

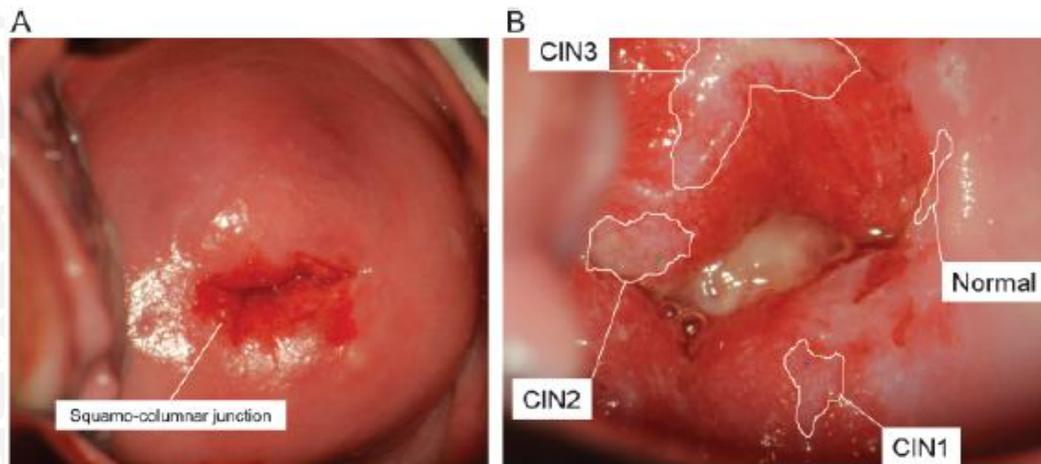
## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Definisi dan Etiologi Kanker Leher Rahim

Kanker leher rahim atau kanker serviks adalah kanker ganas yang menyerang bagian leher rahim atau serviks. Serviks merupakan daerah yang terletak antara rahim dan vagina, sel skuamosa dan transisional sangat umum ditemukan pada daerah ini. Kanker serviks sering terjadi pada zona transformasi, yaitu daerah peralihan antara ekto serviks dan endo serviks di mana banyak terdapat epitel skuamosa yang bertemu, menggansir, dan mengganti epitel berglandula pada saluran endo serviks (Sasieni, 2009). Berdasarkan gambaran histologinya, terdapat beberapa subtype dari kanker serviks, namun 75% subtype yang paling lazim ditemukan adalah karsinoma sel skuamosa dan 20%-25% lainnya adalah adenokarsinoma (Hoffman, 2012).

*Human Papilloma Virus (HPV)* berperan sebagai etiologi absolut dari seluruh kasus kanker leher rahim, tetapi secara umum belum cukup menjadi penyebab dari terjadinya kanker leher rahim. Terdapat beberapa faktor resiko yang dapat mendukung terjadinya kanker leher rahim, di antaranya yaitu faktor demografis yang terdiri dari etnis dan ras, status sosial ekonomi yang rendah, dan usia tua. Faktor gaya hidup yang berperan yaitu berhubungan seksual di usia dini, berganti-ganti pasangan seksual, merokok, dan kurangnya nutrisi. Faktor medis yang berperan adalah penggunaan kontrasepsi oral, angka paritas yang tinggi, kondisi immunosupresi, dan infeksi dari *Human Papilloma Virus* (Hoffman, 2012).



