

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Histologi Ovarium

Sistem reproduksi wanita terdiri atas dua ovarium, dua tuba uterina, uterus, vagina, dan genitalia eksterna. Ovarium merupakan suatu badan berbentuk buah kenari dengan ukuran kurang lebih panjang 3 cm, lebar 1,5 cm, dan tebal 1 cm. Ovarium memiliki bagian-bagian yang terdiri dari medulla dan korteks. Bagian medulla ovarium mengandung jalinan vaskular yang luas di dalam jaringan ikat seluler yang longgar. Sementara itu, korteks merupakan tempat folikel ovarium yang mengandung oosit terutama ditemukan. Tidak ada batasan yang jelas antara korteks dan medulla.⁷

Permukaan ovarium ditutupi oleh epitel selapis gepeng atau kuboid, yakni epitel germinal. Di bawah lapis epitel germinal terdapat sebuah lapisan jaringan ikat padat yang tidak berbatas jelas membentuk tunika albuginea.⁷ Jaringan korteks ovarium berada dibawah tunika albuginea. Di sini terdapat sejumlah besar folikel ovarium sedang berkembang pada fase yang berbeda-beda.⁸

Sebuah folikel ovarium terdiri atas sebuah oosit yang dikelilingi oleh satu atau lebih lapisan sel folikel. Folikel dibagi ke dalam tiga fase perkembangan, yaitu folikel primordial, folikel berkembang, dan folikel de Graaf atau matang.⁸

Folikel primordial paling banyak dijumpai saat sebelum kelahiran. Terdiri atas sebuah oosit primer dengan inti dan anak inti besar yang dibungkus oleh selapis sel folikel gepeng.⁸

Sementara folikel berkembang, stroma ovarium yang mengelilingi folikel akan berdeferensiasi menjadi teka interna dan teka eksterna. Teka interna kaya akan vaskular dan teka eksterna terutama terdiri atas jaringan ikat. Tidak ada pembuluh darah dalam lapisan granulosa.⁸



Gambar 2.1 Folikel Primer

1. Folikel
2. Sel folikular (granulose)
3. Oosit
4. Zona Pelusida
5. Folikel Primordial
8. Jaringan Ikat Interstisial
9. Teka

Sewaktu folikel berkembang pula, terbentuk ruang-ruang kecil di antara sel folikel yang berisi cairan folikel. Folikel ini disebut folikel sekunder. Kemudian ruang-ruang ini menyatu dan akhirnya hanya membentuk satu ruang besar yang disebut antrum. Sel-sel dari lapisan granulosa berkumpul pada satu bagian dinding folikel, membentuk bukit kecil sel-sel, yaitu kumulus ooforus, yang mengandung oosit. Kumulus ooforus ini menonjol ke dalam antrum. Oosit tidak akan bertumbuh lagi dan dilapisi oleh sel granulosa tipis yang disebut korona radiata. Folikel ini kini bernama folikel de Graaf atau matang.⁸

Proses ovulasi terdiri atas pecahnya folikel matang dan pelepasan ovum. Ovum bersama zona pelucida, sel-sel yang meliputinya, dan beberapa cairan antrum meninggalkan ovarium dan masuk ke dalam tuba uterina. Setelah ovulasi, sel granulosa dan sel-sel dari teka interna yang menetap dalam ovarium membentuk kelenjar endokrin sementara yang disebut korpus luteum yang mensekresikan progesteron dan estrogen.⁸

2.2 Tumor Ovarium

Di antara kanker genitalia wanita, insidens kanker ovarium berada di urutan ketiga, setelah kanker serviks dan endometrium. Jumlah kanker ovarium mencakup 6% dari seluruh kanker pada wanita dan merupakan kanker tersering ke-6 pada wanita di Amerika Serikat (tidak termasuk kanker kulit).⁴ Tumor ovarium juga merepresentasikan 30% dari seluruh kasus kanker genitalia wanita.¹ Selain itu, karena kebanyakan dari neoplasma ovarium ini tidak dapat dideteksi secara dini, tumor ovarium kebanyakan muncul sebagai kanker yang fatal, sehingga mengakibatkan kematian pada 50% dari seluruh kasus kanker genitalia wanita. Ada berbagai tipe dari tumor ovarium, baik yang jinak maupun ganas. Sekitar 80% dari seluruh kasus bersifat jinak, dan sebagian besarnya ditemukan pada wanita muda yang berusia antara 20-45 tahun. Tumor ganas lebih sering ditemukan pada wanita yang berusia 40-65 tahun.⁴

