomo pada tahun 2019-2021?
2. Bagaimana karakteristik pasien dengan kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous* yang dilakukan operasi di RSUD dr. Soetomo pada tahun 2019-2021?
3. Apakah terdapat perbedaan yang bermakna antara usia pasien kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous* dengan mutasi somatik BRCA 1 dan 2 dengan yang tidak memiliki mutasi somatik BRCA 1 dan 2?
4. Apakah terdapat perbedaan yang bermakna antara paritas pasien kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous* dengan mutasi somatik BRCA 1 dan 2 dengan yang tidak memiliki mutasi somatik BRCA 1 dan 2?
5. Apakah terdapat perbedaan yang bermakna antara status menopause pasien kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous* dengan mutasi somatik BRCA 1 dan 2 dengan yang tidak memiliki mutasi somatik BRCA 1 dan 2?
6. Apakah terdapat perbedaan yang bermakna antara stadium awal saat didiagnosis pasien kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous* dengan mutasi somatik BRCA 1 dan 2 dengan yang tidak memiliki mutasi somatik BRCA 1 dan 2?
7. Apakah terdapat perbedaan yang bermakna antara riwayat keganasan dalam keluarga pasien kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous*

dengan mutasi somatik BRCA 1 dan 2 dengan yang tidak memiliki mutasi somatik BRCA 1 dan 2?

8. Apakah terdapat perbedaan yang bermakna antara luaran pasien kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous* dengan mutasi somatik BRCA 1 dan 2 dengan yang tidak memiliki mutasi somatik BRCA 1 dan 2?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan umum**

Menentukan angka kejadian mutasi somatik BRCA 1 dan 2 pada kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous* yang dilakukan operasi di RSUD dr. Soetomo, Surabaya pada tahun 2019 – 2021 serta hubungannya dengan karakteristik klinis pasien – pasien tersebut.

#### **1.3.2 Tujuan khusus**

1. Menghitung jumlah kejadian mutasi BRCA 1 dan 2 pada kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous* yang dilakukan operasi di RSUD dr. Soetomo pada tahun 2019-2021
2. Menentukan karakteristik pasien dengan kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous* yang dilakukan operasi di RSUD dr. Soetomo pada tahun 2019-2021
3. Menentukan adanya perbedaan yang bermakna dari usia pada kelompok pasien dengan status mutasi BRCA 1 dan 2 yang positif dengan yang negatif pada pasien kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous* yang dilakukan operasi di RSUD dr. Soetomo

4. Menentukan adanya perbedaan yang bermakna dari status paritas pada kelompok pasien dengan status mutasi BRCA 1 dan 2 yang positif dengan yang negatif pada pasien kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous* yang dilakukan operasi di RSUD dr. Soetomo
5. Menentukan adanya perbedaan yang bermakna dari status menopause pada kelompok pasien dengan status mutasi BRCA 1 dan 2 yang positif dengan yang negatif pada pasien kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous* yang dilakukan operasi di RSUD dr. Soetomo
6. Menentukan adanya perbedaan yang bermakna dari stadium awal saat didiagnosis pada kelompok pasien dengan status mutasi BRCA 1 dan 2 yang positif dengan yang negatif pada pasien kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous* yang dilakukan operasi di RSUD dr. Soetomo
7. Menentukan adanya perbedaan yang bermakna dari riwayat keganasan pada keluarga pada kelompok pasien dengan status mutasi BRCA 1 dan 2 yang positif dengan yang negatif pada pasien kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous* yang dilakukan operasi di RSUD dr. Soetomo
8. Menentukan adanya perbedaan yang bermakna dari luaran pasien pada kelompok pasien dengan status mutasi BRCA 1 dan 2 yang positif dengan yang negatif pada pasien kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous* yang dilakukan operasi di RSUD dr. Soetomo

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat teoritis**

1. Mempelajari pathogenesis mutasi BRCA 1 dan 2 pada pasien kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous*.
2. Mempelajari peranan mutasi somatik BRCA 1 dan 2 pada pasien kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous*.
3. Memberikan data dasar untuk jumlah kasus mutasi somatik BRCA 1 dan 2 pada pasien kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous* yang dapat digunakan pada penelitian lanjutan

### **1.4.2 Manfaat praktis**

1. Memberikan informasi terkait status mutasi pasien yang dapat digunakan sebagai acuan untuk menentukan tata laksana lanjutan pada pasien.
2. Menjadi data dasar untuk advokasi dan pengajuan ke pihak terkait perihal pengadaan *targeted therapy* yang bermanfaat bagi pasien dengan mutasi BRCA.
3. Meningkatkan kualitas pelayanan ginekologi onkologi di Rumah Sakit dr. Soetomo