

**HUBUNGAN GENOTIPE HPV DENGAN RESPON TERAPI  
PADA KANKER SERVIKS STADIUM IIB**  
*THE RELATIONSHIP OF HPV GENOTYPE WITH THERAPY  
RESPONSE IN STADIUM IIB CERVICAL CANCER*

**MUHAMMAD ASSADUL MALIK OESMAN**  
**C055172012**



**Pembimbing :**

Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp.OG (K)

Dr. dr. Trika Irianta, Sp.OG (K)

Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid, Sp.OG (K)

**Penyanggah :**

Dr. dr. Hj. A. Mardiah Tahir, Sp.OG (K)

Dr. dr. Nugraha U.P, Sp.OG (K)

**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**MAKASSAR**  
**2022**

**HUBUNGAN GENOTIPE HPV DENGAN RESPON TERAPI  
PADA KANKER SERVIKS STADIUM IIB**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

**Muhammad Assadul Malik Oesman**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS**

**BIDANG ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

## TESIS

### HUBUNGAN GENOTIPE HPV DENGAN RESPON TERAPI PADA KANKER SERVIKS STADIUM IIB

Disusun dan diajukan oleh:

**MUHAMMAD ASSADUL MALIK OESMAN**

**Nomor Pokok: C055172012**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
Pada tanggal Maret 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

#### Menyetujui

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Sharvianty Arifuddin., Sp.O.G.,  
Subsp. Onk  
NIP. 19730831 200604 2 001

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Trika Mianta., Sp.O.G.,  
Subsp. Urogin Re  
NIP. 19640510 199903 1 001

Ketua Program Studi

Dr. dr. Nugraha Utama P., Sp. OG.  
Subsp. Onk  
NIP. 19740624 200604 1 009

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. dr. Haerani rasyid, M.Kes.,  
SpPD-KGH., Sp.GK  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Muhammad Assadul Malik Oesman

NIM : C055172012

Program Studi : Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 16 Februari 2022

Yang menyatakan,



Muhammad Assadul Malik Oesman

## PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan tesis ini sebagai syarat menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Gagasan yang melatari tesis ini timbul dari keingintahuan mengenai hubungan genotipe virus *Human Papilloma* terhadap respon terapi pada penderita kanker serviks stadium IIB yang mana dapat menjadi pengetahuan baru bagi para penuntut ilmu di bidang terkait.

Banyak kendala yang dihadapi penulis dalam rangka penyusunan tesis ini, yang hanya berkat bantuan berbagai pihak, maka tesis ini selesai pada waktunya. Penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada guru, antara lain Dr.dr.Sharvianty Arifuddin,SpOG(K) sebagai pembimbing I atas dukungan penuh di sela-sela kesibukan beliau, Dr.dr.Trika Irianta,SpOG(K) sebagai pembimbing II atas masukan ilmu dan nasihat berharganya, Dr.dr. St. Maisuri T. Chalid,SpOG(K) selaku pembimbing statistik, Dr.dr. A. Mardiah Tahir,SpOG(K) dan Dr.dr. Nugraha U.P,SpOG(K) selaku penyanggah yang telah memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan tesis ini.

Penulis juga menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Prof.Dr.dr. Syahrul Rauf, SpOG(K) Ketua Program Studi Dr.dr. Nugraha U.P, SpOG(K), Sekretaris Program Studi Dr.dr. Imam A. Farid, SpOG(K), seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi yang telah memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis.
2. Orang tua penulis dr. Armyn A. Oesman,SpOG(K), Munawar Kasman,SE, Prof.Dr.Ir. Akhmad Azis,ST dan Prof.Dr.dr. Sutji P. Rahardjo,SpTHT-KL(K) atas dukungan moril, materil dan spiritual selama proses pendidikan.
3. Istri tercinta dr. Cita Nurinsani Akhmad,Mkes, Ananda Wildan Assadul Ihtsam, saudara-saudari kandung penulis.
4. Seluruh sejawat PPDS Obstetri dan Ginekologi khususnya saudara-saudari angkatan januari 2018 atas bantuan dan kepeduliannya selama proses penulisan.
5. Pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini, rekan-rekan paramedis dan semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu sehingga tesis ini dapat terselesaikan.

Semoga tesis ini dapat bermanfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan di masa yang akan datang.

Makassar, Februari 2022

Muhammad Assadul Malik Oesman

## ABSTRAK

MUHAMMAD ASSADUL MALIK OESMAN. *Hubungan genotipe HPV dengan respon terapi pada kanker serviks stadium IIB* (dibimbing oleh Sharvianty Arifuddin, Trika Irianta, Siti Maisuri Tadjuddin Chalid, Andi Mardiah Tahir dan Nugraha Utama Pelupessi).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui (1) hubungan genotipe HPV terhadap respon terapi pada penderita kanker serviks stadium IIB, (2) genotipe HPV pada penderita kanker serviks stadium IIB, (3) karakteristik faktor risiko yang menyebabkan kanker serviks.

Metode: Tiga puluh pasien kanker serviks stadium IIB yang ditegakkan berdasarkan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang radiologi (USG, CT Scan atau MRI) yang belum diterapi dan akan menjalani pengobatan kemoterapi dengan regimen paclitaxel-carboplatin. Sebelum kemoterapi, pasien dilakukan pengambilan sampel swab serviks menggunakan *Thinprepcytobroom* lalu sampel dimasukkan ke dalam *vial preservative solution* yang selanjutnya akan dikirim ke laboratorium untuk pemeriksaan HPV DNA Genotyping menggunakan metode PCR dan Hibridisasi. Pasien menjalani kemoterapi selama 3 siklus dan respon terapi dievaluasi menggunakan kriteria RECIST 1.1.

Hasil : HPV tipe 18 berjumlah 10 orang dan mengalami *Partial Response* sebanyak 5 orang atau 17%. HPV tipe 45 berjumlah 7 orang, *Stable Response* dan *Progressive Response* yaitu sebanyak 3 orang atau 10%. HPV tipe 51 1 orang atau 13% mengalami *Partial*

*Response*. HPV tipe 52 berjumlah 4 orang sebagian besar mengalami *Stable Response* dan *Progressive Response* yaitu sebanyak 2 orang atau 7%. Tidak terdeteksi HPV berjumlah 7 orang dan sebagian besar mengalami *Progressive Response* yaitu sebanyak 3 orang atau 10%. Berdasarkan uji statistik menggunakan *Uji Chi Square* didapatkan nilai  $p$  yang  $> 0,05$  yaitu 0,826. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara genotipe HPV terhadap respon terapi pada penderita kanker serviks stadium IIB.

## ABSTRACT

MUHAMMAD ASSADUL MALIK OESMAN. The relationship of HPV genotype with therapy response in stage IIB cervical cancer (supervised by Sharvianty Arifuddin, Trika Irianta, Siti Maisuri Tadjuddin Chalid, Andi Mardiah Tahir and Nugraha Utama Pelupessi).

This study aims to determine (1) the relationship between HPV genotype and response to therapy in patients with stage IIB cervical cancer, (2) HPV genotypes in patients with stage IIB cervical cancer, (3) risk characteristics that cause cervical cancer.

Methods: Thirty stage IIB cervical cancer patients were established based on physical examination and radiological investigations (USG, CT Scan or MRI) who had not been treated and underwent chemotherapy treatment with paclitaxel-carboplatin regimen. Prior to chemotherapy, the patient was subjected to cervical swab sampling using Thinprepcytobroom and put into a vial preservative solution which would then be sent to the laboratory for DNA HPV Genotyping using PCR and Hybridization methods. Patients underwent chemotherapy for 3 cycles and response to therapy was evaluate using RECIST Criteria 1.1.

Results: 10 people found HPV type 18 and experienced Partial Response as many as 5 people or 17%. HPV type 45 is 7 people, Stable Response and Progressive Response are 3 people or 10%. HPV type 51 1 person or 13% experienced Partial Response. HPV type 52 found by 4 people mostly

experienced Stable Response and Progressive Response as many as 2 people or 7%. No HPV was detected, which was found by 7 people and most of them experienced Progressive Response, namely 3 people or 10%. Based on the statistical test using the Chi Square test, the p value  $> 0.05$  was 0.826. This shows that there is no significant relationship between HPV genotype and response to therapy in stage IIB cervical cancer patients.

