

**HUBUNGAN KADAR PROTEIN *LEUCINE-RICH- $\alpha$ -2-GLYCOPROTEIN-1* (LRG-1) URINE DENGAN STADIUM, TIPE HISTOLOGIS DAN DERAJAT DIFERENSIASI KANKER SERVIKS**

*CORRELATION OF LEUCINE-RICH- $\alpha$ -2-GLYCOPROTEIN-1 (LRG-1) LEVEL IN URINE WITH CERVICAL CANCER STAGE, HISTOLOGY TYPE AND HISTOLOGY GRADING*

**PRILLY ASTARI**



**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2022**

**HUBUNGAN KADAR PROTEIN *LEUCINE-RICH- $\alpha$ -2-GLYCOPROTEIN-1*  
(LRG-1) URINE DENGAN STADIUM, TIPE HISTOLOGIS DAN  
DERAJAT DIFERENSIASI KANKER SERVIKS**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Menyelesaikan Program Pendidikan Dokter  
Spesialis-1 dan Mencapai Gelar Dokter Spesialis

Program Studi  
Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan Oleh

**PRILLY ASTARI**

Kepada

**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**TESIS****HUBUNGAN KADAR *LEUCINE-RICH- $\alpha$ -2-GLYCOPROTEIN-1* (LRG-1) URINE DENGAN STADIUM, TIPE HISTOLOGIS DAN DERAJAT DIFERENSIASI KANKER SERVIKS**

Disusun dan diajukan oleh:

**PRILLY ASTARI**

**Nomor Pokok: C055182005**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
Pada tanggal 30 Agustus 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Menyetujui,**

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp. OG, Subsp. Onk  
NIP. 196211161989031003

Dr. dr. Elizabet C. Jusuf, Sp. OG, Subsp. Obolncas, M. Kes  
NIP. 197602082006042005

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Nurrahmah Umamah, Sp. OG, Subsp. Onk  
NIP. 197406242006041009

Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp. GK  
NIP. 198805301996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Prilly Astari  
Nomor mahasiswa : C055182005  
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang  
Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul :

**HUBUNGAN KADAR PROTEIN *LEUCINE-RICH- $\alpha$ -2-GLYCOPROTEIN-1* (LRG-1) URINE DENGAN STADIUM, TIPE HISTOLOGIS DAN DERAJAT DIFERENSIASI KANKER SERVIKS**, dengan ini menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya ilmiah yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa tesis ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 28 September 2022

Yang menyatakan,



**Prilly Astari**

## PRAKATA

Dengan memanjatkan puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat, karunia serta perlindungan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis bermaksud memberikan informasi ilmiah mengenai *Hubungan Kadar Leucine-Rich- $\alpha$ -2-Glycoprotein-1 (LRG-1) Urine dengan Stadium, Tipe Histologis dan Derajat Diferensiasi Kanker Serviks* yang dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K)** sebagai pembimbing I dan **Dr. dr. Elizabet C. Jusuf, Sp.OG(K), M.Kes** sebagai pembimbing II serta **Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid, Sp.OG(K)** sebagai pembimbing statistik atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp.OG(K)** dan **dr. Retno B Farid, Sp.OG(K)** sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K)**; Ketua Program Studi **Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG(K)**; Sekretaris Program Studi, **Dr. dr. Imam A. Farid, Sp.OG(K)**, seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Penasihat akademik penulis **dr. Ajardiana, Sp.OG(K)** yang selalu mendukung dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan dan penelitian untuk karya tulis ini.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi khususnya angkatan Januari 2019 atas bantuan, dukungan dan kerja samanya selama proses pendidikan.
4. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerja samanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Kedua orang tua penulis yang tercinta **Ong Tjandra** dan **Margaretha Banunaek**, suami **Jerico Kelvin** yang telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang,

pengertian dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan.

6. Kakak dan adik kandung penulis serta saudara-saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan serta doa selama penulis mengikuti proses pendidikan.
7. Seluruh responden yang telah bersedia menjadi subjek penelitian ini, sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.
8. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Obstetri dan Ginekologi pada khususnya di masa yang akan datang.

Makassar, 28 September 2022



**Prilly Astari**

**ABSTRAK**

PRILLY ASTARI. *Hubungan Kadar Protein Leucine-Rich-a-2-Glycoprotein-1 (LRG-1) Urine dengan Stadium, Tipe Histologis, dan Derajat Diferensiasi Kanker Serviks* (dibimbing oleh Syahrul Rauf, Elizabet C. Jusuf, dan Ajardiana),

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar LRG-1 dalam urine dengan stadium, tipe histologis, dan derajat diferensiasi kanker serviks. Studi ini menggunakan desain penelitian *cross-sectional* pada 59 perempuan yang telah didiagnosis kanker serviks. Selanjutnya, diperiksa kadar protein LRG-1 dalam urine dengan metode ELISA. Uji statistik menggunakan *Kruskal Wallis*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari total 59 sampel didapatkan kadar LRG-1 dalam urine terendah 0,48 ng/ mL dan tertinggi 170,43 ng/ mL, nilai median 58,42 ng/ mL. Nilai median pada stadium awal  $21,42 \pm 52,29$  ng/ mL dan stadium lanjut  $115,32 \pm 59,36$  ng/ mL. Lebih banyak penderita mengalami kanker serviks pada stadium lanjut (69,4%), tipe histopatologis *Squamous Cell Carcinoma* (66,1%), derajat diferensiasi tidak dapat ditentukan (45,8%). Median tertinggi kadar LRG-1 pada tipe *Squamous Cell Carcinoma* ( $66,42 \pm 60,89$  ng/ mL) dan derajat diferensiasi yang buruk ( $127,74 \pm 54,13$  ng/ mL). Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar LRG-1 dan stadium kanker serviks (nilai  $p = 0,045$ ), tetapi tidak dengan tipe histologis (nilai  $p = 0,940$ ) dan derajat diferensiasi (nilai  $p = 0,488$ ). Penelitian ini menyimpulkan bahwa semakin tinggi stadium, semakin tinggi kadar protein LRG-1 dalam urine. LRG-1 berperan dalam proses angiogenesis dan antiapoptosis pada kanker. Diperlukan penelitian lebih lanjut agar identifikasi dan evaluasi biomarker LRG-1 urine dapat menjadi penanda penting yang membantu dalam pengambilan keputusan klinis serta pengembangan terapi.

Kata kunci: derajat diferensiasi, kanker serviks, LRG-1, stadium, tipe histologis





## ABSTRACT

PRILLY ASTARI. The Correlation between Leucine-Rich-a-2-Glycoprotein-1 (LRG-1) Level in Urine with Stage, Histological Type and Histological Grading and Cervical Cancer Differentiation Degree (supervised Syahrul Rauf, Elizabet C Jusuf, and Ajardiana).

The research aims at investigating the correlation between the LBG-1 level in the urine with the stage, histological type, histological grading and the cervical cancer degree. This was the cross-sectional research using 59 women who were diagnosed to suffer from the cervical cancer. Then, the LRG-1 protein level in the urine was examined using ELISA method. The statistical test used Kruskal-Wallis test. The research result indicates that from the total of 59 samples the LRG-1 levels in the urine ranges from the lowest 0.48 ng/mL to the highest 170.43ng/mL, with the median value of 58.42 ng/mL. The median value of  $21.42 \pm 52.29$  ng/mL is found in the urine at early stage and  $115.32 \pm 59.36$  ng/mL is found at advanced stage. More patients undergo the cervical cancer at advanced stage (69.4%), the histopathological Squamous cell carcinoma type (66.1%), the differentiation degree cannot be found (45.8%). The highest median LRG-1 level in the Squamous Cell Carcinoma type is ( $66.42 \pm 60.89$  g/mL), the bad differentiation degree is ( $127.74 \pm 54.13$  ng/mL). There is the significant correlation between the LRG-1 level and the cervical cancer stage (p value = 0.045), but not with the histological type (p value = 0.940), and differentiation degree (p value = 0.488). It can be concluded that the higher the stage, the higher the LRG-1 protein level in the urine. LRG-1 has the role in the angiogenesis and antiapoptotic processes in the cancer. The further research is needed in order that the biomarker differentiation and evaluation of LRG-1 urine can be the important marker which helps in the clinical decision-making, and therapy development.

Key words: differentiation degree, cervical cancer, LRG-1, stage, histological type



**DAFTAR ISI**

|   |      |
|---|------|
| HALAMAN JUDUL                               | i    |
| HALAMAN PENGAJUAN                           | ii   |
| HALAMAN PENGESAHAN                          | iii  |
| PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN              | iv   |
| PRAKATA                                     | v    |
| ABSTRAK                                     | viii |
| ABSTRACT                                    | ix   |
| DAFTAR ISI                                  | x    |
| DAFTAR TABEL                                | xii  |
| DAFTAR GAMBAR                               | xiii |
| DAFTAR LAMPIRAN                             | xiv  |
| DAFTAR ISTILAH/SINGKATAN                    | xv   |
| BAB I PENDAHULUAN                           |      |
| A. Latar Belakang                           | 1    |
| B. Rumusan Masalah                          | 6    |
| C. Tujuan Penelitian                        | 6    |
| D. Manfaat Penelitian                       | 7    |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA                     |      |
| A. Kanker Serviks                           | 8    |
| B. LRG-1                                    | 26   |
| C. Hubungan antara LRG-1 dan Kanker Serviks | 30   |

|                                    |           |
|------------------------------------|-----------|
| D. Kerangka Teori                  | 33        |
| E. Kerangka Konsep                 | 34        |
| F. Hipotesis                       | 34        |
| G. Definisi Operasional            | 35        |
| <b>BAB III METODE PENELITIAN</b>   |           |
| A. Rancangan Penelitian            | 38        |
| B. Lokasi dan Waktu Penelitian     | 38        |
| C. Populasi dan Sampel             | 38        |
| D. Kriteria Sampel                 | 40        |
| E. Alat dan Bahan                  | 40        |
| F. Teknik Pengumpulan Data         | 41        |
| G. Alur Penelitian                 | 41        |
| H. Teknik Analisis                 | 42        |
| I. Aspek Etis                      | 42        |
| J. Waktu Penelitian                | 43        |
| K. Personalia Penelitian           | 44        |
| <b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b> |           |
| A. Hasil                           | 45        |
| B. Pembahasan                      | 54        |
| <b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b>  |           |
| A. Kesimpulan                      | 63        |
| B. Saran                           | 63        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA</b>              | <b>64</b> |
| Lampiran                           | 72        |

