

BAB II

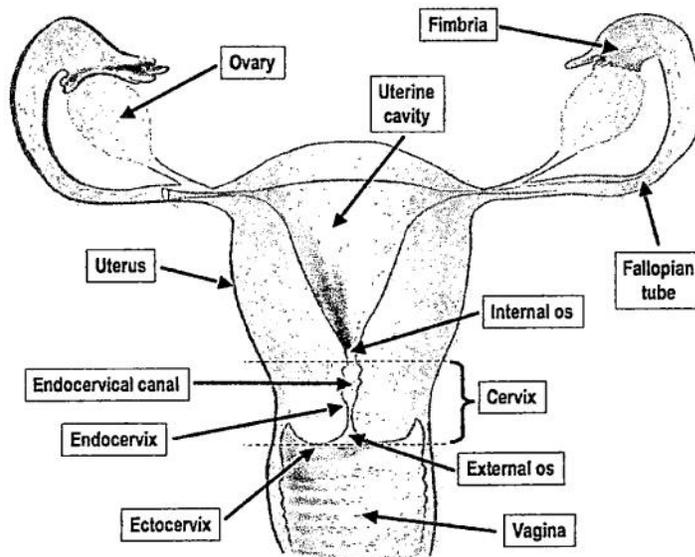
TINJAUAN PUSTAKA

A. Dasar Teori

1. Kanker Serviks

a. Definisi

Kanker leher rahim (kanker serviks) merupakan tumor ganas yang tumbuh pada leher rahim/serviks (bagian bawah rahim sampai vagina). Kanker serviks biasanya menyerang wanita usia 35-55 tahun. Sekitar 80-85% kanker serviks merupakan *Squamous cell carcinoma* yang berasal dari sel-sel yang melapisi serviks. Kanker serviks lainnya kebanyakan merupakan suatu *Adenocarcinoma*, yang berasal dari sel-sel glandular (Medicastore, 2011).



Gambar 1. Serviks (Medicastore, 2011)

b. Etiologi

Banyak penelitian di negara berkembang menunjukkan terjadi peningkatan kanker serviks pada usia muda. Kejadian di usia muda ini di sebabkan dari aktivitas seksual, menarche dini, berganti-ganti pasangan, dan infeksi HPV, sedangkan tingkat kejadian kanker serviks yang paling tinggi terjadi pada hubungan seksual, merokok, dan oral seksual (Anggraeni *et al.*, 2011).

Infeksi *Human papiloma virus* (HPV) risiko tinggi merupakan faktor etiologi kanker serviks. Pendapat ini ditunjang oleh berbagai penelitian. Penelitian yang dilakukan oleh *International Agency for Research on Cancer* (IARC) terhadap 1.000 sampel dari 22 negara mendapatkan adanya infeksi HPV pada sejumlah 99,7% kanker serviks. Penelitian meta-analisis yang meliputi 10.000 kasus didapatkan 8 tipe HPV yang banyak ditemukan, yaitu tipe 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58. Penelitian kasus kontrol dengan 2500 kasus kanker serviks dan 2500 perempuan yang tidak menderita kanker serviks sebagai kontrol, deteksi infeksi HPV pada penelitian tersebut dengan pemeriksaan PCR. Total prevalensi infeksi HPV pada penderita kanker serviks jenis *Squamous cell carcinoma* adalah 94,1%. Prevalensi infeksi HPV pada penderita kanker serviks jenis *Adenocarcinoma* lebih sedikit dibandingkan SCC (Adrijono, 2007).

Dalam penelitian lain di sebutkan bahwa terjadinya kanker serviks di sebabkan oleh *Human papiloma virus* tipe 16 (SCC) dan 18

(*adenocarcinoma*). Penelitian menunjukkan bahwa 10-30% wanita pada usia 30'an tahun yang *sexually active* pernah menderita infeksi HPV (Kumar, 2007).

