

Hubungan antara Ekspresi Ki-67 dan Kaspase-3 dengan Respons Kemoterapi Neoajuvan pada Pasien Karsinoma Serviks Stadium IB2 dan IIA2 di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Bandung

I MADE WIDYALAKSANA MAHAYASA, MARINGAN DIAPARI LUMBAN TOBING, ALI BUDI HARSONO

Divisi Onkologi Ginekologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi, Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Diterima: 17 Februari 2016, Direview: 14 Maret 2016, Disetujui: 28 Maret 2016

ABSTRACT

Cervical carcinoma is the second ranks cancer in women in developing countries. This study was a retrospective cohort study of the relationship between the role of Ki-67 expression and caspase-3 on tumor shrinkage response in cervical carcinoma stage IB2 and IIA2. A total of 41 cases have been done NACT with Cisplatin, Vincristine and Bleomycin.

All samples showed expression in immunohistochemical staining for Ki-67 and caspase-3. Meanwhile, Pearson correlation analysis found no correlation between the expression levels of Ki-67 and caspase-3 with a diminution of tumor mass ($p>0.05$). While the correlation between the ratio of Ki-67 expression and caspase-3 with a significant diminution of tumor mass is obtained $p\ 0.042$, $R-0.319$, means that the higher the Ki-67 expression levels compared caspase-3 expression level then the response of the tumor mass size reduction will be better.

Keyword: *Cervical carcinoma bulky, response, chemotherapy neoajuvan, Ki-67, caspase-3, ratio, reduction of tumor*

ABSTRAK

Karsinoma serviks merupakan kanker kedua terbanyak pada wanita di negara berkembang. Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif yang mempelajari hubungan antara peran ekspresi Ki-67 dan kaspase-3 terhadap respons pengecilan tumor pada karsinoma serviks stadium IB2 dan IIA2. Sebanyak 41 kasus telah dilakukan KTNA dengan Cisplatin, Vincristin, dan Bleomycin (PVB).

Hasil penelitian menunjukkan seluruh sampel ekspresi pada pewarnaan imunohistokimia untuk Ki-67 dan kaspase-3. Sedangkan analisis korelasi Pearson tidak didapatkan korelasi antara tingkat ekspresi ki-67 dan kaspase-3 dengan pengecilan massa tumor dan nilai $p>0,05$. Sedangkan korelasi antara rasio ekspresi Ki-67 dan kaspase-3 dengan pengecilan massa tumor didapatkan bermakna dengan nilai $p = 0,042$ ($p<0,05$), $R-0,319$.

Artinya, semakin tinggi proliferasi (tingkat ekspresi Ki-67) dibandingkan dengan apoptosis (tingkat ekspresi kaspase-3) maka respons pengecilan tumor akan semakin baik pada karsinoma serviks stadium IB2 dan IIA2.

Kata Kunci: Karsinoma serviks bulky, respons, kemoterapi neoajuvan, Ki-67, kaspase-3, rasio, pengecilan tumor

KORESPONDENSI:

I Made Widyalaksana Mahayasa, dr., SpOG
Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUD Provinsi NTB
Jl. Prabu Rangkasari no. 7, Dasan Cermen, Mataram (83121), tlp. 0370-7502424
E-mail: widya_drobg@yahoo.com

PENDAHULUAN

Karsinoma serviks adalah kanker primer yang mengenai serviks, baik ekto serviks maupun endo serviks. Karsinoma serviks merupakan kanker kedua terbanyak pada wanita di negara berkembang, dengan 527.624 kasus baru karsinoma serviks pada tahun 2012, dan 86% di antaranya terjadi di negara berkembang.^{1,2} Di Poliklinik Onkologi Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin, Bandung, ditemukan sekitar 1000 kasus karsinoma serviks baru setiap tahun.²