**DAFTAR TABEL**

| <b>nomor</b>  | <b>halaman</b> |
|---|----------------|
| 1. Klasifikasi sifat onkogenik HPV  | 12             |
| 2. Klasifikasi stadium klinis kanker serviks menurut FIGO   | 19             |
| 3. Penatalaksanaan kanker serviks   | 25             |
| 4. Definisi operasional   | 35             |
| 5. Karakteristik subyek penelitian  | 46             |
| 6. Kadar LRG-1 berdasarkan karakteristik sampel penelitian  | 48             |
| 7. Uji normalitas data variabel stadium kanker serviks, tipe histologis, derajat diferensiasi dan kadar LRG-1 dalam urine | 51             |
| 8. Hubungan antara stadium, tipe histologis, dan derajat diferensiasi kanker serviks dengan kadar LRG-1 dalam urine       | 52             |
| 9. Hubungan kadar LRG-1 dalam urine dengan stadium kanker serviks   | 52             |
| 10. Hubungan stadium dan tipe histologis kanker serviks dengan kadar LRG-1 dalam urine                                    | 53             |
| 11. Hubungan stadium dan derajat diferensiasi kanker serviks dengan kadar LRG-1 dalam urine                               | 53             |
| 12. Hubungan tipe histologis dan derajat diferensiasi kanker serviks dengan kadar LRG-1 dalam urine                       | 53             |

**DAFTAR GAMBAR**

| <b>nomor</b>  | <b>halaman</b> |
|---|----------------|
| 1. Perjalanan penyakit kanker serviks                                       | 13             |
| 2. Deregulasi siklus sel oleh oncoprotein HPV                               | 14             |
| 3. Blokade apoptosis oleh onkogen HPV                                       | 15             |
| 4. Proses LRG-1 dalam angiogenesis  | 28             |
| 5. Sitokrom c menginduksi terbentuknya apoptosom                            | 29             |
| 6. Kerangka teori   | 33             |
| 7. Kerangka konsep  | 34             |
| 8. Alur penelitian  | 41             |
| 9. Kadar LRG-1 dalam urine berdasarkan stadium kanker serviks               | 49             |
| 10. Kadar LRG-1 dalam urine berdasarkan tipe histopatologis kanker serviks  | 49             |
| 11. Kadar LRG-1 dalam urine berdasarkan derajat diferensiasi kanker serviks | 50             |

**DAFTAR LAMPIRAN**

| <b>nomor</b>                                 | <b>halaman</b> |
|--|----------------|
| 1. Naskah penjelasan responden               | 72             |
| 2. Formulir persetujuan mengikuti penelitian | 74             |
| 3. Kuesioner penelitian                      | 76             |
| 4. Data penelitian                           | 78             |
| 5. Dummy table                               | 81             |
| 6. Rekomendasi persetujuan etik              | 83             |
| 7. Surat izin penelitian                     | 84             |
| 8. Hasil olah data                           | 85             |

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

| Lambang / Singkatan | Arti dan Keterangan  |
|---------------------|--|
| ALK                 | <i>Activin Receptor-like Kinase</i>                                  |
| Apaf-1              | <i>Apoptosis Protease Activating Factor-1</i>                        |
| ASR                 | <i>Age Standardized Rate</i>   |
| CD44                | <i>Cluster of Diffentiation antigen 44</i>                           |
| CT scan             | <i>Computed Tomography Scan</i>                                      |
| CXCR2               | <i>CXC chemokine receptor 2</i>                                      |
| DNA                 | <i>Deoxyribonucleic Acid</i>   |
| EGFR                | <i>Epidermal growth factor receptor</i>                              |
| FIGO                | <i>Federation Internationale de Gynecologie et<br/>d'Obstetrique</i> |
| G-CSF               | <i>Granulocyte colony stimulating factor</i>                         |
| ELISA               | <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>                             |
| GLOBOCAN            | <i>Global Burden Cancer</i>  |
| HPV                 | <i>Human Papilloma Virus</i>   |
| IFRD1               | <i>Interferon-related developmental regulator 1</i>                  |
| INASGO              | <i>Indonesian Society of Gynecologic Oncology</i>                    |
| IVA                 | Inspeksi Visual Asam Asetat  |
| KIS                 | Karsinoma In Situ  |
| KSS                 | Kanker Sel Skuamosa  |
| LRG-1               | <i>Leucine-rich <math>\alpha</math>-2-glycoprotein-1</i>             |

Lanjutan tabel

| <b>Lambang / Singkatan</b> | <b>Arti dan Keterangan</b>                                    |
|----------------------------|---|
| MDCT                       | <i>Multidetector-row CT</i>                                   |
| MMRN1                      | <i>Multimerin-1</i>   |
| MRI                        | <i>Magnetic Resonance Imaging</i>                             |
| NF-kB                      | <i>Nuclear factor kappa B</i>                                 |
| NIS                        | Neoplasia Intraepitel Serviks                                 |
| pRb                        | Protein Retinoblastoma  |
| RNA                        | <i>Ribonucleic Acid</i>                                       |
| ROC                        | <i>Receiver Operating Characteristic</i>                      |
| RSPTN UH                   | Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas<br>Hasanuddin |
| RSUP                       | Rumah Sakit Umum Pusat  |
| SERPINB3                   | Protein Serpin B3   |
| SMAD                       | <i>Small Mothers Against Decapentaplegic</i>                  |
| SSK                        | Sambungan Skuamokolumnar                                      |
| TGF- $\beta$               | <i>Transforming Growth Factor-<math>\beta</math></i>          |
| TSG                        | <i>Tumor Suppressor Gene</i>                                  |
| T $\beta$ RII              | <i>Transforming growth factor-beta receptor type II</i>       |
| USG                        | Ultrasonografi  |
| VILI                       | Inspeksi Visual Lugoliodin                                    |
| WHO                        | <i>World Health Organization</i>                              |



## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Kanker serviks merupakan masalah kesehatan perempuan di seluruh dunia dengan perkiraan 569.847 kasus baru dan 311.365 kematian pada tahun 2018. Secara global, kanker serviks berada di urutan ke 4 kanker terbanyak dengan insidensi 13 kasus per 100.000 dan angka kematian 6,9 per 100.000 berdasarkan *age standardized rate* (ASRs). Di Indonesia, terdapat 32.469 kasus baru dan 18.279 kematian pada tahun 2018, angka ini menjadikan kanker serviks berada di posisi kedua dari 10 kanker terbanyak dengan insidens sebesar 12,7% (GLOBOCAN, 2018; WHO, 2014). Menurut Dinas Kesehatan Sulawesi Selatan, kasus kanker serviks di Sulawesi Selatan tahun 2017 sebanyak 732 kasus (Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan, 2017). Sementara pada data registrasi dari Divisi Onkologi untuk tahun 2018 hingga 2019 sebanyak 122 kasus baru ditemukan.

*Human Papilloma Virus* (HPV) adalah faktor etiologi utama kanker serviks. HPV adalah infeksi menular seksual yang mempengaruhi hampir semua orang yang aktif secara seksual selama masa hidup namun untungnya, lebih dari 90% dari semua infeksi HPV akan hilang

secara spontan dalam dua tahun setelah terinfeksi. Terdapat dua kelompok tipe HPV yaitu HPV risiko rendah dan risiko tinggi. HPV risiko rendah menyebabkan kondiloma akuminata, sedangkan 15 genotipe HPV risiko tinggi, terutama sub tipe 16 dan 18, bersifat onkogenik yang dapat menyebabkan lesi prakanker, dan jika tidak diobati dapat menjadi kanker serviks (Plummer et al., 2007).

Faktor risiko infeksi HPV adalah perilaku seksual seperti usia saat hubungan seks pertama kali, memiliki pasangan seksual lebih dari satu, dan memiliki pasangan yang multipartner (WHO, 2014). Sebagian besar perempuan yang terinfeksi oleh HPV tipe risiko tinggi tidak berkembang menjadi kanker. Infeksi HPV merupakan awal dari proses karsinogenesis kanker serviks uterus, tetapi terdapat kondisi yang disebut sebagai ko-faktor infeksi HPV sehingga infeksi HPV persisten dan progresif menjadi lesi prakanker dan kemudian kanker serviks invasif. Ko-faktor tersebut yaitu dari faktor HPV antara lain tipe virus, infeksi oleh beberapa tipe virus onkogenik yang berlangsung simultan, dan jumlah virus yang tinggi. Dari faktor pejamu antara lain paritas yang tinggi dan status imun, sedangkan faktor eksogen antara lain merokok, koinfeksi dengan penyakit menular seksual lainnya, dan penggunaan kontrasepsi oral jangka panjang (WHO, 2014).

Guna mengurangi morbiditas dan mortalitas kanker serviks perlu upaya-upaya pencegahan yang terdiri dari beberapa tahap. Pencegahan primer, termasuk edukasi dan vaksinasi HPV, dilakukan untuk

menghilangkan atau mengurangi kontak dengan karsinogen untuk mencegah inisiasi dan promosi pada proses karsinogenesis. Tahap berikutnya yaitu pencegahan sekunder yakni usaha untuk menemukan kasus-kasus sedini mungkin sehingga kemungkinan penyembuhan dapat ditingkatkan. Pada tahap ini yang dilakukan adalah skrining dan deteksi dini lesi prakanker serviks menggunakan beberapa metode seperti *Pap smear* / tes Pap konvensional, tes Pap *thin prep*, Inspeksi Visual Asam Asetat (IVA), Inspeksi Visual Lugoliodin (VILI), kolposkopi, dan tes DNA HPV. Setelah skrining, bila terdapat indikasi maka dilakukan pemeriksaan lanjutan yaitu biopsi serviks sebagai baku emas diagnosis kanker serviks. Tahap terakhir yaitu pencegahan tersier dimana pada tahap ini jika ditemukan kasus pada skrining atau deteksi dini maka diberikan pengobatan serta mencegah komplikasi klinik, kematian awal dan upaya paliatif (Nuranna L, 2019).