HPV yang merupakan faktor inisiator dari kanker serviks yang menyebabkan terjadinya gangguan sel serviks. Onkoprotein E6 dan E7 yang berasal dari HPV merupakan penyebab terjadinya degenerasi keganasan. Integrasi DNA virus dengan genom sel tubuh merupakan awal dari proses yang mengarah transformasi. Integrasi DNA virus dimulai pada daerah E1-E2. Integrasi menyebabkan E2 tidak berfungsi, tidak berfungsinya E2 menyebabkan rangsangan terhadap E6 dan E7 yang akan menghambat p53 dan pRb. Hambatan kedua TSG menyebabkan siklus sel tidak terkontrol, perbaikan DNA tidak terjadi, dan apoptosis tidak terjadi. E6 akan mengikat p53 sehingga *Tumor suppressorgene* (TSG) p53 akan kehilangan fungsinya yaitu untuk menghentikan siklus sel pada fase G1. Sedangkan onkoprotein E7 akan mengikat TSG Rb, ikatan ini menyebabkan terlepasnya E2F, yang merupakan faktor transkripsi sehingga siklus sel berjalan tanpa kontrol (Kaufman, *et al.*, 2000).

Penghentian siklus sel pada fase G1 oleh P53 bertujuan memberi kesempatan kepada sel untuk memperbaiki kerusakan yang timbul. Setelah perbaikan selesai maka sel akan masuk ke fase S. p53 menghentikan siklus sel dengan cara menghambat kompleks cdk-cyclin yang berfungsi merangsang siklus sel untuk memasuki fase selanjutnya.

Jika penghentian sel pada fase G1 tidak terjadi, dan perbaikan tidak terjadi, maka sel akan terus masuk ke fase S tanpa ada perbaikan. Sel yang abnormal ini akan terus membelah dan berkembang tanpa kontrol. Selain itu p53 juga berfungsi sebagai perangsang apoptosis, yaitu proses kematian sel yang dimulai dari kehancuran gen intrasel. Apoptosis merupakan upaya fisiologis tubuh untuk mematikan sel yang tidak dapat diperbaiki. Hilangnya fungsi p53 menyebabkan proses apoptosis tidak berjalan. Sehingga sel akan membelah tanpa batas dan akhirnya berkembang menjadi kanker (Adrijono, 2007).

c. Patogenesis kanker

Proses terjadinya kanker ini dimulai dengan sel yang mengalami mutasi lalu berkembang menjadi sel displastik sehingga terjadi kelainan epitel yang disebut displasia. Dimulai dari displasia ringan, displasia sedang, displasia berat dan akhirnya menjadi karsinoma in situ, kemudian berkembang lagi menjadi karsinoma invasif (kanker invasif adalah sel-sel tumor menembus membrana basalis (basement membrane) dan menyerang jaringan stroma dibawahnya). Tingkat displasia dan karsinoma in situ dikenal juga sebagai tingkat prakanker. Dari displasia menjadi karsinoma insitu diperlukan waktu 1-7 tahun, sedangkan karsinoma in situ menjadi karsinoma invasif berkisar 3-20 tahun (Diananda, 2007).

d. Faktor resiko

Faktor-faktor berikut meningkatkan peluang kanker serviks pada wanita menurut American Cancer Society (Marcovic, *et al.*, 2008)

1) Perilaku seks yang meliputi:

- a) Banyak mitra seks : perempuan yang memiliki lebih dari satu pasangan seks berada pada resiko yang lebih tinggi terinfeksi virus HPV.
- b) Aktivitas seksual dini : wanita yang telah memiliki aktivitas seksual dini, sebelum usia 18 tahun lebih berisiko tinggi sebab sel-sel serviksnya sangat rapuh di usia muda ini.
- c) Mempunyai pasangan yang sering berganti-ganti partner dalam hubungan seks.
- d) Berhubungan seks dengan laki-laki yang tidak disunat.
- e) Infeksi penyakit menular seks lain : perempuan yang telah mengidap penyakit menular seks seperti AIDS, Gonorrhoea lebih rentan terhadap kanker serviks.

