

Karakteristik Klinikopatologik Karsinoma Sel Skuamosa Serviks dan Hubungannya dengan *Tumor-Associated Neutrophil*

Nanda Safira Alisa¹, Joko M¹, Citra Dewi², Susilawati³, Ika Kartika EP²,
¹Program Studi Pendidikan Dokter, ²Departemen Patologi Anatomik
Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya/RSUP Mohammad Hoesin
Palembang

Received : 16-02-2021
Accepted : 21-04-2021
Published : 02-05-2022

Penulis korespondensi: dr. Citra Dewi, SpPA(K)
Departemen Patologi Anatomik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Jl. Dr. Moh. Ali Komplek RSMH Palembang KM. 3½, Palembang, 30126,
E-mail: nandasafiraalisa@yahoo.co.id citradewi@fk.unsri.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan

Karsinoma serviks merupakan salah satu kanker yang sering dijumpai pada wanita. Menurut data *World Health Organization* (WHO) karsinoma serviks menempati urutan ke empat dari jenis kanker yang mematikan. Tipe terbanyak dari karsinoma ini adalah tipe karsinoma sel skuamosa dan umumnya disebabkan oleh *Human Papilloma Virus* (HPV) tipe 16 dan 18. *Tumor-Associated Neutrophil* (TAN) dijumpai pada berbagai jenis kanker, di mana kepadatan TAN dihubungkan dengan prognostik kanker pada masing-masing individu. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan karakteristik klinikopatologi *squamous cell carcinoma* (SCC) serviks dengan TAN di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode

Jenis penelitian ini adalah analitik dengan metode *cross-sectional* di mana pengumpulan data ini menggunakan 37 arsip slide *squamous cell carcinoma* serviks di Bagian Patologi Anatomik RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada periode 2017-2019.

Hasil

Dari 37 sampel penelitian, didapatkan karakteristik klinikopatologik mayoritas pasien SCC serviks terjadi pada kelompok usia ≥ 51 tahun (51,4%), dengan jenis histopatologi *non-keratinizing* SCC sebanyak (75,7%) dan derajat diferensiasi tersering yaitu *moderately differentiated* (75,7%). Kepadatan TAN banyak didapatkan pada kepadatan rendah (73%). Terdapat hubungan yang signifikan antara derajat diferensiasi dan kepadatan TAN ($p=0,035$) dan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara usia dan kepadatan TAN ($p=0,269$).

Kesimpulan

Semakin tinggi derajat diferensiasi, maka nilai kepadatan semakin rendah. Namun masih perlu dibuktikan apakah neutrofil pada penelitian ini merupakan neutrofil yang anti-tumor (N1) atau pro-tumor (N2).

Kata kunci : *squamous cell carcinoma* serviks, *tumor-associated neutrophil*, karakteristik klinikopatologik, prognostik.

Clinicopathological Characteristics of Cervical Squamous Cell Carcinoma and Correlation with Tumor-Associated Neutrophil

ABSTRACT

Background

Cervical carcinoma is one of the most common cancers in women, according to data from World Health Organization (WHO). Cervical carcinoma ranks the fourth most deadly type of cancer. Squamous cell carcinoma is the most common type of this cervical cancer and it is generally caused by Human Papilloma Virus (HPV) types 16 and 18. Tumor-Associated Neutrophil (TAN) are found in various types of cancer, the density of TAN can determine the prognostic type of tumor or cancer in each individual. This study was aimed to identify correlation between clinicopathological characteristics of cervical squamous cell carcinoma (SCC) and TAN in cervical SCC patients registered at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Methods

This type of research is analytic with a cross-sectional method. Data collection in this study used a 37 slides archive which were diagnosed as cervical squamous cell carcinoma in Anatomic Pathology in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang for the period of 2017-2019.

Results

From 37 cervical SCC patients, the clinicopathological characteristics of the majority of cervical SCC patients occurred in the age group of ≥ 51 year-old (51.4%), with histopathological type of non-keratinizing SCC (75.7%) and the most frequent differentiation degree was moderately differentiated (75.7%). The TAN density was mostly found at low TAN densities (73%). There was significant correlation between age and TAN density ($p=0.035$) and there was no significant correlation between age and TAN density ($p=0.269$).

