

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Definisi Dan Patogenesis Kanker Leher Rahim

Serviks merupakan daerah yang terletak antara rahim dan vagina, sel skuamosa dan transisional sangat umum ditemukan pada daerah ini. Kanker serviks sering terjadi pada daerah peralihan antara ektoserviks dan endoserviks dimana banyak terdapat sel skuamosa. *Adenocarcinoma* dan *squamous cell carcinoma* merupakan gambaran yang lazim ditemukan pada kanker serviks, namun *squamous cell karsinoma* terdapat pada lebih dari 80% lesi kanker serviks (*American Cancer Society*, 2013).

Sel serviks normal tidak secara tiba-tiba berubah menjadi sel kanker. Sel normal serviks awalnya akan berubah menjadi lesi pra-kanker yang disebut CIN (*Cervical Interepithelial Neoplasia*), SIL (*Squamous Interepithelial Lesion*), dan *dysplasia*.

Pada stadium dini, kanker serviks tidak menimbulkan gejala, sehingga mayoritas diagnosa kanker serviks baru ditegakan saat kanker telah memasuki stadium lanjut. Eradikasi kanker serviks pada stadium lanjut sangat sulit dan menimbulkan efek samping yang besar pada sel normal, selain itu kanker serviks stadium lanjut mampu bermetastase ke jaringan-jaringan normal yang sering kali menyebabkan kematian.

Human papilloma virus (HPV) diketahui sebagai penyebab absolut dari kanker serviks, kemampuan HPV dalam menginvasi sel skuamosa pada serviks

mengakibatkan terjadinya peningkatan proliferasi dan perubahan sikap menjadi *immortal* pada sel skuamosa. Peningkatan proliferasi sel yang terjadi akan menimbulkan defek fungsional dalam pembelahan sel dan mengakibatkan timbulnya gejala klinis berupa *dysplasia*. *Dysplasia* yang berlanjut akan menginduksi berbagai *pathway* hingga berujung pada terbentuknya kanker serviks (Hahn *et al.*, 2002). Sifat kanker yang sangat invasif dan agresif memungkinkan terjadinya metastase atau perpindahan sel kanker ke jaringan-jaringan normal, akibatnya terjadi kerusakan secara sistemik seluruh regulasi yang ada pada tubuh penderita dan sering kali berujung pada kematian.

## 2.2 Terapi Kanker Leher Rahim

Menurut Cohen, 2009 terapi yang sering digunakan meliputi pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi.

Pembedahan, dalam hal ini histerektomi yang melibatkan pengangkatan kanker, serviks, dan uterus pada beberapa kasus merupakan pendekatan pertama untuk terapi kanker leher rahim.

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, serta kebotakan.

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. Radiasi dilakukan secara eksternal maupun internal (*brachytherapy*).

### 2.3 Protein E6

Protein E6 merupakan salah satu kunci keberhasilan sel kanker dalam menginvasi jaringan serviks. Perubahan *fenotipe* dan kemampuan yang terjadi pada kanker serviks disebabkan oleh adanya *maintenance* dari protein E6. Dua gen yang berperan penting dalam siklus hidup sel kanker adalah protein p53 dan protein telomerase. *High risk* HPV yang menginfeksi sel skuamosa normal diketahui mengekspresikan protein E6, yang merupakan onkoprotein.

Protein E6 yang diekspresikan oleh *high risk* HPV memiliki kemampuan untuk menghambat ekspresi protein p53 dan meningkatkan ekspresi protein hTERT telomerase. E6 merepresi *p53-dependent transcription* melalui inhibisi *p300-mediated acetylation*. (Nomine et al., 2006). Protein p53 merupakan protein yang mengatur waktu proliferasi sel normal, apabila terdapat cukup sumber daya untuk bermitosis maka protein p53 akan menginduksi protein *Cdk* untuk memulai proses mitosis. Protein p53 akan memastikan bahwa sel yang bermitosis akan menghasilkan sel baru yang fungsional (Gewin et al., 2001). Hal ini menunjukkan bahwa p53 merupakan gen penekan tumor yang dapat menimbulkan efek antiproliferasi dan mengendalikan apoptosis. (Robbins, 2012)

Telomerase terdiri dari 2 komponen yaitu RNA hTR dan rantai katalitik hTERT. Telomerase berfungsi sebagai pelindung ujung DNA setiap kali siklus sel terjadi, normalnya telomerase tidak terekspresi pada sel normal, sehingga sel normal manusia mengalami kematian yang terkontrol sesuai dengan *Hayflick-Phenomen*. Penekanan ekspresi protein p53 oleh protein E6 akan

mengakibatkan berubahnya keseimbangan siklus sel, sehingga sel akan mempercepat waktu bermitosis dan sering kali pembelahannya menghasilkan sel yang patologis (Thorland *et al.*, 2003). Peningkatan ekspresi hTERT telomerase oleh protein E6 mengakibatkan aktifnya fungsi protektif pada pembelahan sel, perlindungan ini mengakibatkan sel kanker mampu terus membelah tidak akan pernah mengalami kematian atau *immortal*. Kemampuan E6 dalam meregulasi berbagai protein tersebut merupakan penyebab kanker leher rahim sangat sulit untuk dihentikan dan memiliki angka kematian yang sangat tinggi.

#### 2.4 Antibodi E6

Keberadaan reseptor sel kanker sering kali membingungkan sistem imun tubuh, *fenotipe* reseptor sel kanker dapat memiliki bentuk yang normal walaupun secara fungsional dan *genotipe* terdapat kerusakan. Salah satu perbedaan antara sel kanker dan sel normal adalah ekspresi protein yang dimiliki sel kanker.

Antibodi merupakan suatu protein yang mampu mengenali secara spesifik komponen yang ingin ditujunya. Antibodi hanya akan berikatan dengan antigenya dan akan mengganggu fungsi dari antigen tersebut (Abbas *et al.*, 2007).

Kanker serviks mengekspresikan protein E6 dalam jumlah besar, protein E6 hanya terdapat pada sel kanker namun tidak terdapat pada sel normal. Antibodi terhadap protein E6 mampu berikatan dan mengganggu kerja dari protein E6 secara spesifik sangat mungkin untuk dikembangkan sebagai salah satu alternatif pengobatan kanker serviks. Penurunan fungsional E6 karena adanya ikatan yang terjadi antara antibodi-antigen E6 akan mengakibatkan inaktivasi regulasi protein E6 terhadap protein p53 dan hTERT telomerase, sehingga kedua protein tersebut dapat kembali normal. Perubahan regulasi yang

terjadi pada protein p53 dan hTERT telomerase tersebut diharapkan mampu mengendalikan pertumbuhan dan menginduksi kematian sel kanker serviks karena kembalinya regulasi normal pada kanker serviks (Thorland *et al.*, 2003).

Mengingat Protein E6 terdapat hanya pada sel kanker dan antibodi hanya mengenali secara spesifik protein E6, maka antibodi hanya akan menyerang sel kanker serviks dan tidak akan menyerang sel normal, hal ini akan memberikan efek samping yang minimal pada sel tubuh normal.