- 2) Riwayat keluarga kanker serviks : terutama yang mempunyai ibu atau saudara perempuan yang telah menderita kanker serviks. Beberapa keluarga menunjukkan insiden yang lebih tinggi menderita kanker serviks. Beberapa ilmuwan percaya bahwa mereka membawa kondisi genetik sehingga membuat mereka lebih rentan terinfeksi HPV.

- 3) Umur tampaknya memainkan peran tertentu, sebab kanker ini sering terjadi pada usia 40 tahun keatas dan sangat jarang terjadi pada wanita kurang dari usia 15 tahun. Kanker serviks juga banyak menyerang perempuan usia manula, yang mungkin karena alasan sederhana bahwa setelah mengalami menopause banyak dari mereka berfikir bahwa tidak perlu lagi untuk melakukan test pap smear.
- 4) Mekanisme bagaimana kontrasepsi oral meningkatkan risiko kanker serviks masih dalam perdebatan. Pada penelitian lain menghipotesiskan bahwa kekentalan lendir pada serviks akibat penggunaan pil KB menyokong terjadinya kanker serviks. Hal ini karena dengan kekentalan lendir ini akan memperlama keberadaan suatu agen karsinogenik (penyebab kanker) di serviks yang terbawa melalui hubungan seksual, termasuk adanya virus HPV.
- 5) Pil KB : penggunaan pil KB dapat meningkatkan resiko kejadian kanker serviks, terutama yang sudah positif terhadap HPV. Fakta menunjukkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral (pil KB) sedikitnya 5 tahun ada hubungannya dengan peningkatan resiko kanker serviks. Analisis data oleh International Agency For Research on Cancer (IARC) pada tahun 2003 menemukan bahwa ada peningkatan risiko kanker serviks dengan penggunaan kontrasepsi oral, dan risiko berkurang ketika obat kontrasepsi oral dihentikan. Laporan lain dari IARC menyatakan bahwa dari 8 studi mengenai efek penggunaan kontrasepsi oral pada wanita yang positif terhadap

HPV, ditemukan peningkatan risiko 4 kali lebih besar pada mereka yang menggunakan kontrasepsi oral lebih dari 5 tahun. Risiko kanker serviks juga meningkat pada wanita yang menggunakan kontrasepsi oral pada usia sebelum 20 tahun.

e. Jenis Tumor

Jenis skuamosa merupakan jenis yang paling sering ditemukan, yaitu \pm 90% merupakan *Squamous cell carcinoma* (SCC), *adenocarcinoma* 5% dan jenis lain sebanyak 5%.

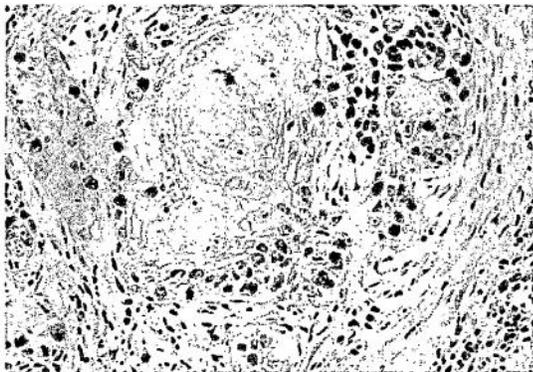
1) *Squamous Cell Carcinoma* (SCC)

Squamous Cell Carcinoma secara histologis menunjukkan proliferasi sel epitel skuamosa. Terlihat sel yang atipia disertai perubahan bentuk *rete peg processus*, pembentukan keratin yang abnormal, penambahan proliferasi sel basaloid, susunan sel menjadi tidak teratur, dan membentuk tumor *nest* (anak tumor) yang berinfiltrasi ke jaringan sekitarnya, atau membentuk anak sebar ke organ lain (metastasis). (Sudiono, *et al.*, 2003)