*Papsmear* atau tes pap merupakan pemeriksaan yang telah berkembang selama lebih dari 20 tahun (Hoppenot et al., 2012). Banyak kendala yang dihadapi saat pelaksanaan pemeriksaan ini antara lain saat pengambilan sampel, fiksasi setelah pengambilan sampel, proses pengiriman serta tidak adanya dokter patologi anatomi yang merata sehingga penegakkan diagnosis terlambat. Alternatif skrining lain yang sedang dikembangkan adalah tes DNA HPV. Tes ini mendeteksi material genetik (DNA atau *messenger RNA*) dari HPV risiko tinggi. Hasil dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa urine dapat menjadi metode

alternatif non-invasif untuk mendeteksi infeksi HPV dengan harapan meningkatkan kepatuhan skrining kanker serviks dan menurunkan angka *loss to follow-up* (Pornjarim et al., 2017; Hagihara et al., 2016; Van Keer et al., 2017).

Penelitian lain menunjukkan bahwa pada kanker serviks terjadi peningkatan konsentrasi dari 60 jenis protein di urine, termasuk *Leucine-rich  $\alpha$ -2-glycoprotein-1* (LRG-1) dan *Multimerin-1* (MMRN1). Sebaliknya, konsentrasi 73 protein menurun, seperti Protein S100-A8 (S100A8), Serpin B3 (SERPINB3) dan *cluster of differentiation* antigen 44 (CD44). Analisis *Receiver Operating Characteristic* (ROC) menunjukkan bahwa masing-masing LRG1 dan SERPINB3 dapat digunakan untuk mendeteksi kanker serviks, dengan nilai masing-masing sensitivitas 100% dan spesifisitas 87,5%. Sebagai tambahan, kelima protein tersebut juga dapat digabungkan dalam mendiagnosis kanker serviks menggunakan sampel urine. Ekspresi LRG-1 adalah 2,72 kali lipat yang terdeteksi dalam urine pasien dengan kanker serviks bila dibandingkan dengan pasien tanpa kanker serviks. Menurut Chokchaichamnankit et al, ini merupakan pertama kalinya protein ini dikaitkan dengan kanker serviks (Chokchaichamnankit et al., 2019).

Penelitian oleh Smith et al menunjukkan bahwa analisis LRG-1 pada urine merupakan aspek yang menjanjikan karena cara pengambilannya yang mudah, non-invasif dan menghasilkan nilai yang akurat dalam diagnosis kanker ovarium (Smith et al., 2014). Penelitian

lainnya yang dilakukan di Cina menemukan nilai LRG-1 yang lebih tinggi pada eksosom urine dan jaringan paru-paru penderita kanker paru-paru. Hasil ini memperlihatkan bahwa LRG-1 memakai sampel urine mungkin menjadi kandidat biomarker untuk diagnosis non-invasif (Li et al., 2011).

LRG-1 adalah glikoprotein plasma yang memiliki panjang 312 asam amino dan berat molekul 34-36 kD. Konsentrasi plasma normal LRG-1 adalah sekitar 21-50  $\mu\text{g/mL}$  (Weivoda et al., 2008). Penelitian menunjukkan kadar LRG-1 di urine normal setara dengan konsentrasi di plasma, yaitu 55,5  $\mu\text{g/mL}$  (Tang et al., 2021). Beberapa penelitian telah menunjukkan peran LRG-1 dalam adhesi sel, diferensiasi granulosit, interaksi protein dan migrasi sel (Li et al., 2011). Studi terbaru membuktikan bahwa LRG-1 terlibat dalam jalur sinyal *Transforming Growth Factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) serta memiliki peran dalam kelangsungan hidup sel, angiogenesis dan apoptosis. LRG-1 mengikat sitokrom c, sebagai pemrakarsa atau penguat kematian sel terprogram (apoptosis), sehingga berperan dalam kelangsungan hidup sel (Wang et al., 2013). LRG-1 terbukti sangat vital dalam perkembangan kanker. Penelitian telah menunjukkan bahwa kadar LRG-1 yang meningkat dikaitkan dengan beberapa jenis kanker dan dapat dianggap sebagai penanda diagnostik kanker (Zhang et al., 2018).

Pemeriksaan informasi dan data mengenai pengukuran kadar LRG-1 pada urine penderita kanker serviks masih belum banyak tersedia dan dapat menjadi sebuah biomarker penting untuk diteliti kedepannya.

Penelitian ini merupakan penelitian yang mempelajari tentang kadar protein LRG-1 pada urine penderita kanker serviks untuk membuktikan hubungan antara keduanya.

## **B. Rumusan Masalah**

Apakah ada hubungan antara protein LRG-1 urine dengan kanker serviks?

## **C. Tujuan**

### **1. Tujuan umum**

Mengetahui hubungan protein LRG-1 urine dengan stadium, tipe histologis, dan derajat diferensiasi kanker serviks

### **2. Tujuan khusus**

1. Menilai kadar LRG-1 urine pada setiap stadium kanker serviks
2. Menilai kadar LRG-1 urine pada setiap tipe histologis kanker serviks
3. Menilai kadar LRG-1 urine pada setiap derajat diferensiasi kanker serviks
4. Mengetahui hubungan kadar LRG-1 urine dengan stadium kanker serviks, tipe histologis, dan derajat diferensiasi kanker serviks

## **D. Manfaat Penelitian**

### **1. Manfaat akademik**

- a. Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara protein LRG-1 urine dengan kanker serviks
- b. Mengetahui peran LRG-1 terhadap faktor klinikopatologis kanker serviks
- c. Menjadi data dasar dan acuan bagi penelitian selanjutnya dalam memahami peran patologi molekuler terhadap perkembangan kanker lainnya

### **2. Manfaat bagi pelayanan**

Identifikasi dan evaluasi biomarker LRG-1 urine dapat menjadi penanda penting yang membantu dalam pengambilan keputusan klinis, dan juga untuk pengembangan terapi

### **3. Manfaat bagi penelitian**

Menjadi data dasar dan acuan bagi penelitian selanjutnya dalam memahami peran patologi molekuler terhadap perkembangan kanker lainnya

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

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

##### **1. Definisi**

Kanker serviks adalah tumor ganas yang mengenai lapisan permukaan (epitel) dari serviks atau leher rahim. 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 membrana basalis akan berkembang menjadi karsinoma mikroinvasif dan invasif. Pemeriksaan sitologi papsmear digunakan sebagai skrining, sedangkan pemeriksaan histopatologik sebagai konfirmasi diagnostik (Plummer et al., 2007).

Infeksi HPV merupakan awal dari proses karsinogenesis kanker serviks uterus, tetapi ada faktor yang disebut sebagai ko-faktor infeksi HPV sehingga infeksi berlanjut menjadi lesi prakanker dan kemudian kanker serviks invasif. Konsep regresi yang spontan serta lesi yang persisten menunjukkan lesi prakanker tidak seluruhnya berkembang menjadi invasif, sebagian kasus antara 30-70% dapat menjadi normal



kembali sehingga diakui bahwa masih banyak faktor yang berpengaruh (Plummer et al., 2007).

## **2. Epidemiologi**

Kanker serviks menempati urutan keempat kanker yang paling sering ditemukan pada perempuan di seluruh dunia, dengan perkiraan terdapat 569.847 kasus baru dan mengakibatkan 311.365 kematian per tahun pada tahun 2018 (GLOBOCAN, 2018). Di Indonesia, kanker serviks adalah kanker kedua yang paling sering terjadi setelah kanker payudara. Di antara seluruh kejadian kanker ginekologi, kanker serviks merupakan kanker yang paling sering terjadi pada perempuan di Indonesia. Angka kejadian kanker serviks di Indonesia adalah 12,7% (Kemenkes RI, 2015).

Kanker serviks dimulai dari lesi prakanker yang persisten menjadi kanker invasif dan skrining pada perempuan tanpa gejala dengan Pap smear memungkinkan diagnosis dini dengan prognosis lebih baik (Berek JS, 2020). Pada negara-negara maju, program skrining telah lama terbentuk sehingga mayoritas terdiagnosis pada stadium awal dan kesembuhan dapat diharapkan. Diketahui tingkat kanker serviks telah menurun sebanyak 70% selama empat dekade terakhir (Jenkins D, 2007).

Sedangkan di negara-negara berkembang, seperti Indonesia, fasilitas untuk skrining perempuan tanpa gejala belum merata tersedia. Selain itu, sikap kultural dan kurangnya edukasi publik menghambat masyarakat untuk melakukan skrining, yang berakibat pada terlambatnya diagnosis, ketika kanker serviks sudah berada di stadium lanjut dan telah menginvasi kandung kemih, rektum, saraf panggul, atau tulang (Berek JS, 2020).

Kanker serviks pada umumnya bermula dari zona transformasi serviks. Kanker sel skuamosa ditemukan kurang lebih sebanyak 70-80%, glanduler 10-15% dan kombinasi 2-3%. Secara histologis, jenis kanker serviks yang paling sering ditemukan sampai lebih dari 70% adalah kanker sel skuamosa (KSS) kemudian diikuti oleh adenokarsinoma. Beberapa tipe kanker serviks yang jarang adalah *adenoid-cystic*, *adenoid basal*, dan *small-cell carcinoma* (Jenkins D, 2007; Lax S, 2011). Namun, selama tiga dekade terakhir ini, adenokarsinoma meningkat, yang mungkin disebabkan oleh pemeriksaan sitologi yang kurang efektif pada adenokarsinoma. Metode skrining dengan tes HPV dapat meningkatkan deteksi adenokarsinoma. Vaksinasi HPV juga diketahui dapat mengurangi insidensi kedua kanker sel skuamosa dan adenokarsinoma (Koh W, 2017).

### 3. Etiologi

*Human Papilloma Virus* (HPV) adalah faktor etiologi utama kanker serviks. HPV terdeteksi sebanyak 99,7% pada pasien kanker serviks. Saat ini terdapat lebih dari 200 jenis HPV yang sudah dapat teridentifikasi, terbagi menjadi dua kelompok tipe HPV yaitu HPV risiko rendah dan risiko tinggi. HPV risiko rendah menyebabkan kondiloma akuminata, sedangkan 15 genotipe HPV risiko tinggi, terutama sub tipe 16 dan 18, bersifat onkogenik yang dapat menyebabkan lesi prakanker, dan jika tidak diobati dapat menjadi kanker serviks (Plummer et al., 2007). HPV tipe 16 dan 18 ditemukan sebanyak 71% pada kejadian kanker serviks, sementara HPV tipe 31, 33, 45, 52 dan 58 ditemukan pada 19% kasus kanker serviks lainnya (Bhatla, 2018).