## DAFTAR ISI

	<b>halaman</b>
PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
<i>ABSTRACT</i>	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
1. Tujuan Umum	5
2. Tujuan Khusus	5
D. Manfaat Penelitian	6
1. Bidang Ilmiah	6
2. Bidang Program/Aplikasi	6
E. Hipotesis Penelitian	7

II.	TINJAUAN PUSTAKA	8
A.	Kanker Serviks	8
a.	Definisi kanker serviks	8
b.	Faktor risiko kanker serviks	8
c.	Stadium kanker serviks	14
d.	Patogenesis	15
e.	Diagnosis	16
f.	Terapi	17
B.	Human Papilloma Virus	18
C.	Kriteria RECIST dalam Menilai Respon Terapi terhadap Tumor	28
III.	METODE PENELITIAN	34
A.	Desain Penelitian	34
B.	Lokasi dan Waktu Penelitian	34
C.	Populasi dan Sampel Penelitian	34
D.	Kriteria Sampel	37
1.	Kriteria Inklusi	37
2.	Kriteria Eksklusi	37
E.	Izin Penelitian dan Etika Penelitian	37
F.	Alat dan Bahan	38
G.	Teknik Pengumpulan Data	38
H.	Alur Penelitian	39
I.	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	40
J.	Definisi Operasional	40
K.	Pengolahan dan Analisis Data	41
IV.	HASIL DAN PEMBAHASAN	43

A.	Hasil Penelitian	43
B.	Pembahasan	49
V.	PENUTUP	54
A.	Kesimpulan	54
B.	Saran	55

## DAFTAR PUSTAKA

**DAFTAR TABEL**

<b>nomor</b>	<b>halaman</b>
1. Evaluasi lesi target dan non – target berdasarkan <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumor</i> (RECIST)	30
2. <i>Criteria in Solid Tumor</i> (RECIST) 1.1	32
3. Distribusi genotipe Human Papillomavirus (HPV) pada pasien kanker serviks stadium IIB	43
4. Karakteristik pasien kanker serviks stadium IIB berdasarkan genotipe Human Papillomavirus (HPV)	44
5. Hubungan genotipe HPV dengan respon terapi pada kanker serviks stadium IIB	47

**DAFTAR GAMBAR**

<b>no</b>		<b>halaman</b>
1.	Stadium Kanker Serviks (FIGO,2018)	14
2.	Patogenesis Kanker serviks	15
3.	<i>Human Papilloma Virus</i>	19
4.	Struktur protein HPV	19
5.	Diagram tahap infeksi HPV pada serviks	21
6.	Prinsip kerja HC-II	24
7.	Alat PCR ( <i>Polymerase Chain Reaction</i> )	26
8.	Mekanisme <i>Reverse Line Blot</i>	27

**DAFTAR LAMPIRAN**

<b>no</b>		<b>halaman</b>
1.	Naskah penjelasan untuk responden	58
2.	Formulir persetujuan mengikuti penelitian	60
3.	Data responden	62
4.	Uji statistik	63

## DAFTAR SINGKATAN

<b>Singkatan</b>	<b>Arti dan keterangan</b>
BNO-IVP	<i>Blass Nier Overzicht Intravenous Pyelography</i>
bp	<i>Base pair</i>
CIN	<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>
Cm	<i>Centimeter</i>
CT Scan	<i>Computerized Tomography Scan</i>
DNA	<i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
°C	<i>Derajat Celcius</i>
Dr.	<i>Doktor</i>
E	<i>Early Region</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIGO	<i>Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
GLOBOCAN	<i>Global Burden Cancer</i>
HC	<i>Hybrid Capture</i>
HPV	<i>Human Papilloma Virus</i>
HRHPV	<i>High Risk Human Papilloma Virus</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
Kemenkes	<i>Kementerian Kesehatan</i>

KIS	Karsinoma in situ
KPS	<i>Karnofsky Performance Status Scale</i>
L	<i>Late Region</i>
LRHPV	<i>Low Risk Human Papilloma Virus</i>
Mm	Milimeter
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NIS	<i>Neoplasia Intraepithelial</i>
Nm	<i>Nanometer</i>
ORF	<i>Open Reading Frame</i>
PCR	<i>Polimerase Chain Reaction</i>
PET Scan	<i>Positron Emission Tomography Scan</i>
pH	Potensial Hidrogen (Derajat keasaman)
pRb	Protein retinoblastoma
RLB	<i>Reverse Line Blot</i>
RNA	<i>Ribonukleic Acid</i>
RS	Rumah Sakit
Riskesdas	Riset Kesehatan Dasar
RSUP	Rumah Sakit Umum Pusat

Unhas	Universitas Hasanuddin
USG	Ultrasonografi
WHO	<i>World Health Organization</i>
$\chi^2$	<i>Chi-square</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Kanker serviks merupakan jenis kanker kedua terbanyak yang menyerang perempuan di seluruh dunia setelah kanker payudara. Berdasarkan data GLOBOCAN (*Global Burden Cancer*) oleh *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, diketahui bahwa pada tahun 2018 dilaporkan terdapat 18,1 juta kasus baru dengan angka kematian sebesar 9,6 juta, di mana 1 dari 6 perempuan mengalami kanker. Data tersebut juga melaporkan bahwa 1 dari 11 perempuan meninggal karena kanker (IARC, 2018; Kemenkes, 2019).

Di Indonesia kanker serviks masih menjadi masalah kesehatan serius pada perempuan sehubungan dengan angka kejadian dan angka kematiannya yang tinggi (Rasjidi, 2009). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia melaporkan bahwa angka kejadian penyakit kanker mengalami peningkatan dalam lima tahun terakhir. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, angka kejadian kanker di Indonesia menunjukkan adanya peningkatan dari 1,4 per 1.000 penduduk tahun 2013 menjadi 1,79 per 1.000 penduduk tahun 2018 (Kemenkes, 2018).

Data lainnya menunjukkan angka kejadian penyakit kanker di Indonesia sebanyak 136,2 per 100.000 penduduk. Angka ini menempatkan Indonesia berada pada urutan kedelapan dengan kasus

terbanyak di Asia Tenggara dan urutan kedua puluh tiga di Asia. Angka kejadian kanker serviks pada perempuan menepati urutan keempat sebesar 23,4 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian sebesar 13,9 per 100.000 penduduk. Dari data ini dapat dilihat bahwa kematian akibat kanker cukup tinggi dibanding angka kejadiannya (IARC, 2018; Kemenkes, 2019). Di RS Dr. Cipto Mangunkusumo, angka kejadian kanker serviks sebesar 76,2% diantara kanker ginekologi. Pasien kebanyakan datang pada stadium lanjut, yaitu stadium IIB – IVB sebanyak 66,4% (Rasjidi, 2009).

Penyebab terbanyak kanker serviks adalah infeksi virus HPV (*Human Papilloma Virus*). Virus ini terutama ditularkan melalui hubungan seksual termasuk *oral sex*, *anal sex*, dan *hand sex* serta dapat juga menular melalui kontak non-seksual, seperti: transmisi ibu kepada bayinya (sangat jarang terjadi) dan penggunaan alat-alat yang telah terkontaminasi (Setiawati, 2014). Kejadian kanker serviks dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu: usia, status sosioekonomi, dan faktor aktivitas seksual yang meliputi usia pertama kali melakukan hubungan seksual, pasangan seksual yang berganti-ganti, paritas, kurang menjaga kebersihan genital, merokok, riwayat penyakit kelamin, penggunaan pembalut, serta penggunaan kontrasepsi oral dalam jangka waktu yang lama lebih dari empat tahun (Syatriani, 2011).

HPV bisa dikelompokkan berdasarkan tingkat keganasan yang ditimbulkan pada sel pejamu sesuai genotipe virus. Ada tiga kelompok

HPV berdasarkan tingkat keganasannya yaitu: *Low-Risk HPV* (LR-HPV), *Potential high-Risk HPV* (pHR-HPV), dan *High-Risk HPV* (HR-HPV). Genotipe yang termasuk kelompok LR-HPV adalah tipe 6, 11, 40, 42, 43, 44, dan 55. Genotipe yang termasuk pHR-HPV adalah 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73, dan 82. Genotipe yang termasuk HR-HPV adalah 16,18, 31,32, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, dan 59 (Lipinwati, 2014; Marlina et al., 2016; Noor, Aryati, & Hartono, 2014; Setiawati, 2014; Wibowo et al., 2017).