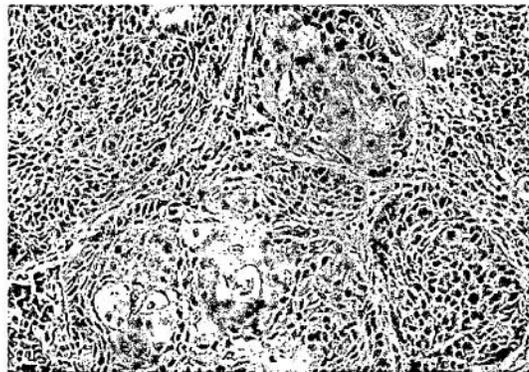
Secara histologis karsinoma sel skuamosa diklasifikasikan oleh WHO menjadi:

- a) *Well differentiated (Grade I)*: yaitu proliferasi sel-sel tumor dimana sel-sel keratin basaloid masih berdiferensiasi dengan baik membentuk keratin (keratin pearl).

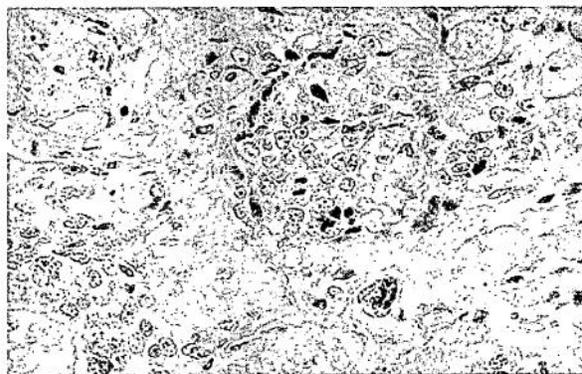
- b) *Moderate differentiated (Grade II)*: yaitu proliferasi sel-sel tumor dimana sebagian sel-sel basaloid tersebut menunjukkan diferensiasi, membentuk keratin.
- c) *Poorly differentiated (Grade III)*: yaitu proliferasi sel-sel tumor dimana seluruh sel-sel basaloid tidak berdiferensiasi membentuk keratin, sehingga sulit dikenali lagi.



Gambar 2. SCC Diferensiasi Baik (Krafts, 2009)



Gambar 3. SCC Diferensiasi Sedang (Krafts, 2009)



Gambar 4. SCC Diferensiasi Buruk (Krafts, 2009)

Karsinoma sel skuamosa timbul dari permukaan epitel displastik dan secara histopatologi ditandai dengan gambaran pulau invasi dan rangkaian sel-sel epitel karsinoma skuamosa. Invasi ditandai dengan

perluasan secara ireguler dari epithelium sampai ke membrana basalis dan ke dalam jaringan konektif subepitel. Sel yang menginvasi dan masa sel dapat masuk jauh ke dalam jaringan adipose, otot atau tulang dan dapat mendegradasi pembuluh darah, menginvasi kedalam lumina dari vena dan limfatik. Sering terdapat respon inflamasi yang berat atau respon sel imun terhadap epitel yang menginvasi tersebut, dan daerah nekrosis sentral dapat terjadi (Sudiono, *et al.*, 2003).

Sel-sel kanker superfisial yang berinvasi dalam, biasanya menunjukkan banyak sitoplasma eosinofilik dengan nuklei yang berwarna gelap (hiperkromatik), dan rasio nukleus: sitoplasma meningkat. Terlihat berbagai tingkat pleomorfis seluler dan nuklear. Produk skuamosa sel karsinoma berupa keratin dan *keratin pearls* yaitu sel yang terkeratinisasi secara abnormal, berlapis-lapis dan berupa fokus yang bulat yang dapat diproduksi di dalam epitel lesi (Sudiono, *et al.*, 2003).