2.2.1 Patogenesis

Faktor-faktor risiko dari kanker ovarium hingga saat ini masih belum jelas dibandingkan tumor-tumor genitalia lainnya, tetapi nulliparitas, riwayat keluarga, dan mutasi yang diturunkan telah dinyatakan berperan dalam perkembangan tumor.⁹ Terdapat frekuensi yang lebih tinggi dari karsinoma pada wanita yang belum menikah dan juga wanita menikah dengan paritas yang rendah. Disgenesis gonad pada anak juga dihubungkan dengan risiko kanker ovarium yang lebih tinggi. Wanita usia 40-59 tahun yang mengkonsumsi kontrasepsi oral atau telah menjalani ligasi tuba memiliki risiko yang lebih rendah terkena kanker ovarium.^{1,9}

Namun, dari seluruh faktor-faktor risiko, yang paling dianggap berpengaruh adalah faktor genetik. Mutasi pada BRCA1 maupun BRCA2 meningkatkan kerentanan terhadap kanker ovarium.^{1,4} Mutasi BRCA1 ditemukan pada 5% pasien di bawah usia 70 tahun dengan kanker ovarium. Risiko terkena kanker ovarium pada wanita dengan mutasi BRCA1 atau BRCA2 diperkirakan sekitar 20-60% pada usia 70 tahun. Kebanyakan kanker ini adalah jenis kistadenokarsinoma serosa. Sekitar 30% dari adenokarsinoma ovarium mengekspresikan onkogen HER2/neu (ERB-B2), yang menunjukkan prognosis yang buruk. Mutasi pada gen supresor tumor p53 juga ditemukan pada 50% kasus karsinoma ovarium.⁹

2.2.2 Manifestasi Klinis

Wanita dengan kanker ovarium memiliki prognosis yang buruk. Angka harapan hidup 5 tahun rata-rata di Eropa adalah 32%. Hal ini disebabkan minimnya gejala pada stadium awal kanker sehingga pasien tidak waspada akan adanya penyakit ini. Selain itu, hingga saat ini belum ada uji diagnostik yang dapat digunakan untuk deteksi dini tumor ovarium. Sebagai akibatnya, sekitar 70% pasien datang berobat dengan kanker ovarium

stadium lanjut, misalnya tumor yang sudah bermetastasis ke abdomen bagian atas atau bahkan melebihi rongga abdomen.^{1,9}

Tanda pada pemeriksaan fisik yang dapat ditemukan pada kanker ovarium stadium dini bisa hanya sekedar adanya massa di pelvis yang ireguler pada palpasi pelvis. Seiring kelainan ini menyebar ke dalam rongga pelvis, nodul-nodul dapat ditemukan di kuldesak, terutama pada pemeriksaan rektovagina bimanual. Asites juga dapat terjadi pada keganasan unilateral maupun bilateral. Tumor metastasis yang biasanya ditemukan di omentum, pada kanker ovarium stadium lanjut (stadium III) teraba sebagai massa di abdomen tengah, biasanya di atas umbilicus dan di atas massa pelvis yang terpalpasi.⁹

2.2.3 Klasifikasi

Klasifikasi untuk tumor ovarium yang dipakai adalah klasifikasi WHO 2003, yang membagi tumor ovarium berdasarkan asal sel dan jaringannya.¹ Hingga saat ini, tumor ovarium dianggap berasal dari salah satu dari tiga komponen ovarium, yaitu:

- Epitel permukaan yang berasal dari epitel selom atau epitel endometrium ektopik. Epitel selom akan menjadi epitel mullerian selama perkembangan embrio. Dari epitel inilah terbentuk tuba Falopii, pelapis endometrium, atau kelenjar-kelenjar endoservikal.^{1,4}
- Germ cells, yang bermigrasi ke ovarium dari yolk sac dan bersifat totipotensial.^{1,9}
- Stroma ovarium, yang termasuk di dalamnya adalah sex cords, pemeran utama dari apparatus endokrin pada ovarium pasca-kelahiran.^{1,9}

Selain ketiga kelompok di atas, tentunya ada kelompok tumor yang tidak dapat dimasukkan ke dalam kelompok lainnya, dan juga kelompok tumor