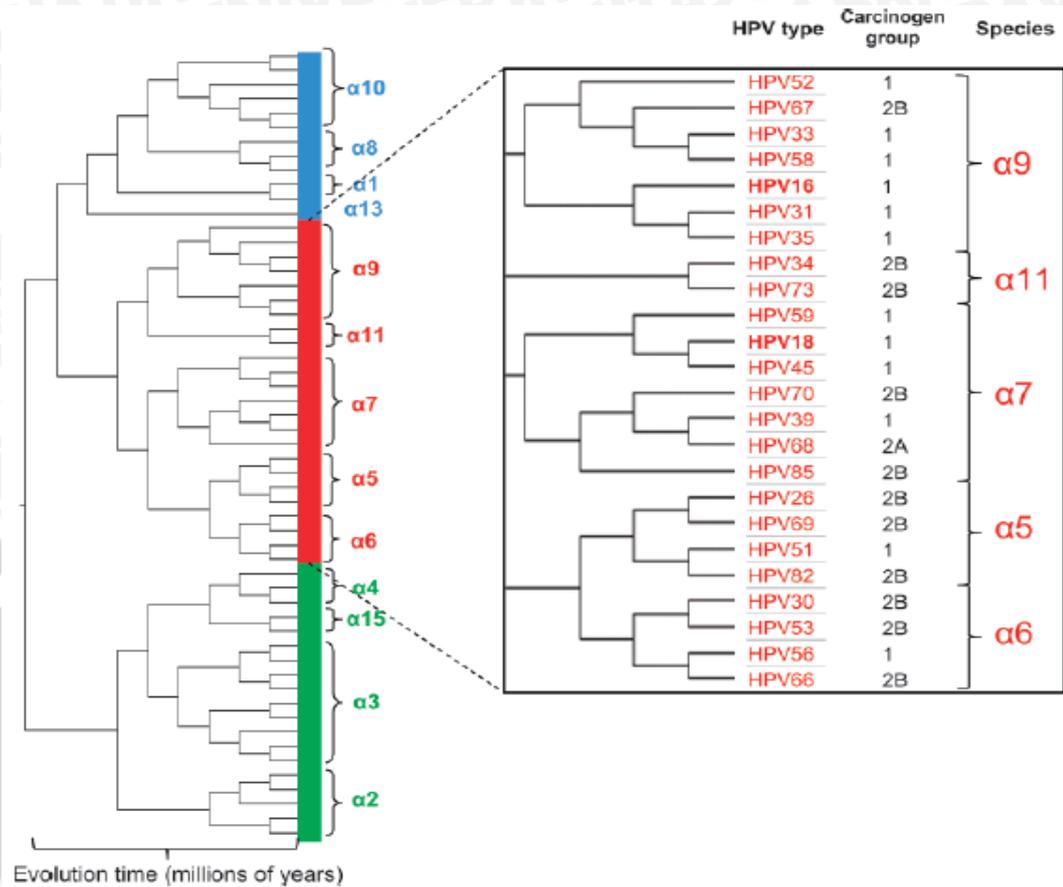
**Gambar 2.1.1** Zona transformasi dan bekas kolposkopi yang samar-samar. **A)** Jaringan beresiko pada kanker serviks adalah zona transformasi, di mana epitel skuamosa vagina menggansir dan mengganti epitel berglandula dari saluran serviks. **B)** Metaplasia skuamosa berlanjut mengikuti usia perempuan; skrining efektif, diagnosis, dan terapi dari zona transformasi menjadi sulit. Untuk perempuan di usia berapapun, kolposkopi tidak mampu mendiagnosis dengan mudah atau menarget lesi untuk dibiopsi karena perbedaan tingkat keparahan. Gambar diambil menggunakan *Zeiss 150 FC colposcope* pada perbesaran 7,1-fold. CIN 1-3 = neoplasia intraepitelial serviks tingkat 1-3.

## 2.2 Karakteristik *Human Papilloma Virus*

*Human Papilloma Virus (HPV)* merupakan virus DNA sirkuler berantai-dua yang terdiri dari 8000-pasangan-basa. Virus tersebut dapat menyebabkan perubahan epitel menjadi berkulit pada berbagai spesies inang, salah satunya manusia. *Papillomavirus* memiliki enam “protein awal” (terlibat dalam replikasi virus) dan dua “protein akhir” (terlibat dalam pembentukan *capsid*) (Hausen, 2002; Doorbar, 2007). Lebih dari 150 tipe *HPV* telah teridentifikasi, sekitar 40 tipe di antaranya dapat menginfeksi serviks (Bernard *et al.*, 2010). Variasi karsinogenisitas tipe *HPV* pada serviks berhubungan dengan ekspresi salah satu “protein awal”, yaitu onkogen *E6*. Salah satu fungsi dari onkoprotein *E6* adalah mengganggu fungsi protein supresor tumor *p53*. Selama proses karsinogenik, genom *HPV* dapat berintegrasi ke dalam genom sel epitel dan selama proses integrasi, bagian dari genom *HPV* dapat menghilang (Wentzensen, 2004). Tetapi,

ekspresi dan eksistensi dari gen *E6* dibutuhkan untuk mempertahankan sel kanker.

