

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma servik merupakan penyakit kedua terbanyak pada perempuan dengan usia rata-rata 55 tahun (Stoler, 2014). Diperkirakan terdapat 500.000 kasus baru setiap tahun dan sekitar 350.000 pasien meninggal oleh karena penyakit ini (Skiba *et al.*, 2006). Berdasarkan data registrasi kanker berbasis Patologi Anatomi pada tahun 2012 di Sumatera Barat, keganasan servik merupakan jenis keganasan kedua terbanyak pada perempuan setelah tumor payudara (250 kasus) (Badan Registrasi Kanker, 2016).

Karsinoma servik merupakan salah satu keganasan pada perempuan yang sering menimbulkan kematian. Stadium awal karsinoma serviks biasanya tidak menimbulkan gejala. Penderita akan datang berobat setelah penyakitnya mencapai stadium lanjut dengan gejala klinis yang lebih jelas. Penderita yang datang pada stadium lanjut penanganannya menjadi lebih sulit sehingga prognosisnya lebih buruk (Jadon *and* Joshi, 2012).

Faktor penyebab utama karsinoma servik adalah infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) yang ditularkan melalui hubungan seksual (Wells *et al.*, 2003). Infeksi HPV dapat dideteksi pada lesi pra-neoplastik (*cervical intraepithelial neoplasia*, CIN) maupun lesi neoplastik (Wells *et al.*, 2003). Secara epidemiologi faktor risiko terjadinya karsinoma servik antara lain koitus pertama pada usia muda (<16 tahun), berganti-ganti pasangan seksual, merokok, ras, paritas tinggi dan status sosial ekonomi yang rendah (Jadon *and* Joshi, 2012).

Gejala yang muncul pada stadium lanjut yaitu adanya perdarahan pervaginam yang tidak normal, keluarnya cairan dari vagina secara terus-menerus, dan apabila tumor sudah menyebar dapat terjadi keluhan pada kandung kemih, saluran cerna, paru dan hati (Jadon *and* Joshi, 2012). Di Indonesia, karsinoma servik menjadi perhatian penting karena kebanyakan penderita datang sudah dalam keadaan stadium lanjut (Andrijono, 2013).

Berdasarkan WHO 2014, tumor servik diklasifikasikan menjadi tumor sel skuamosa dan prekursorinya, tumor kelenjar dan prekursorinya, tumor neuroendokrin, tumor mesenkim dan lesi yang menyerupai tumor, gabungan tumor epitel dan mesenkim, tumor melanotik, tumor sel germinal, tumor limfoid dan mieloid. Karsinoma sel skuamosa (KSS) dan adenokarsinoma merupakan tumor epitel yang paling sering terjadi (Wells *et al.*, 2003; Stoler, 2014).

Secara histopatologik KSS dijumpai sekitar 70% kasus, adenokarsinoma sebanyak 15%, adenoskuamosa sebanyak 8-10%, dan sangat jarang ditemukan karsinoma endokrin (Wells *et al.*, 2003; Intaraphet *et al.*, 2013). Derajat diferensiasi merupakan faktor prognosis untuk KSS, semakin buruk derajat diferensiasi maka semakin buruk prognosinya. Namun, selain KSS tidak ada pengelompokan berdasarkan derajat diferensiasi. Angka ketahanan hidup 5 tahun karsinoma servik dengan diferensiasi baik mencapai 75%, sedangkan karsinoma servik dengan diferensiasi sedang dan buruk sekitar 64% dan 51% (Sreedevi *et al.*, 2015).

Jenis histopatologik dapat mempengaruhi prognostik pada karsinoma servik, tetapi hal ini masih menjadi perdebatan. Jenis histopatologik merupakan landasan dalam mendeteksi dan mendiagnosis keganasan servik, sehingga nilai

prognostik pada jenis histopatologik merupakan hal yang penting dan akan mempengaruhi tatalaksana, pengobatan dan perencanaan pengawasan keganasan servik (Vinh-Hung *et al.*, 2007). Pada beberapa penelitian telah melaporkan angka kematian karsinoma servik stadium awal jenis adenokarsinoma 2,6-2,9 kali lebih tinggi daripada karsinoma sel skuamosa (Intaraphet *et al.*, 2013).

Invasi limfovaskular (LVI) juga dapat dijadikan sebagai indikator prognostik. Pada beberapa penelitian terjadi kontroversi antara LVI dengan kedalaman invasi tumor dan perluasan tumor ke arah lateral. Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa dengan ditemukannya tumor pada limfatik tidak memprediksi adanya kemampuan suatu tumor bermetastasis ke kelenjar getah bening. Sedangkan penelitian lain pernah melaporkan bahwa kehadiran LVI merupakan indikator prognostik yang penting dalam menentukan prognosis (Prat, 2015).