Faktor risiko infeksi HPV adalah perilaku seksual seperti usia saat hubungan seks pertama kali, memiliki pasangan seksual lebih dari satu, memiliki pasangan yang multipartner, paritas yang tinggi, penyakit autoimun tertentu, penyakit immunosupresi kronis, merokok, koinfeksi dengan penyakit menular seksual lainnya dan penggunaan kontrasepsi oral jangka panjang (WHO, 2014). Penelitian menunjukkan bahwa perempuan yang menggunakan kontrasepsi oral selama 5-10 tahun meningkatkan risiko kanker serviks sebanyak 1,93 kali lipat, sedangkan penggunaan >10 tahun risiko meningkat menjadi 2 kali lipat (Asthana et al., 2020). Beberapa teori yang dapat menjelaskan hal tersebut adalah

estrogen berikatan dengan elemen glukokortikoid spesifik di dalam DNA HPV risiko tinggi yang kemudian secara signifikan meningkatkan ekspresi virus E6 dan E7 onkogen mRNA dari HPV (Moodley et al., 2003).

**Tabel 1.** Klasifikasi sifat onkogenik HPV (Baseman, 2005)

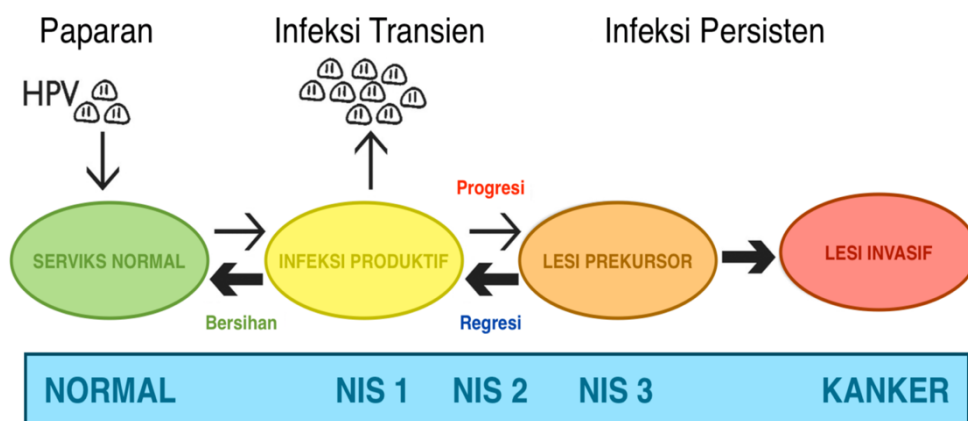
| Klasifikasi Risiko HPV      | Tipe HPV   |
|-----------------------------|--|
| Risiko Tinggi               | 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 |
| Kemungkinan Berisiko Tinggi | 26, 53, 66   |
| Risiko Rendah               | 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108          |
| Belum ditentukan            | 34, 57, 83   |

#### 4. Patogenesis

Serviks dilapisi oleh epitel skuamosa pada bagian ektoserviks dan sel kolumnar pada bagian endoserviks. Perbatasan kedua jenis sel tersebut dinamakan sambungan skuamokolumnar (SSK). Sel kolumnar mengalami metaplasia skuamosa sehingga membentuk zona transformasi (Jayshree, 2009). Pada umumnya kanker serviks bermula dari zona transformasi.

Infeksi HPV merupakan kondisi yang mengawali lesi prakanker. Interaksi genom HPV ke dalam DNA *host* melalui mikro abrasi jaringan permukaan epitel adalah latar belakang terjadinya karsinogenesis. Diketahui perkembangan kanker serviks invasif berawal dari terjadinya lesi neoplastik yang dimulai dari Neoplasia Intraepitel Serviks (NIS) 1, NIS 2, yang ditandai dengan perubahan displasia terbatas hanya sampai epitel serviks. Dilanjutkan menjadi lesi prakanker dengan gambaran

displasia yang lebih parah, diketahui sebagai karsinoma in situ (KIS) atau NIS 3 dan selanjutnya setelah menembus membran basalis, akan berkembang menjadi karsinoma mikroinvasif dan invasif (Jenkins D, 2007). Perkembangan lesi neoplastik menjadi kanker invasif membutuhkan waktu kurang lebih sepuluh tahun (Gambar 1).

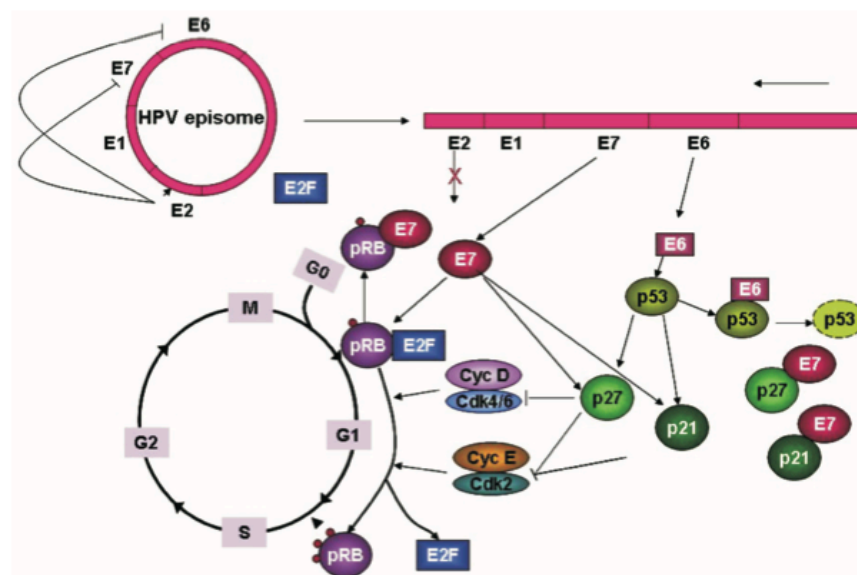


Gambar 1. Perjalanan penyakit kanker serviks (Rasjidi, 2009)

Proses pembelahan sel pada manusia dan hewan sebagian besar diatur oleh dua jenis protein penting yaitu protein Retinoblastoma (pRb) dan protein p53 dengan fungsi sebagai penekan tumor endogen yang menghambat proliferasi sel. Onkoprotein E6 dan E7 HPV merupakan penyebab terjadinya perubahan menjadi keganasan. Onkoprotein E6 akan mengikat p53 sehingga *tumor suppressor gene* (TSG) akan kehilangan fungsinya dengan degradasi proteosom yang mengakibatkan turunnya regulasi hambatan cdk, p21, dan p27 dan menyebabkan aktifnya progresi siklus sel melalui aktivasi kompleks

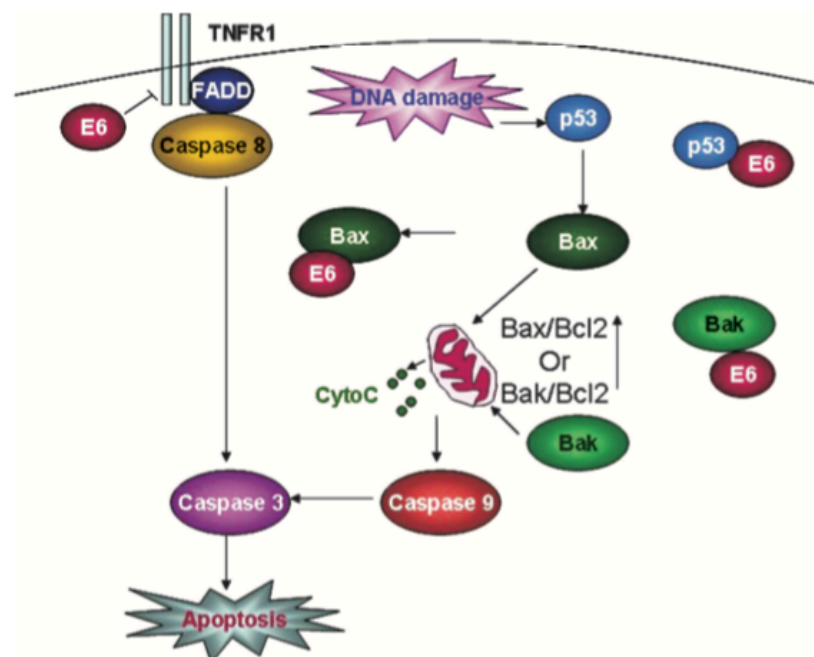
siklin/cdk. Aktivasi kompleks siklin/cdk akan menyebabkan hiperfosforilasi pRB dan menyebabkan terlepasnya E2F yang diperlukan dalam transisi G/S. Proses ini akan menyebabkan p53 kehilangan fungsi menghentikan siklus sel pada fase cek poin G1 (Jayshree, 2009).

Onkoprotein E7 juga tampak dapat menginduksi perkembangan siklus sel dengan berikatan dan menyebabkan inaktivasi pRb, p27 atau p21. Ikatan E7 dengan pRB ini juga menyebabkan terlepasnya E2F akibat hiperfosforilasi pRB. E2F merupakan faktor transkripsi yang dapat menyebabkan siklus sel berjalan tanpa kontrol. Pada regulasi siklus sel di fase G0 dan G1 TSG pRb berikatan dengan E2F, ikatan ini menyebabkan E2F tidak aktif. Masuknya protein E ke dalam sel, menyebabkan terjadi ikatan E7 dengan pRb, menyebabkan E2F terlepas sehingga merangsang N-Myc untuk terus melakukan transkripsi siklus sel (Gambar 2) (Jayshree, 2009).



