

BAB 2: TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Dan Patogenesis Kanker Leher Rahim (Kanker Serviks)

Kanker serviks adalah kanker ganas yang menyerang jaringan serviks (organ yang menghubungkan rahim dan vagina). Kanker serviks merupakan penyebab kematian nomor satu akibat kanker di Indonesia. Secara keseluruhan, kanker serviks merupakan kanker mematikan nomor dua didunia pada wanita berusia dibawah 45 tahun, dan saat ini merupakan penyakit kanker paling mematikan nomor tiga didunia pada wanita setelah kanker payudara dan paru-paru. Delapan puluh lima persen kematian akibat kanker serviks terjadi pada negara berkembang. Tanpa adanya perubahan dalam tindakan pencegahan terhadap kanker serviks, maka akan terjadi satu juta kasus tambahan sebelum tahun 2050 (Indosiar Visual Mandiri Tbk, 2010). Kanker serviks stadium awal tidak menunjukkan gejala (Parkway Cancer Centre, 2011). Kanker serviks disebabkan oleh infeksi yang terus menerus dari *Human Papilloma Virus* (HPV) tipe onkogenik. Telah terbukti bahwa HPV merupakan sebab mutlak terjadinya kanker serviks, dimana angka prevalensi HPV *positive* didunia mengenai karsinoma serviks adalah 99,7%. Perkembangan dari infeksi HPV onkogenik menjadi kanker serviks dapat terjadi apabila terjadi infeksi yang menetap dari beberapa sel yang terdapat pada serviks (sel epitel pipih atau lonjong di zona transformasi serviks). Sel-sel ini sangat rentan terhadap infeksi HPV dan ketika terinfeksi, akan berlipat ganda, berkembang melampaui batas wajar dan kehilangan kemampuannya untuk memperbaiki abnormalitas genetiknya. (Indosiar Visual Mandiri Tbk, 2010).

Protein E6 dan E7 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 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 (Liu *et al.*, 2008). E6 dan E7 merupakan protein HPV terkait onkogenesis. Genom HPV terdiri dari *early proteins* (E1, E2, E3, E4, E6 and E7) dan dua *late proteins* (L1 and L2) (Ganguly *et al.*, 2009). Setelah sel inang terinfeksi, E1 dan E2 terekspresi. Level E2 yang tinggi menekan ekspresi E6 dan E7. Ketika genom sel inang dan HPV terintegrasi, fungsi E2 terganggu sehingga tidak terjadi penekanan E6/E7. E6/E7 menginaktivasi protein *tumor suppressor*, p53 (diinaktivasi E6) dan pRb (diinaktivasi E7) (Chaturvedi *et al.*, 2010). E6 dan E7 berpengaruh pada akumulasi [beta-catenin nuclear](#) dan aktivasi [Wnt signaling in HPV-induced cancer](#) (Rampias *et al.*, 2010). Dengan demikian, terjadi ikatan yang mengaktifasi hTERT promoter, sehingga meningkatkan aktivitas telomerase selular. Apabila terjadi defek pada E6 dan E7 (tidak mampu berikatan dengan pRb), maka aktivitas telomerase justru rendah dibandingkan dengan sel yang mengekspresikan E6 dan E7 secara normal. Karena itu, HPV sangat berperan dalam patogenesis kanker leher rahim (Liu *et al.*, 2008).

2.2 Terapi Kanker Leher Rahim

Menurut Cohen, 2009 terapi yang sering digunakan meliputi:

1. Pembedahan : pembedahan pada beberapa kasus merupakan pendekatan pertama untuk terapi kanker leher rahim.
2. 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.

3. 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. Terapi dapat diberikan sendiri atau bersamaan dengan kemoterapi yang bertujuan mengurangi kekambuhan kanker.

2.3 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 telomer 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).

2.4 Antibodi Telomerase

Kanker merupakan penyakit yang sangat sulit dilawan karena sistem imun tubuh mengalami kesulitan dalam mengenalinya. Di samping itu, sel kanker sifatnya *immortal* dan selalu membelah terus-menerus. Telomerase sangat dibutuhkan untuk mempertahankan sifat *immortal* dari sel kanker. Karena itu, telomerase dapat menjadi target potensial dalam terapi kanker. Jika telomerase pada sel kanker mampu dinonaktifkan, maka akan terjadi pemendekan telomer seiring dengan pembelahan sel kanker yang terus-menerus. Dengan demikian, mutasi dapat terjadi dan stabilitas sel akan menurun. Namun, telomerase terletak pada inti sel, oleh karena itu dibutuhkan suatu vektor sebagai pembawa ke dalam nukleus. Agen penghambat telomerase ini akan menyebabkan sel kanker kehilangan telomernya dan lama-kelamaan akan mati layaknya sel biasa. Studi pada sel kanker yang dipapar agen penghambat telomerase menunjukkan kematian sel setelah 25 kali siklus pembelahan (Hapangama *et al.*, 2008).

Telomerase tidak didapatkan pada kebanyakan sel tubuh yang normal, oleh karena itu, secara umum fungsi dari sel normal tak akan terganggu. Dengan demikian, terapi kanker menjadi lebih spesifik jika dibandingkan dengan pengobatan yang ada saat ini. Namun, berbeda dengan agen antiproliferatif yang mampu membunuh sel dalam hitungan jam maupun hari, inhibitor telomerase membutuhkan waktu beberapa minggu (*lag phase*) agar efeknya muncul secara

sempurna. Hal ini terjadi karena banyaknya telomer pada sel kanker yang mencapai ratusan bahkan ribuan *base pair*, selain itu, *lag phase*-nya pun akan bervariasi sesuai panjang telomer. *Lag phase* akan singkat apabila telomer tidak terlalu panjang. Hal ini juga bergantung pada waktu terapi dimulai. Sebagai alternatif, pemendekan telomer bisa meningkatkan sensitivitas obat kemoterapi yang merupakan *goal standard* pada pasien kanker (Pourhassan *et al.*, 2010).