Kanker serviks sebanyak 99,7% disebabkan oleh HRHPV. Adapun tipe virus HPV yang paling banyak ditemukan di seluruh dunia adalah HPV tipe 16 dan 18. Marlina, dkk (2016) juga melaporkan bahwa khususnya di wilayah Sumatera Barat dan Riau teridentifikasi HPV tipe 18 dan 16 mendominasi. (Lipinwati, 2014; Marlina et al., 2016; Noor, Aryati, & Hartono, 2014; Setiawati, 2014; Wibowo et al., 2017). Sedangkan di Sulawesi Selatan khususnya Kota Makassar belum ada data yang rinci mengenai genotipe HPV pada pasien kanker serviks.

Terapi pada penderita kanker serviks bergantung pada stadium. Jenis terapi yang dapat diberikan berupa pembedahan, radioterapi, atau kemoterapi (Hardjolukito, Andrijono, & Sutrisna, 2015). Banyak faktor yang mempengaruhi keberhasilan terapi pada pasien kanker serviks. Harima, dkk (2002) melaporkan bahwa persistensi HPV setelah terapi adalah faktor yang penting sebagai prediktor rekuren setelah terapi terlepas dari stadiumnya.

Selama ini, penelitian yang ada lebih memfokuskan pada hubungan genotipe HPV dengan karsinoma serviks, terutama jenis karsinoma sel skuamosa (KSS) yang mendapat terapi kemoradiasi atau radiasi. Penelitian tentang pemeriksaan HPV DNA pada *follow-up* pasien dengan karsinoma serviks yang diterapi primer dengan radioterapi oleh Nagai dkk., menuliskan bahwa pada kanker serviks, jika terdapat persistensi dari HPV DNA pada akhir radioterapi maka terdapat prediksi tinggi akan terjadi lokal rekurensi dengan rata-rata sekitar lima kali dibandingkan dengan pasien yang bersih dari infeksi HPV DNA pasca-radiasi (Nagai et al., 2004).

Penelitian lain yang dilakukan oleh Munagala dkk., mendapatkan hasil bahwa kanker serviks dengan infeksi tunggal HPV 87% dan infeksi HPV multipel 42,8% yang selalu disertai salah satu dari komponen HPV 16/18. Hasil yang didapatkan setelah radiasi menunjukkan 58% radioresisten pada infeksi HPV multipel dan 12% dari infeksi HPV tunggal didapatkan radioresisten (Munagala et al., 2009).

Studi tentang hubungan genotipe HPV terhadap respon terapi pernah dilakukan di RS Cipto mangunkusumo dan RS Kanker Dharmais oleh Hardjolukito dkk pada tahun 2015. Respon klinis setelah terapi radiasi pada penderita kanker serviks stadium IIB-IIIB dihubungkan keterkaitannya dengan genotipe HPV yang ditemukan meskipun menunjukkan hasil yang belum signifikan. (Hardjolukito et al., 2015)

Stadium kanker serviks adalah faktor terpenting dalam memilih terapi. Kanker serviks stadium IIB, III, IVA pilihan terapinya adalah kemoradiasi. Agen kemoterapi dapat berupa *Cisplatin*, *Carboplatin* atau *Cisplatin* ditambah *Fluorouracil*. Terapi radiasi sinar eksternal dan *Brachytherapy*. Berdasarkan hasil dari lima uji coba acak berskala besar, tentang memberi kemoterapi setelah radiasi panggul, National Cancer Center pada tahun 1999 menghimbau agar semua pasien dengan kanker serviks stadium lanjut harus menerima terapi kemoradiasi. Studi ini menunjukkan bahwa kemoradiasi memiliki kelangsungan hidup yang signifikan 10% -15% pada 5 tahun setelah pengobatan dibandingkan dengan radioterapi saja. Sebuah meta-analisis berikutnya menunjukkan manfaat maksimal kemoradiasi 6% di stadium IIB dan hanya 3% pada pasien stadium IIIB. Kemoradioterapi juga mengurangi kekambuhan lokal dan metastasis jauh, dan dapat meningkatkan kelangsungan hidup penderita. (FIGO, 2018)

Oleh karena itu, berdasarkan uraian dan hasil penelitian sebelumnya, belum ada yang menjelaskan tentang hubungan antara genotipe HPV dengan respon kemoterapi, maka perlu dilakukan penelitian tentang hubungan genotipe HPV dengan respon terapi dalam hal ini kemoterapi pada penderita kanker serviks stadium IIB.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya yang masih belum dapat menjelaskan tentang peranan genotipe HPV terhadap respon terapi khususnya kemoterapi pada kanker serviks, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

“Apakah terdapat hubungan genotipe HPV dengan respon terapi pada kanker serviks stadium IIB?”

## **C. Tujuan Penelitian**

### **I. Tujuan umum**

Mengetahui hubungan genotipe HPV terhadap respon terapi pada penderita kanker serviks stadium IIB.

### **II. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui genotipe HPV pada penderita kanker serviks stadium IIB.
2. Mengetahui karakteristik faktor risiko yang menyebabkan kanker serviks stadium IIB.
3. Menganalisis hubungan genotipe HPV terhadap respon terapi pada penderita kanker serviks stadium IIB.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini antara lain:

**1. Manfaat untuk klinisi**

Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan antara genotipe HPV terhadap respon terapi dalam hal ini kemoterapi pada penderita kanker serviks stadium IIB serta penerapannya di Divisi Onkologi Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

**2. Manfaat untuk pasien**

Memberikan pengetahuan kepada pasien tentang peranan genotipe HPV dan hubungannya terhadap respon terapi dalam hal ini kemoterapi pada penderita kanker serviks stadium IIB

**3. Manfaat untuk ilmu pengetahuan**

Memberikan informasi terbaru tentang hubungan antara genotipe HPV terhadap respon terapi dalam hal ini kemoterapi pada penderita kanker serviks stadium IIB dan memberikan data dasar untuk penelitian selanjutnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Kanker Serviks**

##### **I. Definisi kanker serviks**

Kanker serviks adalah keganasan yang terjadi pada sel-sel di serviks atau leher rahim yang terbentuk secara perlahan. Pada fase awal beberapa sel berubah dari normal menjadi sel-sel prakanker, kemudian menjadi sel kanker. Hal ini bisa terjadi bertahun-tahun, Namun, ada kalanya terjadi lebih cepat yang disebut sebagai displasia (Kemenkes, n.d.).

##### **II. Faktor risiko kanker serviks**

Penyebab kanker serviks diketahui adalah virus HPV sub tipe onkogenik, terutama sub tipe 16 dan 18. Adapun faktor risiko terjadinya kanker serviks, antara lain: (Kemenkes, n.d.)

###### **a. HPV**

Seorang perempuan dengan seksual aktif dapat terinfeksi oleh *high risk* HPV (Rasjidi, 2009).

###### **b. Usia**

Kanker serviks biasanya menyerang perempuan berusia 35-55 tahun, tetapi tidak mustahil perempuan berusia lebih muda yang memiliki faktor risiko dapat menderita penyakit ini (Syatriani, 2011).

c. Usia pertama kali melakukan hubungan seksual

Usia pertama kali melakukan hubungan seksual merupakan salah satu faktor risiko terpenting karena penelitian para pakar melaporkan bahwa semakin muda usia seorang perempuan melakukan hubungan seksual, maka semakin besar risiko terkena kanker serviks. Perempuan yang melakukan hubungan seksual pada usia kurang dari 17 tahun mempunyai risiko 3 kali lebih besar dibanding perempuan usia lebih dari 20 tahun. Menurut hasil penelitian Noor, HM (2010) melaporkan bahwa usia menikah kurang dari 20 tahun berisiko 6-7 kali mengalami kanker serviks dibanding yang berusia lebih dari 20 tahun. Hal yang sama dilaporkan oleh Yuniar, dkk (2009) bahwa terdapat hubungan antara usia pertama kali berhubungan seksual dengan kejadian kanker serviks. Hubungan seksual yang dilakukan pada usia dini berisiko terkena kanker serviks karena pada usia tersebut organ seksual belum siap dan sel-sel mukosa pada serviks belum matang, sehingga masih rentan terhadap rangsangan. Oleh karena itu, maka sperma yang mengandung komplemen histone dapat bereaksi dengan DNA sel leher rahim. Sperma yang bersifat alkalis dapat menimbulkan hiperplasia dan neoplasia sel leher rahim. Akan tetapi, terlambat menikah juga berisiko mengalami kanker serviks karena akan terus menerus mengalami ovulasi tanpa jeda sehingga rangsangan terhadap endometrium terjadi terus-menerus sehingga dapat membuat sel-sel endometrium berubah menjadi kanker (Darmawati, 2010; Lubis & Chairani, 2018; Syatriani, 2011).