Gambar 2. Deregulasi siklus sel oleh onkoprotein HPV (Jayshree, 2009)

Apoptosis dapat terjadi dengan menginduksi aktivasi kaspase 8 dan dilanjutkan aktivasi kaspase 3 oleh jalur reseptor kematian atau kerusakan DNA. Kerusakan DNA akan menginduksi p53 mengaktifkan Bax, dimana peningkatan pelepasan Bax maupun Bak akan melepaskan sitokrom C dan mengaktifkan kaspase 9 yang pada akhirnya mengaktifkan kaspase 3 dan menyebabkan terjadinya apoptosis. Namun, peningkatan ikatan protein p53 dengan E6 dan TSG Rb dengan E7 dari HPV, akan menyebabkan siklus sel DNA pejamu akan berlanjut dan tidak terkontrol akibat perbaikan DNA, dan apoptosis tidak terjadi, sehingga terjadi pembelahan sel yang berlebihan, penumpukan sel, kerusakan kromosom, delesi. Pada akhirnya akan menyebabkan terjadinya proses invasif dan keganasan (Gambar 3) (Jayshree, 2009).



Gambar 3. Blokade apoptosis oleh onkogen HPV (Jayshree, 2009)

## 5. Diagnosis

Diagnosis kanker serviks diperoleh melalui pemeriksaan klinis berupa anamnesis, pemeriksaan fisik dan ginekologik, termasuk evaluasi kelenjar getah bening, pemeriksaan panggul dan pemeriksaan rektal (Marth et al., 2017). Kanker serviks stadium awal sering kali tanpa gejala, sedangkan kanker serviks yang berkembang secara lokal dapat menunjukkan gejala seperti perdarahan vagina abnormal, perdarahan paska sanggama, keputihan, nyeri pinggang, dan dispareunia. Sedangkan gejala pada stadium lanjut dapat lebih bervariasi. Karsinoma dapat tampak eksofitik, berkembang di permukaan, atau juga dapat endofitik dengan infiltrasi stroma dengan minimal pertumbuhan di permukaan. Namun beberapa kanker stadium awal maupun tumor yang invasif dapat tidak ditemukan adanya kelainan pada pemeriksaan (Marth et al., 2017).

Pada saat ini tes Pap sangat diandalkan karena sangat bermanfaat untuk menapis kanker serviks pada stadium prakanker dan kemudian dilanjutkan proses konfirmasi dengan pemeriksaan biopsi jaringan dengan atau tanpa alat bantu seperti kolposkopi. Sedang pada yang invasif selain pemeriksaan fisik dan biopsi juga perlu pemeriksaan penunjang lainnya seperti sistoskopi (buli-buli), rektoskopi (rektum), foto paru, ginjal, USG dan tambahan CT-scan atau MRI (Berek JS, 2020).

Kanker serviks invasif ditegakkan melalui pemeriksaan histopatologi, kemudian dilanjutkan dengan penentuan stadium. Pada



kanker serviks penentuan stadium dilakukan pada waktu pertama kali atau disebut juga dengan diagnosis primer dan dilakukan sebelum diberikan terapi primer. Selanjutnya diagnosis yang telah dibuat tidak berubah baik oleh karena terjadi kekambuhan ataupun ditemukan penyebaran yang lebih jauh. Penentuan stadium dilakukan melalui pemeriksaan klinis dengan cara pemeriksaan bimanual secara vaginal dan rektal. Stadium dikategorikan sesuai standar stadium kanker serviks menurut *International Federation of Gynecology and Obstetric (FIGO)*. Tujuan penetapan stadium adalah untuk menentukan jenis pengobatan dan prognosis. Kesalahan dalam stadium klinis berkisar 25% pada stadium I-II serta 65%-90% pada stadium II-IV (Benedet, 2000).

Pemeriksaan stadium kanker serviks adalah berdasarkan evaluasi klinis, sehingga pemeriksaan klinis harus hati-hati. Apabila ada keraguan stadium pada kanker tertentu maka dianjurkan memakai stadium yang lebih rendah. Pemeriksaan yang dianjurkan dalam mendiagnosis kanker serviks adalah palpasi, inspeksi, kolposkopi, kuret endoserviks, histeroskopi, sistoskopi, proktoskopi, urografi intravena serta pemeriksaan rontgen paru dan tulang. Bila kandung kemih dan rektum terlibat, sebaiknya dikonfirmasi dengan biopsi dan pemeriksaan histologik (Benedet, 2000).

Penetapan stadium dan terapi kanker serviks dapat berdasarkan sistem penetapan stadium berdasarkan FIGO. Penetapan stadium FIGO ditentukan berdasarkan ukuran tumor, keterlibatan vagina dan

parametrium, kandung kemih, rektum dan metastasis yang lebih jauh (Marth et al., 2017). Penentuan stadium secara klinis dan penentuan pra operasi dengan prosedur konvensional terbatas dan sekali stadium ditetapkan tidak akan berubah dengan stadium pembedahan. Konsekuensinya adalah terdapat diskrepansi antara stadium klinis FIGO dan stadium pembedahan yang ditemukan 17-32% pasien kanker serviks dengan stadium IB dan meningkat 67% pada pasien dengan stadium II-IV (Koyama et al., 2007).

**Tabel 2.** Klasifikasi stadium klinis kanker serviks menurut *International Federation of Gynecology and Obstetric (FIGO) 2018* (Bhatla, 2018)

| STADIUM | KRITERIA   |
|---------|--|
| I       | Karsinoma terbatas pada serviks (ekstensi ke korpus harus diabaikan)   |
| IA      | Karsinoma invasif hanya bisa didiagnosis dengan mikroskop, dengan invasi paling dalam <5 mm  |
| IA1     | Invasi stroma terukur <3 mm kedalam  |
| IA2     | Invasi stroma terukur $\geq 3$ mm dan <5 mm  |
| IB      | Karsinoma invasif dengan invasi terdalam terdalam $\geq 5$ mm (lebih besar dari stadium IA), lesi terbatas pada serviks uteri  |
| IB1     | Karsinoma invasif kedalaman invasi stroma $\geq 5$ mm, dan dimensi terbesar <2 cm  |
| IB2     | Karsinoma invasif $\geq 2$ cm dan dimensi terbesar <4 cm   |
| IB3     | Karsinoma invasif dimensi terbesar $\geq 4$ cm   |
| II      | Karsinoma serviks menginvasi di luar uterus, tapi tidak ke dinding pelvis atau sepertiga bawah vagina  |
| IIA     | Menginvasi 2/3 atas vagina tanpa invasi parametrial  |
| IIA1    | Lesi klinis terlihat <4 cm dalam dimensi terbesar  |
| IIA2    | Lesi klinis terlihat $\geq 4$ cm dalam dimensi terbesar  |
| IIB     | Tumor invasi ke parametrium tapi tidak ke dinding pelvis   |
| III     | Tumor meluas ke dinding pelvis dan/atau melibatkan sepertiga bagian bawah vagina dan/atau menyebabkan hidronefrosis atau ginjal yang tidak berfungsi dan/atau melibatkan nodus limfe pelvis dan/atau para-aortik |
| IIIA    | Tumor meliputi 1/3 distal vagina, tanpa ekstensi ke dinding pelvis   |
| IIIB    | Ekstensi ke dinding pelvis dan/atau hidronefrosis atau ginjal yang tidak berfungsi   |
| IIIC    | Melibatkan nodus limfe pelvis dan/atau para-aortik, tanpa memandang ukuran dan luas tumor  |
| IIIC1   | Penyebaran ke nodus limfe pelvis   |
| IIIC2   | Penyebaran ke nodus limfe para-aortik  |
| IV      | Karsinoma telah meluas melampaui pelvis minor atau telah melibatkan (biopsi terbukti) mukosa kandung kemih atau rektum. Edema bulosa tidak termasuk stadium IV   |
| IVA     | Penyebaran pertumbuhan ke organ-organ yang berdekatan  |
| IVB     | Penyebaran ke organ-organ jauh   |

### a. Diagnosis histopatologi

Jenis histologi kanker serviks tersering adalah KSS sebanyak 85%, adenokarsinoma 10%, dan adenoskuamosa 5%, sel jernih, sel kecil, sel verukosa dan lain-lain (Bhatla, 2018). Derajat diferensiasi dengan berbagai metode dapat menunjang diagnosis, tetapi tidak dapat memodifikasi stadium klinis. Berdasarkan WHO 2014 *Tumours of the female reproductive organs*, kanker serviks dibagi menjadi :

1. Karsinoma skuamosa (berkeratinisasi, tidak berkeratinisasi, papiler, basaloid, *warty*, veruka, skuamotransisional, *lymphoepithelioma-like*)
2. Adenokarsinoma (endoservikal, *mucinous*, *villoglandular*, endometrioid)
3. Adenokarsinoma sel jernih
4. Karsinoma serosa
5. Karsinoma adenoskuamosa
6. *Glassy cell carcinoma*
7. Karsinoma kistik adenoid
8. Karsinoma basal adenoid
9. Karsinoma sel kecil
10. *Undifferentiated carcinoma*

Dengan derajat diferensiasi :

1. Gx – Derajat tidak dapat ditentukan
2. G1 – Diferensiasi baik

3. G2 – Diferensiasi sedang

4. G3 – Diferensiasi buruk atau tidak berdiferensiasi

Derajat diferensiasi dianggap sebagai salah satu faktor prognosis, dimana diferensiasi yang buruk memberikan prognosis yang lebih buruk, dibandingkan dengan diferensiasi yang baik. Jenis histologi adenokarsinoma sering diperdebatkan, karena dianggap memberi prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan KSS (Jenkins D, 2007; Lax S, 2011). Pada sebuah penelitian yang meliputi 703 rumah sakit dengan kasus mencapai 11.157 pasien, mendapatkan tidak adanya perbedaan yang bermakna pada kesintasan 5 tahun antara KSS, adenokarsinoma dan adenoskuamosa kecuali pada keadaan metastasis ke kelenjar getah bening. Kesintasan 5 tahun untuk KSS yang dilakukan histerektomi radikal 93,1%, pada adenokarsinoma 94,6%, dan pada adenoskuamosa 87,3% tetapi secara statistik tidak berbeda. Bila tumor telah bermetastasis ke kelenjar getah bening, maka setelah pembedahan diberi terapi adjuvan radiasi, kesintasan 5 tahun pada KSS turun menjadi 76,1%, adenokarsinoma turun jauh menjadi 33,3%, dan adenoskuamosa hanya sedikit turun menjadi 85,7% dan secara statistik berbeda bermakna. Dan pada analisis multivariat tidak dijumpai pengaruh faktor histologi terhadap kesintasan kanker serviks (Andrijono, 2017).

