

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker serviks merupakan salah satu keganasan terbanyak pada perempuan. Kanker ini menempati urutan ke-4 dan penyebab terbanyak kematian ke-4 akibat keganasan pada perempuan di dunia, dengan jumlah kasus baru 604.000 dan 342.000 kematian di seluruh dunia pada tahun 2020.¹ Menurut *The American Cancer Society's* kanker serviks invasif di Amerika Serikat pada tahun 2021 diperkirakan sekitar 14.480 kasus baru dan sekitar 4.290 perempuan akan meninggal karena penyakit ini.² Insiden kanker serviks di negara Asia Tenggara ditemukan tertinggi di Indonesia.³ Insiden kanker serviks pada tahun 2020 di Indonesia menempati urutan ke-2 setelah kanker payudara dengan jumlah kasus 36.633 (17.2%).⁴ Berdasarkan data dari Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Anatomi Indonesia, kanker serviks di Sumatera Barat menempati urutan ke-3 dengan jumlah kasus 108 pada tahun 2014.⁵

Angka kematian karena kanker serviks di Indonesia masih tinggi, disebabkan karena lebih dari 50% pasien datang pada stadium lanjut (IIIB) sehingga terapi tidak efektif. Tingginya angka kematian ini dapat dilihat dari rendahnya angka ketahanan hidup 5 tahun pada kanker serviks. Kanker serviks stadium I angka ketahanan hidupnya adalah 76%, stadium II 65%, stadium III 59% dan stadium IV 34%.⁶

Faktor prognostik yang berhubungan dengan angka ketahanan hidup pada kanker serviks adalah usia, ukuran tumor, status kelenjar getah bening, stadium FIGO, derajat diferensiasi tumor, kedalaman invasi dan invasi limfatik atau vaskular.⁹ Hubungan derajat diferensiasi tumor dengan faktor prognostik masih kontroversi. Beberapa penelitian menunjukkan angka ketahanan hidup yang rendah pada kanker dengan derajat diferensiasi yang

tinggi. Kanker dengan derajat yang lebih tinggi dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk. Evaluasi rutin derajat diferensiasi tumor sangat dianjurkan dalam praktek sehari-hari.⁷

Jenis histologi kanker serviks terbanyak adalah karsinoma sel skuamosa (KSS) serviks mewakili 70-80% dari semua kasus kanker serviks. Angka kelangsungan hidup 5 tahun pada KSS sekitar 57-67%.⁸ Kanker ini berasal dari sel skuamosa yang melapisi bagian luar serviks. Sebagian besar tumor berasal dari zona transformasi (*squamocolumnar junction*).⁹

Pasien KSS serviks ditemukan pada usia yang lebih tua dan terdeteksi pada stadium lanjut. Sedangkan *adenocarcinoma* (AC) serviks ditemukan pada usia yang lebih muda dan dideteksi pada stadium awal. Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun untuk KSS lebih tinggi dibandingkan dengan AC, yaitu 66% untuk KSS dan 50% untuk AC. Hal ini disebabkan karena KSS bersifat lebih *radio sensitive* dibandingkan dengan AC dan juga insiden keterlibatan kelenjar getah bening yang lebih tinggi pada AC dibandingkan dengan KSS. Selain itu, di antara pasien yang menjalani pengobatan ajuvan setelah histerektomi radikal, pasien dengan AC prognosinya secara signifikan lebih buruk dibandingkan dengan KSS.^{10,11}

Infeksi *human papillomavirus* (HPV) *high risk* menjadi penyebab utama pada KSS. Patogenesis terjadinya KSS serviks melalui infeksi HPV merupakan proses banyak tahap yang berlangsung lambat. Pada 99,7% kasus infeksi HPV *high risk*, virus akan bertahan dalam sel yang mengalami pembelahan yang menyebabkan *high grade squamous intraepithelial lesion* (HSIL). Sel tumor tersebut dapat melewati membran basal epitel menjadi karsinoma invasif setelah melewati beberapa proses. Kanker ini pada stadium awal sering asimtomatik dan sering terdeteksi pada stadium lanjut.⁸ Pasien KSS serviks yang diterapi dengan operasi dan kemoradioterapi, setengahnya meninggal karena penyakit ini. Oleh karena itu, diagnosis yang tepat sangat penting untuk manajemen klinis yang tepat.⁸

