

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Sampai saat ini kanker serviks merupakan salah satu kanker yang paling sering terjadi pada perempuan. Di seluruh dunia, kanker serviks merupakan penyebab keempat kematian terbanyak akibat kanker (Jemal *et al.*, 2010). Di Indonesia kanker serviks masih menempati posisi pertama diikuti dengan kanker payudara, kanker ovarium dan kanker kulit (Aziz, 2009).

Ditinjau dari jenis histopatologi, terdapat 3 jenis utama histopatologi kanker serviks: karsinoma sel skuamos, adenokarsinoma dan adenoskuamos (Vinh-Hung *et al.*, 2007). Rekurensi dan survival kanker serviks jenis karsinoma sel skuamos dan adenokarsinoma adalah sama, namun adenokarsinoma mempunyai prognosis yang lebih buruk bila terdapat metastasis kelenjar getah bening sedangkan kanker serviks jenis adenoskuamos mempunyai prognosis yang lebih buruk dibanding adenokarsinoma (Singh and Arif, 2004).

Sebagian besar pasien kanker serviks di Indonesia datang berobat pada saat sudah mencapai stadium lanjut (stadium IIB ke atas). Pilihan pengobatan pada stadium lanjut yang sesuai dengan standar organisasi obstetri ginekologi dunia adalah kemoradiasi, yaitu pemberian radiasi dikombinasi dengan pemberian kemoterapi setiap minggu sebagai *radiosensitizer* (Benedet *et al.*, 2000). Sebagai alternatif, pada stadium IIB bisa diberikan pemberian kemoterapi neoajuvan dan kemudian dilakukan evaluasi pasca kemoterapi untuk dinilai operabilitas dan dilanjutkan operasi bila memungkinkan (Benedet *et al.*, 2000). Bila dinilai memungkinkan untuk dilanjutkan operasi, maka dilakukan operasi histerektomi radikal dan limfadenektomi kelenjar getah bening sesuai standar operasi kanker serviks, sedang pada

pasien yang mengalami resistensi kemoterapi, pilihan pengobatan adalah radiasi. Pada pasien yang resisten terhadap kemoterapi, pemberian kemoterapi neoajuvan menyebabkan pemberian radiasi sebagai terapi utama menjadi tertunda (Sugimori and Iwasaka, 1997).

Tujuan pemberian kemoterapi neoajuvan pada kanker serviks adalah mengecilkan ukuran tumor sehingga menjadi lebih mudah dilakukan operasi dan membunuh mikrometastasis jauh. Sampai saat ini masih menjadi perdebatan mengenai pemberian kemoterapi neoajuvan pada kanker serviks (Gonzalez-Martin *et al.*, 2008). Penelitian menunjukkan bahwa pada kanker serviks yang diberikan kemoterapi dan berhasil dilanjutkan dengan operasi mempunyai angka ketahanan hidup yang lebih baik dibanding kanker serviks yang langsung dilakukan operasi tanpa pemberian kemoterapi terlebih dahulu (Li *et al.*, 2013). Pemberian kemoterapi neoajuvan mempunyai kerugian, bila terjadi resistensi maka proliferasi tumor akan mengalami akselerasi dan akan mengubah sel kanker menjadi radioresisten (Shueng M.D *et al.*, 1998). Pemberian kemoterapi neoajuvan pada kanker serviks stadium IB2-IIIIB dapat menyebabkan seorang pasien kanker serviks mendapat 3 modalitas terapi: kemoterapi, operasi dan radiasi dengan efek samping yang lebih besar dibanding dengan langsung diberikan kemoradiasi, namun demikian pada negara berkembang dengan fasilitas radioterapi terbatas, pemberian kemoterapi neoajuvan dilanjutkan operasi merupakan salah satu pilihan (Colombo and Peiretti, 2010). Berdasarkan fakta bahwa pemberian kemoterapi dapat memperbaiki ketahanan hidup pada kelompok *responder* dan mempunyai dampak buruk pada kelompok *non-responder*, maka diperlukan prediktor sensitivitas kanker serviks terhadap kemoterapi.

