

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi dan Patogenesis Kanker Serviks

Secara anatomis, serviks merupakan jaringan yang terletak di antara rahim dan vagina. Terdapat 2 bagian utama dari serviks, yaitu ektoerviks yang dipenuhi dengan *squamous cell* dan endoserviks yang dipenuhi dengan *columnar cell*. Terdapat zona transformasi perubahan pada ektoerviks dan endoserviks yang didominasi oleh sel transisi yang dinamakan dengan *squamocolumnar junction*. Kanker serviks sering kali terjadi di antara jaringan ektoerviks dan endoserviks karena terdapatnya sel transisional antara *squamous* dan *columnar cell*. Adenocarcinoma dan squamous cell carcinoma merupakan gambaran yang lazim ditemukan pada kanker serviks, namun squamous cell carcinoma ditemukan pada 80% kasus kanker serviks (American Cancer Society, 2013). HPV (*Human Papilloma Virus*) merupakan penyebab absolut dari kanker serviks pada manusia. HPV yang menginvasi jaringan serviks, akan mengubah sifat sel menjadi immortal dan meningkatkan proliferasi sel menjadi tidak terkontrol. Proliferasi yang meningkat menimbulkan defek fungsional dari jaringan sehingga menimbulkan gejala klinis berupa displasia. Displasia yang berlangsung terus menerus akan menginduksi berbagai *pathway* yang akan memicu terjadinya keganasan atau kanker (Hahn et al, 2012).

Sel serviks yang telah terinfeksi HPV akan mengekspresikan berbagai macam protein di antaranya adalah protein E6 dan E7 yang menyebabkan gangguan pada protein p53, p21, dan retinoblastoma (Rb). Inhibisi protein p53 menyebabkan siklus sel tertahan dan tidak terjadi apoptosis yang seharusnya terjadi bila ada kerusakan DNA. Sedangkan inhibisi pada Rb menyebabkan gangguan pada faktor E2F yang menyebabkan proliferasi sel tidak terkendali. Kedua langkah tersebut sangat berperan penting dalam transformasi dari sel epitel serviks (Miller & Elkas, 2012). Protein E6 dan E7 yang dimiliki HPV diperlukan untuk menimbulkan sifat *immortal* pada kanker serviks. E6 akan mengaktivasi hTERT promoter sehingga terjadi peningkatan aktivitas telomerase seluler. E7 berperan dalam *maintenance* dan aktivasi telomerase pada sel kanker yang *immortal*. Namun, aktivitas E7 saja tidak cukup untuk meningkatkan aktivitas telomerase ataupun hTERT mRNA endogen. Mutasi E2F pada hTERT promoter merepresentasikan kemampuan E7 untuk menginduksi hTERT promoter di samping meningkatkan kemampuan E6 untuk menginduksi promoter. Sifat kanker yang sangat invasif dan agresif memungkinkan terjadinya metastase atau perpindahan sel kanker ke jaringan-jaringan normal, akibatnya terjadi kerusakan secara sistemik pada tubuh penderitanya dan sering kali berujung pada kematian.

1.2 Klasifikasi Kanker Serviks

Klasifikasi kanker dapat dibagi menjadi tiga, yaitu (1) klasifikasi berdasarkan histopatologi, (2) klasifikasi berdasarkan terminologi dari sitologi serviks, dan (3)

klasifikasi berdasarkan stadium stadium klinis menurut FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) (Sinta et al, 2010) :

1). Klasifikasi berdasarkan histopatologi :

1. CIN 1 (Cervical Intraepithelial Neoplasia), perubahan sel-sel abnormal lebih kurang setengahnya.
2. CIN 2, perubahan sel-sel abnormal lebih kurang tiga perempatnya.
3. CIN 3, perubahan sel-sel abnormal hampir seluruh sel.