*International Agency for Research on Cancer (IARC)* telah mengklasifikasikan 12 tipe *HPV* sebagai karsinogen kelompok 1 (onkogenik atau risiko tinggi) yaitu *HPV* tipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, dan 59 (Bouvard *et al.*, 2009). Seperti yang terlihat pada dendrogram evolusioner pada Gambar 2, 12 tipe *HPV* dimiliki oleh empat spesies dalam cabang tunggal evolusioner dari genus  $\alpha$ , dan keduabelas tipe *HPV* tersebut dapat menginfeksi serviks (Bouvard, 2009; Schiffman *et al.*, 2009; Bernard *et al.*, 2010). Cabang evolusioner yang sama termasuk *HPV-68*, merupakan karsinogen kelompok 2A (memungkinkan bersifat karsinogenik pada manusia) dan beberapa tipe *HPV* karsinogenik yang mungkin jarang merupakan karsinogen kelompok 2B. Dari 12 tipe *HPV* karsinogenik yang diketahui, *HPV-16* merupakan tipe yang paling karsinogenik berdasarkan perannya sebagai etiologi sejumlah kasus kanker serviks dan prekursor tercepat terbentuknya neoplasia intraepitelial serviks tingkat tiga (*CIN-3*) (Bosch *et al.*, 2008; Li, 2011). *HPV-16* juga menyebabkan kanker terbanyak yang berhubungan dengan *HPV* pada epitel anogenital lain dan pada orofaring (Parkin, 2006; Fakhry, 2006). *HPV-18* merupakan etiologi terbanyak kedua dari kasus kanker serviks setelah *HPV-16* (Li, 2011).

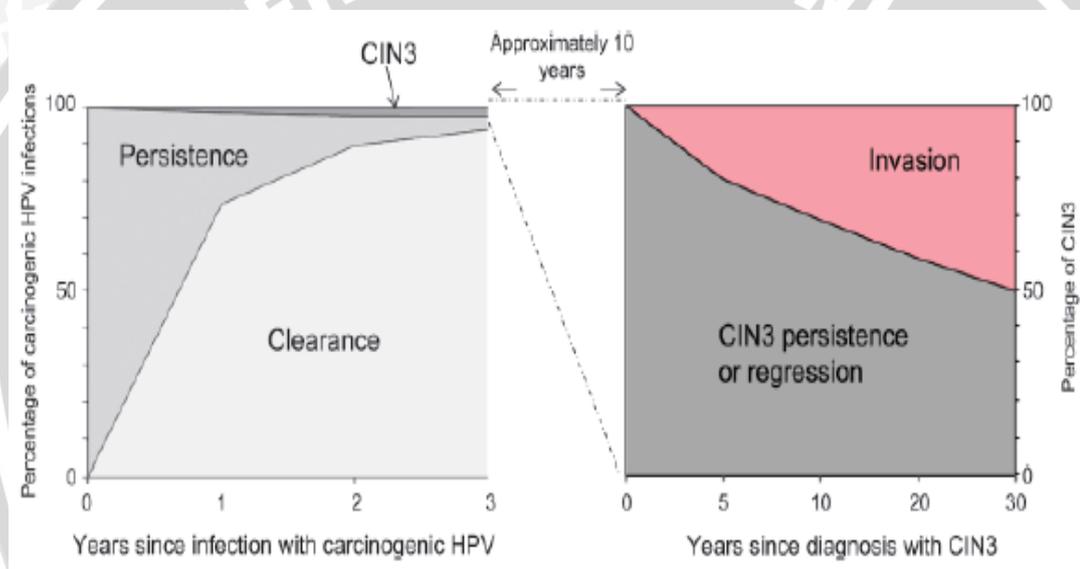


**Gambar 2.2.1** Evolusi dari tipe *Human Papilloma Virus (HPV)* memprediksi karsinogenisitas. Evolusi dari *Papillomavirus* sangat lambat. Spesifisitas jaringan, patogenesis, dan karsinogenisitas HPV secara umum konsisten dengan hubungan secara evolusioner. Spesies HPV pada genus alfa (kiri) menginfeksi mukosa, termasuk daerah anogenital dan *cavum oris*. Diagram filogenetik berdasarkan pada penjajaran kerangka baca awal dan akhir yang telah dideskripsikan dalam Schiffman, *et al.* Tipe HPV pada kotak berwarna biru (yang mana terdiri dari spesies α1, α8, α10, dan α13) termasuk tipe HPV yang menyebabkan kutil pada genital. Tipe HPV pada kotak berwarna hijau (yang mana terdiri dari spesies α2, α3, α4, dan α15) menyebabkan infeksi komensal. Tipe HPV pada kotak berwarna merah (yang mana terdiri dari spesies α5, α6, α7, α9, dan α11) ditunjukkan dengan jelas pada sisi **kanan** berhubungan dengan tingkat keparahan yang berbeda pada kanker serviks dan neoplasia intraepitelial serviks tingkat 3. Delapan tipe yang paling sering menyebabkan kanker serviks di dunia dimiliki oleh spesies α9 atau α7. Kelompok karsinogen untuk setiap tipe HPV berdasarkan pada *International Agency for Research on Cancer*: kelompok 1 = karsinogenik, kelompok 2A = memungkinkan karsinogenik, kelompok 2B = mungkin karsinogenik.