Menurut buku WHO *female genital tract* edisi kelima tahun 2020, karsinoma sel skuamosa serviks dibagi menjadi 2 kelompok yaitu karsinoma sel skuamosa, terkait-HPV dan karsinoma sel skuamosa, tidak terkait-HPV. Sebagian besar karsinoma sel skuamosa serviks (>90-95%) berhubungan dengan HPV. Sekitar 5-7% dari kasus karsinoma sel skuamosa serviks negatif untuk pemeriksaan HPV bahkan pada teknik pemeriksaan yang sangat sensitif untuk HPV.¹² Pasien dengan tumor tidak terkait-HPV memiliki tingkat invasi kelenjar getah bening yang lebih tinggi (67% vs 36%, $p < 0,01$) dan kelangsungan hidup yang lebih buruk (59,8 vs 132,2 bulan, $p < 0,01$) dibandingkan dengan pasien dengan tumor terkait-HPV.¹³

Tes DNA HPV telah diperkenalkan sebagai alat skrining kanker serviks yang terbukti lebih sensitif. Hal ini menunjukkan bahwa pemeriksaan biomarker molekuler yang lebih canggih secara PCR sangat informatif dan memiliki utilitas yang besar. Namun pemeriksaan ini menghabiskan biaya yang tinggi. Sampai saat ini, tidak ada panel molekuler untuk terapi target yang tersedia untuk KSS serviks, berbeda dengan keganasan lain, seperti kanker payudara, paru-paru dan kolorektal. Sehingga masih perlu dilakukan penelitian untuk menemukan biomarker molekuler yang dijadikan terapi target pada KSS serviks, serta memungkinkan untuk diagnosis dini, prognosis dan terapi.⁸

Protein *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A* yang juga disebut p16 merupakan protein yang terkenal sebagai protein penekan tumor yang terlibat dalam pengaturan siklus sel, penuaan, apoptosis, invasi sel dan angiogenesis. Protein p16 ini dapat digunakan sebagai marker pengganti untuk infeksi HPV. Ekspresi p16 secara paradoks meningkat sesuai dengan tingkat keparahan lesi serviks, sehingga diusulkan sebagai marker yang berguna untuk mengidentifikasi lesi pada serviks. Akan tetapi spesifisitas dan nilai prognostik p16 pada KSS serviks masih

kontroversi.⁸ Dari salah satu literatur disebutkan bahwa sensitivitas, spesifisitas dan akurasi biomarker P16 pada KSS serviks adalah 96,0%, 88,2% dan 91,7%, masing-masingnya.¹⁴

Overekspresi dari p16 (CDKN2A) telah diketahui menjadi karakteristik KSS yang disebabkan HPV. Overekspresi p16 pada kanker terkait HPV dan prekursorinya disebabkan oleh inaktivasi konstan RB oleh protein E7 dari HPV risiko tinggi. Hilangnya fungsi RB menyebabkan pelepasan faktor transkripsi, seperti E2F1, dan menghasilkan overekspresi p16. Pemeriksaan imunohistokimia (IHK) p16 direkomendasikan untuk membedakan derajat dari displasia serviks. Frekuensi ekspresi p16 di KSS serviks adalah sekitar 83,5-100%. Namun, KSS serviks yang negatif untuk p16 belum dipelajari secara ekstensif. Gambaran histologis dan status infeksi HPV serta metode deteksi yang diterapkan bervariasi di antara lesi yang dievaluasi, dan bagaimana KSS serviks negatif untuk p16 masih belum jelas.¹⁵