2). Klasifikasi berdasarkan terminologi dari sitologi serviks :

1. ASCUS (Atypical Squamous Cell Changes of Undetermined Significance)
2. LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion)
3. HSIL (High Grade Squamous Intraepithelial Lesion)

3). Klasifikasi berdasarkan stadium klinis :

1. Stadium 0, karsinoma in situ atau infeksi awal HPV.
2. Stadium I, proses infeksi mendalam pada serviks, (1) stadium IA, kedalaman invasi lebih dari 5 mm dan perluasan tidak lebih dari 7 mm, (2) stadium IB, secara klinis luka berukuran lebih kurang 4 cm.
3. Stadium II, tumor menyebar keluar serviks, tetapi tidak sampai dinding panggul atau sepertiga bawah vagina, (1) stadium IIA, tidak ada invasi pada jaringan kearah samping serviks, (2) stadium IIB, invasi pada jaringan kearah samping serviks
4. Stadium III, tumor menyebar kedinding panggul dan atau sepertiga bawah vagina yang menyebabkan hidronefrosis, (1) stadium IIIA, sudah menyebar sepertiga dibawah vagina, tetapi tidak sampai kedinding panggul, (2)

stadium IIIB, sudah menyebar kedinding panggul sehingga menyebabkan hidronefrosis.

5. Stadium IV, tumor sudah menyebar lebih luas, (1) stadium IVA, tumor menginvasi mukosa rektum dan keluar panggul, (2) stadium IVB, metastase sudah jauh.

1.3 Gejala dan Tanda Kanker Serviks

Pada fasa prakanker, sering tidak ada gejala atau tanda-tanda yang khas. Ketika penyakit sudah mencapai stadium lanjut, ditemukan gejala-gejala seperti :

1. Keputihan atau keluar cairan encer dari vagina.
2. Perdarahan setelah berhubungan seksual yang kemudian berlanjut menjadi perdarahan yang abnormal.
3. Timbulnya perdarahan setelah masa menopause.
4. Pada fase invasif dapat keluar cairan berwarna kekuning-kuningan, berbau dan dapat bercampur dengan darah.
5. Timbul gejala-gejala anemia bila terjadi perdarahan kronis.
6. Timbul sakit panggul (pelvis) atau di bagian perut bawah bila ada radang panggul. Bila sakit terjadi di daerah pinggang kebawah, hidronefrosis.
7. Pada stadium lanjut, badan menjadi kurus kering karena kurang gizi, edema kaki.

8. Timbul iritasi kandung kencing dan poros usus besar bagian bawah (rectum)
9. Terbentuknya fistel vesikovaginal atau rektovaginal, atau timbul gejala-gejala akibat metastasis jauh.

1.4 Diagnosis Kanker Serviks

Diagnosis dari kanker serviks dapat ditegakkan berdasarkan gejala dan hasil pemeriksaan penunjang, diantaranya adalah :

1. Pap Smear

Pemeriksaan ini dilakukan sebagai skrining untuk mendeteksi sel kanker lebih awal pada pasien yang tidak memberikan keluhan. Pap Smear dilakukan dengan mengambil representasi sel-sel yang lepas dari sistem reproduksi wanita terutama sel-sel di zona transformasi. Berdasarkan rekomendasi WHO, pemeriksaan ini dilakukan pada wanita usia 18 tahun atau ketika telah melakukan aktivitas seksual. Pap smear mampu mendeteksi sampai 90% kasus kanker leher rahim secara akurat dan dengan biaya yang tidak mahal.

2. Metode IVA

IVA (Inspeksi Visual dengan Asam Asetat) dapat digunakan juga sebagai deteksi dini abnormalitas sel serviks selain Pap Smear. Larutan asam asetat (asam cuka 3-5%) yang diberikan pada leher rahim akan menandai lesi pra-kanker dengan perubahan warna agak keputihan (*acetowhite change*). Kelebihan

metode IVA dibanding dengan test Pap smear adalah sederhana, hasilnya cukup sensitive dan terjangkau.

3. Schillen Test

Tes ini dilakukan dengan memberi cairan yodium pada serviks. Epitel skuamosa serviks yang normal akan mengandung glikogen, sehingga dapat berubah warna menjadi warna cokelat, sedangkan serviks epitel kolumnar yang telah mengalami erosi dan abnormal, kandungan akan glikogennya sedikit atau tidak ada, maka tidak akan terjadi perubahan warna.

4. Kolposkopi

Pemeriksaan kolposkopi dilakukan bila sudah ditemukan hasil pap smear yang abnormal. Pada pemeriksaan ini dilakukan pembesaran, melihat kelainan epitel serviks, pembuluh darah setelah pemberian asam asetat. Pemeriksaan ini dilakukan pemeriksaan menyeluruh meliputi vulva dan vagina. Pemeriksaan ini dapat mencapai akurasi hingga 98%.

