

**HUBUNGAN EKSPRESI E6 HPV 16/18 DENGAN TIPE DAN
DERAJAT HISTOPATOLOGI KARSINOMA SERVIK SERTA
KORELASINYA DENGAN EKSPRESI Ki-67**

TESIS

Oleh :

**NOZA HILBERTINA
08 212 12 042**



**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS ANDALAS
2010**

**PROGRAM PASCASARJANA
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
Tesis, Agustus 2010**

Oleh : NOZA HILBERTINA

**HUBUNGAN EKSPRESI E6 HPV 16/18 DENGAN TIPE DAN DERAJAT
HISTOPATOLOGI KARSINOMA SERVIK SERTA KORELASINYA
DENGAN EKSPRESI KI-67**

ABSTRAK

Karsinoma servik uterus merupakan keganasan paling sering terjadi pada wanita dengan insiden 500.000 kasus baru yang menyebabkan 250.000 kematian per tahunnya. *Human papillomavirus* (HPV) merupakan penyebab utama karsinoma servik. Integrasi DNA HPV ke dalam genom pejamu menyebabkan persistensi ekspresi gen E6 dan E7. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan ekspresi E6 HPV 16/18 dengan tipe dan derajat histopatologi karsinoma servik serta korelasinya dengan ekspresi Ki-67.

Penelitian dilakukan dengan disain observasional dengan pendekatan *cross-sectional*. Tujuh puluh dua slide HE dan blok paraffin dari karsinoma servik dianalisis dan dipulas dengan metode imunohistokimia untuk dua antibodi E6 HPV 16/18 dan Ki-67. Data dianalisis dengan uji Chi square untuk mengkaji hubungan ekspresi E6 HPV 16/18 dengan tipe dan derajat karsinoma servik serta uji Spearman's untuk mengkaji korelasi ekspresi E6 HPV 16/18 dengan ekspresi Ki-67.

Hasil penelitian didapatkan rerata usia pasien adalah 49,83 tahun dengan rentang 30-76 tahun. Berdasarkan tipe histopatologi, maka didapat 80,6% karsinoma servik adalah tipe *squamous cell carcinoma*, 73,6% termasuk kedalam derajat dua secara histopatologi, ekspresi E6 HPV 16/18 terlihat pada 41,7% dan ekspresi Ki-67 terlihat pada 66,7% kasus. Tidak terdapat hubungan antara ekspresi E6 HPV 16/18 dengan tipe dan derajat histopatologi karsinoma servik ($p>0,05$), terdapat korelasi yang lemah antara ekspresi E6 HPV 16/18 dengan ekspresi Ki-67 dan tidak terdapat hubungan yang bermakna ($r=0,11$; $p=0,356$).

Kata kunci : karsinoma servik, tipe histopatologi, derajat histopatologi, E6 HPV 16/18, Ki-67

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Karsinoma servik adalah keganasan yang berasal dari epitel servik uteri. Karsinoma servik merupakan kanker ginekologik kedua terbanyak diseluruh dunia (Fiedler *et al.*, 2005). Hampir 500.000 ribu kasus baru karsinoma servik yang didiagnosis setiap tahunnya dengan angka kematian kira-kira 250.000 pada tahun 2002 (Alphs, 2007).

Secara internasional, kejadian karsinoma servik adalah 9,8% dari seluruh kejadian kanker (Giuliano, 2003). Penderita karsinoma servik merupakan 15% dari seluruh penderita kanker pada wanita. Kejadian karsinoma servik dinegara berkembang adalah 20-30% sedangkan pada negara maju angka kejadiannya hanya 4-6%. Perbedaan yang besar ini merupakan efek dari skrining massal dengan menggunakan metode sitologi servik (Khatun, 2009).

Angka ketahanan hidup dari penderita karsinoma servik diseluruh dunia hanya 40%, dan lebih dari 83% kematian karsinoma servik saat ini terjadi pada negara-negara yang sedang berkembang dimana program pencegahan dan penatalaksanaan karsinoma servik masih terbatas. Dengan demikian karsinoma servik masih menjadi salah satu masalah kesehatan internasional (Matthews *et al.*, 2000 ; Alphs, 2007).

Di Indonesia, karsinoma servik menduduki peringkat pertama diantara jenis kanker lainnya (Badan Registrasi Kanker, 2002). Angka kejadian karsinoma servik di Indonesia adalah 20-30 kasus per 100.000 wanita (Irianiwati *et al.*, 2007). Data dari Laboratorium Patologi Anatomi Padang sendiri menunjukkan

peningkatan kejadian karsinoma servik setiap tahunnya. Pada tahun 2000 ditemukan 57 kasus dan tahun 2002 meningkat menjadi 76 kasus (Badan Registrasi Kanker).

Karsinoma servik secara mikroskopik memiliki gambaran histopatologi yang beragam. Menurut WHO, tumor ganas epitel servik dapat dibagi atas dua kelompok utama yaitu tumor skuamosa (*squamous cell tumor*) dan tumor glandular (*glandular tumor*) (Tavassoli, 2003).