Conclusion

It was explained that the higher the degree of differentiation, the lower the density value, however the neutrophils in this study cannot be ascertained whether the neutrophils of anti-tumor (N1) or pro-tumor (N2) characteristic.

Keywords: cervical squamous cell carcinoma, tumor-associated neutrophil, clinicopathological characteristics, prognostic.

PENDAHULUAN

Squamous Cell Carcinoma (SCC) adalah sub tipe histologik yang paling umum dijumpai pada karsinoma serviks yaitu sekitar 76-89%.¹ Secara histopatologik, karsinoma serviks terdiri atas berbagai jenis, dimana dua jenis yang sering dijumpai adalah jenis karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma.² Saat ini teori yang ada menyatakan bahwa perkembangan karsinoma bukan hanya tergantung dari sel tumor tersebut saja, melainkan juga dari *tumor microenvironment* (TME) yang meliputi sel-sel imun, pembuluh darah, molekul-molekul pensinyalan dan matriks ekstraseluler.³

Tumor-Associated Neutrophil (TAN) sebagai salah satu sel imunitas dapat ditemukan di berbagai jenis kanker, meskipun dengan derajat yang berbeda. Prognosis dari keberadaan TAN mungkin berbeda-beda antar jenis tumor dan kanker pada masing-masing individu. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kehadiran TAN terkait dengan prognosis yang buruk, seperti pada peningkatan jumlah TAN yang dikorelasikan dengan peningkatan ukuran atau derajat pada tumor. Sebaliknya peningkatan jumlah TAN berkorelasi dengan peningkatan ketahanan hidup pada pasien kanker stadium awal.⁴

Sampai saat ini, karsinoma serviks masih merupakan masalah kesehatan di Indonesia. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan karakteristik klinikopatologik SCC serviks khususnya pada faktor usia dan diferensiasi tumor dengan TAN pada pasien SCC serviks di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, dengan harapan hasil penelitian akan memberikan gambaran hubungan TAN dan prognosis SCC serviks.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian analitik dengan desain potong lintang (*cross-sectional*) menggunakan 37 sampel yang diambil secara *simple random sampling* dan telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data sekunder berupa arsip formulir dan arsip preparat pasien yang telah terdiagnosis SCC serviks di Bagian Patologi Anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang periode tahun 2017-2019.

Penilaian dan pengamatan kepadatan neutrofil dilakukan menggunakan mikroskop cahaya binokuler merk *Olympus* tipe CX 22 dan

BX 51 dan kamera DP 21 dengan cara mencari area dengan kepadatan sel neutrofil yang tinggi pada pembesaran lemah (40x) terlebih dahulu, kemudian dilanjutkan dengan menghitung neutrofil pada 5 fokus area dengan kepadatan neutrofil tertinggi pada area yang telah dipilih sebelumnya dengan pembesaran 400 kali.

Nilai TAN dikatakan memiliki kepadatan tinggi apabila jumlah neutrofil lebih dari nilai *mean (cut off)*, dan dikatakan kepadatan rendah apabila jumlah neutrofil kurang dari nilai *mean*.

Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui distribusi kepadatan neutrofil, dan karakteristik pasien SCC serviks meliputi usia dan derajat diferensiasi. Analisis bivariat digunakan untuk mengetahui hubungan kepadatan neutrofil dengan karakteristik pasien SCC serviks yang meliputi usia, dan derajat diferensiasi. Data dari penelitian ini disajikan dalam bentuk tabel dan narasi.

HASIL

Jenis SCC terbanyak pada penelitian ini adalah tipe *non-keratinizing* (75,7%) dan sebanyak 51,4% sampel berada pada kelompok usia ≥51 tahun. Sebanyak 13,5% sampel dengan SCC yang diferensiasi baik dan 75,7% sampel dengan diferensiasi sedang.

Tabel 1. Distribusi karakteristik klinikopatologik pasien SCC serviks (N=37)

Karakteristik klinikopatologik	N	%
Tipe		
<i>Keratinizing</i>	9	24,3%
<i>Non-keratinizing</i>	28	75,7%
Usia		
≤50 tahun	18	48,6%
≥51 tahun	19	51,4%
Diferensiasi		
Diferensiasi baik	5	13,5%
Diferensiasi sedang	28	75,7%
Diferensiasi buruk	4	10,8%
Kepadatan		
Tinggi	10	27%
Rendah	27	73%

SCC: *squamous cell carcinoma*

Pada kelompok usia ≥51 tahun, umumnya dijumpai SCC dengan diferensiasi sedang (12 sampel) begitu pula pada kelompok usia ≤50 tahun (16 sampel). Sampel SCC dengan diferensiasi baik tidak dijumpai pada kelompok usia ≤50.