### 2.3 Patogenesis Kanker Leher Rahim

Kejadian awal dari displasia serviks dan karsinogenesis adalah infeksi dari *Human Papilloma Virus (HPV)* tipe karsinogenik yang membutuhkan waktu

mencapai beberapa dekade. Patogenesis dari infeksi yang sesungguhnya bergantung pada usia individu saat terjadi insiden infeksi (Munoz *et.al.*, 2009; Rodriguez, 2010); sebagai contoh, patogenesis infeksi dari remaja perempuan yang terinfeksi akan berbeda dengan perempuan usia 45 tahun yang memiliki risiko kanker serviks lebih tinggi. Seperti yang terlihat pada Gambar 3, 50% dari kasus baru infeksi *HPV* tidak dapat terdeteksi selama kira-kira 6-12 bulan, dan lebih dari 90% baru tampak setelah beberapa tahun (Rodríguez, 2008).



**Gambar 2.3.1** Risiko keberadaan dan perkembangan dari *Human Papilloma Virus* (*HPV*). **Grafik kiri:** proporsi dari prevalensi infeksi *HPV* karsinogenik yang tampak, tetap ada, atau berkembang menjadi neoplasia intraepitelial serviks tingkat 3 (*CIN-3*) pada tiga tahun pertama setelah terdeteksi awal, berdasarkan pada semua infeksi yang ditemukan pada skrining dalam *Guanacaste Natural History Study* (Rodríguez, 2008). Mayoritas merepresentasikan infeksi “baru” (Rodríguez, 2010). *HPV* yang tetap ada tanpa terbentuknya *CIN-3* merupakan kasus yang tidak biasa terjadi. **Grafik kanan:** Proporsi dari lesi *CIN-3* yang tidak diterapi, kemudian menginvasi dan menjadi kanker selama 30 tahun mengikuti diagnosis awal [berdasarkan data dari *New Zealand* (McCredie, 2008)].

Infeksi *HPV* yang tampak merupakan hasil dari perlawanan imunitas humoral dan/atau seluler terhadap reinfeksi dengan tipe *HPV* yang sama; tidak diketahui apakah imunitasnya seumur hidup atau hanya sementara. Risiko kanker meningkat secara dramatis sebesar 5% untuk infeksi *HPV* yang baru terdeteksi setelah lebih dari beberapa tahun. Infeksi *HPV-16* yang terlambat

terdiagnosis dapat menyebabkan penebalan maksimal dari epitel serviks akibat terbentuknya *CIN-3* (Schlecht, 2001; Castle, 2005; Trottier, 2009).

Dalam proses infeksi, sel serviks yang telah terinfeksi *HPV* akan mengekspresikan berbagai macam protein di antaranya adalah protein *E6*. Protein *E6* dapat menyebabkan gangguan pada protein *p53*. Inhibisi protein *p53* menyebabkan siklus sel tertahan dan tidak terjadi apoptosis yang seharusnya terjadi bila ada kerusakan *DNA*. Hal tersebut sangat berperan penting dalam transformasi dari sel epitel serviks (Miller dan Elkas, 2012).

Protein *E6* yang dimiliki *HPV* diperlukan untuk menimbulkan sifat *immortal* pada kanker serviks. *E6* akan mengaktivasi promotor *hTERT* sehingga terjadi peningkatan aktivitas telomerase seluler. Melalui aktivasi telomerase, sel menjadi *immortal*, di mana kromosomnya tak akan memendek ataupun menjadi tidak stabil, meskipun sel tersebut telah membelah berulang-ulang (Cohen *et al.*, 2007). 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.

#### 2.4 Protein *E6*

*E6* merupakan protein *HPV* terkait onkogenesis. Genom *HPV* terdiri dari "protein awal" (*E1*, *E2*, *E3*, *E4*, *E6* and *E7*) dan dua "protein akhir" (*L1* dan *L2*). Setelah sel inang terinfeksi, maka protein *E1* dan *E2* akan terekspresi. Level *E2* yang tinggi merepresi ekspresi protein *E6*. Ketika genom sel inang dan *HPV* terintegrasi, fungsi *E2* akan terganggu sehingga tidak terjadi lagi penekanan

ekspresi protein *E6*. Protein *E6* menginaktivasi protein *tumor suppressor* yaitu protein *p53* (Hausen, 2002; Doorbar, 2007).