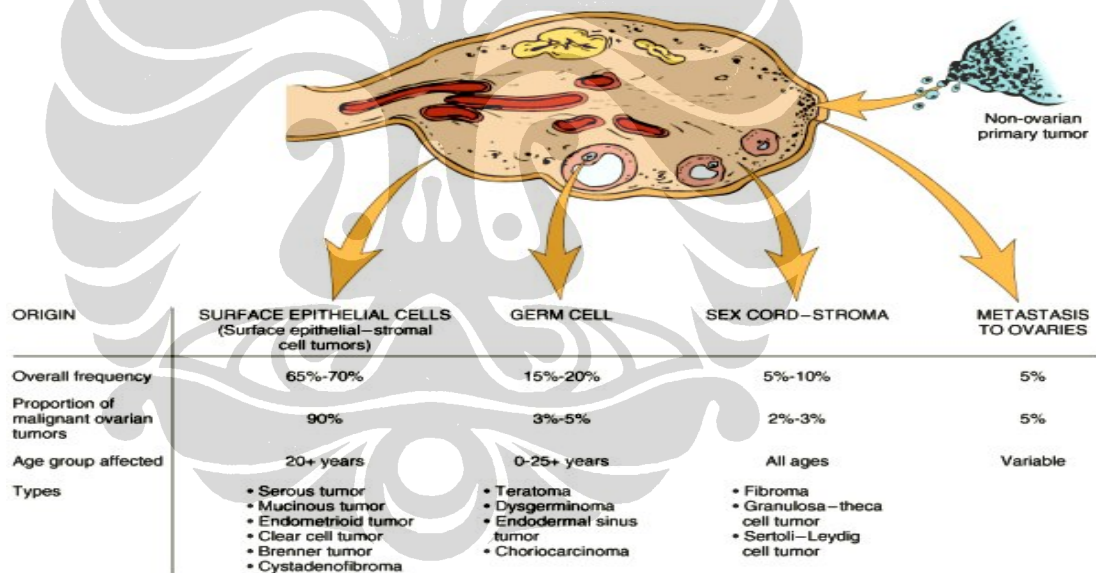
sekunder atau metastatic, mengingat ovarium adalah lokasi metastasis yang sering ditemukan dari berbagai jenis kanker lain.⁹

Tabel 2 .1 Klasifikasi Histopatologi Tumor Ovarium Menurut WHO¹

<i>Surface Epithelial-Stromal Tumors</i>
Serous tumors Benign Borderline tumour Malignant
Mucinous tumors, endocervical-like and intestinal type Benign Borderline Malignant
Endometrioid tumors Benign Borderline Malignant
Clear cell tumors Benign Borderline Malignant
Transitional cell tumors Benign Brenner tumour Borderline Brenner tumour of borderline malignancy Malignant Malignant Brenner tumor Transitional cell carcinoma (non-Brenner type)
Squamous cell tumours Squamous cell carcinoma Epidermoid cyst

Mixed epithelial tumours Benign Borderline Malignant
Undifferentiated and unclassified tumours
<i>Sex Cord-Stromal Tumors</i>
Granulosa-stromal cell tumors Granulosa cell tumors Tumors of the thecoma-fibroma group
Sertoli-stromal cell tumors Sertoli-Leydig cell tumour group (androblastomas) Sertoli cell tumour Stromal-Leydig cell tumour
Sex cord-stromal tumours of mixed or unclassified cell types Sex cord tumour with annular tubules Gynandroblastoma Sex cord-stromal tumour, unclassified
Steroid (lipid) cell tumors Leydig cell tumour group Steroid cell utmour, not otherwise specified
<i>Germ Cell Tumors</i>
Primitive germ cell tumours Dysgerminoma Yolk sac tumour Embryonal carcinoma Polyembryoma Non-gestational choriocarcinoma Mixed germ cell tumour
Biphasic or triphasic teratoma Immature Mature (adult) Solid Cystic (dermoid cyst)
Monodermal teratoma and somatic-type tumours associated with dermoid cysts Thyroid tumour group Carcinoid group Neuroectodermal tumour group Carcinoma group

Melanocytic group Sarcoma group Sebaceous tumour group Pituitary-type tumour group Retinal anlage tumour group
Germ cell sex cord-stromal tumours Gonadoblastoma Mixed germ cell-sex cord-stromal tumour
<i>Tumours of The Rete Ovarii</i>
<i>Miscellaneous tumours</i>
<i>Tumour-like conditions</i>
<i>Lymphoid and haematopoietic tumours</i>
<i>Secondary tumours</i>



Gambar 2.2 Jenis-jenis Tumor Ovarium Menurut Sel Asal Tumor. Sumber: Crum CP. The Female Genital Tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fauston N, editors. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.