Kepadatan TAN yang rendah didapatkan pada 73% sampel (Tabel 1). Pada kedua

kelompok usia, umumnya kepadatan neutrofil yang didapatkan adalah kepadatan rendah, masing-masing sebanyak 40,5% dan 32,4%

(Tabel 2). Namun tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara usia dan kepadatan neutrofil pada analisis statistik ($p=0,269$).

Tabel 2. Hubungan antara usia dan kepadatan TAN pada SCC serviks (N=37).

Umur	Kepadatan				Total	p-value
	Tinggi		Rendah			
	n	%	n	%	n	%
≤ 50 tahun	3	8,1%	15	40,5%	18	48,6%
≥ 51 tahun	7	18,9%	12	32,4%	19	51,4%
Total	10	27%	27	73%	37	100%

TAN: tumor-associated neutrophil; SCC: squamous cell carcinoma

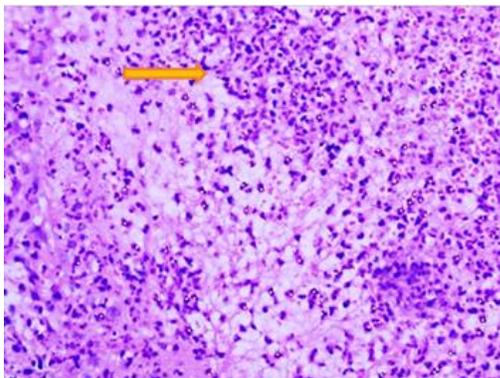
Dari 37 sampel penelitian, tidak terdapat sampel SCC diferensiasi baik yang memiliki kepadatan TAN tinggi. Pada SCC diferensiasi sedang terdapat 27% sampel yang memiliki kepadatan neutrofil tinggi. Sementara pada SCC

diferensiasi buruk, semua sampel memiliki kepadatan yang rendah (Tabel 3). Didapatkan hubungan yang bermakna antara derajat diferensiasi dan kepadatan TAN ($p 0,035$).

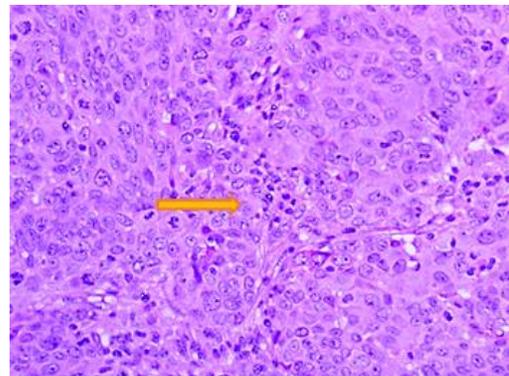
Tabel 3. Hubungan antara derajat diferensiasi dan kepadatan TAN pada SCC serviks (N=37).

Derajat diferensiasi	Kepadatan				Total		p-value
	Tinggi		Rendah		n	%	
	n	%	n	%	n	%	
Well	0	0%	5	13,5%	5	13,5%	
Moderately	10	27%	18	48,6%	28	75,7%	
Poorly	0	0%	4	10,8%	4	10,8%	
Total	10	27%	27	73%	37	100%	

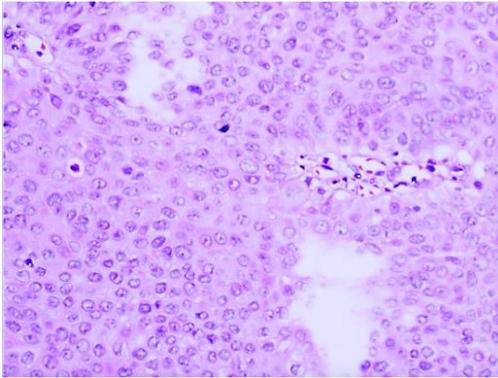
TAN: tumor-associated neutrophil; SCC: squamous cell carcinoma



