

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Kanker serviks uteri adalah kanker paling umum kedua pada wanita di seluruh dunia, termasuk pula di Indonesia, sebanyak 32.469 kasus kanker serviks uteri dari 348.809 (9,3%) total kasus kanker di tahun 2018 dan tingkat mortalitas sangat tinggi (8,8%), sedangkan di RSUP Dr. Kariadi persentase kasus kanker serviks di tahun 2018 sebanyak 4.8% dari jumlah kasus kanker keseluruhan. Jenis kanker serviks uteri terbanyak adalah karsinoma sel skuamous (KSS), dengan penyebab terbanyak adalah jenis *Human papillomavirus* (HPV) risiko tinggi, khususnya tipe 16 dan 18. Tingkat kesembuhan dari tumor stadium dini mendekati 85%, namun risiko kambuh sendiri tergantung pada beberapa faktor prognostik, salah satunya adalah *immune surveillance*.¹⁻⁴

Salah satu penentu imunologis yang terkait dengan prognosis yang lebih baik adalah infiltrasi limfosit pada jaringan tumor serviks. HPV sendiri menyebabkan karsinogenesis multistep (neoplasia karsinoma intraepitel serviks in situ - kanker invasif - kanker metastasis) pada sel serviks yang normal, maka diasumsikan telah terjadi imunoregulasi yang berbeda pula pada setiap tahap tersebut. Imunoregulasi pada kanker serviks penting untuk dipahami, sehingga dapat membantu mengembangkan strategi pengobatan baru atau meningkatkan kemanjuran terapi standar.^{1,5}

Semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa jumlah atau rasio sel darah, seperti jumlah neutrofil absolut (ANC), jumlah limfosit absolut (ALC), dan rasio neutrofil-limfosit (NLR), adalah penanda prognostik dan prediktif independen pada beberapa kanker. NLR juga dapat digunakan sebagai penanda tingkat respon imun alami dan adaptif terhadap tumor. Parameter leukosit ini adalah biomarker sistemik dari imunitas pejamu, sedangkan *tumor infiltrating lymphocytes* (TIL) adalah biomarker berbasis jaringan untuk respon imun adaptif. TIL, yang secara langsung diukur pada jaringan ganas, telah disorot sebagai penanda biologis untuk memprediksi respons pengobatan terhadap kemoterapi pada pasien dengan kanker. Sejumlah besar TIL telah ditemukan di sekitar jaringan tumor serviks. Sebagian besar TIL dalam tumor reaktif dan terdiri dari sel T sitotoksik, disertai jumlah yang bervariasi dari sel inflamasi lainnya. Kehadiran TIL berkorelasi dengan prognosis yang lebih baik pada pasien dengan beberapa jenis kanker, seperti payudara, endometrium, ovarium, pankreas, dan colorectal. Selain itu, kanker payudara yang dominan limfosit (LPBC), yang didefinisikan sebagai tumor yang memiliki kadar TIL tinggi, menunjukkan prognosis yang baik di antara kanker payudara triplenegatif atau kanker payudara HER2-positif.^{1,5,6}

Sel T helper (Th) CD4⁺ memainkan peran sentral dalam mengatur respon imun inang, sel T sitotoksik (Tc) CD8⁺ membantu sel-sel lain dari sistem kekebalan tubuh. Sel Tc CD8⁺ bersama sel pembunuh alami (*NK-cell*) dikaitkan dengan metastasis sel kanker. Keseimbangan di antara empat jenis sel T helper (Th1, Th2, Th17 dan Treg) penting untuk pengaturan respon imun, tetapi informasi pada manusia sendiri masih terbatas.^{1,7}

Sel Tc dan *NK-cell* mengekspresikan Granzyme-B. Ekspresi Granzyme-B yang dihasilkan sebagai ekspresi sel Tc dan *NK-cell* mungkin merupakan mekanisme toleransi yang sangat menarik diamati pada kanker serviks dan hal ini dapat dikaitkan dengan invasi dan metastasis kanker serviks.⁵

Penelitian tentang TIL, salah satunya menyatakan bahwa limfosit Tc teraktivasi (dilihat dengan granzyme B+) memiliki efek antitumor, sedangkan limfosit T regulator (Treg) [forkhead box P3 (Foxp3)+] menekan respons imun antitumor. Himpunan TIL dihitung dengan pewarnaan imunohistokimia untuk *cluster diferensiasi* (CD) 3, CD4, CD8, Foxp3 dan granzyme-B di area intra-tumor blok jaringan. Ekspresi tinggi granzyme-B dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup bebas penyakit (DFS) (25 vs 10 bulan; P = 0,023).⁸

Penelitian lain menghitung nilai prognostik TIL di kanker hati (HCC) dalam sebuah metaanalisis. Peran dua arah dari TIL dalam lingkungan mikro imun HCC menyebabkan analisis subkelompok harus dilakukan untuk menilai peran protumor atau antitumor dari subset TIL yang berbeda. Bagian yang berbeda dari TIL memiliki efek yang berbeda dalam perkembangan kanker hati, yang berkontribusi pada prognosis yang berbeda. FOXP3, CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD56 dan CD57, CD68, dan CD169 sebagian besar terletak di permukaan limfosit, termasuk sel T, sel B, sel NK, dan makrofag. FOXP3 adalah antigen permukaan limfosit-T regulator (Treg) yang merupakan sel efektif utama dalam respons imun protumor. Granzyme B dan CD8 adalah antigen permukaan limfosit T sitotoksik yang memainkan peran penting dari respon imun antitumor.⁹

Berdasarkan hal diatas dapat dilihat bahwa penentu imunologis yang terkait dengan prognosis pada kanker serviks uteri masih merupakan hal yang menarik untuk dibahas, sehingga perlu kiranya mengamati lebih lanjut bagaimana ekspresi dari Granzyme-B jika dikaitkan sebagai prediktor prognosis KSS, termasuk dilihat dari adanya TIL yang ditemukan di sekitar sel KSS serviks uteri limfosit.