Karsinoma serviks *bulky* adalah karsinoma serviks dengan ukuran tumor lebih besar dari 4 sentimeter. Prognosis karsinoma serviks *bulky* lebih buruk daripada karsinoma serviks dengan ukuran tumor yang lebih kecil. Hal ini dikarenakan karsinoma serviks *bulky* berhubungan dengan *deep stromal invasion* dan peningkatan kejadian metastasis kelenjar getah bening. Keadaan ini berujung pada meningkatnya relaps, baik lokal, regional, maupun metastasis jauh.^{3,4} Karsinoma serviks *bulky* memberikan kesulitan dalam pembedahan karena ukuran massa tumor yang besar. Namun, bila dilakukan radiasi, ukuran massa tumor yang besar ini juga menyebabkan perluasan area radiasi yang berdampak pada organ sekitarnya.^{3,5}

Pemberian kemoterapi sebagai neoajuvan sudah banyak dipakai pada berbagai jenis kanker, termasuk karsinoma serviks. Kemoterapi neoajuvan (KTNA) diberikan untuk mengecilkan massa tumor sebelum dilakukan pembedahan atau radiasi. Kemoterapi neoajuvan juga memberikan manfaat mengatasi mikrometastasis, meningkatkan sensitivitas tumor terhadap radioterapi, dan mengurangi kebutuhan akan ajuvan radiasi.⁶

Banyak penelitian telah dilakukan untuk memprediksi respons kemoterapi pada karsinoma serviks, namun sampai saat ini belum ada cara yang cukup efektif untuk memperkirakan respons kemoterapi pada karsinoma serviks *bulky* sehingga perlu dilakukan pemeriksaan, antara lain biomarker yang bisa memprediksi kemungkinan keberhasilan atau kegagalan pemberian KTNA.^{3,7,8,9}

Pertumbuhan tumor terjadi apabila terdapat gangguan keseimbangan proliferasi dan apoptosis, yaitu apabila proliferasi meningkat atau apoptosis yang menurun atau keduanya, atau dengan kata lain proliferasi yang tinggi disertai apoptosis yang rendah.¹⁰ Selisih atau rasio tingkat ekspresi penanda proliferasi dan penanda apoptosis mungkin akan lebih nyata menjelaskan adanya pertumbuhan tumor daripada peningkatan proliferasi dan penurunan apoptosis secara tersendiri. Banyak literatur yang meneliti dan membuktikan bahwa proliferasi sel dan apoptosis saling berkaitan satu sama lain. Hasil dari berbagai penelitian tadi menyimpulkan bahwa pertumbuhan kanker pada berbagai organ berhubungan dengan penurunan proliferasi sel dan peningkatan pada apoptosis.^{10,11}

MATERI DAN METODE

Penelitian ini merupakan suatu penelitian observasional analitik *retrospective cohort study*.

Bahan penelitian adalah blok parafin penderita karsinoma serviks invasif stadium IB2 dan IIA2 yang datang ke RSHS sejak periode Desember 2012 sampai Desember 2014 dan sudah mendapat kemoterapi neoajuvan. Bahan penelitian diproses di laboratorium Patologi Anatomi, meliputi deparafinisasi, pewarnaan Hematoksilin & Eosin, serta pewarnaan secara imunohistokimia. Sampel dalam penelitian ini dipilih secara *consecutive sampling* sampai terpenuhi ukuran sampel minimal yang dibutuhkan.