### **b. Radiologi diagnostik**

Stadium klinis kanker serviks ditegakkan berdasarkan pemeriksaan fisik dan evaluasi radiologi, USG, *Computed Tomography Scan* (CT-Scan), dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) yang digunakan secara luas untuk menggambarkan penyebaran penyakit dan gambaran perencanaan terapi, namun tidak mengubah penetapan stadium. Untuk deteksi penyakit stadium lanjut, diketahui sensitivitas untuk MRI (53%) dan CT (42%) jauh lebih tinggi daripada penetapan stadium klinis FIGO (29%). Keakuratan keseluruhan MRI juga dilaporkan lebih tinggi daripada CT (76-83%) dan (63-69%), walaupun baru-baru ini sebuah studi multi disiplin ilmu menunjukkan kinerja yang sama antara *multidetector-row CT* (MDCT) dan MRI (Koyama et al., 2007).

Magnetic resonance imaging (MRI), telah digunakan sejak awal tahun 1980an. MRI memiliki resolusi kontras dan kemampuan pencitraan multiplanar yang tinggi dan merupakan suatu modalitas berharga dalam menentukan ukuran tumor, tingkat penetrasi stroma, keterlibatan vagina, ekstensi korpus, perluasan parametrium, dan status kelenjar getah bening (Berek JS, 2020). Pencitraan MRI memiliki keakuratan dalam melengkapi penegakan diagnosis dengan memberikan informasi faktor prognostik yang relevan seperti menentukan lokasi tumor, volume tumor, vaskularisasi, pertumbuhan endofitik atau eksofitik, invasi stroma dan keterlibatan kelenjar getah bening (Koyama et al., 2007; Xyda et al., 2015).

MRI memiliki angka sensitifitas dan spesifisitas mencapai 100% dalam menilai derajat penetrasi stroma, kandung kemih dan rektum. Dalam mendeteksi keterlibatan parametrium, MRI memiliki nilai sensitifitas 100% dan nilai spesifisitas 85,7%. Dalam mendeteksi keterlibatan vagina, MRI memiliki nilai sensitifitas 100% dan nilai spesifisitas 90% (Koyama et al., 2007; Shweel et al., 2012).

Selain menentukan ukuran tumor, pencitraan MRI juga bermakna dalam menentukan kemungkinan adanya metastasis kelenjar getah bening sekitar. Status dan jumlah kelenjar getah bening merupakan salah satu faktor prognostik yang paling penting (Marth et al., 2017). Angka kesintasan 5 tahun kanker serviks stadium IB-IIA dengan dan tanpa metastasis kelenjar getah bening sekitar sebesar 51%-78%, dan 88%-95% (Marth et al., 2017).

Pada kanker serviks, keterlibatan kelenjar getah bening supraklavikular dan inguinal menandakan sudah pada stadium IVB (Koyama et al., 2007). Probabilitas terjadi metastasis ke kelenjar getah bening adalah 20% untuk volume tumor  $>17\text{cm}^3$  dan meningkatkan sampai dengan 50% untuk volume tumor  $>40\text{cm}^3$ . Diketahui bahwa tiap  $1\text{ cm}^3$  volume tumor meningkatkan risiko adanya keterlibatan kelenjar getah bening pada area pelvik sekitar 6.2% (OR 1,062;95%, CI 1,023-1,1) hasil tersebut didapatkan berdasarkan analisis regresi logistik penelitian sebelumnya. Diperkirakan juga terdapat risiko 8% untuk volume tumor "0"  $\text{cm}^3$  (tak terlihat tumor). MRI memiliki sensitivitas dan

spesifisitas penilaian adanya metastase kelenjar getah bening masing-masing 5,5% (1/18) dan 100% (30/30) (Koyama et al., 2007; Shweel et al., 2012).

## **6. Penatalaksanaan**

Penatalaksanaan lesi prakanker atau kanker ditentukan berdasarkan tingkat penyakitnya. Pada lesi prakanker pengobatan dilakukan dari sekadar destruksi lokal misalnya kauterisasi sampai dengan pengangkatan rahim (histerektomi). Sedangkan pada kanker invasif umumnya dilakukan pengobatan operasi, radioterapi, kemoterapi atau kombinasi radioterapi dan kemoterapi. Operasi dilakukan pada stadium awal (IA-IIA), radiasi dapat diberikan pada stadium awal atau lanjut tetapi masih terbatas di panggul, sedang kemoterapi diberikan pada stadium lanjut, sudah menyebar jauh atau dapat diberikan bila terjadi residif atau kekambuhan (Bhatla, 2018).



**Tabel 3.** Penatalaksanaan kanker serviks (Corton et al., 2020)

| Stadium FIGO                            | Tatalaksana   |
|---|---|
| IA1                                     | Konisasi atau histerektomi radikal tipe I   |
| 1A1 (dengan invasi ruang limfovaskular) | Trakektomi radikal atau histerektomi radikal tipe II dengan limfadenektomi pelvik                   |
| IA2                                     | Trakektomi radikal atau histerektomi radikal tipe III dengan limfadenektomi pelvik                  |
| IB1                                     | Trakektomi radikal atau histerektomi radikal tipe III dengan limfadenektomi pelvik atau kemoradiasi |
| Beberapa IB2                            | Kemoradiasi   |
| IIA1                                    |   |
| IB2                                     |   |
| IIA2                                    |   |
| IIB sampai IVA                          | Kemoradiasi atau pelvik eksenterasi   |
| IVB                                     | Kemoterapi paliatif dan atau radioterapi paliatif atau perawatan suportif                           |

## 7. Prognosis

Prognosis pada pasien karsinoma serviks telah digambarkan dengan baik dengan stadium FIGO, ukuran dalam sentimeter atau stadium berdasarkan pembedahan. Namun dalam distribusi tiap stadium, keterlibatan limfonodi juga merupakan hal yang penting dalam menentukan prognosis. Contohnya, pada karsinoma serviks stadium awal (I hingga IIA), metastasis nodal merupakan prediktor untuk kesintasan (Corton et al., 2020).

Kesintasan 3 tahun sebesar 86% pada perempuan dengan stadium awal karsinoma serviks dengan limfonodi negatif dibandingkan dengan limfonodi positif sebesar 74%. Sebagai tambahan, jumlah nodul metastasis menjadi prediksi. Studi menunjukkan secara signifikan kesintasan 5 tahun pada perempuan dengan limfonodi positif satu dibandingkan dengan perempuan dengan perkembangan limfonodi

multipel. Pada stadium lanjut (stadium IIB hingga IV) karsinoma serviks, metastasis limfonodul juga prognosis lebih buruk. Umumnya, keterlibatan nodul mikroskopik memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan nodul makroskopik (Corton et al., 2020).

Pasien kanker serviks pasca terapi kemoradiasi harus dipantau pada 3 bulan pertama regresi dapat terjadi pada saat tersebut. Sebaliknya progresivitas penyakit dapat juga terjadi dan pemeriksaan histopatologi harus tetap dilakukan (Nuranna et al., 2014).

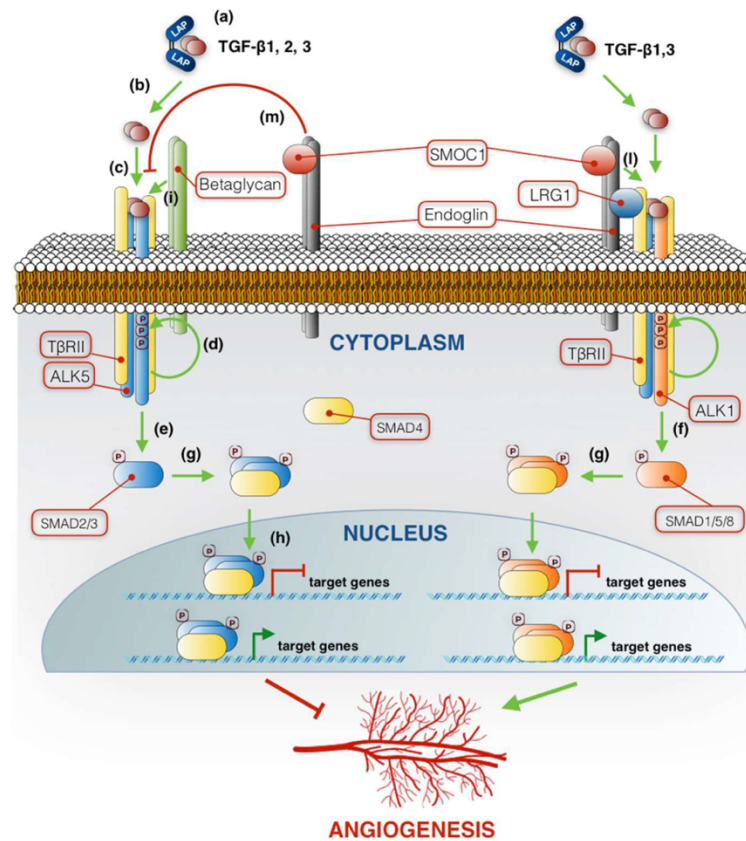
Prognosis kanker serviks juga tergantung dari stadium penyakit. Berdasarkan AJCC tahun 2010, kesintasan 5 tahun, untuk stadium I lebih dari 93%, stadium IA 80%, stadium IIA 63%, stadium IIB 58%, stadium IIIA 35%, stadium IIIB 32%, stadium IVA 16% dan stadium IVB 15% (Andrijono, 2017).

### **B. *Leucine-rich $\alpha$ -2-glycoprotein-1 (LRG-1)***

LRG-1 adalah glikoprotein plasma yang memiliki panjang 312 asam amino dan berat molekul 34-36 kD. Konsentrasi plasma normal LRG-1 adalah sekitar 21-50  $\mu\text{g/mL}$  (Weivoda et al., 2008). Beberapa penelitian telah menunjukkan peran LRG-1 dalam adhesi sel, transduksi sinyal, diferensiasi granulosit, interaksi protein dan migrasi sel (Li et al., 2011). Pada kondisi normal, LRG-1 disekresi oleh hati ke dalam sirkulasi tubuh. Namun, pada beberapa kondisi, termasuk infeksi virus, diabetes,

penyakit autoimun, penyakit kardiovaskular, fibrosis, dan kanker, kadar LRG-1 meningkat baik secara lokal maupun sistemik (Dritsoula et al., 2022; Popova et al., 2022). Meskipun demikian, mekanisme ekskresi LRG-1 dalam urine masih belum diketahui dengan jelas (Lee, 2018).