Pada satu penelitian ditemukan bahwa tipe histologi merupakan faktor prognostik independen yang penting pada karsinoma servik. Tipe histologi yang berdasarkan dengan ketahanan hidup yang jelek adalah *small cell carcinoma*, beberapa subtipe *adenocarcinoma-mucinous*, *clear cell carcinoma* dan tipe umum dari *adenocarcinoma* dan *adenosquamous carcinoma* (Hung *et al.*, 2007). Terdapat juga bukti bahwa wanita dengan *adenocarcinoma* dan *adenosquamous carcinoma* memiliki prognosis lebih jelek dibandingkan dengan *squamous cell carcinoma* (Tavassoli, 2003).

Karsinoma servik juga dapat dibagi menurut derajat histopatologiknya. Derajat histopatologi tumor dibagi atas tiga derajat menurut skala Broders yang dimodifikasi. Sistem pederajatan ini berdasarkan kepada jumlah sel tumor yang tidak berdiferensiasi (Emerson *et al.*, 2001).

Perkembangan karsinoma servik merupakan proses yang bertahap. Secara umum karsinoma servik berasal dari lesi prekursor yang secara histopatologi diidentifikasi dengan lesi intraepitel derajat tinggi. Lesi-lesi prekursor ini dapat berasal dari lesi derajat rendah yang diinduksi oleh *Human Papillomavirus* (HPV) atau

BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Tidak terdapat hubungan antara tipe histopatologi karsinoma servik dengan ekspresi E6 HPV 16/18.
2. Tidak terdapat hubungan antara derajat histopatologi karsinoma servik dengan ekspresi E6 HPV 16/18.
3. Tidak terdapat hubungan antara tipe histopatologi karsinoma servik dengan ekspresi E6 HPV 16/18 pada berbagai derajat ekspresi Ki-67.
4. Tidak terdapat hubungan antara derajat histopatologi karsinoma servik dengan ekspresi E6 HPV 16/18 pada berbagai derajat ekspresi Ki-67.
5. Terdapat korelasi positif yang lemah antara ekspresi E6 HPV 16/18 dengan ekspresi Ki-67.

7.2 Saran

1. Perlu penelitian lebih lanjut dengan metode yang berbasiskan DNA untuk mendeteksi HPV risiko tinggi sub tipe selain 16 dan 18.
2. Perlu penyeragaman larutan fiksatif dan prosedur pembuatan blok paraffin yang optimal sehingga dapat memberikan hasil pulasan imunohistokimia yang optimal.

Daftar Pustaka

- Adomaitiene D, Aleksandrviciene C, Felinskaite E et al, 2001. Immunohistochemical studies of human papillomavirus infection and cell proliferation and cycle-associated markers in cervical carcinomas. *Acta Medica Lituanica* 8 : 206-210
- Alphs HH, Wu TC, Roden RBS, 2007. Prevention and treatment of cervical cancer by vaccination in Molecular pathology of gynecologic cancer. Edited Giordano A, Bovicelli A, Kurman RJ. Humana press, Totowa, New Jersey : 125-154
- Badan Registrasi Kanker IAPI, Kanker di Indonesia tahun 2000 dan 2002, Data Histopalogik. Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI, Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia, Yayasan Kanker Indonesia
- Duensing S, Munger K. 2002. The Human Papillomavirus Type 16 E6 and E7 Oncoprotein Independently Induce Numerical and Structural Chromosome Instability. *Cancer Research* 62; 7075-7082.
- Emerson RE, Ulbright TM, Eble JN et al, 2001. Predicting cancer progression in patient with penile squamous cell carcinoma : The important of depth of invasion and vascular invasion. *Mod Pathol* 14 (10) : 963-968
- Euscher B, Morisson C, Nuovo G, 2002. Female reproductive system in The Cancer Handbook. Editor Allison MR. Nature Publishing Group, London : 617-627
- Fiedler M, Ressler S, Fernandez BC, 2005. Expression of the high-risk human papillomavirus type 18 and 45 E7 oncoproteins in cervical carcinoma biopsies. *Journal of General Virology* 86: 3235-3241
- Gomez DT, Santos JL, 2007. Human papillomavirus infection and cervical cancer : Pathogenesis and epidemiology. Coomunicating Current Research and Educational topics and Trends in Applied Microbiology. A. Mendez-Vilas (ed)
- Griffin BE, Wanderley WC, 2002. Human DNA Tumour Viruses in The Cancer Handbook. Nature Publishing Group, London.
- Hung VV, Bourgoin C, Vlastos G et al, 2007. Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer : a SEER population study. *BMC Cancer* 7 ; 164 (1-13)
- IARC Monographs. Molecular Mechanism of HPV-induced carcinogenesis. Diakses dari monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol 90/mono90-9.pdf