Variabel bebas: ekspresi Ki-67 dan kaspase-3, sedangkan variabel terikat adalah pengecilan tumor. Antibodi Ki-67 terekspresi pada inti sel dan diberi skor: nilai (-) bila tidak didapatkan sel positif, nilai (+) bila 1-25%, nilai (++) bila 26-50%, (+++) bila 51-75%, dan (++++) bila lebih dari (>) 75% sel dari seluruh sel tumor yang terekspresi positif.¹² Sedangkan intensitas pewarnaan pada imunohistokimia terhadap Ki-67 dibagi menjadi lemah, sedang, dan kuat. Nilai histoskor didapat melalui perkalian intensitas dan distribusi sel pada pemeriksaan imunohistokimia.¹² Ekspresi kaspase-3 diperiksa dengan teknik imunohistokimia menggunakan pewarnaan Novocastra™ *Lyophilized Mouse Monoclonal Antibody* CPP32 (kaspase-3) dari Leica Biosystem Newcastle Ltd. – United Kingdom. Interpretasi ekspresi kaspase-3 dilakukan secara semi kuantitatif dengan menghitung persentase sel-sel ganas yang tercatat positif di antara sel-sel ganas, menggunakan mikroskop cahaya binokuler merek Olympus dengan pembesaran 400 kali. Pewarnaan dinyatakan positif bila inti sel dan/atau sitoplasma berwarna coklat. Skor diperoleh berdasarkan persentase inti sel dan/atau sitoplasma yang terpulas, dengan rentang skor: nilai (-) bila tidak ada inti sel dan/atau sitoplasma yang terpulas, nilai (+) bila 1-25%, nilai (++) bila 26-50%, (+++) bila 51-75%, dan (++++) bila lebih dari 75% dari seluruh sel tumor yang terekspresi positif.¹² Intensitas penyerapan sel terhadap pewarnaan imunohistokimia dibagi menjadi lemah, sedang, dan kuat.¹² Histoskor dihitung dengan perkalian intensitas dan ekspresi pada tiap-tiap sampel, yaitu perkalian angka sebaran sel dengan angka intensitas warna ditambah satu, seperti terlihat pada rumus: $\text{Histoskor} = \sum(i+1) P_i$, dengan i : angka intensitas; P_i : sebaran sel dengan pewarnaan positif. Tingkat ekspresi berupa angka tanpa satuan.¹³ Dengan demikian, histoskor yang mungkin didapatkan adalah mulai rentang 0 sampai 16.^{12,13}

Rasio ekspresi Ki-67 dan kaspase-3 diperoleh dari perbandingan antara nilai histoskor Ki-67 dengan nilai histoskor kaspase-3.¹³

Perubahan Ukuran Tumor¹³=

$$\frac{\text{Volume tumor (sebelum KTNA – sesudah KTNA)}}{\text{Tingkat ekspresi sebelum KTNA}} \times 100\%$$

HASIL

Selama periode penelitian ini didapatkan 41 subjek yang memenuhi kriteria inklusi.

Tabel 1: Karakteristik pasien penelitian

Karakteristik	N=41
Usia	
20-34 tahun	7 (17,1%)
35-39 tahun	6 (14,6%)
40-44 tahun	11 (26,8%)
≥ 45 tahun	17 (41,5%)
Mean±STD	42,975±8,335
Median	43,000
Range (min-max)	30,00 - 69,00
Usia Menikah Pertama	
<20 tahun	33 (80,5%)
≥ 21 tahun	8 (19,5%)
Paritas	
0	2 (4,9%)
1	5 (12,2%)
2	5 (12,2%)
3	14 (34,1%)
4	7 (17,1%)
5	2 (4,9%)
6	6 (14,6%)
Stadium FIGO	
IB2	15 (36,6%)
IIA2	26 (63,4%)
Jenis Histopatologi	
Karsinoma Sel Skuamosa	21 (51,2%)
Adenokarsinoma	17 (41,4%)
AdenoSkuamosaKarsinoma	3 (7,3%)

Keterangan:

Untuk data numerik disajikan dengan rata-rata, standar deviasi, median dan *range* (min-maks). Sedangkan untuk data kategorik disajikan dengan persentase.

Tabel 2: Korelasi antara tingkat ekspresi Ki-67 dengan pengecilan massa tumor

Ukuran Tumor (Cm ³)		R	P
Sebelum KTNA	Sesudah KTNA		
Rerata ±STD	Rerata ±STD		
64,72±36,60	13,13±15,93		
Ki-67	9,2439±2,6531	-0,085	0,598
Rerata ±STD	2		

Keterangan:

Korelasi *Pearson* apabila data normal, alternatif *Spearman* apabila data tidak berdistribusi normal; nilai kemaknaan p<0,05.