2.3 Tumor Epitel Mullerian

Sebagian besar dari tumor primer ovarium yang ditemukan merupakan tumor sel epitel. Kanker ovarium jenis epitelial jumlah kasusnya mencapai 90% dari kanker ovarium di Amerika Utara dan Eropa Barat.¹ Kategori ini dibagi lagi menjadi tiga tipe mayor, yaitu serosa, endometrioid, dan musinosa. Tumor-tumor ini bervariasi dalam hal ukuran dan komposisinya. Tumor ini dapat berukuran kecil hingga sangat besar, memenuhi pelvis bahkan hingga rongga abdomen. Komponen tumor ini dapat berasal dari kelompok kista (kistadenoma), kelompok kista dan fibrosa (kistadenofibroma), dan yang tersering kelompok fibrosa (adenofibroma).^{1,9}

Teori yang diakui sebagian besar ahli mengenai berkembangnya tumor epitelial ini adalah melalui transformasi mesotelium selom. Pandangan ini didasarkan oleh jalur embriologik, dimana duktus mullerian telah terbentuk dan berevolusi menjadi epitel serosa (tuba), endometrioid (endometrium), dan musinosa (serviks). Kebanyakan tumor terjadi di ovarium, karena epitel selom terinkorporasi ke dalam korteks ovarium untuk membentuk kista inklusi mesotel. Inkorporasi ini terjadi akibat formasi dari adhesi permukaan, atrofi dengan invaginasi epitel, dan perbaikan di daerah ovulasi.⁹

2.4. Tumor Sel Benih

Tumor sel benih merupakan 30% dari semua tumor ovarium.^{1,4} Sembilan puluh lima persen dari tumor sel benih adalah teratoma kistik jinak, namun sisanya yang paling sering ditemukan pada anak-anak dan dewasa muda memiliki insidens yang lebih tinggi dari sifat keganasan serta memiliki permasalahan dalam diagnosis histopatologi dan dalam terapi.^{1,4,9} Sebagian besar dari neoplasma ini berasal dari berbagai tahapan dari perkembangan sel benih yang mengolonisasi ovarium.¹

2.4.1. Tumor Sel Benih Primitif

Tumor sel benih primitif adalah tumor yang mengandung komponen ganas sel benih selain teratoma. Tumor jenis ini terbagi lagi menjadi disgerminoma, tumor *yolk sac*, karsinoma embrional, poliembrioma, koriokarsinoma non-gestasional, dan tumor sel benih campuran.¹

Disgerminoma merupakan 2% dari semua kanker ovarium. Tumor ini sebagian besar terjadi pada dekade kedua dan ketiga (75%), tetapi juga bisa terjadi pada masa anak-anak. Disgerminoma tersusun dari sel-sel vesikular besar yang memiliki sitoplasma jernih, batas sel yang jelas dan nuklei yang terletak di tengah.⁹

Jenis lain dari tumor sel benih primitif, yaitu tumor *yolk-sac*, jarang ditemukan tetapi merupakan tumor ganas kedua tersering yang berasal dari sel benih. Tumor ini diduga berasal dari diferensiasi sel-sel benih ganas menuju struktur *yolk-sac* ekstraembrionik. Tumor ini kaya akan α -fetoprotein dan α 1-antitripsin. Gambaran histologik khasnya adalah struktur menyerupai glomerulus yang tersusun dari pembuluh darah utama yang dibungkus oleh sel-sel benih di dalam ruang yang dilapisi oleh sel benih (badan Schiller-Duval).⁹

Sebagian besar pasien tumor *yolk-sac* juga adalah anak-anak atau wanita muda yang datang dengan keluhan nyeri abdomen dan massa pelvis yang membesar secara cepat. Tumor ini biasanya hanya melibatkan satu ovarium tetapi progresinya sangat cepat dan agresif.⁹

2.4.2. Teratoma Bifasik atau Trifasik

Tumor yang tersusun dari derivat dua atau tiga lapis sel benih (ektoderm, mesoderm, endoderm) diistilahkan sebagai teratoma bifasik atau trifasik.¹