d. Paritas

Salah satu faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian kanker serviks adalah jumlah paritas (Hidayat, Hasibuan, & Fitriyanti, 2014). Perempuan yang melahirkan banyak anak menjadi salah satu risiko kanker serviks (Wahidin, Sabrida, Tehuteru, Wiradinata, & Andriana, 2015). Perempuan dengan paritas  $>2$  berisiko 4,55 kali terkena kanker serviks dibandingkan perempuan dengan paritas  $\leq 2$ . Hal yang sama dilaporkan dalam penelitian Noor, HM (2010) bahwa paritas 3 atau lebih berisiko kanker serviks. Hal tersebut berhubungan dengan terjadinya eversi epitel kolumnar serviks selama kehamilan yang menyebabkan dinamika baru epitel metaplastik imatur yang dapat meningkatkan risiko transformasi sel serta trauma pada serviks sehingga memudahkan terjadi infeksi HPV (Hidayat et al., 2014).

e. Riwayat sirkumsisi pasangan

Pasangan pria yang tidak disirkumsisi dapat meningkatkan risiko seorang perempuan menderita kanker serviks melalui mekanisme yang diduga berasal dari kelenjar sebacea yang memproduksi smegma terdapat pada lapisan dalam preputium. Cairan ini berguna untuk melumasi permukaan preputium. Letak kelenjar ini di dekat pertemuan preputium dan glans penis yang membentuk semacam "lembah" di bawah korona glans penis yang merupakan tempat berkumpulnya keringat, debris/ kotoran, sel mati, dan bakteri. Apabila pria disirkumsisi, kotoran ini mudah dibersihkan (Syatriani, 2011).

f. Riwayat berganti-ganti pasangan

Perilaku seksual berganti-ganti pasangan akan meningkatkan penularan penyakit kelamin. Risiko terkena kanker serviks menjadi 10 kali lipat pada perempuan yang memiliki pasangan seksual 6 orang atau lebih (Darmawati, 2010).

g. Riwayat penyakit menular seksual (IMS)

Infeksi trikomonas, sifilis, dan gonokokus ditemukan berhubungan dengan kanker serviks. Namun infeksi ini dipercaya muncul akibat sering berganti-ganti pasangan (Rasjidi, 2009).

h. Merokok

Perempuan yang merokok (Wahidin et al., 2015). Saat ini terdapat data yang mendukung bahwa rokok sebagai penyebab kanker serviks dan hubungan antara merokok dengan kanker sel skuamosa (Wahidin et al., 2015). Tembakau yang terdapat di dalam rokok dapat menurunkan imunitas dan memengaruhi kemampuan tubuh untuk melawan infeksi HPV pada serviks (Rasjidi, 2009).

i. Kontrasepsi

Penggunaan kontrasepsi oral dilaporkan meningkatkan angka kejadian NIS (Neoplasia Intraepitelial Kanker Serviks) meskipun tidak langsung. Akan tetapi, diduga dapat mempercepat perkembangan progresifitas lesi. Pemakaian pil kontrasepsi lebih dari 6 tahun dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker serviks (Darmawati, 2010).

j. Diet

Diet rendah karotenoid dan defisiensi asam folat.

k. Faktor sosioekonomi

Perempuan dengan sosioekonomi rendah memiliki faktor risiko lima kali lebih besar dibanding perempuan dengan sosioekonomi tinggi (Darmawati, 2010). Faktor sosioekonomi biasanya dikaitkan dengan higiene, sanitasi, gizi, imunitas, pengetahuan, dan pemeliharaan kesehatan yang kurang (Rasjidi, 2009).

l. Etnis

Perempuan Asia, ras negro memiliki angka kejadian yang lebih tinggi dibanding perempuan ras kulit putih (Syatriani, 2011),

m. Pekerjaan

Diperkirakan bahwa paparan tertentu dari suatu pekerjaan (debu, logam, bahan kimia, oli mesin) dapat menjadi faktor risiko terjadinya kanker serviks (Rasjidi, 2009).

n. Pembersih vagina

Membersihkan vagina dengan sabun pembersih vagina untuk menjaga kebersihan dan kesehatan vagina atau alasan lain dapat meningkatkan risiko kanker serviks. Pembersih vagina dengan kadar pH yang tinggi dapat mengakibatkan kulit kelamin menjadi keriput dan membunuh bakteri termasuk *Bacillus doederlein* di vagina yang memproduksi asam laktat untuk mempertahankan pH vagina. Penggunaan pembersih menggunakan bahan kimia dengan kadar pH

yang tinggi sebaiknya tidak dilakukan secara rutin, kecuali jika ada indikasi (Rasjidi, 2009).

o. Pembalut perempuan

Menurut WHO, penggunaan pembalut perempuan dapat berisiko mengalami kanker serviks disebabkan oleh kandungan zat dioxin dan serat sintetis. Dioxin mempercepat proses perkembangan semua jenis kanker khususnya pada perempuan. Kondisi ini menyebabkan gangguan pada organ reproduksi perempuan (Syatriani, 2011). Yanti, dkk (2014) melaporkan bahwa perempuan pada saat haid harus lebih menjaga kebersihan reproduksi terutama bagian vagina, karena dapat menimbulkan mikroorganisme yang berlebih sehingga akan mengganggu fungsi organ reproduksi apabila tidak diperhatikan kesehatan dan kebersihannya. Rahmayanti (2012) melaporkan bahwa perempuan dianjurkan mengganti pembalut secara teratur 4-5 kali sehari serta sebaiknya memilih pembalut berbahan lembut dan dapat menyerap dengan baik.

### III. Stadium kanker serviks

Stadium kanker serviks menurut FIGO (*Federation of Gynecology and Obstetrics*) 2018:

**Box 1 FIGO staging of carcinoma of the cervix uteri (2018).**

**Stage I:**  
The carcinoma is strictly confined to the cervix uteri (extension to the corpus should be disregarded)

- IA Invasive carcinoma that can be diagnosed only by microscopy, with maximum depth of invasion <5 mm<sup>a</sup>
  - IA1 Measured stromal invasion <3 mm in depth
  - IA2 Measured stromal invasion ≥3 mm and <5 mm in depth
- IB Invasive carcinoma with measured deepest invasion ≥5 mm (greater than stage IA), lesion limited to the cervix uteri<sup>b</sup>
  - IB1 Invasive carcinoma ≥5 mm depth of stromal invasion and <2 cm in greatest dimension
  - IB2 Invasive carcinoma ≥2 cm and <4 cm in greatest dimension
  - IB3 Invasive carcinoma ≥4 cm in greatest dimension

**Stage II:**  
The carcinoma invades beyond the uterus, but has not extended onto the lower third of the vagina or to the pelvic wall

- IIA Involvement limited to the upper two-thirds of the vagina without parametrial involvement
  - IIA1 Invasive carcinoma <4 cm in greatest dimension
  - IIA2 Invasive carcinoma ≥4 cm in greatest dimension
- IIB With parametrial involvement but not up to the pelvic wall

**Stage III:**  
The carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or non-functioning kidney and/or involves pelvic and/or paraaortic lymph nodes<sup>c</sup>

- IIIA Carcinoma involves the lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall
- IIIB Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or non-functioning kidney (unless known to be due to another cause)
- IIIC Involvement of pelvic and/or paraaortic lymph nodes, irrespective of tumor size and extent (with r and p notations)<sup>c</sup>
  - IIIC1 Pelvic lymph node metastasis only
  - IIIC2 Paraaortic lymph node metastasis

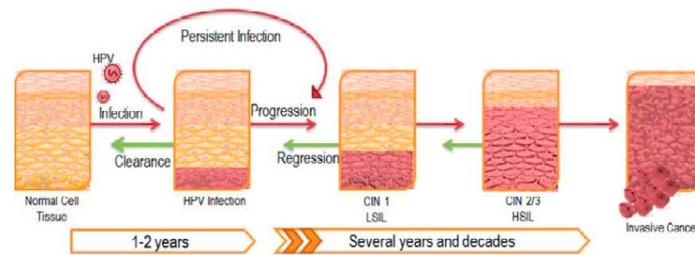
**Stage IV:**  
The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum. A bullous edema, as such, does not permit a case to be allotted to stage IV

- IVA Spread of the growth to adjacent organs
- IVB Spread to distant organs

<sup>a</sup>Imaging and pathology can be used, when available, to supplement clinical findings with respect to tumor size and extent, in all stages.  
<sup>b</sup>The involvement of vascular/lymphatic spaces does not change the staging. The lateral extent of the lesion is no longer considered.  
<sup>c</sup>Adding notation of r (imaging) and p (pathology) to indicate the findings that are used to allocate the case to stage IIIC. For example, if imaging indicates pelvic lymph node metastasis, the stage allocation would be stage IIIC1r and, if confirmed by pathological findings, it would be Stage IIIC1p. The type of imaging modality or pathology technique used should always be documented. When in doubt, the lower staging should be assigned.