Tanda ** menunjukkan signifikan atau bermakna secara statistik.

r: koefisien korelasi

Tabel 3: Korelasi antara tingkat ekspresi kaspase-3 dengan pengecilan massa tumor

Ukuran Tumor (Cm ³)		R	P
Sebelum KTNA	Sesudah KTNA		
Rerata ±STD	Rerata ±STD		
64,72±36,60	13,13±15,93		
Kaspase-3	7,2439±2,82649	0,185	0,248
Rerata ±STD			

Keterangan:

Korelasi *Pearson* apabila data normal, alternatif *Spearman* apabila data tidak berdistribusi normal; nilai kemaknaan p<0,05.

Tanda ** menunjukkan signifikan atau bermakna secara statistik.

r: koefisien korelasi

Tabel 4: Korelasi antara rasio ekspresi Ki-67 dan kaspase-3 dengan pengecilan massa tumor

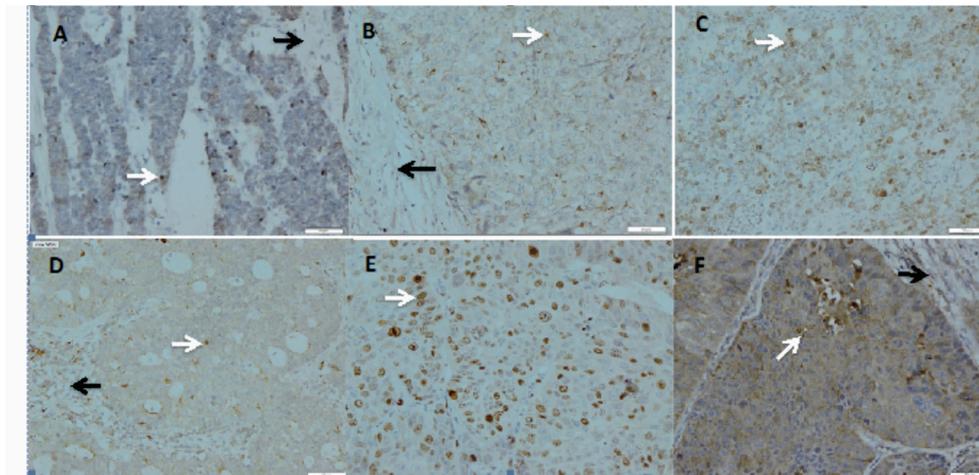
Ukuran Tumor (Cm ³)		R	P
Rerata ±STD	Rerata ±STD		
Sebelum KTNA	Sesudah KTNA		
64,72±36,60	13,13±15,93		
Rerata ±STD	1,4736±0,77794	-0,319	0,042**
Rasio Ki-67 Kaspase-3			

Keterangan:

Korelasi *Pearson* apabila data normal, alternatif *Spearman* apabila data tidak berdistribusi normal; nilai kemaknaan p<0,05.

Tanda ** menunjukkan signifikan atau bermakna secara statistik.

r: koefisien korelasi



Gambar 1: Imunohistokimia Ki-67 (A,C,E) dan kaspase-3 (B,D,F).
 (Pembesaran 200x) Panah hitam menunjukkan stroma jaringan ikat, panah putih menunjukkan inti sel tumor yang berwarna coklat, ekspresi terhadap pewarnaan imunohistokimia. Distribusi termasuk kategori (+2), dengan intensitas sedang (A,B). Distribusi termasuk kategori (+3), dengan intensitas sedang (C,D). Distribusi termasuk kategori (+4), dengan intensitas kuat (E,F).