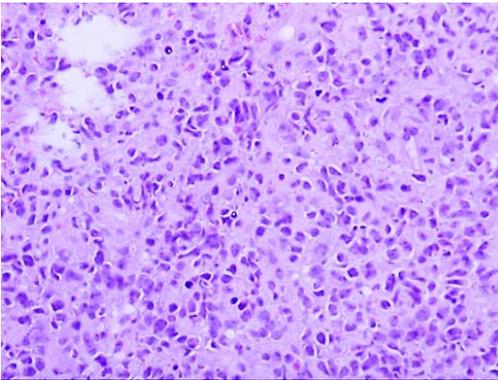
Gambar 1. Non keratinizing squamous cell carcinoma (SCC) serviks, moderately differentiated. Kepadatan TAN tinggi, terlihat neutrofil (tanda kuning) dengan pembesaran 400x.



Gambar 2. Non keratinizing squamous cell carcinoma (SCC) serviks, moderately differentiated. Kepadatan TAN rendah, terlihat neutrofil (tanda kuning) dengan pembesaran 400x.



Gambar 3. *Keratinizing squamous cell carcinoma* (SCC) serviks, *well differentiated*. Kepadatan TAN rendah, tidak terlihat neutrofil dengan pembesaran 400x.



Gambar 4. *Non keratinizing squamous cell carcinoma* (SCC) serviks, *poorly differentiated*. Kepadatan TAN rendah. Tidak terlihat neutrofil dengan pembesaran 400x.

DISKUSI

Karakteristik Klinikopatologik

Tipe SCC *non keratinizing* merupakan tipe SCC terbanyak yang dijumpai pada penelitian ini, sesuai dengan penelitian Khatimah & Muhammad (2019) yang menunjukkan terdapat 72% dari 35 sampel merupakan jenis *non keratinizing* SCC.⁵

Mayoritas pasien SCC serviks yang berusia ≥ 51 tahun sejalan dengan penelitian yang dilakukan Haryani *et al* (2016) yang menyatakan bahwa kasus karsinoma serviks terbanyak pada kelompok usia >50 tahun (42,9% sampel).⁶ Banyak faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya keganasan ini seperti riwayat kehamilan lebih dari 3 kali atau multiparitas, kebiasaan merokok, pola hidup

yang buruk, imunitas yang menurun, kurangnya pengetahuan masyarakat mengenai kanker, skrining *pap smear* dan tes IVA yang tidak berjalan dan belum meratanya jaminan kesehatan khususnya bagi masyarakat dengan ekonomi rendah.⁷

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Elhasan *et al* (2019), karsinoma serviks umumnya banyak terjadi pada usia 61-70 tahun akibat infeksi HPV terutama tipe 16 dan sering dihubungkan dengan SCC berdiferensiasi sedang.⁷ Kepadatan neutrofil dapat mempengaruhi lingkungan mikrotumor baik secara langsung maupun melalui sel lain dengan berbagai mekanisme, seperti dengan cara melepaskan ROS dan NO genotoksik sehingga dapat meningkatkan ketidakstabilan DNA dalam lingkungan mikrotumor yang bersifat mutagenik dan berperan pada perkembangan tumor.

Usia dan kepadatan TAN

Saat ini peran neutrofil dalam perkembangan tumor serviks ini masih menjadi suatu kontroversi, di satu sisi neutrofil dapat mempengaruhi perkembangan pada beberapa tumor, namun pada sisi lain sel ini memiliki peran ganda dalam pertumbuhan sel kanker.⁸

Penelitian yang dilakukan Matsumoto *et al* (2017) menggunakan pulasan imunohistokimia terhadap TAN CD66+ menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara usia dan kepadatan TAN, dimana pada kelompok usia <51 tahun didapatkan kepadatan TAN tinggi dengan proporsi 46,2%.⁸ Akan tetapi, pada penelitian ini didapatkan mayoritas pasien SCC serviks memiliki kepadatan yang rendah pada kedua kelompok usia, dan tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara usia dan kepadatan TAN.⁸ Tidak bermaknanya hubungan antara usia dan kepadatan TAN ini dapat disebabkan karena proses neoplasia merupakan suatu proses yang penyebabnya multifaktorial, tidak hanya disebabkan oleh faktor usia.