Gambar 1. Stadium Kanker Serviks (FIGO,2018)

### IV. Patogenesis



Gambar 2. Patogenesis Kanker serviks (Erni & Wathon, 2018)

Infeksi HPV terjadi ketika virus tersebut masuk ke dalam sel epitel kemudian menginfeksi sel keratinosit yang masih muda pada lapisan basal epitelium. Sebagaimana siklus hidup virus pada umumnya, HPV tidak mensintesis enzim sendiri dan sangat tergantung pada siklus hidup hospesnya. Siklus hidup virus mengikuti diferensiasi dari sel epitel yang terinfeksi. Protein virus terdiri dari protein *early* (E1-E8) dan protein *late* (L1 dan L2). Protein E1 dan E2 merupakan protein utama untuk memulai proses replikasi virus. Protein E4 terlibat dalam reorganisasi komponen sitoskeleton sel, sedangkan protein E6 dan E7 merupakan protein yang terdapat pada HPV yang bersifat onkogenik berfungsi pada proses transformasi sel hospes. Selama proses infeksi, DNA HPV terdapat pada sitoplasma, akan tetapi pada tipe onkogenik, DNA HPV terintegrasi pada genom hospes, sehingga melalui integrasi ini dapat terjadi ekspresi yang berlebihan dari protein E6 dan E7. Kadar protein E6 dan E7 yang tinggi ini akan mempengaruhi fungsi tumor *suppressor* (protein p53) dan protein retinoblastoma (pRb), sehingga dapat menghambat proses apoptosis sel yang pada akhirnya dapat menyebabkan terbentuknya sel tumor atau sel

kanker. Jalur penetrasi virus HPV pada tubuh manusia. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa dari seluruh perempuan yang terinfeksi HPV, sekitar 25% diantaranya mengalami *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN). CIN merupakan pertumbuhan sel yang tidak normal di permukaan serviks yang berpotensi menyebabkan kanker. Ketika seseorang terinfeksi HPV maka virus tersebut akan menjadi persisten dan menetap di dalam sel hospes (Erni & Wathon, 2018).

Perkembangan kanker invasif berawal dari terjadinya lesi neoplastik pada lapisan epitel serviks, dimulai dari *neoplasia intraepitel serviks* (NIS) 1, NIS 2, NIS 3 atau karsinoma in situ (KIS). Selanjutnya setelah menembus membran basalis akan berkembang menjadi karsinoma mikroinvasif dan invasif.

## **V. Diagnosis**

### **a. Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik**

Pada umumnya, lesi prakanker belum memberikan gejala. Bila telah menjadi kanker invasif, gejala yang paling umum adalah perdarahan saat berhubungan intim (*contact bleeding*) dan keputihan. Pada stadium lanjut, gejala dapat berkembang menjadi nyeri pinggang atau perut bagian bawah karena desakan tumor di daerah pelvik ke arah lateral sampai obstruksi ureter, bahkan sampai oligouria atau anuria. Gejala lanjutan bisa terjadi sesuai dengan infiltrasi tumor ke organ yang terkena, misalnya: fistula vesikovaginal, fistula rektovaginal, edema tungkai (Kemenkes, n.d.).

### **b. Pemeriksaan Penunjang**

Pemeriksaan klinik ini meliputi inspeksi, kolposkopi, biopsi serviks, sistoskopi, rektoskopi, USG, BNO-IVP, foto toraks dan bone scan , CT scan atau MRI, PET scan. Kecurigaan metastasis ke kandung kemih atau rektum harus dikonfirmasi dengan biopsi dan histologik. Khusus pemeriksaan sistoskopi dan rektoskopi dilakukan hanya pada kasus dengan stadium IB2 atau lebih. Pemeriksaan sitologi papsmear digunakan sebagai skrining, sedangkan pemeriksaan histopatologik sebagai konfirmasi diagnostik (Kemenkes, n.d.).

## **VI. Terapi**

Stadium kanker serviks adalah faktor terpenting dalam memilih terapi tetapi faktor lain juga dapat mempengaruhi pilihan terapi termasuk lokasi pasti dari kanker di dalam serviks. Jenis kanker (sel skuamosa atau adenokarsinoma), usia dan keadaan kesehatan secara keseluruhan, serta keinginan untuk memiliki keturunan.

Pilihan terapi untuk stadium dini IA1 bergantung pada apakah perempuan masih ingin mempertahankan fertilitas atau tidak. Apabila masih menginginkan fertilitas maka pilihannya antara lain *cone biopsi*. Untuk yang sudah tidak menginginkan keturunan pilihan pembedahan berupa histerektomi radikal dapat dilakukan.

Untuk stadium IA2, pilihan terapi untuk perempuan yang masih menginginkan keturunan, *cone biopsi* hingga *trachelectomy* radikal

dengan limfadenektomi pelvik bisa dipilih. Sedangkan untuk perempuan yang sudah tidak ingin mempertahankan fungsi fertilitasnya terapi radiasi sinar eksternal (*External Beam Radiotherapy / EBRT*) atau tindakan pembedahan histerektomi radikal dapat dilakukan.

Pilihan terapi untuk perempuan yang masih ingin memiliki keturunan pada penderita kanker serviks stadium IB1 dan IB2 antara lain *Trachelectomy* radikal dengan diseksi kelenjar getah bening pelvik dan terkadang pengangkatan kelenjar getah bening para-aorta atau terapi radiasi (*brachytherapy*). Untuk stadium IIA1 pilihannya adalah histerektomi radikal dengan limfadenektomi pelvik dan pengambilan sampel biopsi kelenjar getah bening para-aorta. Pembedahan dapat diikuti dengan terapi radiasi yang sering diberikan bersama dengan kemoterapi.

Pada stadium IIB, III, dan IVA kemoradiasi adalah pilihan. Agen kemoterapi dapat berupa *cisplatin*, *carboplatin* atau *cisplatin* ditambah *fluorouracil*. Terapi radiasi mencakup radiasi sinar eksternal dan *brachytherapy*. Untuk stadium IVB kanker telah menyebar dari pelvik ke area lain dari tubuh. Kanker serviks stadium IVB biasanya dianggap tidak dapat disembuhkan. Pilihan terapi termasuk terapi radiasi dengan atau tanpa kemoterapi untuk mencoba memperlambat pertumbuhan kanker atau membantu meringankan gejala. Sebagian besar regimen kemoterapi standar termasuk obat platinum (*Cisplatin* atau *Carboplatin*) bersama dengan obat lain seperti *Paclitaxel (Taxol)*, *Gemcitabine (Gemzar)*, atau

*Topocetan*. Obat yang ditargetkan *Bevacizumab (Avastin)* dapat ditambahkan pada kemoterapi atau imunoterapi saja dengan *Pembrolizumab (Keytruda)* juga dapat menjadi pilihan. (Rauf, 2020)

## **B. HPV (*Human Papilloma Virus*)**

HPV (*Human Papilloma Virus*) merupakan virus DNA untai ganda tanpa kapsul dan termasuk ke dalam *familia Papillomaviridae*, dengan diameter 55 - 69 nm dan merupakan virus tidak berselubung, berstruktur ikosahedral, merupakan virus DNA yang menginfeksi jaringan epitel kulit, epitel anogenital, dan mukosa mulut manusia. HPV memiliki genom sirkuler yang tertutup dalam cangkang kapsid yang terdiri atas 2 protein (protein mayor dan protein minor) dan DNA sirkuler rantai ganda dengan panjang genom sekitar 8000 bp. Viral genom mengandung *Open Reading Frame (ORF)* yang terbagi dalam 3 daerah, yaitu:(Erni & Wathon, 2018; Kemenkes; Lipinwati, 2014).