PEMBAHASAN

Pemeriksaan imunohistokimia terhadap Ki-67 dan kaspase-3 didapatkan hasil baik pada Ki-67 dan kaspase-3. Dari semua sampel biopsi yang diperiksa menunjukkan ekspresi positif. Hal ini menunjukkan bahwa pada karsinoma serviks stadium IB2 dan IIA2 terdapat aktivitas proliferasi yang ditandai dengan ekspresi Ki-67 dan terdapat pula aktivitas apoptosis yang ditandai dengan ekspresi kaspase-3. Pada penelitian ini didapatkan respons positif terhadap neoajuvan kemoterapi sebanyak 31 dari 41 subjek atau 75,6%. Respons positif ini adalah gabungan dari respons komplit (CR) 5 subjek (12,2%) dan respons parsial (PR) 26 subjek (63,4%). Sedangkan subjek yang tergolong respons negatif sebanyak 10 subjek atau 24,4%. Penetapan respons terapi ini mengacu pada standar *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) yang dipakai secara luas, termasuk oleh peneliti-peneliti sebelumnya.

Respons positif yang didapatkan pada penelitian ini sesuai dengan penelitian-penelitian terdahulu terhadap respons kemoterapi neoajuvan, namun masih di bawah penelitian Hwang, 2001 (93,7%) dan Park, 2004 (90,7%). Tetapi, masih lebih baik dari penelitian Friedlander, 1983 (66%); Lara, 1990 (62,5%); Buda, 2005 (48%); Bae, 2008 (69,7%); dan Helena, 2010 (69,5%).³⁰

Hasil yang didapatkan pada penelitian ini memberikan gambaran bahwa neoajuvan kemoterapi pada karsinoma serviks *bulky* masih dapat dipakai sebagai salah satu modalitas terapi yang cukup baik.

Banyak faktor risiko klinis yang termasuk dalam faktor predisposisi terjadinya karsinoma serviks uteri, namun sampai saat ini belum dapat ditetapkan faktor klinis yang paling berperan dalam terjadinya karsinoma serviks. Faktor pencetus terjadinya karsinoma serviks uteri di antaranya usia penderita, umur pertama kali menikah, paritas, stadium FIGO, dan gambaran histopatologi karsinoma serviks.

Risiko terjadinya penyakit karsinoma serviks uteri meningkat seiring dengan bertambahnya usia penderita, meskipun pada beberapa kasus didapatkan kejadian karsinoma serviks pada usia yang lebih muda.⁴ Perbandingan karakteristik 41 pasien subjek penelitian berdasarkan usia tidak didapatkan perbedaan yang bermakna, seperti terlihat pada tabel 1. Usia penderita karsinoma serviks pada penelitian ini adalah kelompok usia >45 tahun (41,5%), disusul kelompok usia 40-44 tahun (26,6%). Hal ini menunjukkan bahwa apabila terjadinya karsinoma serviks uteri dihubungkan dengan pertama kali berhubungan seksual maka proses sampai dengan terjadinya karsinoma serviks dibutuhkan waktu yang cukup lama hingga bermanifestasi sebagai karsinoma serviks invasif.³

Umur pertama kali menikah merupakan faktor risiko yang berpengaruh terhadap terjadinya karsinoma serviks.⁴ Pada penelitian ini didapatkan usia menikah pertama kali pasien penderita karsinoma serviks adalah pada kelompok usia <20 tahun, yaitu 33 subjek dari 41 (80,5%). Hal ini menggambarkan bahwa di Indonesia, khususnya di

Jawa Barat, masih banyak terjadi pernikahan pada usia sangat muda, dibawah usia reproduksi optimal.