Cisplatin merupakan kemoterapi golongan platinum dan menjadi pilihan utama kemoterapi pada kanker serviks. Penelitian yang dilakukan oleh *Gynecologic Oncology Group* (GOG) menunjukkan bahwa pemberian cisplatin pada kanker serviks stadium lanjut dan rekuren memberikan *response rate* sekitar 50% (Thigpen *et al.*, 1981). Penelitian lain

menunjukkan bahwa pemberian cisplatin monoterapi pada kanker serviks mempunyai *survival* yang lebih baik dibanding dengan pemberian kemoterapi kombinasi non-platinum (Tzioras *et al.*, 2007). Pemberian cisplatin monoterapi secara mingguan sebagai neoajuvan pada kanker serviks memberikan *response rate* 85% (Giardina *et al.*, 1997). Sesuai pedoman diagnosis dan terapi onkologi ginekologi Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Soetomo Surabaya, pada pasien kanker serviks stadium IIB diberikan kemoterapi neoajuvan cisplatin dan dilakukan penilaian respon pasca pemberian kemoterapi, bila terdapat respon maka dilanjutkan dengan operasi dan bila tidak terdapat respon maka dilanjutkan dengan radiasi.

Cisplatin merupakan golongan platinum yang bekerja dengan target utama *Deoxyribonucleid acid* (DNA). Dipakai secara klinis pertama kali tahun 1971 dan disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika pada tahun 1978 untuk dipakai pada kanker ovarium dan kanker testis. Penelitian awal menunjukkan bahwa cisplatin masuk ke dalam sel melalui difusi pasif (Wang and Lippard, 2005). Ternyata penelitian lain menunjukkan bahwa cisplatin masuk ke dalam sel dengan bantuan *copper transporter 1/CTR1* (Howell *et al.*, 2010). Cisplatin masuk ke dalam sel, sebagian melalui difusi pasif dan sebagian melalui *facilitated diffusion* (Gately and Howell, 1993). Penelitian *in vivo* menunjukkan bahwa mencit tanpa CTR1 akan kehilangan respon terhadap cisplatin (Larson *et al.*, 2009). Selain mekanisme *influx*, kadar cisplatin di dalam sel juga ditentukan oleh mekanisme *efflux*. Suatu transporter *copper-transporting P-type adenosine triphosphate* (ATP7B) berperan dalam membawa cisplatin keluar sel (Wang and Lippard, 2005). Penelitian pada kanker endometrium, menunjukkan bahwa tumor dengan ekspresi ATP7B positif mempunyai prognosis yang lebih buruk dibanding tumor dengan ekspresi ATP7B negatif (Aida *et al.*, 2005). Penelitian lain menunjukkan bahwa ekspresi tinggi dari ATP7B menyebabkan ekspor cisplatin keluar dari sel (Yoshizawa *et al.*, 2007). Mekanisme *influx* cisplatin lebih penting daripada *efflux* dikaitkan dengan sitotoksisitas cisplatin, penelitian

yang dilakukan oleh Zisowsky menunjukkan bahwa CTR 1 berhubungan erat dengan sitotoksitas cisplatin sedangkan ATP7A dan ATP7B sebagai *exporter* cisplatin tidak berhubungan dengan *cell line* yang resisten terhadap cisplatin (Zisowsky *et al.*, 2007).