1. *Early region (E)* sekitar 45% dari genom, terdiri dari protein E1, E2, E4, E5, E6, E7. Protein E1 berperandalam kontrol replikasi episomal DNA, protein E2 berperan dalam siklus hidup yang menekan atau mengaktifkan promoter virus, protein E4 terlibat dalam pematangan partikel virus, dan protein E5 bergabung dalam membran sitoplasma. Dua onkoprotein transformasi dihasilkan oleh E6 dan E7.
2. *Late Region* sekitar 40% genom, yang mengkode protein kapsid, yang terdiri atas L1 (protein besar berukuran 54.000 da yang bersifat

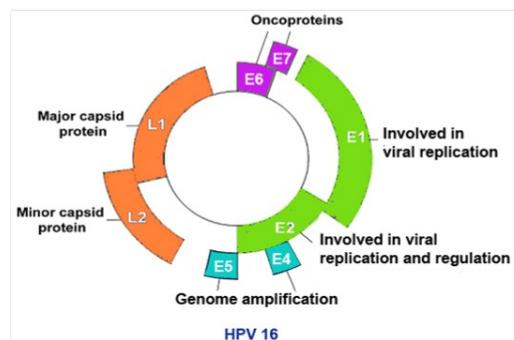
lestari untuk tipe HPV yang berbeda dan L2 (protein spesifik untuk tiap tipe virus).

3. *Long Control Region* sekitar 15% dari genom virus yang mengandung promotor untuk memulai replikasi dan kontrol transkripsi.

Dapat dikatakan bahwa perkembangan kanker serviks sebagai konsekuensi dari siklus virus yang menyebabkan siklus sel deregulasi pada berbagai tingkat tergantung pada jenis HPV onkogen (Lipinwati, 2014).



Gambar 3. *Human Papilloma Virus* (Setiawati, 2014)

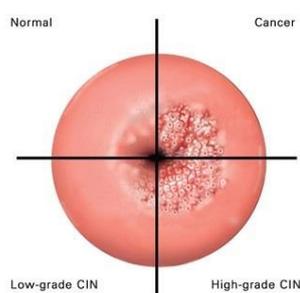


Gambar 4. Struktur protein HPV (Oenarta, 2019)

Infeksi HPV telah terbukti secara biologi dan epidemiologi menjadi penyebab kanker serviks (Hidayat et al., 2014). HPV memiliki berbagai macam serotipe dan berdasarkan kemampuan menyebabkan kanker

serviks, Genotipe HPV secara garis besar terbagi atas *high risk* HPV, yaitu: HPV tipe 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 81, 82 dan *low risk* HPV, yaitu: 6, 11, 26, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 70, 71, 72, 84. (Lipinwati, 2014; Noor et al., 2014). Diketahui bahwa serotipe 16 dan 18 merupakan penyebab tersering kanker serviks. Kebanyakan infeksi HPV adalah transien, dan tidak jelas apakah virus dihilangkan oleh pejamu atau dipertahankan pada fase laten di epitel. Pada epitel skuamosa normal di serviks, stratum basalis merupakan area pembelahan sel secara aktif. Setelah pembelahan, sel-sel bermigrasi ke atas dan tidak lagi mengikuti siklus sel dan menjadi keratinosit yang tidak membelah lagi. Di dalam anus, lesi intraepitel biasanya muncul di zona transisi, yaitu daerah antara tautan skuamokolumner dengan mukosa kolumner rektum distal dari linea dentata. Setelah masuk ke dalam epitel serviks atau anus pada daerah mikrotrauma, HPV ke sel basal yang berproliferasi secara aktif. Kebanyakan replikasi genom virus terjadi setelah sel epitel bermigrasi meninggalkan stratum basalis. Oleh karena sel epitel telah berhenti membelah, jumlah cetakan virus tiap selnya meningkat dengan tajam, begitupula dengan kadar ekspresi gen virus. Epitel ini kemudian mengalami peluruhan dan virion-virion HPV yang infeksius kemudian dilepaskan, yang dapat menginfeksi pejamu baru. Respon imunitas terhadap infeksi alamiah HPV meliputi respon imun seluler dan humoral. Respon imun humoral menyebabkan pembentukan antibodi penetralisir terhadap kapsid protein L1 yang merupakan faktor

virulensi yang berguna dalam mencegah infeksi primer keratinosit basal. Setelah HPV memasuki sel, pembersihannya bergantung pada sel-T sitotoksik yang bereaksi dengan sel-sel yang terinfeksi melalui pengenalan protein virus yang diekspresikan. Infeksi HPV alamiah merangsang terjadinya produksi antibodi dengan kadar yang rendah yang pada kebanyakan tipe tidak memberikan perlindungan terhadap infeksi HPV berikutnya yang spesifik terhadap tipe (Oenarta, 2019).



Gambar 5. Diagram tahap infeksi HPV pada serviks (Oenarta, 2019)

Dalam perkembangan kanker serviks, pendeteksian HPV secara molekuler merupakan faktor penting di samping pemeriksaan sel epitel serviks yang abnormal dengan metode Pap smear. Untuk mendeteksi kanker serviks secara dini sebaiknya dilakukan kombinasi pemeriksaan Pap smear untuk melihat lesi pada serviks dan pendeteksian HPV DNA untuk mengetahui tipe HPV.

### **Diagnosis molekuler HPV penyebab kanker serviks**

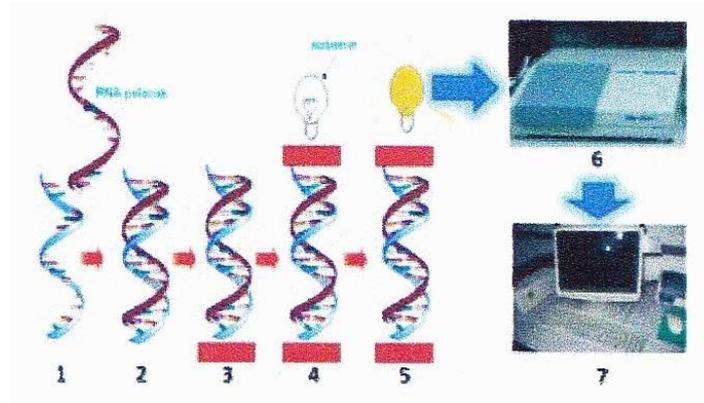
Perkembangan diagnosis dini untuk mendeteksi infeksi HPV telah menjadi masalah di mana pemeriksaan sitologi dan kolposkopi untuk mengidentifikasi lesi pada stadium lanjut, oleh karena itu pendekatan

teknik molekuler menjadi lebih berhasil dalam mendiagnosis kanker serviks secara dini. Teknik molekuler yang mengenai sekuens HPV DNA adalah Southern Blot Hybridization, Hybrid Capture II Assay, Polimerase Chain Reaction, PCR - Reverse Line Blot. Teknik molekuler diagnostik yang akurat diperlukan untuk memberikan informasi kepada pasien untuk managemennya dan perawatan lanjut. Human Papillomavirus sebagai penyebab kanker serviks telah dibuktikan. Pada penelitian ditemukan Human Papilloma Virus Deoksiribo Nukleic Acid (HPV DNA) pada 99.7% pada semua karsinoma serviks dan tipe yang paling sering ditemukan adalah tipe 16, 18, 31 dan 45. Telah diketahui bahwa peran infeksi HPV pada perkembangan kanker serviks menginduksi respon humoral terhadap berbagai antigen virus, khususnya terhadap protein kapsid mayor L1. Pemeriksaan HPV menggunakan penanda untuk mendeteksi adanya virus pada lesi di serviks meskipun ini tidak mengindikasikan suatu infeksi yang produktif, uji tersebut masih sangat penting dalam pemeriksaan kanker serviks untuk mendeteksi tipe HPV. Lesi klinik dan perubahan sitologi menjadi teknik yang paling sering digunakan untuk mengidentifikasi lesi prakanker, dan beberapa dihubungkan dengan adanya infeksi HPV. Ada beberapa teknik molekuler yang digunakan untuk deteksi HPV DNA. Teknik Molekuler yang akan dibahas, yaitu: (Lipinwati, 2014)