Derajat diferensiasi dan kepadatan TAN

Berdasarkan *American Joint Committee of Cancer* (AJCC), derajat diferensiasi karsinoma sel skuamosa serviks dikategorikan menjadi diferensiasi baik, sedang dan buruk. Karsinoma serviks dengan derajat diferensiasi baik menunjukkan sel tumor yang masih menyerupai sel asalnya dan terlihat jelas banyak mutiara

keratin.⁹ Tumor dengan derajat diferensiasi sedang memperlihatkan keratinisasi sedang, dan mitosis yang relatif lebih banyak, sedangkan SCC dengan derajat diferensiasi buruk tidak dijumpai mutiara keratin dan desmosom, namun terdapat banyak mitosis.¹⁰ Infeksi HPV tipe 16 dan 18 adalah etiologi tersering dari SCC. Gen E6 pada virus HPV dapat menghambat gen p53 yang berfungsi untuk apoptosis sehingga terjadi mitosis yang berlebihan dan sel-sel yang mengalami kerusakan DNA akan berproliferasi serta dapat menginvasi jaringan lain. Menurut Wu *et al*, peran TAN pada perkembangan tumor terbagi menjadi dua keadaan (polarisasi), yaitu peran sebagai anti-tumor (N1) atau pro-tumor (N2), di mana neutrofil dapat menjadi pertanda baik atau buruk tergantung pada regulasi sitokin inflamasi yang berperan pada tumor tersebut.³

Saat ini kepadatan TAN dapat dipertimbangkan sebagai salah satu faktor yang dapat memprediksi prognosis pasien dan untuk kepentingan terapi pada pasien SCC serviks. Semakin tinggi derajat diferensiasi SCC pada penelitian ini, maka nilai kepadatan TAN semakin rendah. Hal ini mungkin disebabkan karena neutrofil yang berada di intratumoral, peritumoral maupun intrastromal merupakan neutrofil yang sifatnya pro-tumor (N2), di mana TAN pro-tumor diketahui memiliki peran pada perkembangan tumor yang dapat membantu proses angiogenesis dan penyebaran sel tumor. Namun untuk memastikan hal ini, sebaiknya menggunakan biomarker seperti TAN CD66+.

KESIMPULAN

Derajat diferensiasi SCC yang tinggi memiliki kecenderungan untuk memiliki TAN yang rendah dan hal ini menunjukkan ke arah prognosis yang lebih buruk, namun perlu dipastikan kembali dengan jelas fenotip dari TAN.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract 7th ed. New York: Springer; 2019.
2. Fadare O, Roma AA. Atlas of Uterine Pathology. New York: Springer; 2019.
3. Wu L, Saxena S, Awaji M, Singh RK. Tumor-associated neutrophils in cancer: Going pro. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4). <https://doi.org/10.3390/cancers11040564>.
4. Treffers LW, Hiemstra IH, Kuijpers TW, Van den Berg TK, Matlung HL. Neutrophils in cancer. *Immunol Rev*. 2016;273:312-28.
5. Khatimah GH, Muhammad S. Hubungan tipe histopatologi dengan respon kemoterapi neoadjuvant pada kanker serviks stadium IB2 dan IIA2. *J Obsgin Emas*. 2019;3:63-81.
6. Haryani S, Defrin D, Yenita Y. Prevalensi kanker serviks berdasarkan paritas di RSUP. Dr. M. Djamil Padang periode Januari 2011-Desember 2012.
7. Elhasan LME, Bansal D, Osman OF, Enan K, Farag EAB. Prevalence of human papillomavirus type 16 in Sudanese women diagnosed with cervical carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2019;15:1316-20.
8. Matsumoto Y, Mabuchi S, Kozasa K, Kuroda H, Sasano T, Yokoi E, *et al*. The significance of tumor-associated neutrophil density in uterine cervical cancer treated with definitive radiotherapy. *Gynecol Oncol*. 2017;145:469-75.
9. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017; 17: 1032.
10. Latifah SRN. Hubungan stadium klinis dengan derajat diferensiasi sel pada pasien karsinoma sel skuamosa serviks uteri di RSUD. Abdul Moeloek Bandar Lampung Siti Rowiyah Nur Latifah. *Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*. 2017;4:1-8.