Evaluasi secara histopatologis mengenai tingkat kesamaan sel kanker terhadap jaringan asalnya serta produksi normalnya disebut dengan *grading*. Lesi dibagi menjadi tiga sampai empat tingkat. Tingkat histopatologi tumor dihubungkan dengan sifat biologinya. Sebuah sel kanker yang cukup matang dan sangat mirip dengan jaringan asalnya dan akan tumbuh dengan lambat dan bermetastasis lebih lambat, disebut skuamosa sel karsinoma *low grade, grade I*

atau berdiferensiasi baik. Kanker dengan *pleomorfisme seluler* dan *nuklear* dengan keratinisasi yang sedikit atau tidak ada keratinisasi merupakan kanker yang tidak *mature* sehingga sulit untuk mengidentifikasi jaringan asalnya. Kanker yang demikian seringkali membesar dengan cepat, bermetastasis dini dan disebut dengan karsinoma skuamos sel *high grade*, grade III/IV, berdiferensiasi buruk atau anaplastik. Kanker dengan gambaran diantara kedua gambaran diatas disebut karsinoma berdiferensiasi sedang (Sudiono, *et al.*, 2003).

Squamous Cell Carcinoma terjadi karena destruksi kontrol siklus sel, hilangnya kemampuan apoptosis, dan meningkatnya aktivitas invasi dan metastasis. Terbentuknya *Squamous Cell Carcinoma* merupakan proses bertahap karena adanya gangguan fungsi gen-gen pemacu pertumbuhan protoonkogen dan gen penghambat tumor. Pada karsinoma sel skuamosa terjadi peningkatan produksi protein EGF, EGFr, dan Ras (protoonkogen). Proses terpenting pada karsinogenesis karsinoma sel skuamosa terletak pada peralihan fase G1 dan S. Protein C-myc dan cyclin D yang bekerja pada masa peralihan fase G1 dan S mengalami peningkatan ekspresi (Williams, 2000).

Pembelahan sel epitel serviks (keratinosit) normalnya distimulasi oleh *epidermoid growth factor (EGF)* yang terikat dengan *Epidermoid growth factor receptor (EGFr)* yang kemudian

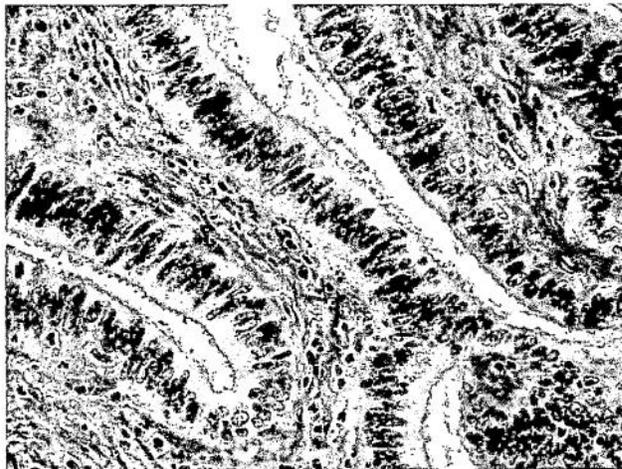
akan mengaktifkan protein Ras. Pada keadaan aktif protein Ras memacu kinase cascade yaitu protei Raf, *mitogen enhanced kinase (MEK)*, dan *mitogen activated protein kinase (MAPK)* sehingga menyebabkan meningkatnya *C-myc* dalam nukleus. Hal tersebut menyebabkan terstimulasinya transkripsi *Cyclin D* yang akan mengaktifkan CDK. CDK yang aktif merupakan katalisator fosforilasi *Retinoblastoma Tumor Supressor Genes (pRb)*. Fosforilasi dari pRb akan melepaskan faktor-kaktor transkripsi E2F yang dibutuhkan untuk transkripsi protein-protein untuk replikasi DNA. Selanjutnya replikasi DNA akan diikuti oleh pembelahan sel. Disregulasi pembelahan sel keratinosit epitel khususnya pada serviks dapat menyebabkan terbentuknya karsinoma sel skuamosa (Williams, 2000).