1. Metode hibridisasi asam nukleat secara langsung (contoh: *Southern Blot hybridization*) *Southern Blot* merupakan metode

untuk menguji keberadaan dari suatu sekuens DNA dalam suatu sampel DNA. Metode ini ditemukan oleh seorang ahli biologi dari Inggris yang bernama Edward M. Southern yang mengembangkan prosedur ini pada tahun 1975 di Universitas Edinburgh. Metode ini mengkombinasikan proses elektroforesis gel agarosa untuk memisahkan DNA berdasarkan ukuran dengan fragmen DNA hasil elektroforesis yang ditransfer ke membran filter. Proses selanjutnya membran dihibridisasi dengan *probe* spesifik. Pada awal penelitian HPV, *Southern Blot* merupakan metode baku emas untuk analisis genom HPV. Proses perpindahan fragmen DNA yang terpisah dengan teknik elektroforesis gel ke membran seperti membran nitroselulosa dilakukan berdasarkan prinsip kapilaritas, dimana bufer yang merupakan fase gerak diasumsikan akan membawa fragmen DNA dari gel ke membran. DNA yang bermuatan negatif sedangkan membran bermuatan positif sehingga fragmen DNA akan menempel pada membran nitroselulosa. *Southern Blot* mempunyai sensitivitas yang rendah untuk mendeteksi HPV pada spesimen klinik maupun mengidentifikasi tipe HPV. Metode *Southern Blot* membutuhkan waktu yang lama, memerlukan DNA dalam jumlah banyak, dan membutuhkan tenaga teknisi yang terlatih. Metode *southern blot* tidak dapat dilakukan pada jaringan yang difiksasi dengan formalin dikarenakan DNA akan terdegradasi.

2. *Hybrid capture II assay (HC II) Hybrid Capture System (HC-II)* adalah metode pemeriksaan hibridisasi dengan teknologi terbaru di bidang biologi molekuler. Teknik HC-II digunakan pada kondisi lebih awal yaitu kemungkinan seseorang terinfeksi HPV sebelum virus tersebut membuat perubahan pada serviks yang akhirnya dapat mengakibatkan terjadinya kanker serviks. HC-II telah diakui dunia serta disahkan oleh FDA (*Food and Drug Administration*) Amerika Serikat. HC-II memiliki keakuratan yang tinggi dalam mendeteksi infeksi HPV karena mampu mendeteksi keberadaan DNA HPV dalam jumlah sangat kecil. Teknik HC-II adalah *antibody capture/solution hybridization/signal amplication assay* yang memakai deteksi kualitatif *chemiluminescence* terhadap DNA HPV. Secara umum HC-II adalah teknik berbasis DNA-RNA yang dapat mendeteksi secara akurat dan cepat dengan sensitivitas 98% dan spesifisitas 98%.



Gambar 6. Prinsip kerja HC-II (Lipinwati, 2014)

Keterangan gambar: 1. DNA yang sudah terdenaturasi, 2. Hibridisasi DNA virus dengan probe RNA, 3. *Hybrid* DNA-RNA berikatan antibodi spesifik, 4. Ikatan antibodi dengan *hybrid* DNA-RNA akan bereaksi dengan *alkaline phosphatase*, 5. Reaksi ini menghasilkan sinyal *chemiluminescent*, 6. Sinyal amplifikasi dalam bentuk emisi.

Metode HC II ini mempunyai akurasi sebesar 92 – 94% terhadap teknik pemeriksaan sitologi/ histologi, memerlukan waktu pemeriksaan yang lebih singkat, tidak terdapat atau hanya sedikit kontaminasi dan dapat memperkirakan kuantitatif jumlah virus tanpa mengetahui genotipe HPV. Metode HC II menggunakan 2 jenis *probe* untuk mendeteksi HPV, yaitu *probe high risk* HPV dan *low risk* HPV.

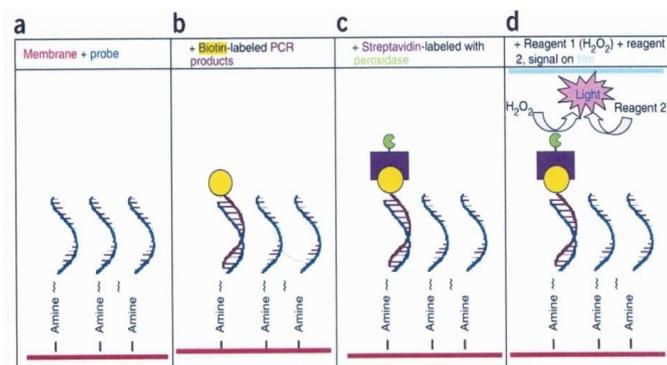
3. Metode amplifikasi (*Polimerase Chain Reaction/PCR*) Amplifikasi target merupakan teknik analisis DNA yang paling fleksibel dan sensitif dibandingkan dengan teknik southern blot dan HC II.

Teknik ini dapat digunakan untuk mendeteksi, menghitung viral load, DNA sekuensing, dan analisis mutasi. PCR atau reaksi berantai polimerase adalah suatu metode enzimatik untuk memperbanyak secara eksponensial suatu sekuens nukleotida tertentu secara invitro. PCR pertama kali dikembangkan oleh Kary Mullis pada tahun 1985. Metode PCR ini dapat dilakukan secara multipleks dimana target DNA multiple dan dapat dianalisis secara simultan. Sensitivitas metode target amplifikasi dapat ditingkatkan dengan sintesis sekuens DNA target yang spesifik. Cara kerja PCR adalah mengamplifikasi DNA hasil isolasi dengan 3 tahapan, yaitu denaturasi (linearisasi DNA terjadi pada suhu 95°C), *annealing* (penempelan primer pada DNA target yang akan diperbanyak), dan elongasi (polimerisasi). Hasil amplifikasi selanjutnya dapat dideteksi dengan teknik elektroforesis memisahkan molekul-molekul berdasarkan berat molekulnya dalam sebuah medan listrik pada medium padat atau semi padat. Metode PCR dapat diterapkan dengan sampel dan komponen dalam jumlah sedikit, PCR merupakan metode yang sensitif dan dapat mendeteksi tipe HPV khususnya *high risk* HPV. Metode genotyping PCR memerlukan waktu yang lama, mahal, dan teknik laboratorium yang tinggi.



Gambar 7. Alat PCR (*Polymerase Chain Reaction*)(Lipinwati, 2014)

4. PCR - *Reverse Line Hybridization* (contoh: *Linear Array HPV Genotyping test*) PCR – *Reverse Line Blot* (RLB) merupakan metode modifikasi PCR, yaitu hasil amplifikasi PCR dideteksi menggunakan cara hibridisasi dengan oligonukleotida spesifik yang diimmobilisasi pada membran nitroselulosa. Teknik ini sangat sensitif dan dapat mendeteksi DNA sekitar 100 ag. Teknik ini dapat digunakan untuk mendeteksi genotipe HPV pada infeksi campuran. Cara kerja PCR - RLB adalah sebagai berikut: *Probe* oligonukleotida dengan tipe HPV spesifik diimmobilisasi pada membran kemudian dihibridisasi dengan produk PCR berlabel biotin yang sebelumnya telah didenaturasi dalam kondisi basa. Setelah proses hibridisasi, membran kemudian dicuci. Hasil hibrid dapat dideteksi dengan penambahan streptavidin – peroksidase dan substrat yang akan menghasilkan warna pada garis-garis probe dan diinterpretasi secara visual.



Gambar 8. Mekanisme *Reverse Line Blot*

Keterangan gambar: (a) *Probe* terikat secara kovalen dengan amine, membran dengan muatan negatif. (b) Amplikon yang berlabel biotin hibridisasi dengan probe. (c) Streptavidin yang dilabel dengan peroxidase diinkubasi pada membran dan terikat dengan afinitas tinggi pada produk PCR yang berlabel biotin. (d) Penambahan substrat menghasilkan cahaya (Lipinwati, 2014).

