

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Karsinoma ovarium adalah karsinoma yang timbul baik dari lapisan mesothelial ovarium (dari lapisan permukaan epitel atau kista ovarium kortikal yang dibentuk oleh invaginasi epitel permukaan) atau dari epitel tuba falopii. Karsinoma ovarium ada sekitar 90% dari keganasan pada ovarium (Bodnar *et al.*, 2010). Karsinoma ini masuk peringkat 5 besar karsinoma di bidang ginekologi di negara berkembang sebagai penyebab kematian pada wanita . Data *Chinese Cancer Registry Annual Report* tahun 2009 menunjukkan kejadian karsinoma ovarium ada sekitar 7.95/100000 dan masuk peringkat 10 besar karsinoma pada wanita serta rangking 9 penyebab kematian pada wanita diseluruh dunia (Wang *et al.*, 2014). Wanita dengan karsinoma ovarium sekitar 14.000 orang meninggal dunia dan 22.000 pasien baru yang didiagnosis dengan karsinoma ovarium berdasarkan data di Amerika Serikat tahun 2013 (Haygood *et al.*, 2014).

Terdapat 10.238 kasus karsinoma ovarium dan sekitar 7.075 wanita meninggal karena karsinoma ovarium tahun 2012 di Indonesia. RSUD Dr Soetomo Surabaya, pasien baru dengan karsinoma ovarium pada tahun 2014, 2015, dan 2016 secara berurutan adalah 164, 119, 211. Data dari bagian kebidanan dan kandungan RSUD Dr Soetomo Januari 2014 hingga April 2015 didapatkan 221 pasien baru karsinoma ovarium yang menjalani terapi dan 102 pasien (46%) dengan karsinoma ovarium stadium III (Damayanti *et al.*, 2016; Mulawardhana *et al.*, 2017).

*The World Health Organization* (WHO) tahun 2014 mengklasifikasikan karsinoma ovarium menjadi 5, yaitu *serous carcinoma*, *mucinous carcinoma*, *endometrioid carcinoma*, *clear cell carcinoma* dan *transitional cell carcinoma*. Karsinoma ovarium dibagi menjadi 3 kategori, yaitu *benign*, *borderline* dan *malignant*. Karsinoma ovarium tipe serous ada sekitar lebih dari 50%, karsinoma musinus sekitar 10%, karsinoma endometrioid sekitar 9% dan karsinoma sel jernih sekitar 2 % dari seluruh jumlah karsinoma ovarium (Smolle *et al.*, 2014).

Karsinoma ovarium dibedakan dalam 2 tipe, yaitu tipe I dan tipe II. Termasuk tipe I, yaitu *low grade serous carcinoma*, *endometrioid carcinoma*, *clear cell carcinoma*, *mucinous carcinoma* dan tipe II, yaitu *high grade serous carcinoma*, *undifferentiated carcinoma*, *carcinosarcoma*. Karsinoma tipe 1 sering berhubungan dengan endometriosis (Rojas *et al.*, 2016).

Pengobatan karsinoma ovarium, baik dengan pembedahan dan pengobatan sistemik yang berdasarkan platinum, mempunyai angka harapan hidup 5 tahun sekitar 27%. Faktor prognosis karsinoma ovarium berdasarkan sistem *International Federation of Gynaecology and Obstetry* (FIGO) yaitu, umur, kondisi pasien, tipe histopatologi, staging, dan derajat keganasan (Bodnar *et al.*, 2014).

*Cluster Differentiation* (CD)133 adalah glikoprotein dengan lima domain transmembran. Sel punca pertama kali ditemukan pada neuro-epitelial dari tikus, kemudian ditemukan di jaringan manusia. CD133 terekspresi baik pada sel-sel pemicu kanker di organ otak, payudara, kolon, prostat dan sebagai penanda faktor prognosis yang buruk pada berbagai tumor (Skubits *et al.*, 2014). Sel dengan CD133+ mempunyai peran *self-renewal*, proliferasi, diferensiasi pembentukan

tumor, juga sebagai protein pengikat kolesterol, kemampuan ini dapat mengatur komposisi lemak pada membran sel dan berkaitan dengan perubahan metabolisme kanker (Zhou *et al.*, 2013; Jang *et al.*, 2017).