2) *Adenocarcinoma*

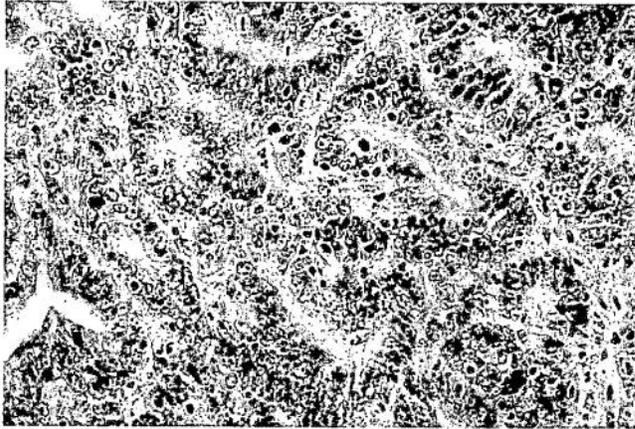
Adenocarcinoma muncul dari salah satu lapisan epitel kolumner pada saluran-endoserviks atau dari glandula tubulus. Secara normal kelenjar serviks mempunyai penampang yang sama, dilapisi oleh musin yang disekresikan oleh sel goblet dan didistribusikan merata melalui stroma. *Adenocarcinoma* dari serviks dicirikan dengan meningkatnya jumlah kelenjar yang ditemukan. Sel individu berbentuk padat irreguler, besar, berbentuk palisade. Pada *Adenocarcinoma* yang berdiferensiasi baik akan ditemukan glandular (Parsons dan sommers, 1964). Pada tingkat lanjut kelenjar

tersebut lebih berdekatan, inti hiperkromatik, kasar, irreguler dan tidak ditemukan glandular.

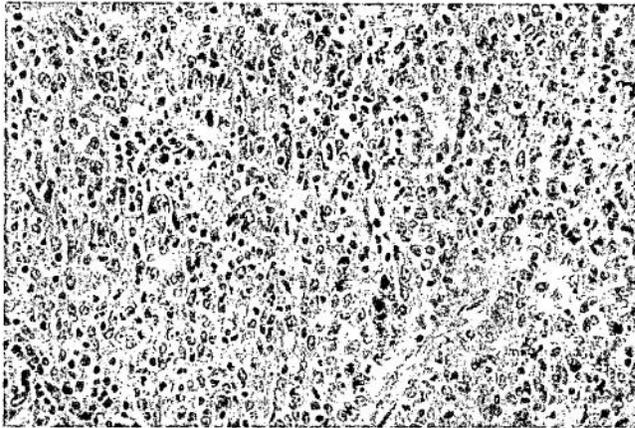
Diantara kejadian kanker serviks insiden *adenocarcinoma* serviks ditemukan paling sedikit dibandingkan SCC, tetapi insidennya menunjukkan peningkatan (Altekruse, *et al.*, 2003). Prognosis *adenocarcinoma* serviks lebih buruk dibandingkan dengan SCC pada penderita kanker serviks dengan metastasis limponodi dan stadium yang sama (Nakanishi, *et al.*, 2000). Prognosis *adenocarcinoma* lebih buruk dikarenakan sifat onkogenik HPV-18 lebih tinggi daripada HPV-16 yang dibuktikan pada sel kultur dimana transformasi HPV-18 adalah 5 kali lebih besar dibandingkan dengan HPV-16. Selain itu, didapatkan pula bahwa respon imun pada HPV-18 dapat meningkatkan virulensi virus dimana mekanismenya belum jelas (Burger, *et al.*, 2000).



Gambar 5. Adenocarcinoma Diferensiasi Baik (Pathologyoutline, 2013)



Gambar 6. Adenocarcinoma Diferensiasi Sedang (Pathologyoutline, 2013)



Gambar 7. Adenocarcinoma Diferensiasi Buruk (Pathologyoutline, 2013)