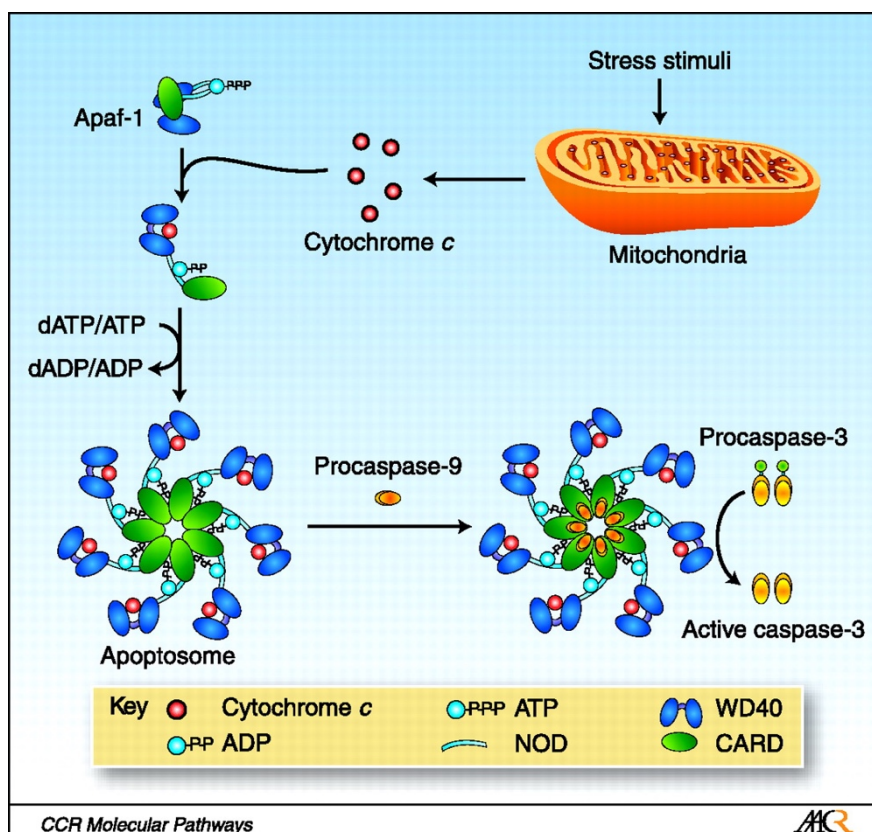
Studi terbaru membuktikan bahwa LRG-1 terlibat dalam jalur sinyal *Transforming Growth Factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) serta memiliki peran dalam angiogenesis dan apoptosis (Tosi GM, 2018). Pada sel endotel, terdapat reseptor *activin receptor-like kinase* (ALK) 1 dan ALK5, jalur sinyal TGF- $\beta$  menyebabkan aktivasi dari protein *small mothers against decapentaplegic* (SMAD). Sumbu TGF- $\beta$  / ALK5 / SMAD2/3 dan TGF- $\beta$  / ALK1 / SMAD1/5/8 memberikan efek berlawanan terhadap proses angiogenesis. ALK1 berperan dalam migrasi dan proliferasi sel endotel, sedangkan ALK5 menghambat proses ini dan penting untuk menjaga integritas pembuluh darah. Penelitian telah membuktikan bahwa LRG-1 berikatan dengan ALK1, endoglin, *Transforming growth factor-beta receptor type II* (T $\beta$ RII) dan memunculkan efek proangiogeniknya dengan mengalihkan sinyal TGF- $\beta$  ke arah sumbu ALK1 (Gambar 4) (Tosi GM, 2018).



Gambar 4. Proses LRG-1 dalam angiogenesis (Tosi GM, 2018)

Apoptosis adalah mekanisme kematian sel terprogram yang memastikan perkembangan normal dan homeostasis jaringan. Rangsangan stres intraseluler, seperti kerusakan DNA atau obat kemoterapi, mengaktifkan jalur apoptosis intrinsik untuk menginduksi pelepasan sitokrom c dari mitokondria. Sitokrom c kemudian berikatan dengan *apoptosis protease activating factor-1* (Apaf-1), memicu pembentukan apoptosom, suatu kompleks protein multiunit yang berfungsi untuk mengaktifkan kaspase 9. Selanjutnya kaspase 9 mengaktifkan kaspase 3 yang menyebabkan kematian sel (Ledgerwood

EC, 2009; Jemmerson R, 2021). LRG-1 bersaing dengan Apaf-1 dalam mengikat sitokrom c, sehingga apoptosis tidak terjadi (Wang et al., 2013, Cummings, 2006). LRG-1 terbukti sangat vital dalam perkembangan kanker. Penelitian telah menunjukkan bahwa kadar LRG-1 yang meningkat dikaitkan dengan beberapa jenis kanker dan dapat dianggap sebagai penanda diagnostik kanker (Zhang et al., 2018).



Gambar 5. Sitokrom c menginduksi terbentuknya apoptosom dan aktivasi kaspase sel (Ledgerwood EC, 2009)

### C. Hubungan antara LRG-1 dan Kanker Serviks

Penelitian menunjukkan bahwa pada kanker serviks terjadi peningkatan konsentrasi dari 60 jenis protein di urine, termasuk *Leucine-rich  $\alpha$ -2-glycoprotein-1* (LRG-1) dan *Multimerin-1* (MMRN1). Sebaliknya, konsentrasi 73 protein menurun, seperti Protein S100-A8 (S100A8), Serpin B3 (SERPINB3) dan *cluster of differentiation* antigen 44 (CD44). Analisis *Receiver Operating Characteristic* (ROC) menunjukkan bahwa masing-masing LRG1 dan SERPINB3 dapat digunakan untuk mendeteksi kanker serviks, dengan nilai masing-masing sensitivitas 100% dan spesifisitas 87,5%. Sebagai tambahan, kelima protein tersebut juga dapat digabungkan dalam mendiagnosis kanker serviks menggunakan sampel urine. Ekspresi LRG-1 adalah 2,72 kali lipat yang terdeteksi dalam urine pasien dengan kanker serviks bila dibandingkan dengan pasien tanpa kanker serviks. Menurut jurnal tersebut, ini merupakan pertama kalinya protein ini dikaitkan dengan kanker serviks (Chokchaichamnankit et al., 2019).

Sel-sel tumor pada kanker serviks menghasilkan kemokin CXC *chemokine receptor 2* (CXCR2), *Granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF) dan Interleukin 17 serta menurunkan produksi CXCR4. Sebagai akibatnya, jumlah neutrofil meningkat di plasma dan mengeluarkan beberapa *protein coding gene*, dimana salah satunya adalah LRG-1 (Zhang et al., 2018, Wu et al., 2019).

Lebih dari 60% tubuh manusia dewasa terdiri dari cairan, dengan cairan ekstraseluler (plasma, serum, air liur, urine, empedu, dan lain-lain) menyumbang sepertiga dari total kadar air tubuh (Csosz et al., 2017). Berkat kemajuan teknologi, cairan tubuh menjadi subjek yang menjanjikan untuk studi klinis atau diagnosis di era sekarang. Hal ini terjadi karena berbagai alasan, seperti cairan tersebut terus-menerus dihasilkan oleh tubuh sehingga mudah diperoleh dan memungkinkan untuk membuat beberapa kali pengambilan sampel, dan pengambilan sampel yang tidak memerlukan prosedur invasif seperti biopsi (Csosz et al., 2017). Selanjutnya, cairan biologis memiliki potensi untuk menghasilkan alat tes prognostik / diagnostik yang murah (Good et al., 2007). Studi proteomik ekstensif dari cairan tubuh tersebut menghasilkan informasi biomarker dengan nilai diagnostik yang tinggi. Proteomik kuantitatif menawarkan informasi mengenai protein yang ada atau tidak ada dalam kelompok sampel penelitian tertentu, serta membantu peneliti dalam mengidentifikasi protein yang diekspresikan secara berbeda dalam keadaan sakit dibandingkan dengan keadaan sehat (Good et al., 2007).