*E6* memodifikasi siklus sel sehingga terjadi amplikasi replikasi genom virus dan *late gene expression*. *E6* berasosiasi dengan *host E6 associated protein*, yang memiliki aktivitas *ubiquitin ligase* yang dapat menimbulkan terjadinya degradasi proteosomal (Morrison, 2011). Semua *HPV* dapat menginduksi *transient proliferation*, namun hanya *strain 16* dan *18* yang menunjukkan sifat sel yang *immortal* secara *in vitro*. Studi pada tahun 2010, menunjukkan bahwa *E6* berpengaruh pada akumulasi *beta-catenin nuclear* dan aktivasi *Wnt signaling in HPV-induced cancer*.

*E6* juga berikatan dengan protein *Myc*. Dengan demikian, terjadi ikatan yang mengaktivasi promotor *hTERT*, sehingga meningkatkan aktivitas telomerase seluler. Mutasi *E2F* pada promotor *hTERT* meningkatkan kemampuan *E6* untuk menginduksi promotor. Sebaliknya, apabila terjadi defek pada *E6*, maka aktivitas telomerase justru rendah dibandingkan dengan sel yang mengekspresikan *E6* secara normal. Karena itu, *HPV E6* berperan penting dalam menginduksi aktivitas promotor *hTERT* (Hong, 2009).

## 2.5 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 merupakan sebuah *reverse transcriptase* yang berperan dalam memperpanjang telomer sebagai bentuk protektif terhadap proses pemendekan telomer yang terjadi tiap pembelahan. 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).

Telomerase teraktivasi pada hampir 90% kanker manusia, hal tersebut menunjukkan bahwa telomerase berperan penting dalam perkembangan sel kanker (Cohen *et al.*, 2007). Kanker leher rahim memiliki aktivitas telomerase 95%, artinya imortalitas dan tingkat pembelahan sel kanker leher rahim sangat tinggi. Akibatnya, penderita kanker leher rahim sulit disembuhkan dan seringkali berujung pada kematian (Catarino *et al.*, 2010).

## 2.6 Terapi Kanker Leher Rahim

Berdasarkan Cohen, *et al.*, 2009 hingga saat ini terapi yang umum diaplikasikan 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 pada beberapa kasus merupakan pendekatan pertama untuk terapi kanker leher rahim.

Terapi kombinasi juga dapat dilakukan dengan mengombinasikan modalitas terapi di atas untuk mencapai tujuan terapi yang terbaik bagi pasien kanker serviks.

### 2.7 siRNA E6

Setiap protein yang dihasilkan di dalam tubuh adalah hasil translasi dari *mRNA* (*messenger ribonucleic acid*) 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 ribonucleic acid*) merupakan *complementary strand* dari *mRNA* di dalam inti sel yang hanya akan berikatan dengan *mRNA* yang spesifik dan mendegradasi *mRNA* tersebut (Hong, 2009). Spesifisitas yang dimiliki oleh *siRNA* sangat tinggi karena molekul ini memiliki untaian komplementer dengan basa *mRNA* yang akan didegradasi. Dengan terjadinya degradasi suatu *mRNA* spesifik di dalam sel, maka tidak akan terjadi translasi dan produksi protein dari *mRNA* tersebut.

*mRNA* dari protein *E6* dapat dijadikan sebagai target kerja dari *siRNA E6* yang dirancang khusus untuk *mRNA E6*. Sehingga *siRNA E6* dapat menghentikan proses translasi dan menghentikan ekspresi protein *E6* di dalam sel kanker. Kanker serviks mengekspresikan protein *E6* dalam jumlah besar, protein tersebut hanya terdapat pada sel kanker namun tidak terdapat pada sel normal. *siRNA E6* mampu berikatan dan mengganggu kerja dari protein *E6*

secara spesifik, sehingga sangat mungkin untuk dikembangkan sebagai salah satu alternatif pengobatan kanker serviks. Penurunan fungsional *E6* karena adanya ikatan yang terjadi antara antigen-antibodi *E6* akan mengakibatkan inaktivasi regulasi protein *E6* terhadap protein *p53* dan *hTERT* telomerase, sehingga kedua protein tersebut dapat kembali normal (Thorland *et al.*, 2003). Mengingat protein *E6* hanya terdapat pada sel kanker dan *siRNA E6* hanya mengenali secara spesifik protein *E6*, maka *siRNA* hanya akan menyerang sel kanker serviks dan tidak akan menyerang sel normal, sehingga hal ini akan memberikan efek samping yang minimal pada sel tubuh normal.