Matriks Metaloproteinase (MMP) juga diduga dapat dihubungkan dengan peningkatan keganasan. Tingkat ekspresi MMP-9 diduga berhubungan dengan stadium dan derajat tumor. *Matriks Metaloproteinase* ini merupakan famili endopeptida yang tergantung pada zinc dan bertanggung jawab untuk perkembangan dan penyebaran sel-sel tumor. Beberapa penelitian telah menjelaskan adanya hubungan mekanisme infeksi HPV tinggi risiko dengan ekspresi MMP (Cardeal, 2006; Padma, 2011).

Peranan MMP sebagai salah satu faktor prognostik dan metastasis telah dipelajari pada berbagai jenis tumor. *Matriks Metaloproteinase* dalam jaringan tumor ganas servik berinteraksi dengan sel-sel stroma. Degradasi ECM (matriks ekstraselular) memungkinkan sel-sel tumor untuk menginfiltrasi jaringan dan

bermigrasi. Pada awalnya sel tumor harus memobilisasi, menempel pada dinding pembuluh, ekstravasasi, menyerang jaringan yang berdekatan, bertahan hidup dan berkembang di jaringan baru. Promotor untuk seluruh proses ini adalah glikoprotein yang disebut laminin pada ECM (Padma, 2011).

Peranan MMP-9 dalam perkembangan dan metastasis tumor telah dibuktikan dalam angiogenesis, stimulasi faktor pertumbuhan dan penurunan regulasi faktor penghambat, sehingga interaksi sel tumor dan stroma merupakan peristiwa yang akan memicu produksi MMP. Suatu studi *invitro* telah membuktikan bahwa sel tumor ganas pada servik menginfiltrasi stroma dengan memanfaatkan MMP yang dihasilkan oleh fibroblast servik (Padma, 2011).

Invasi tumor dan metastasis dianggap sebagai penyebab tersering dari kematian pada karsinoma servik. Telah banyak diteliti bahwa MMP berperan dalam peningkatan keganasan dan tingkat ekspresinya berkorelasi dengan stadium dan derajat tumor. Ekspresi MMP pada karsinoma servik pernah dilaporkan berhubungan dengan mekanisme infeksi HPV yang merupakan faktor etiologi tumor ganas ini (Padma, 2011).

Penelitian terhadap ekspresi MMP dan *Tissue inhibitors of metalloproteinase* (TIMP) pada proses keganasan sangat penting karena data penelitian ini akan menjelaskan peranan enzim MMP dan TIMP dalam pertumbuhan tumor dan proses metastasisnya. Informasi ini akan menjadi dasar untuk mendesain inhibitor MMP spesifik yang dapat menghambat *subgroup* MMP tersebut, sehingga dapat menjadi bagian dari terapi kanker yang lebih efektif.

Oleh sebab itu penulis tertarik untuk meneliti lebih lanjut dan memahami peranan imunohistokimia pada umumnya dan khususnya imunohistokimia MMP-9 pada karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma servik. Penelitian ini diharapkan dapat membantu dalam menegakkan diagnosis klinis dan Patologi Anatomik serta terapi pasien dalam praktek sehari-hari.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dibuat rumusan masalah penelitian “Apakah terdapat hubungan ekspresi *Matriks Metaloproteinase 9* dengan jenis histopatologik karsinoma servik dan invasi limfovaskular?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan ekspresi MMP-9 dengan jenis histopatologik karsinoma servik dan invasi limfovaskular.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi frekuensi usia, adanya LVI, dan ekspresi MMP-9 pada karsinoma servik.
2. Mengetahui hubungan ekspresi MMP-9 dengan LVI pada karsinoma servik.
3. Mengetahui hubungan dan perbedaan persentase rerata MMP-9 dengan jenis histopatologik karsinoma servik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Ilmu pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran peranan MMP-9 pada jenis histopatologik karsinoma servik dan invasi limfovaskular sehingga menambah referensi bagi peneliti untuk melakukan penelitian yang lebih lanjut.

1.4.2 Manfaat untuk Institusi

Penelitian ini akan menjadi data dasar untuk mengetahui persentase MMP 9 pada jenis karsinoma servik dan LVI di Bagian Patologi Anatomik yang berada di wilayah Sumatera Barat.

1.4.3 Manfaat untuk Praktisi

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu masukan bagi klinisi dalam menentukan prognosis sehingga dapat digunakan sebagai dasar terapi yang tepat pada karsinoma servik.