Perkembangan tumor secara molekular bergantung pada aktivitas proliferasi tumor yang tidak terkontrol. Proliferasi ini dapat diketahui dengan memeriksa penanda tertentu seperti p53, p21 dan Ki-67. Ki-67 adalah suatu penanda proliferasi dan dikenal sebagai faktor prediktif pada pertumbuhan tumor. Dari berbagai penelitian terdahulu didapatkan kesimpulan bahwa indeks proliferasi yang tinggi yang ditandai dengan ekspresi Ki-67 yang tinggi berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk pada kanker, termasuk karsinoma serviks. Sel-sel yang berproliferasi secara cepat lebih sensitif terhadap obat-obatan sitotoksik dibandingkan dengan sel-sel yang berproliferasi lambat. Dalam penelitian lain, akumulasi obat sitotoksik menurun pada sel-sel yang beristirahat.^{10,11, 14,15}

Penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dengan pemeriksaan imunohistokimia membuktikan bahwa ekspresi Ki-67 berhubungan dengan perilaku tumor pada kanker payudara, limfoma, ovarium, dan kanker oesofagus.^{16,17} Penelitian terdahulu juga mendapatkan hasil ekspresi p-16 dan Ki-67 semakin kuat seiring dengan perkembangan CIN, namun ekspresi Ki-67 tidak berhubungan dengan infeksi HPV risiko tinggi.¹⁸

Pada penelitian ini, setelah dilakukan analisis statistik dengan uji *Spearman* berdasarkan tabel 3, diperoleh hasil nilai p sebesar 0,598. Nilai p ini lebih besar dari 0,05 sehingga menunjukkan tidak bermakna secara statistik. Sedangkan dari nilai koefisien korelasi (R) didapatkan nilai R korelasi ekspresi Ki-67 dengan pengecilan massa tumor -0,085 yang berarti tidak ada korelasi antara ekspresi Ki-67 dengan pengecilan massa tumor. Dengan demikian, pada penelitian ini ekspresi Ki-67 tidak dapat dijadikan faktor prediksi terhadap pengecilan massa tumor.

Hal ini mungkin saja terjadi karena: (1) Ki-67 lebih berperan dalam perkembangan tumor pada fase awal dibandingkan saat tumor telah mencapai ukuran yang besar. Pada lesi prakanker (CIN), ekspresi yang ditunjukkan berkorelasi positif dengan derajat CIN pada penderita. Ekspresi yang tinggi dari Ki-67 berhubungan dengan kecepatan pertumbuhan menjadi kanker invasif dibandingkan yang ekspresinya rendah sehingga memberikan prognosis yang lebih buruk.¹⁹ (2) Ekspresi Ki-67 yang tinggi juga berhubungan dengan parameter selain ukuran tumor yang besar seperti infiltrasi ke kelenjar getah bening pelvis dan invasi parametrium serta periode *disease free survival* yang lebih pendek dibandingkan yang

berekspresi rendah.¹⁹ (3) Faktor proliferasi lain yang bisa menyebabkan ukuran tumor *bulky* adalah peran p-21, p-53, dan p-63, sehingga memungkinkan ekspresi Ki-67 rendah namun ekspresi faktor lain tinggi.¹⁹ (4) Peranan faktor lain dalam memengaruhi ekspresi Ki-67 juga perlu diperhatikan, seperti peran famili bcl, terutama bcl2, yang menghambat apoptosis sehingga proliferasi meningkat (bcl2 yang overekspresi akan diikuti oleh ekspresi Ki-67 yang meningkat pula).²⁰

Ekspresi kaspase-3 memberi gambaran adanya proses apoptosis pada sel. Pada penelitian ini, seluruh sampel menunjukkan hasil pewarnaan imunohistokimia yang positif.

Selanjutnya, pada analisis data korelasi antara ekspresi kaspase-3 dengan pengecilan massa tumor diuji menggunakan uji korelasi *Pearson*. Hasil uji statistik pada tabel 4 di atas diperoleh nilai p 0,248 (nilai $p > 0,05$), dengan nilai R 0,185. Hal ini menunjukkan tidak adanya korelasi antara kaspase-3 dengan perubahan pengecilan massa tumor. Dengan demikian, pada penelitian ini ekspresi kaspase-3 tidak dapat dijadikan faktor prediksi terhadap pengecilan massa tumor pada penderita karsinoma serviks IB2 dan IIA2 yang mendapat kemoterapi neoajuvan.