Sitotoksitas cisplatin terutama diakibatkan oleh terbentuknya ikatan cisplatin-DNA yang sebagian besar berupa *intrastrand crosslink* dan akan dikenali sebagai DNA yang rusak (Siddik, 2003). Setelah cisplatin masuk ke dalam sel, maka cisplatin melepas rantai *chlorine* (Cl) dan digantikan oleh molekul air membentuk $[Pt(H_2O)_2(NH_3)_2]^{2+}$ yang sangat reaktif terhadap DNA dan membentuk ikatan cisplatin-DNA (Fuertes *et al.*, 2003). Ikatan tersebut merusak rantai DNA dan kerusakan tersebut diperbaiki melalui beberapa mekanisme perbaikan DNA, terutama melalui mekanisme *nucleotide excision repair* (NER) (Jamieson and Lippard, 1999). Aktivitas perbaikan DNA yang meningkat mempunyai hubungan dengan resistensi terhadap cisplatin (Fuertes *et al.*, 2003), semakin baik aktivitas NER, maka resistensi terhadap cisplatin semakin meningkat. Kegagalan perbaikan kerusakan DNA akibat cisplatin akan mengaktifasi apoptosis dan mengakibatkan kematian sel (Gonzalez *et al.*, 2001). Suatu protein *excision repair cross-complementation group* (ERCC1) bersama dengan protein *xeroderma pigmentosum complementation group F* (XPF) berperan memotong DNA yang rusak akibat cisplatin pada proses perbaikan DNA (Doll *et al.*, 2010). Beberapa penelitian menunjukkan tumor dengan ekspresi ERCC tinggi menjadi semakin resisten terhadap cisplatin. Penelitian pada kanker ovarium menunjukkan bahwa tumor dengan ekspresi ERCC1 negatif lebih sensitif terhadap kemoterapi dibanding dengan tumor dengan ekspresi ERCC1 positif (Steffensen *et al.*, 2009). Penelitian pada kanker serviks adenokarsinoma yang diberikan cisplatin dengan atau tanpa radiasi, menunjukkan bahwa tumor dengan ekspresi ERCC1 yang rendah mempunyai *disease free survival* yang lebih baik (Hasegawa *et al.*, 2011).

Mekanisme utama cisplatin dalam membunuh sel kanker adalah dengan cara merusak DNA. Kerusakan DNA akan memicu proses apoptosis yang bertujuan untuk mematikan sel kanker (Gonzalez *et al.*, 2001). Apoptosis adalah suatu mekanisme kematian sel terprogram yang dipicu oleh rangkaian proses selular. Apoptosis merupakan suatu proses normal dan merupakan salah satu mekanisme pertahanan yang teraktivasi oleh kerusakan sel akibat mutasi dan penyakit. Berbagai stimuli dan kondisi dapat memicu proses apoptosis, baik kondisi fisiologis maupun patologis, salah satu pemicu apoptosis adalah pemberian kemoterapi (Kaufmann and Earnshaw, 2000). Proses aktivasi apoptosis dapat terjadi melalui jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik. Jalur intrinsik dimulai dari terbentuknya lubang pada membran mitokondria yang dipengaruhi oleh *bax* dan selanjutnya sitokrom c yang berada transmembran akan bergerak menuju sitosol dan bergabung bersama *Apoptotic protease activating factor 1 (Apaf-1)* mengaktivasi *caspase-9*, *caspase-3* dan terbentuk *proteosome*. Jalur ekstrinsik dipicu oleh ikatan reseptor kematian pada permukaan sel. Beberapa reseptor kematian yang diketahui diantaranya adalah *tumor necrosis factor- α* (TNF α) dan reseptor Fas. Tiga atau lebih molekul Fas bergabung dengan *cytoplasmic death domain* membentuk *binding site* sebagai suatu *adapter*, FADD (*Fas-associated death domain*). Proses berikutnya adalah terbentuk *caspase-8* aktif yang akan mencetuskan rangkaian aktivasi *caspase* dan mengaktifkan enzim mediator pada fase eksekusi (Elmore, 2007).

Penelitian pada sel kanker menunjukkan bahwa kemoterapi menginduksi proses apoptosis. Setiap perubahan yang menyebabkan terganggunya apoptosis akan mempengaruhi sensitivitas kemoterapi dan hambatan aktivasi apoptosis menyebabkan resistensi terhadap kemoterapi (Kaufmann and Earnshaw, 2000). Salah satu penghambat apoptosis adalah beberapa *heat shock protein* (HSP). *Heat shock protein* yang ditemukan pertama kali pada tahun 1962, adalah suatu kelompok protein yang berekspresi ketika sel mengalami berbagai macam *stress*. *Heat shock protein* merupakan suatu *chaperone* yang berfungsi membantu

protein mencapai bentuk fungsional, membantu interaksi satu protein dengan protein lain dan mencegah protein mengalami *misfolded*. *Chaperone* berperan membantu berbagai macam proses: *folding* protein, transpor protein melalui membran, modulasi fungsi protein dan regulasi degradasi protein (Kaufmann *et al.*, 2008). *Heat shock protein* pada mamalia dikategorikan menjadi HSP dengan berat molekul besar dan HSP dengan berat molekul rendah. Termasuk di dalam HSP dengan berat molekul tinggi adalah: HSP90, HSP70 dan HSP60, sedang HSP dengan berat molekul rendah adalah HSP27.