2. **Imunitas Tubuh terhadap Sel Kanker Serviks dan Reaksi Limfosit**

Sistem imun merupakan mekanisme tubuh untuk mempertahankan diri dan sebagai perlindungan terhadap bahaya yang dapat ditimbulkan. Kanker serviks akan menstimulasi respon imun seluler maupun humoral. Hal ini disebabkan oleh karena sel kanker walaupun merupakan sel tubuh sendiri, akan mengekspresikan molekul yang akan dikenali oleh sistem imun sebagai benda asing. Pada dasarnya respon imun terdiri atas 3 fase yaitu: pengenalan, aktivasi dan efektor. Respon imun terutama tergantung

pada 3 tipe sel yaitu makrofag, limfosit T, dan limfosit B. Ada beberapa mekanisme efektor yang berperan terhadap sel kanker yaitu limfosit T sitotoksik, *natural killer cell*, sel makrofag dan antibodi. Respon imun terhadap kanker dimulai dengan pengenalan antigen sel kanker oleh limfosit T melalui mekanisme penyajian antigen oleh sel makrofag, selanjutnya akan terjadi aktivasi respon imun berupa proliferasi limfosit selanjutnya akan diaktifkan mekanisme efektor untuk mengeliminasi sel kanker (Lehmann, *et al.*, 2000).

Limfosit sendiri merupakan komponen penting pada sistem imun, baik pada sistem imun seluler maupun sistem imun humoral. Limfosit merupakan 20% dari semua leukosit dalam sirkulasi darah manusia, terdiri dari sel T dan sel B yang merupakan kunci dalam kontrol sistem imun. Limfosit mempunyai kemampuan untuk membedakan antara benda asing dengan jaringan sendiri, karena memiliki reseptor yang terletak pada permukaan sel yaitu *T cell reseptor* (TCR). Limfosit T atau sel T juga berfungsi membantu limfosit B dalam memproduksi antibodi, mengontrol ambang dan kualitas imun (Bratawijaya, 2010).

Sel imun khususnya limfosit sitotoksik (*cytotoxic lymphocyte*= CTL), *Natural killer cell* (sel NK) dan makrofag berperan dalam *immunosurveillance* terhadap sel kanker. Setelah pengenalan sel kanker sebagai sel asing, sel imun tersebut akan menghancurkan sel kanker. Sel makrofag menghancurkan sel kanker dengan cara fagositosis. Sedangkan CTL dan sel NK membunuh sel target dengan cara mensekresikan perforin

dan granzyme serta menggunakan respon famili TNF untuk menginduksi apoptosis (Lehmann *et al.*, 2000).

Serbukan limfosit disekitar kanker secara histologik mempunyai nilai prognosis yang baik karena kecepatan pertumbuhan sel akan menurun. Secara *invitro*, beberapa sel imun disekitar kanker terbukti dapat membunuh sel kanker di sekelilingnya (Merino DC, *et al.*, 2008).

3. Kematian Sel Tumor

Kematian sel terbagi menjadi 2 macam yaitu apoptosis dan nekrosis.

a. Apoptosis

Apoptosis merupakan proses bunuh diri suatu sel yang terprogram. Apoptosis di perlukan bila sel sudah tidak memungkinkan untuk berkembang karena adanya kerusakan yang tidak dapat diperbaiki atau adanya regenerasi sel muda (Alberts, 2008). Tujuan utama dari apoptosis adalah mematikan suatu sel tanpa menimbulkan kerusakan sel di sekitarnya. Pada sel normal program apoptosis akan terjadi jika pertumbuhan sel sudah dianggap terlalu cepat. Tetapi program apoptosis tidak terjadi pada sel kanker meskipun pertumbuhannya sudah dianggap terlalu cepat. Hal ini terjadi karena adanya mutasi gen pada kromosom sel kanker, sehingga mengubah sifat gen yang seharusnya memprogram proses apoptosis (Robbin, 2005).

Apoptosis adalah program bunuh diri intraseluler yang dilaksanakan dengan cara mengaktifkan caspase (suatu keluarga sistein protease). Dua jalur utama apoptotis adalah jalur intrinsik meliputi