5. Biopsi

Indikasi dilakukannya biopsi adalah bila pada pemeriksaan panggul tampak luka pada serviks, atau dari hasil pemeriksaan pap smear didapatkan suatu abnormalitas atau kanker. Teknik yang biasa dilakukan adalah *punch biopsy* yang tidak memerlukan anestesi dan teknik *cone biopsy* yang menggunakan anestesi. Pada biopsi jaringan dari daerah bawah kanal servikal

akan diambil hasilnya dapat membedakan apakah kanker invasif atau tumor jinak.

2.5 Terapi Kanker Serviks

Berdasarkan Cohen, et al., 2009 terapi yang sering digunakan dalam penatalaksanaan kanker leher rahim antara lain:

a. Kemoterapi

Merupakan terapi sistemik dengan menggunakan bahan kimia untuk menghentikan pertumbuhan sel kanker. Meskipun secara umum sangat efektif, akan tetapi dapat memberikan efek samping yaitu menurunnya jumlah leukosit, eritrosit dan trombosit mual, muntah, kelelahan, dan kebotakan.

b. Radioterapi

Pada terapi radiasi, pasien mendapatkan sejumlah radiasi energi tinggi untuk merusak pembelahan sel kanker. Selain menghentikan pertumbuhan sel, radiasi juga meminimalkan kerusakan pada sel yang sehat.

c. Pembedahan

Pembedahan sering kali digunakan sebagai pendekatan pertama dalam terapi kanker leher rahim pada beberapa kasus. Terapi kombinasi dengan radio-

terapi dan kemoterapi juga dapat dilakukan untuk meningkatkan tingkat keberhasilan dari terapi bagi pasien kanker serviks.

d. *Antibody therapy*

Pada terapi *Antibody therapy*, pasien dengan kanker serviks diberikan antibody monoklonal untuk mengganggu proliferasi dari sel kanker serviks. Namun karena kurangnya spesifisitas terapi ini masih menimbulkan banyak efek samping pada sel normal.

2.6 Protein E6

Protein E6 merupakan salah satu protein kunci yang meregulasi aktifitas keganasan pada kanker serviks. Perubahan sifat dari sel normal menjadi jaringan kanker terjadi karena protein E6 terus menerus diregulasi di dalam sel kanker. E6 diketahui memegang peranan penting dalam ekspresi dari protein p53 dan telomerase. *High-risk* HPV yang menginvasi jaringan sel serviks normal akan mengubah sel tersebut menjadi sel kanker yang menghasilkan protein E6 dengan cara meningkatkan aktifitas protein telomerase dan menurunkan P53. Protein p53 berfungsi sebagai regulator pembelahan sel, apabila sumber daya sel untuk membelah tercukupi maka p53 akan menginduksi protein Cdk untuk memulai proses mitosis. Protein p53 akan memastikan bahwa sel yang baru membelah viable dan fungsional (Gewin et al, 2001). Telomerase terdiri dua komponen, yaitu RNA hTR dan rantai katalitik hTERT. Telomerase memiliki peran dalam melindungi ujung DNA setiap siklus pembelahan sel terjadi, namun aktifitas telomerase pada manusia normalnya tidak ada sehingga sel-sel yang membelah pada akhirnya akan mengalami kematian yang terkontrol sesuai

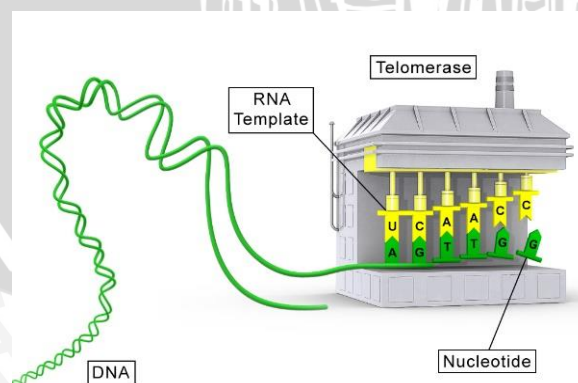
dengan *Hayflick-Phenomenon*. Peningkatan ekspresi protein E6 juga mengakibatkan peningkatan aktifitas telomerase yang akan mengganggu stabilitas pembelahan sel pada jaringan, sehingga sel-sel akan membelah lebih cepat dari normal dan memiliki sifat patologis (Thorland et al, 2013). Telomerase juga akan mengakibatkan sifat protektif pada DNA setiap kali sel membelah pada sel kanker. Sehingga sel kanker menjadi immortal dan membelah terus-menerus. Kemampuan protein E6 dalam mengubah sifat dari protein kunci dalam pembelahan sel, menyebabkan kanker serviks sulit untuk dihentikan dan menyebabkan kematian.