Heat shock protein dapat menghambat proses apoptosis dengan jalan menghambat aktivasi *caspase* pada apoptosis. Ekspresi berlebihan HSP27, HSP70, HSP60 dan HSP90 akan menghambat proses apoptosis, terjadi akumulasi *misfolded protein* dan pembentukan *reactive oxygen species*. *Heat shock protein 70* bersifat sebagai anti apoptosis, dapat mengikat *Apaf-1* yang merupakan komponen penting aktivasi apoptosis jalur intrinsik dan menghambat aktivasi *caspase-3* dan *caspase-8* sehingga menghambat jalur *caspase* yang merupakan faktor penting proses apoptosis (Lanneau *et al.*, 2008). Ekspresi HSP70 dapat ditemukan pada kanker serviks stadium I sampai stadium III (Park *et al.*, 1999). Peran pasti HSP70 pada kanker serviks masih belum jelas.

Target utama cisplatin adalah DNA, resistensi bisa terjadi pada *pre-target*, *target* dan *post-target*. Resistensi yang terjadi di *pre-target* dapat berupa gangguan *influx* maupun *efflux* cisplatin ke dalam sel, sedangkan gangguan yang terjadi pada target cisplatin terkait dengan proses perbaikan DNA, semakin baik aktivitas perbaikan DNA, maka sel menjadi semakin resisten terhadap cisplatin. Gangguan *post-target* berupa gangguan proses apoptosis. Sampai saat ini belum ada penelitian klinis yang melihat resistensi terhadap cisplatin ditinjau dari 3 tempat: *pre-target*, *target* dan *post-target* dan dikaitkan dengan respon terapi kanker serviks terhadap cisplatin. Penelitian yang ada, biasanya hanya melihat dari salah satu sisi. Penelitian yang kami lakukan bertujuan melihat resistensi kemoterapi di 3 titik, *pre-target* dengan

melihat ekspresi CTR1 yang memompa cisplatin masuk ke dalam sel, pada target dengan melihat ERCC1 yang menggambarkan aktivitas perbaikan DNA dan pada *post-target* dengan melihat HSP70 sebagai salah satu faktor penghambat apoptosis. Respon terhadap kemoterapi dinilai dengan pemeriksaan MRI untuk mengetahui perubahan volume tumor sebelum dan sesudah kemoterapi.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi CTR1 dengan respon terapi cisplatin pada kanker serviks?
- 1.2.2. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi ERCC1 dengan respon terapi cisplatin pada kanker serviks?
- 1.2.3. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi HSP70 dengan respon terapi cisplatin pada kanker serviks?
- 1.2.4. Apakah terdapat hubungan antara kombinasi ekspresi CTR1, ERCC1 dan HSP70 dengan respon terapi cisplatin pada kanker serviks?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum:

Menganalisis hubungan CTR1, ERCC1 dan HSP70 dengan respon terapi cisplatin pada kanker serviks.

1.3.2 Tujuan khusus:

1. Membuktikan terdapat hubungan antara ekspresi CTR1 dengan respon terapi cisplatin pada kanker serviks stadium IIB.

2. Membuktikan terdapat hubungan antara ekspresi ERCC1 dengan respon terapi cisplatin pada kanker serviks stadium IIB.
3. Membuktikan terdapat hubungan antara ekspresi HSP70 dengan respon terapi cisplatin pada kanker serviks stadium IIB.
4. Membuktikan terdapat hubungan antara kombinasi HSP70, ERCC1 dan CTR1 dengan respon terapi cisplatin pada kanker serviks stadium IIB

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat teoritis

Menambah informasi ilmiah mengenai resistensi cisplatin pada kanker serviks dan mengetahui peran CTR1, ERCC1 dan HSP70 pada resistensi tersebut.

1.4.2. Manfaat praktis

1. Mendapatkan informasi faktor yang mempengaruhi keberhasilan kemoterapi pada pengobatan kanker serviks.
2. Mendapatkan faktor yang dapat digunakan pada seleksi pasien kanker serviks yang akan mendapat pengobatan kemoterapi.