memberian kode yang memicu proses mitokondria-dependent pelepasan sitokrom c dan mengaktifkan caspase-9, dan jalur ekstrinsik yang meliputi pengaktifan reseptor kematian (death receptor, DR) seperti Fas (reseptor 1 tumor necrotic factor (TNF)), DR4 dan DR5. Interaksi dengan ligan yang sesuai akan mengarah ke transduksi sinyal yang diawali dengan peliputan molekul yang berhubungan dengan DR seperti *Fas-associative death domain* (FADD) dan berikutnya mengaktifkan caspase-8. Caspase ini kemudian mengkatalis sederet proses proteolitik yang menghasilkan perubahan biokimia dan morfologi khas yang berhubungan dengan apoptosis (Newmeyer, *et al.*, 2003). Apoptosis juga merupakan proses aktif dengan menginduksi gen seperti BAX dan ekspresi antigen Fas maupun represi/penekanan simultan gen seperti BCL2 (Smith *et al.*, 1996). Gen p53 berperan dalam pengaturan siklus sel dengan mengontrol sejumlah gen termasuk gen untuk apoptosis jika kerusakannya berat. Rekonstitusi jalur apoptosis oleh p53 dapat terjadi dengan mentransfer gen p53 wild type rekombinan pada sel kanker yang mengekspresi p53 null atau mutan (Syarifudin, 2007).

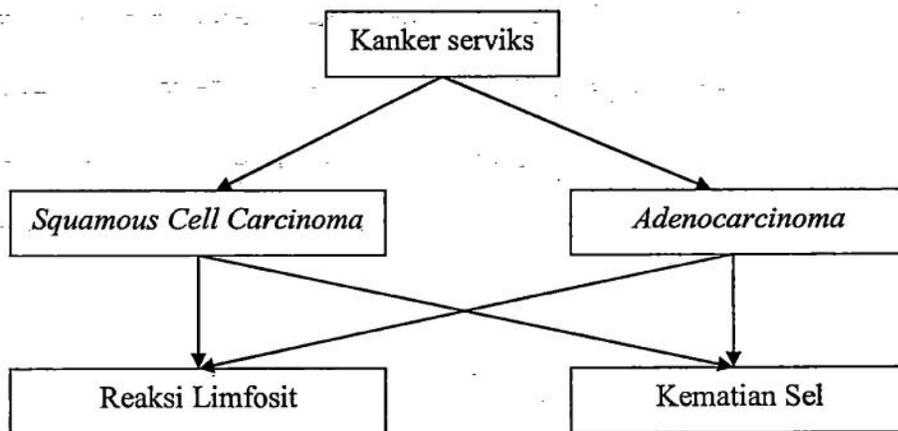
b. Nekrosis

Nekrosis adalah hasil akhir perubahan-perubahan morfologis akibat kerja degradatif progresif enzim yang mengindikasikan kematian sel, dapat mengenai kelompok sel atau bagian suatu struktur atau suatu organ (Dorland, 2007). *Tumor Necrosis Factor* (TNF) pada awalnya digambarkan sebagai faktor yang menyebabkan hemoragik nekrosis

tumor. Selain menyebabkan kematian sel-sel kanker, TNF dapat mengaktifkan kelangsungan hidup sel kanker dan jalur proliferasi, memicu infiltrasi sel inflamasi tumor dan terjadi angiogenesis dan migrasi sel tumor dan invasif (Pathologyoutline, 2013).

Nekrosis ditandai dengan kenaikan volume sel, pembengkakan organel, membran plasma pecah, dan kehilangan isi intraseluler. Pada awalnya nekrosis dianggap sebagai kematian sel yang tidak terkontrol, dalam sebuah studi menunjukkan terjadinya nekrosis dipengaruhi oleh jalur transduksi dan mekanisme katabolik. Misalnya, *death domain receptors* (TNFR1, Fas/CD95 dan TRAIL-R) dan *Toll-like receptor* (TLR3 dan TLR4) yang menunjukkan terjadinya nekrosis (Kroemer, *et al.*, 2009).

B. Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka Konsep

C. Hipotesis

Dari uraian diatas dapat dikemukakan hipotesis sebagai berikut:

1. Terdapat perbedaan reaksi limfosit antara jenis tumor *Squamous Cell Carcinoma* dan *Adenocarcinoma* pada kanker serviks
2. Terdapat perbedaan kematian sel antara jenis tumor *Squamous Cell Carcinoma* dan *Adenocarcinoma* pada kanker serviks