Semua jalur apoptosis, baik yang intrinsik maupun ekstrinsik, akan melalui kaspase-3 yang berperan sebagai kaspase eksekutor untuk terjadinya apoptosis. Dibandingkan dengan kaspase lain dari *family* kaspase, keberadaan kaspase-3 yang tinggi (ditandai dengan ekspresi kaspase-3 yang tinggi) berhubungan dengan apoptosis yang tinggi pula, yang dihubungkan dengan respons KTNA yang baik. Namun, pada penelitian ini ekspresi kaspase-3 ditemukan tidak bermakna secara statistik terhadap pengecilan massa tumor.

Hal ini mungkin terjadi karena: (1) Tidak semua penderita karsinoma serviks terdeteksi ekspresi kaspase-3 dengan pemeriksaan imunohistokimia. (2) Adanya mekanisme resistansi obat, di mana peran faktor MDRI (*Multi Drug Resistance 1*) yang menyebabkan tumor tidak sensitif terhadap kemoterapi neoajuvan yang diberikan. (3) Kemungkinan karena adanya mekanisme apoptosis yang tidak tergantung pada kaspase, yaitu melewati jalur *apoptosis inducing factor* (AIF).^{3,9}

Pada mekanisme apoptosis yang melalui jalur intrinsik, akan membutuhkan protein dari p-53 dan kaspase-3. Bila salah satu dari protein tersebut inaktif atau tidak berfungsi, apoptosis tidak berjalan dengan baik.

Selanjutnya, pada analisis statistik terhadap korelasi antara rasio ekspresi Ki-67 dan kaspase-3

dengan pengecilan massa tumor didapatkan $p=0,042$ ($p<0,05$). Hal ini menunjukkan korelasi yang signifikan atau bermakna secara statistik. Dari nilai koefisien korelasi (R) diperoleh data arah korelasi negatif dengan kekuatan korelasi yang lemah atau kecil. Dengan menggunakan analisis statistik *Rank Spearman* maka didapatkan nilai R masing-masing untuk nilai korelasi rasio Ki-67 dan kaspase-3 dengan pengecilan massa tumor $-0,319$; nilai $p=0,042$ ($p<0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa adanya korelasi atau hubungan yang lemah, tetapi signifikan antara rasio Ki-67 dan kaspase-3 dengan pengecilan massa tumor. Dari penjelasan di atas maka dapat disimpulkan bahwa pada penelitian ini rasio ekspresi Ki-67 dan ekspresi kaspase-3 berhubungan dengan pengecilan massa tumor. Artinya, semakin tinggi proliferasi (yang ditandai dengan ekspresi Ki-67 yang tinggi) dibandingkan dengan apoptosis (ditandai dengan ekspresi kaspase-3) maka dapat diprediksikan respons pengecilan massa tumor sesudah pemberian kemoterapi neoajuvan akan semakin baik pada karsinoma serviks stadium IB2 dan IIA2.