Teratoma Imatur Ganas

Teratoma imatur merupakan 3% dari keseluruhan teratoma, 1% dari keseluruhan kanker ovarium dan 20% dari tumor ganas sel benih ovarium.¹ Tumor ini paling sering ditemukan pada remaja pra-pubertas dan wanita muda, rata-rata usia 18 tahun.⁷ Komponen penyusun tumor ini menyerupai komponen yang terdapat pada fetus/embrio (umumnya neuroektodermal imatur), bukan seperti komponen jaringan dewasa.^{1,9}

Teratoma imatur tumbuh dengan cepat dan sering berpenetrasi ke dalam kapsul dengan penyebaran lokal maupun metastasis. Tumor stadium I memiliki prognosis baik. Tumor dengan stadium lebih tinggi umumnya diberikan kemoterapi profilaksis. Sebagian besar rekurensi terjadi di dalam dua tahun pertama.⁹

Teratoma matur

Teratoma kistik merupakan 27-44% dari semua tumor ovarium dan hampir 58% dari semua tumor jinak.¹ Neoplasma ini berasal dari diferensiasi ektodermal dari sel-sel totipotensial.⁹ Tumor ini tersusun dari jaringan matur tipe dewasa. Kista yang dilapisi oleh jaringan matur yang menyerupai epidermis dengan derivatnya diistilahkan sebagai kista dermoid.¹ Teratoma kistik umumnya ditemukan pada wanita muda saat usia reproduktif.⁷ Akan tetapi, meskipun terutama didapatkan pada usia reproduktif, distribusi usianya sangat luas, yakni dari usia 2-80 tahun. Teratoma solid matur umumnya terjadi pada dua dekade pertama kehidupan.^{1,9}

Teratoma jinak bersifat bilateral dalam 10-15% kasus. Secara khas, teratoma jinak berbentuk kista unilokular yang mengandung materi rambut dan sebacea.^{1,9}

2.4.3. Teratoma monodermal / Teratoma Terspesialisasi

Teratoma jenis ini merupakan sekelompok tumor yang jarang terjadi. Teratoma terspesialisasi yang paling sering muncul adalah struma ovarii dan karsinoid. Tumor-tumor ini selalu unilateral, walaupun teratoma kontralateral dapat terjadi. Struma ovarii tersusun dari jaringan tiroid matur. Neoplasma tiroidal ini bisa menyebabkan hipertiroidisme. Karsinoid ovarium yang berasal dari epitel usus dalam suatu teratoma bisa berfungsi dan menghasilkan 5-hidroksitriptamin dan sindroma karsinoid.⁹

2.5. Tumor Stromal

Neoplasma kategori ini, yang jumlah kasusnya mencakup 8% dari semua tumor ovarium primer, meliputi semua neoplasma yang mengandung sel-sel granulosa, sel-sel teka, dan derivat luteinisasi lainnya, seperti sel-sel Sertoli, sel-sel Leydig dan fibroblas yang berasal dari stromal.⁴ Neoplasma ovarium ini berasal dari stroma ovarium, yang berasal dari *sex cord* dari gonad embrionik. Mesenkim gonad yang belum berdiferensiasi akan menghasilkan struktur dari tipe sel spesifik pada laki-laki (Sertoli dan Leydig) dan perempuan (granulosa dan teka). Oleh karena itu, tumor yang menyerupai tipe-tipe sel ini bisa dijumpai di dalam ovarium. Lebih jauh lagi, karena beberapa dari sel-sel ini normalnya mensekresi estrogen (sel-sel teka) atau androgen (sel-sel Leydig), maka tumor-tumor ini bisa menyebabkan feminisasi (tumor sel teka-granulosa) atau maskulinisasi (tumor sel Leydig).⁹

2.6. Tumor Ovarium Sekunder

Tumor metastasis yang paling sering terjadi pada ovarium biasanya merupakan derivat dari tumor-tumor yang berasal dari Mullerian, yakni uterus, tuba Falopii, ovarium kontralateral ataupun peritoneum pelvis. Tumor primer ekstra-mullerian yang paling sering adalah dari payudara dan traktus gastrointestinalis, termasuk kolon, lambung, saluran empedu dan pancreas. Pseudomiksoma peritonei juga

termasuk dalam kelompok ini. Contoh klasik dari neoplasia gastrointestinal yang mengalami metastasis ke ovarium diistilahkan tumor Krukenberg. Tumor ini ditandai oleh metastasis bilateral yang tersusun dari sel-sel kanker penghasil musin, paling sering berasal dari lambung.⁹

2.7 Kerangka Konsep