Pewarnaan p16 difus dan kuat secara konsisten tampak pada hampir semua kanker terkait HPV, sedangkan kanker yang tidak terkait pada HPV biasanya p16 negatif. Karena hubungan yang kuat antara overekspresi p16 dan status HPV, tumor p16-negatif berperilaku lebih agresif daripada tumor p16-positif. Sebagian kecil dari kanker serviks terkait HPV tidak mengekspresikan p16 secara berlebihan dan p16 negatif yang terkait HPV berperilaku lebih agresif dibandingkan kanker serviks terkait HPV yang mengekspresikan p16 secara berlebihan.¹⁶ Kanker dengan p16 negatif berkaitan dengan prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan p16 positif.¹⁷ Ekspresi p16 pada kanker serviks ditemukan lebih banyak pada pasien dengan usia muda dan stadium awal. Oleh karena itu, biomarker p16 mempunyai keuntungan untuk skrining atau diagnosis awal untuk prognosis yang lebih baik pada KSS serviks.¹⁴

Meskipun hubungan ekspresi p16 positif dengan kasus terkait HPV *high risk* dari KSS serviks sekarang menjadi fakta yang sudah diakui, ada juga kasus p16 negatif. Menurut penelitian Damata dkk. (2021) tumor p16 negatif lebih banyak ditemukan pada usia yang lebih tua dan stadium lanjut.¹⁶ Karena p16 dianggap sebagai penanda pengganti infeksi HPV, penelitian ini diharapkan untuk mengevaluasi kembali perannya dalam perkembangan KSS serviks, terutama kontribusi relatif HPV pada varian morfologi yang berbeda.¹⁸

Lin J dkk. (2014) melaporkan bahwa over ekspresi P16INK4a tidak terkait secara signifikan dengan derajat tumor atau ukuran tumor.¹⁹ Hal yang sama juga ditemukan pada penelitian Sarwath H dkk. (2017) yaitu tidak ada korelasi signifikan ditemukan antara derajat tumor dan ekspresi P16INK4a. Menurut penelitian Kalyani dkk. (2020) tidak ditemukan adanya hubungan antara ekspresi p16 dengan stadium tumor dan derajat histopatologi pada KSS serviks.¹⁴ Namun hal yang berbeda ditemukan pada penelitian yang dilakukan Horba S dkk. (2021) pada KSS serviks, dimana ditemukan hubungan antara derajat tumor dengan intensitas pewarnaan p16, tetapi tidak ada hubungan antara stadium tumor dengan intensitas ekspresi p16.¹⁸

Penelitian mengenai hubungan ekspresi p16 dengan derajat diferensiasi dan stadium tumor pasien KSS serviks belum pernah dilakukan di Sumatera Barat. Berdasarkan latar belakang di atas, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang hubungan antara ekspresi p16 dengan derajat diferensiasi dan stadium tumor pada KSS serviks.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas dapat dirumuskan bahwa masalah penelitian adalah “Apakah terdapat hubungan ekspresi p16 dengan derajat diferensiasi dan stadium tumor pada KSS serviks?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan ekspresi p16 dengan derajat diferensiasi dan stadium tumor pada KSS serviks.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik KSS serviks berdasarkan kelompok usia dan sub tipe histologi.
2. Mengetahui hubungan ekspresi p16 dengan derajat diferensiasi pada KSS serviks.
3. Mengetahui hubungan ekspresi p16 dengan stadium tumor pada KSS serviks.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Peneliti

1. Meningkatkan kemampuan peneliti dalam menilai ekspresi p16 pada KSS serviks melalui pewarnaan IHK.
2. Mengetahui fungsi p16 dan peranan p16 pada KSS serviks.

1.4.2 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

1. Menambah wawasan tentang peranan p16 dalam karsinogenesis KSS serviks.
2. Meningkatkan pemahaman tentang hubungan ekspresi p16 dengan gambaran klinikopatologi KSS serviks.

1.4.3 Manfaat untuk Klinisi

Memberi masukan bagi klinisi mengenai pentingnya pemeriksaan serta mengetahui hubungan ekspresi IHC p16 dengan beberapa gambaran klinikopatologi pasien KSS serviks terkait dengan diagnosis dan prognosis pasien.

1.4.4 Manfaat untuk Institusi

Menjadi data dasar mengenai ekspresi p16 pada KSS serviks di Bagian Patologi Anatomi yang berada di wilayah Sumatera Barat.