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi Ki-67 dan kaspase-3 ditemukan pada seluruh subjek biopsi serviks dari blok parafin yang diperiksa. Terdapat korelasi antara rasio ekspresi Ki-67 dan kaspase-3 dengan pengecilan massa tumor pada karsinoma serviks stadium IB2 dan IIA2 yang mendapat kemoterapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO, WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Barcelona, 2014.
2. Laporan Tahunan Bagian Obstetri dan Ginekologi RSHS: Bagian Obstetri dan Ginekologi. 2014.
3. Tobing MDL, Peran P-170 Glycoprotein, Metilasi DNA Gen MDR 1 dan Antibodi Anti-CD34 pada Respons Kemoterapi Neoajuvan (KTNA) pada Karsinoma serviks Stadium IB2 dan IIA2, (Disertasi), Universitas Padjadjaran, Bandung, 2014.
4. Andrijono, Karsinoma serviks. Edisi IV. Jakarta. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2012.
5. Berek JS, Hacker NF. Practical Gynecologic Oncology. Edisi kelima. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
6. Saha A, Mukherjee A. Role of Neoadjuvant Chemotherapy in Cancer Cervix: A Brief Review. *Clin Cancer Investig J*, October-December 2013;2, Issue 4.
7. Balacescu O, Balacescu L, Tudoran O dkk. Gene Expression Profiling Reveals Activation of the FA/BRCA Pathway in Advanced Squamous Cervical Cancer with Intrinsic Resistance and Therapy Failure. *Biomed Central Cancer* 2014;14:246.
8. Vandecasteele K, Makar A, Van den Broecke R dkk. Intensity Modulated Arc Therapy with Cisplatin as Neoadjuvant Treatment for Primary Irresectable Cervical Cancer. Toxicity, Tumour Response and Outcome. *Strahlenther Onkol*. 2012; 188:576–81.
9. Katsumata N, Yoshikawa H, Kobayashi H dkk. Phase III Randomized Controlled Trial of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Radical Surgery vs Radical Surgery Alone for Stages IB2, IIA2, and IIB Cervical Cancer: Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). *Br J Cancer* 2013;108:157-63.
10. Mattern J, Volm M, Imbalance of Cell Proliferation and Apoptosis During Progression of Lung Carcinomas. *Anticancer Res*. 2004;24:4243-6.
11. Cundiff C, Karthikeyan M, Kumar G. S dkk. Gene Expression Analysis of Cervical Cancer Progression, Genomics and Bioinformatics, Georgia Tech, 2013.
12. Bascones-Martínez A, Rodríguez-Gutiérrez C, Rodríguez-Gómez E dkk. Evaluation of p53, Kaspase-3, Bcl-2, and Ki-67 markers in oral squamous cell carcinoma and premalignant epithelium in a sample from Alava Province (Spain). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013;18: e846-50.
13. Gandamihardja S, Wirakusumah FF, Shahib N dkk. Peran Siklooksigenase dalam Pertumbuhan Kanker Leher Rahim, MKB, vol 42, Tahun 2010.
14. Ross W, Hall PA, Ki-67: From Antibody to Molecule to Understanding? *J. Clin Pathol* 1995;48:M113-M117.
15. Vasilescu F, Ceausu M, Tanase C dkk. P53, p63 and Ki-67 Assessment in HPV-induced Cervical Neoplasia. *Rom J Morphol Embryol*. 2009;50:357–61.
16. Marjorie CH, Pacioles-Flavier, Luna Jericho TP, The Correlation of Ki-67 Expression with Tumor Recurrence and Survival Rates in Early Stage Carcinoma of the Cervix. *Phil J Obstet Gynecol*. 2009;33:1-37.
17. Okuno Y, Nishimura Y, Kashu I dkk. Prognostic Values of Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) and Ki-67 for Radiotherapy of Oesophageal Squamous Cell Carcinomas. *Br J Cancer* 1999;80:387–95.
18. Nam EJ, Kim JW, Hong JW dkk. Expression of the p16 INK4a and Ki-67 in Relation to the Grade of Cervical Intraepithelial Neoplasia and High-Risk Human Papillomavirus Infection. *Japan Gynecol Oncol*. 2008;19:162-8.
19. Ancuta E, Ancuta C, Lauretta GC dkk. Tumor Biomarkers in Cervical Cancer: Focus on Ki-67 Proliferation Factor and E-Cadherin Expression. *Rom J Morphol Embryol* 2009;50:413–8.
20. Kobayashi K, Furukawa A, Takahashi M dkk. Neoadjuvant Intra-Arterial Chemotherapy for Locally Advanced Uterine Cervical Cancer: Clinical Efficacy and Factors Influencing Response, Springer-Verlag New York, Inc. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003;26:234–41.