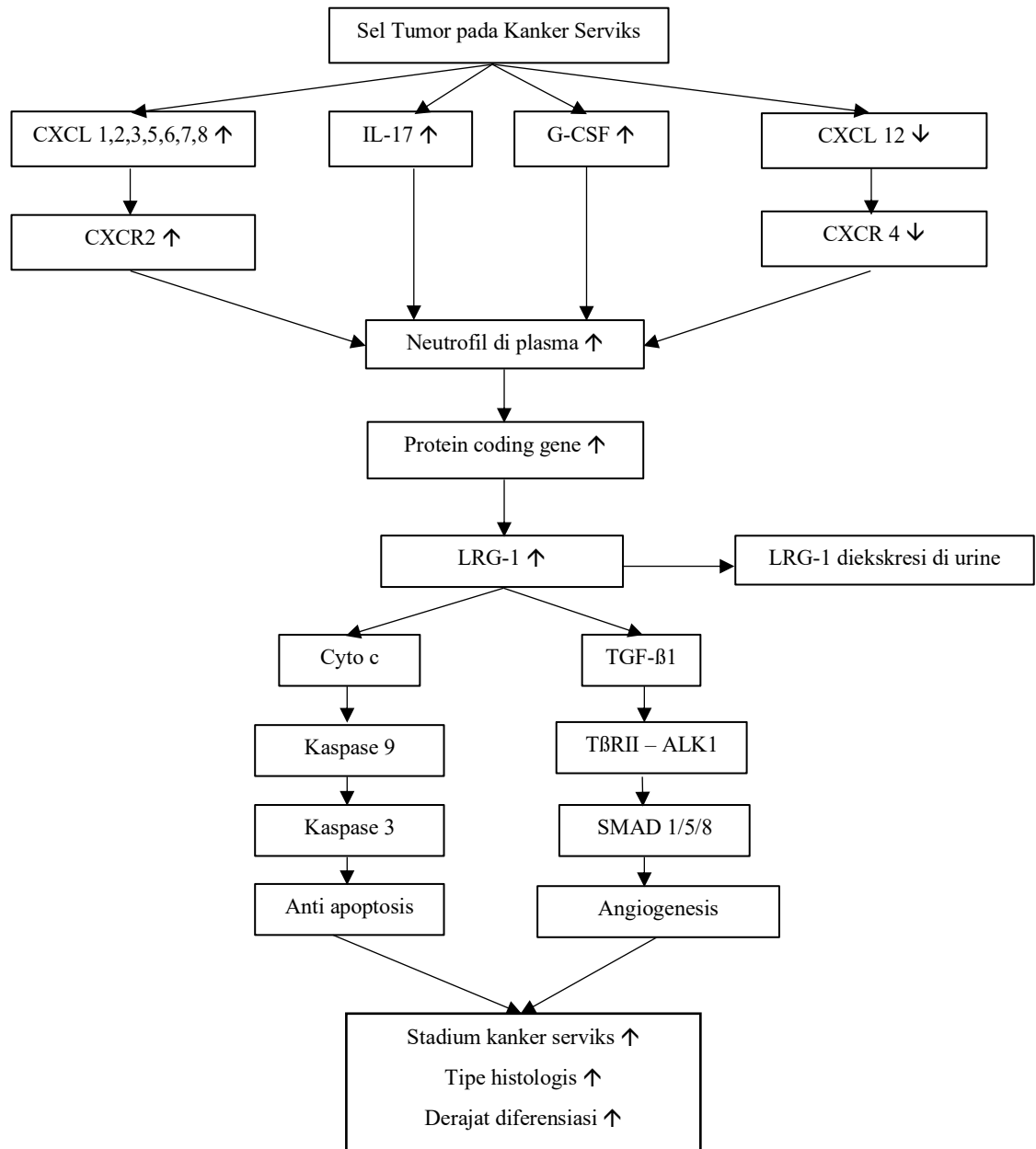
Sejumlah masalah perlu ditangani ketika mengembangkan protokol penemuan biomarker berbasis urine. Pertama, variabilitas sumber eksogen metabolit urine seperti makanan, hidrasi, olahraga, dan obat-obatan yang dapat berdampak pada temuan studi. Dengan demikian, penting untuk mengidentifikasi variabel pengganggu potensial

ini dan mengendalikannya. Strategi yang sering digunakan untuk mengontrol efek obat termasuk pengumpulan sampel sebelum mengonsumsi obat apapun pada hari itu, meminta sampel untuk sementara menunda penggunaan obat jika memungkinkan, dan menghindari obat-obat tertentu selama pengambilan sampel dilakukan (Njoku et al., 2020). Kedua, protein urine dengan jumlah yang lebih banyak dapat menutupi kadar protein urine dengan jumlah yang lebih sedikit, sehingga membutuhkan strategi untuk mendeteksi protein dengan jumlah yang lebih sedikit. Saat ini, alat tersebut sudah tersedia secara komersial (Harpole et al., 2016).

Pengukuran kadar LRG-1 dapat dilakukan melalui pemeriksaan darah ataupun urine. Urine merupakan cairan tubuh alternatif yang mudah diperoleh dan non-invasif. Komposisi protein dalam urine secara kualitatif setara dengan serum. Oleh karena itu, deteksi protein di urine dapat mengarah pada penemuan biomarker untuk kanker serviks (Aobchey et al., 2013).



### D. Kerangka Teori

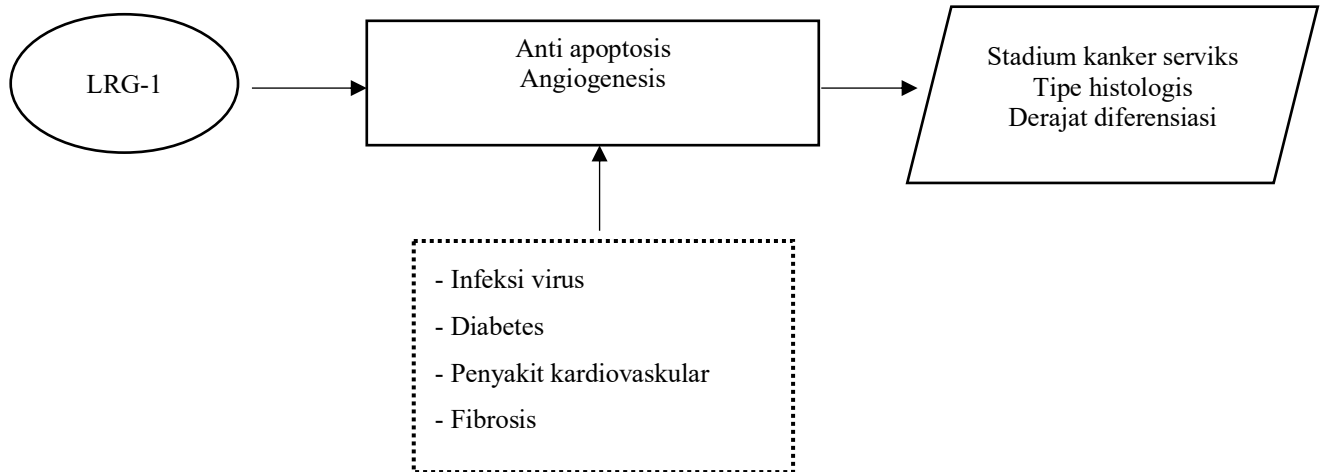


Catatan :

CXCL : CXC chemokine ligand, CXCR : CXC chemokine receptor, IL-17 : Interleukin 17, G-CSF : Granulocyte colony stimulating factor, LRG-1 : Leucine-rich  $\alpha$ -2-glycoprotein-1, Cyto c : cytochrome c, TGF- $\beta$ 1 : Transforming growth factor-beta 1, T $\beta$ RII : Transforming growth factor-beta receptor type II, ALK1 : activin receptor-like kinase 1, SMAD : small mothers against decapentaplegic

Gambar 6. Kerangka teori

### E. Kerangka Konsep



Keterangan:

- Variabel bebas
- Variabel antara
- ▭ Variabel terikat
- ⋯ Variabel perancu

Gambar 7. Kerangka konsep

### F. Hipotesis

1. Semakin tinggi kadar protein LRG-1 urine, semakin tinggi stadium kanker serviks
2. Ada perbedaan kadar protein LRG-1 urine dengan tipe histologis kanker serviks
3. Semakin tinggi kadar protein LRG-1 urine, semakin buruk derajat diferensiasi sel kanker serviks

## G. Definisi Operasional

Tabel 4. Definisi operasional

| Variabel                      | Definisi Operasional   | Alat Ukur   | Cara Ukur | Hasil Ukur                       | Skala Ukur |
|-------------------------------|--|-------------|-----------|----------------------------------|------------|
| Usia                          | Usia pasien saat datang ke poliklinik sesuai tanggal lahir yang tertera pada kartu identitas dalam satuan tahun dengan pembulatan angka ke bawah jika kurang dari 6 bulan dan pembulatan ke atas jika lebih dari sama dengan 6 bulan | • Kuesioner | Anamnesis | • Usia dalam tahun               | Numerik    |
| Usia Hubungan Seksual Pertama | Usia saat melakukan hubungan intim hingga penetrasi di dalam vagina pertama kali   | • Kuesioner | Anamnesis | • < 19 tahun<br>• ≥ 19 tahun     | Kategorik  |
| Paritas                       | Jumlah anak yang pernah dilahirkan oleh subjek penelitian  | • Kuesioner | Anamnesis | • Primigravida<br>• Multigravida | Kategorik  |

Lanjutan tabel 4

| Variabel                            | Definisi Operasional   | Alat Ukur  | Cara Ukur  | Hasil Ukur   | Skala Ukur |
|-------------------------------------|--|--|--|--|------------|
| Stadium Kanker Serviks              | Suatu tingkat penyebaran kanker serviks, berdasarkan stadium FIGO  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemeriksaan klinis</li> <li>• USG</li> <li>• Rontgen thorax</li> <li>• CT-Scan</li> </ul> | Pemeriksaan stadium dilakukan pada saat pemeriksaan ginekologik, serta pemeriksaan tambahan yaitu foto thorax. Stadium ditentukan berdasarkan kriteria FIGO 2018 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium awal:<br/>Stadium IA1<br/>Stadium IA2<br/>Stadium IB1<br/>Stadium IB2<br/>Stadium IB3<br/>Stadium IIA1<br/>Stadium IIA2</li> <li>• Stadium lanjut:<br/>Stadium IIB<br/>Stadium IIIA<br/>Stadium IIIB<br/>Stadium IIIC1<br/>Stadium IIIC2<br/>Stadium IVA<br/>Stadium IVB</li> </ul> | Kategorik  |
| Derajat Diferensiasi Kanker Serviks | Derajat perubahan sel dan jaringan dibandingkan dengan morfologi sel dan jaringan asalnya yang terlihat secara mikroskopik | Histopatologi  | Mikroskopik  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• GX: Derajat tidak dapat ditentukan</li> <li>• G1: Diferensiasi baik</li> <li>• G2: Diferensiasi sedang</li> <li>• G3: Diferensiasi buruk atau tidak berdiferensiasi</li> </ul>  | Kategorik  |

Lanjutan tabel 4

| Variabel                       | Definisi Operasional   | Alat Ukur           | Cara Ukur   | Hasil Ukur  | Skala Ukur                         |
|--------------------------------|--|---------------------|-------------|---|------------------------------------|
| Tipe Histologis Kanker Serviks | Jenis-jenis morfologi sel dan jaringan yang terlihat secara mikroskopik  | Histopatologi       | Mikroskopik | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Squamous cell carcinoma</li> <li>• Adenocarcinoma</li> <li>• Clear cell adenocarcinoma</li> <li>• Serous carcinoma</li> <li>• Adenosquamous carcinoma</li> <li>• Glassy cell carcinoma</li> <li>• Adenoid cystic carcinoma</li> <li>• Adenoid basal carcinoma</li> <li>• Small cell carcinoma</li> <li>• Undifferentiated carcinoma</li> </ul> | Kategorik                          |
| LRG-1                          | Glikoprotein plasma yang berperan dalam angiogenesis dan apoptosis dinilai berdasarkan pemeriksaan urine dengan metode ELISA | Human LRG ELISA KIT |             | Kadar ng/ml   | Numerik (2 angka di belakang koma) |