1.2. Rumusan Masalah

Sejumlah besar TIL telah ditemukan di sekitar sel KSS serviks uteri. Kehadiran TIL berkorelasi dengan prognosis yang lebih baik pada pasien dengan beberapa jenis kanker. Pembahasan tentang faktor imunologis sebagai penentu prognosis pada kanker serviks masih sedikit, sehingga rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah ekspresi Granzyme-B pada KSS serviks uteri dapat digunakan sebagai prediktor *immune surveillance*, dengan lesi prakanker displasia serviks uteri sebagai kontrol penelitian.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengamati perbedaan ekspresi Granzyme-B pada KSS serviks uteri dan lesi prakanker displasia serviks uteri sebagai prediktor *immune surveillance*.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengamati ekspresi Granzyme-B pada KSS serviks uteri.
2. Mengamati ekspresi Granzyme-B pada lesi epitel displasia.

3. Membedakan ekspresi Granzyme-B pada KSS dan lesi epitel displasia.
4. Membedakan luas sebukan TIL antara KSS dan lesi epitel displasia.
5. Menganalisis korelasi antara luas sebukan TIL dengan ekspresi Granzyme-B pada KSS dan lesi epitel displasia.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Menambah pengetahuan dan wawasan intelektual mengenai kasus yang diteliti.
2. Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat diketahui data ekspresi Granzyme-B pada sel KSS serviks uteri dibandingkan dengan displasia serviks uteri.
3. Dapat menjadi pertimbangan dalam menentukan tindakan atau terapi yang tepat guna dan efektif terkait lesi yang dikelilingi TIL pada KSS dan lesi prakanker displasia.
4. Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan acuan bagi penelitian selanjutnya.

1.5. Originalitas Penelitian

Beberapa penelitian yang telah dilakukan untuk menilai adanya *tumor infiltrating lymphocyte* (TIL) sebagai prediktor prognosis pada suatu kanker.

Tabel 1. Originalitas Penelitian

No	Nama Peneliti	Judul	Marker yang digunakan	Subyek penelitian	Hasil
1	Fei Hou, Zhen Li, et al. ¹	Distribution of Th17 cells and Foxp3-expressing T cells in tumor-infiltrating	Foxp3	KSS serviks uteri	Dibandingkan dengan kontrol, proporsi sel Th17 dan sel T yang mengekspresikan

		lymphocytes in patients with uterine cervical cancer.			Foxp3 lebih tinggi pada pasien dengan UCC atau CIN.
2	Walayat Shah, Xiaofei Yan, et al. ³	A reserved CD4/CD8 ratio of tumor-infiltrating lymphocytes and a high percentage of CD4 ⁺ FOXP3 ⁺ regulatory T cells are significantly associated with clinical outcome in squamous cell carcinoma of the cervix.	FOXP3	KSS serviks uteri	Penurunan proporsi sel T CD41 yang menginfiltrasi tumor dengan persentase Treg yang tinggi dan rasio CD4/CD8 yang terbalik secara signifikan terkait dengan hasil klinis pasien dengan karsinoma serviks.
3	Aline Bolpeti, Joao S Silva, et al. ⁴	Interleukin-10 production by tumor infiltrating macrophages plays a role in Human Papillomavirus 16 tumor growth.	IL-10	KSS serviks uteri	Sel tumor TC-1 tidak mengekspresikan atau merespons IL-10, tetapi merekrut leukosit yang, dalam lingkungan tumor, menghasilkan sitokin.
4	Ho KH, Hyoung IK, et al. ⁷	Prognostic impact of the tumor-infiltrating regulatory T-cell (Foxp3+)/activated cytotoxic T lymphocyte (granzyme B+) ratio on resected left-sided pancreatic cancer.	GranzymeB	Kanker pankreas	Ekspresi granzyme B+ yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup bebas penyakit (DFS) (25 vs. 10 bulan; P=0,023), dan rasio Foxp3+/granzyme B+ yang rendah dikaitkan dengan prognosis yang menguntungkan dalam hal DFS

					(25 vs. .8 bulan; P=0,008) dan OS (47 vs. 17 bulan; P=0,003).
5	Wei D, Xuezhong X, et al. ⁸	Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis.	Granzyme-B	HCC	Pada subset TIL, kepadatan limfosit CD8+, FOXP3+, CD3+, dan Granzyme B+ secara signifikan dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup (P<.05).

Penelitian ini berbeda dengan penelitian yang sudah ada sebelumnya. Penelitian ini menggunakan marker utama Granzyme-B, pada kasus KSS serviks uteri di RSUP Dr. Kariadi, Semarang dan belum pernah dilakukan sebelumnya. Berdasarkan alasan tersebut maka dilakukan penelitian dengan judul : “ekspresi granzyme-b sebagai prediktor *immune surveillance* (studi korelasi pada pasien dengan karsinoma sel skuamous dan displasia serviks uteri)”.