Ferrandina *et al* melaporkan beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan langsung antara ekspresi CD133 terhadap stadium penyakit dan prognosis yang dilaporkan pada *hepatocellular carcinoma* (Ferrandina *et al.*, 2009). Zhang *et al* melaporkan bahwa pasien karsinoma ovarium dengan ekspresi CD133 yang tinggi memiliki prognosis yang buruk dan angka harapan hidup yang lebih pendek dibandingkan dengan yang tidak terekspresikan pada CD133 (Zhang *et al.*, 2012).

*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) disebut juga ErbB1/HER1, yang merupakan famili *growth factor* terdiri dari 4 anggota, yaitu ErbB/HER1, ErbB2/HER2/neu, ErbB3/HER3, dan ErbB4/HER4. EGFR sebagian besar berperan dalam proliferasi sel, diferensiasi sel, pertumbuhan sel, migrasi, dan mencegah apoptosis (Wee *et al.*, 2017). Ekspresi EGFR yang meningkat pada karsinoma ovarium secara klinis menunjukkan agresifitas dan prognosis yang buruk (Wang *et al.*, 2016). EGFR yang aktif berhubungan dengan harapan hidup yang pendek dan metastasis karsinoma ovarium (Hudson *et al.*, 2009).

EGFR merupakan reseptor tirosin kinase yang mempunyai fungsi selular yang penting, yaitu diferensiasi, proliferasi, dan migrasi, dan dapat berfungsi sebagai tanda prognosis pada berbagai tumor. CD133 meningkatkan regulasi pensinyalan EGFR-AKT melalui stabilisasi EGFR. Stabilisasi EGFR bisa berikatan langsung antara dengan CD133. CD133 mengaktifkan jalur PI3K/AKT melalui interaksi dengan

p85 dan fosfotirosin-828. p85 dan p828 berasal dari Src yang aktif, sehingga CD133 dapat berperan dalam proliferasi, tumorigenesis (Jang *et al.*, 2017).

Penelitian ini dilakukan atas dasar belum banyak penelitian yang meneliti menggunakan metode imunohistokimia mengenai perbedaan ekspresi CD133 dan EGFR terhadap derajat keganasan ovarium. Sampai saat ini penelitian tersebut belum dilakukan di RSUD Dr Soetomo Surabaya.

## **1.2 Rumusan Masalah.**

1. Apakah terdapat perbedaan ekspresi CD133 pada karsinoma ovarium derajat rendah dan karsinoma ovarium derajat tinggi ?
2. Apakah terdapat perbedaan ekspresi EGFR pada karsinoma ovarium derajat rendah dan karsinoma ovarium derajat tinggi ?
3. Apakah terdapat korelasi antara ekspresi CD133 dan EGFR pada karsinoma ovarium derajat rendah dengan karsinoma ovarium derajat tinggi ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### 1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis hubungan antara ekspresi CD133 dan EGFR terhadap derajat keganasan pada karsinoma ovarium derajat rendah dan derajat tinggi

### 1.3.2 Tujuan khusus

1. Perbedaan ekspresi CD133 pada karsinoma ovarium derajat rendah dengan karsinoma ovarium derajat tinggi.

2. Perbedaan ekspresi EGFR pada karsinoma ovarium derajat rendah dengan karsinoma ovarium derajat tinggi.
3. Menganalisis adanya korelasi antara ekspresi CD133 dengan EGFR pada karsinoma ovarium derajat rendah dan derajat tinggi.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### 1.4.1 Manfaat teoritis

Penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara ekspresi CD133 dan EGFR sebagai salah satu faktor prognosis terhadap derajat keganasan karsinoma ovarium

##### 1.4.2 Manfaat praktis

Data dari hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai data awal untuk penelitian selanjutnya tentang penanda prognosis pada karsinoma ovarium.