### C. Kriteria RECIST dalam Menilai Respon Terapi terhadap Tumor

Ukuran perubahan pada tumor merupakan evaluasi klinis yang sangat penting pada terapi kanker. Respon tumor dan perkembangan tumor menjadi progresif merupakan hal yang penting dalam berbagai uji coba klinis. Namun, kedua hal tersebut hanya bermanfaat jika dapat diterima secara luas dan telah diaplikasikan sebagai kriteria standar berdasarkan anatomi perubahan tumor. Pada tahun 2000, telah dipublikasikan suatu kriteria respon tumor yang telah distandarisasi, dikenal sebagai RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Hal-hal kunci dalam RECIST mencakup : definisi ukuran minimum lesi

yang dapat diukur, instruksi berapa banyak lesi yang harus difollow-up (sampai 10 lesi, maksimal 5 setiap organ), dan penggunaan ukuran unidimensional, mengukur evaluasi keseluruhan dari tumor (Eisenhauer, 2009).

### **Panduan RECIST versi 1.0**

Pada panduan RECIST versi 1.0 pertama, dibahas mengenai lesi target yang diukur dan yang tidak diukur. Pada versi ini, pengukuran lesi berdasarkan diameter terbesar lebih besar sama dengan satu sentimeter dengan ketebalan kurang sama dengan 5 mm pada potongan gambar CT, atau diameter terbesar lebih besar sama dengan 2 cm pada non – helical CT dengan ketebalan lebih dari 10 mm, atau diameter terbesar lebih besar sama dengan 2 cm pada radiografi thorax (Nishino, 2010).

Sedangkan lesi yang tidak diukur memiliki kriteria sebagai berikut, yaitu lesi kecil yang berdiameter kurang dari 1 cm, metastasis pada tulang tanpa keterlibatan komponen soft tissue, asites, efusi pleura, penyebaran secara limfogen, penyakit leptomeningeal, lesi kistik atau nekrosis, lesi yang berada pada area yang tidak diradiasi, dan lesi pada ruang abdomen yang tidak dikonfirmasi dengan imaging (Nishino, 2010).

Tanda RECIST meliputi empat kategori dari suatu respon, yaitu complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), progressive disease (PD). Kriteria dalam mengevaluasi lesi target dan non target diringkas pada tabel. Penilaian terhadap semua respons tumor ini

berdasarkan hasil evaluasi lesi target dan non-target yang diikuti dan pengukuran lesi tersebut tergambar pada imaging (Nishino, 2010). Evaluasi dari lesi target dan non – target berdasarkan *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor* (RECIST) (Nishino, 2010).

Tabel 1. Evaluasi dari lesi target dan non – target berdasarkan *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor* (RECIST) (Nishino, 2010).

Penilaian Respon	Panduan RECIST versi 1.0
<b>Evaluasi lesi target</b>	
CR ( <i>complete response</i> )	Semua lesi target tidak ada
PR ( <i>partial response</i> )	Pengurangan jumlah total diameter lesi target lebih besar sama dengan 30% dibandingkan lesi target pada maging sebelumnya
PD ( <i>progressive disease</i> )	Penambahan jumlah total diameter lesi target lebih besar dari 20% dibandingkan lesi target yang tergambar pada imaging sebelumnya atau terdapat satu/ lebih lesi baru
SD ( <i>stable disease</i> )	Tidak termasuk PR atau PD
<b>Evaluasi lesi non target</b>	
CR ( <i>complete response</i> )	Hilangnya semua lesi non target dan hasil tumor marker yang normal
IR ( <i>Incomplete Response</i> )	Masih ada satu atau lebih lesi target, dan atau hasil tumor marker di atas nilai normal yang menetap ada tiap evaluasi
PD ( <i>progresive responses</i> )	Adanya satu atau lebih lesi dan atau adanya penambahan dari lesi non–target yang sudah ada sebelumnya

### Panduan RECIST versi 1.1

RECIST dapat diterima secara luas sebagai standard yang objektif dalam pengukuran respons tumor terhadap terapi dan perkembangan

tumor dari waktu ke waktu, terutama pada uji klinis di bidang onkologi. Walaupun RECIST memiliki keterbatasan, ini dapat diminimalkan dengan kemajuan teknologi imaging yang ada (Nishino, 2010).

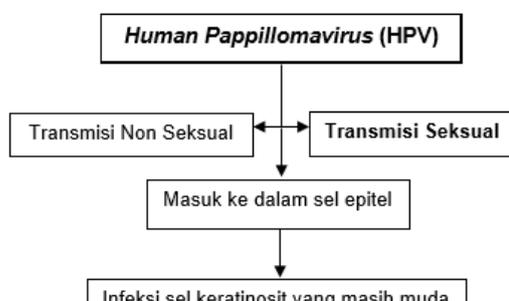
Pada bulan Januari 2009, dikenalkanlah revisi dari panduan RECIST versi 1.1 berdasarkan uji klinis dari lebih dari 6500 data pasien dan lebih dari 18000 lesi target (Nishino, 2010). Perubahan besar dari RECIST versi 1.1 dikaitkan dengan imaging, yaitu pertama, jumlah lesi target; kedua, penilaian terhadap kelenjar getah bening yang patologis; ketiga, penilaian terhadap progresivitas penyakit; keempat, penilaian terhadap perbedaan progresivitas pada lesi non-target; dan kelima, peran F-FDG PET pada deteksi lesi baru (Nishino, 2010).

Tabel 2. *Criteria in Solid Tumor (RECIST) 1.1*

Penilaian Respon	Panduan RECIST versi 1.1
<b>Evaluasi lesi target</b>	
CR ( <i>complete response</i> )	Semua lesi target tidak ada, ditambah dengan pengurangan pada diameter short-axis pada lymph node yang patologis sampai < 10 mm
PR ( <i>partial response</i> )	Pengurangan jumlah total diameter lesi target lebih besar atau sama dengan 30%
PD ( <i>progressive disease</i> )	Penambahan jumlah total diameter lesi target lebih besar dari 20% (penambahan sebesar lebih dari atau sama dengan 5 mm) dibandingkan lesi target yang tergambar pada imaging sebelumnya atau terdapat satu/ lebih lesi baru
SD ( <i>stable disease</i> )	Tidak termasuk PR atau PD
<b>Evaluasi lesi non target</b>	

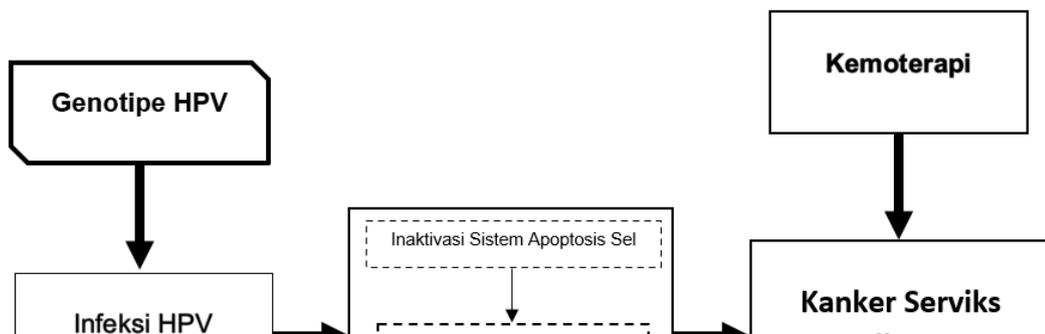
CR ( <i>complete response</i> )	Hilangnya semua lesi non target dan hasil tumor marker yang normal, pengurangan pada diameter short-axis pada semua lymph node sampai < 10 mm
NCR/NPD (Non-complete response atau Non-progressive disease)	Masih ada satu atau lebih lesi target, dan atau hasil tumor marker di atas nilai normal yang menetap pada tiap evaluasi
PD ( <i>progressive disease</i> )	Adanya satu atau lebih lesi baru, atau adanya penambahan ukuran pada satu atau lebih lesi non – target, penambahan ukuran pada lesi non-targe yang mengakibatkan penambahan keseluruhan beban tumor

#### D. Kerangka Teori



Gambar 9. Kerangka Teori

### E. Kerangka Konsep



Gambar 10. Kerangka Konsep

### **F. Hipotesis**

Terdapat hubungan antara genotipe HPV dengan respon terapi pada pasien yang mengalami kanker serviks stadium IIB.