2.7 Protein Telomerase

Peraih Prize Nobel of Medicine 2009, Elizabeth Blackburn dari University of California, Carol Greider dari Johns Hopkins University School of Medicine dan Jack Szostak dari Harvard Medical School, berhasil mengidentifikasi bahwa enzim telomerase berperan dalam memperpanjang telomer sebagai bentuk protektif terhadap proses pemendekan telomer yang terjadi tiap pembelahan. Telomerase merupakan sebuah *reverse transcriptase* yang membawa molekul RNA-nya sendiri, yang digunakan sebagai cetakan ketika telomerase memperpanjang telomere yang semakin pendek tiap kali terjadi siklus replikasi DNA. Telomerase memiliki 2 komponen utama, yaitu subunit katalitik (hTERT) dan RNA template (hTR). Melalui aktivasi telomerase, sel menjadi immortal, dimana kromosomnya tak akan memendek ataupun menjadi tidak stabil, meskipun sel tersebut telah membelah berulang-ulang (Cohen et al., 2007).

Sel kanker dianggap '*immortal*' karena aktivitas telomerase memungkinkan sel kanker membelah secara virtual selamanya. Saat telomerase teraktivasi, tak terjadi lagi proses kematian sel akibat kromosom yang hilang ataupun tidak stabil. Selain itu, tidak terdapat lagi jalur penginduksi apoptosis sel. Telomerase teraktivasi pada hampir 90% kanker manusia, menunjukkan bahwa telomerase berperan penting dalam perkembangan sel kanker. Peran lain dari telomerase ialah meningkatkan regulasi 70 gen yang berhubungan dengan perkembangan dan penyebaran kanker ke seluruh tubuh. Telomerase mengaktivasi glikolisis,

yang memungkinkan sel kanker menggunakan glukosa secara cepat untuk memfasilitasi peningkatan pertumbuhan sel kanker (Cohen et al., 2007). Kanker serviks ternyata memiliki aktivitas telomerase hingga 95%, artinya immortalitas dan tingkat pembelahan sel kanker serviks sangat tinggi. Akibatnya, penderita kanker serviks sulit disembuhkan dan seringkali berujung pada kematian (Catarino et al., 2010).



Gambar 2.1. Protein Telomerase

2.8 siRNA E6

Setiap protein yang dihasilkan di dalam tubuh adalah hasil translasi dari mRNA (messenger RNA) yang dihasilkan dari proses transkripsi DNA (*deoxyribonucleic acid*). mRNA selanjutnya akan ditranslasi oleh ribosom menjadi rantai asam amino atau polipeptida yang nantinya akan menjadi protein spesifik. siRNA (*small interfering RNA*) merupakan *complementary strand* dari mRNA di dalam inti sel yang hanya akan berikatan dengan mRNA yang spesifik dan mendegradasi mRNA tersebut. Spesifitas yang dimiliki oleh siRNA sangat tinggi karena molekul ini memiliki untaian complementer dengan basa mRNA yang akan didegradasi. Dengan terjadinya degradasi suatu mRNA spesifik didalam sel, maka tidak akan terjadi translasi dan produksi protein dari mRNA tersebut. mRNA dari protein E6 dapat dijadikan sebagai target kerja dari siRNA yang dirancang khusus untuk mRNA E6. Sehingga siRNA E6 dapat menghentikan proses translasi dan menghentikan ekspresi protein E6 di dalam sel kanker. Protein E6 hanya diproduksi oleh sel kanker serviks yang terinfeksi oleh HPV, sehingga pemaparan siRNA terhadap jaringan secara spesifik hanya akan mengenali sel kanker. Aktifitas dari protein E6 yang menurun, akan mengembalikan aktifitas normal dari p53 dan menurunkan aktifitas dari telomerase. Regulasi pembelahan sel yang kembali normal, diharapkan dapat menginduksi kematian sel kanker serviks (Thorland et al, 2003). Kerja siRNA yang spesifik berikatan dengan mRNAnya dan protein E6 hanya diekspresikan oleh jaringan kanker serviks, akan memberikan efek samping yang minimal namun efektif sebagai terapi kanker serviks.