

# Hubungan Antara Ekspresi P53 Mutan Terhadap Operabilitas Kanker Serviks Stadium IIB Pasca Kemoterapi Neoajuan

<sup>1</sup>Nur Rohmah Arsyad, <sup>2</sup>Risanto Siswosudarmo, <sup>3</sup>Ardhanu Kusumanto

<sup>1,2,3</sup>Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan UGM

Korespondensi: arsyad.rohmah@gmail.com

Submisi: 28 Januari 2020; Revisi: 18 Mei 2020; Penerimaan: 19 Mei 2020

## ABSTRACT

**Background:** The therapy for stage IIB cervical cancer according to FIGO is concurrent chemoradiation. The neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy is an alternative therapy to improve the survival rate of cancer patients. Cervical cancer is mainly caused by the infection of Human Papilloma Virus (HPV), which contains protein E6 and E7 that downregulate the apoptotic function of p53. The absent of p53 wild-type and the present of p53 mutation play roles on the cervical cancer pathogenesis.

**Objective:** To analyze the association between the expression of mutant p53 to the stage IIB cervical cancer operability after neoadjuvant chemotherapy

**Method:** This study was a prospective cohort, using 40 of 67 patient who met eligibility criteria. The parafin block from cervical tissue were processed for immunohistochemical staining of p53 using Anti-mutant p53 antibody [Y5] ab32049, Abcam, USA. Two study groups were assessed as: 1) weak and 2) strong expression of mutant p53 expression after neoadjuvant chemotherapy based on H-score. Both group (weak and strong) were comparable in term of mutant p53 expression. In this study, the evaluation of operability was performed clinically. Age, BMI, histopathology, grade of differentiation, and regimen were also evaluated as the external variables. Chi square test, and logistic regression analysis were used for statistical analysis.

**Results and Discussion:** The rate of cervical cancer operability after chemotherapy was 19 out of 40 (47.5%). The strong expression of mutant p53 was observed in 6 subjects (15%). There was no significant association between weak vs strong expression of mutant p53 to the operability of the cancer (RR 1.5, CI 95% 0.46-4.88, p 0.45). Multivariate analysis showed that combination (50 mg/m<sup>2</sup> dan 5 fluorourasil 450 mg/m<sup>2</sup>) was significantly correlated the operability (OR 7.02, CI 95% 1.27-40.07, p 0.03).

**Conclusion:** The expression of mutant p53 not correlate with operability after neoadjuvant chemotherapy, but combination regimen was.

**Keywords:** expression of mutant p53; stage IIB of cervical cancer; neoadjuvant chemotherapy; operability

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Tatalaksana kanker serviks stadium IIB sesuai rekomendasi FIGO adalah konkuren kemoradiasi. Tatalaksana kemoterapi neoajuan yang dilanjutkan dengan histerektomi radikal merupakan tatalaksana alternatif untuk memperbaiki harapan hidup secara keseluruhan. Patogenesis kanker serviks yang utama adalah infeksi virus *Human Papilloma*. Virus tersebut mempunyai protein E6 dan E7 yang akan menurunkan fungsi apoptosis p53. Menghilangnya fungsi p53 *wild-type* dan mutasi p53 berperan pada patogenesis kanker serviks.

**Tujuan:** Mengetahui hubungan ekspresi p53 mutan dengan operabilitas kanker serviks stadium IIB pasca kemoterapi neoajuan

**Metode:** Penelitian merupakan penelitian kohort prospektif dengan 40 dari 67 pasien yang memenuhi kriteria kelayakan. Blok parafin jaringan serviks dipersiapkan untuk dilakukan pengecatan immunohistokimia dengan antibodi antimutan p53 [Y5] ab32049, Abcam, USA. Kelompok penelitian terdiri atas kelompok ekspresi p53 mutan lemah dan kuat berdasarkan H score. Penilaian operabilitas dilakukan secara klinis. Variabel luar yang dievaluasi adalah usia, IMT, histopatologi, derajat diferensiasi, regimen, dan. Analisis data dengan uji *Chi square* dan uji regresi logistik

**Hasil dan Pembahasan:** Angka operabilitas pasca kemoterapi sebesar 47,5%. Ekspresi kuat p53 mutan didapatkan pada 6 subyek (15%). Tidak ada hubungan yang signifikan antara ekspresi p53 mutan lemah dan kuat terhadap operabilitas ( $p$  0,45, RR 1,5, CI 95% 0,46-4,88). Pengaruh variabel luar juga tidak signifikan secara statistik. Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa penggunaan regimen kombinasi (cisplatin (dosis 50 mg/m<sup>2</sup> dan 5 fluorourasil 450 mg/m<sup>2</sup>) secara signifikan mempengaruhi operabilitas ( $p$  0,03, OR 7,02, CI 95% 1,25-39,55).

**Kesimpulan:** Ekspresi p53 mutan tidak berhubungan dengan operabilitas pasca kemoterapi neoajuan, namun regimen kemoterapi kombinasi menunjukkan hasil sebaliknya

**Kata Kunci:** ekspresi p53 mutan; kanker serviks IIB; kemoterapi neoajuan; operabilitas

## PENDAHULUAN

Kanker serviks adalah kanker pada serviks atau mulut rahim. Kanker serviks merupakan kanker terbanyak kedua di seluruh dunia.<sup>1</sup> Insidensi dan mortalitas kanker serviks sekitar 8-10/100.000 per tahun.<sup>2</sup> Selama kurun waktu 50 tahun terjadi penurunan insidensi dan mortalitas akibat kanker serviks terutama tipe karsinoma sel skuamosa karena semakin baiknya sistem penapisan, menurunnya paritas, dan menurunnya prevalensi infeksi HPV (*Human Papilloma Virus*).<sup>3</sup> Prevalensi kanker serviks di Indonesia sekitar 1,4 per 1000 penduduk dan merupakan penyebab kematian nomor 7 (5,7%) dari seluruh kematian (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan, 2013). Provinsi Kepulauan Riau, Maluku Utara, dan DI Yogyakarta menempati urutan tertinggi.<sup>5</sup>

Kanker serviks terkait dengan infeksi virus *Human Papilloma* (HPV) yang ditransmisikan melalui kontak seksual. Sekitar 90% terkait dengan infeksi HPV, 70% kanker serviks terkait dengan infeksi HPV tipe 16 dan 18.<sup>6</sup> Perjalanan klinis kanker serviks bertahap, dimulai dengan lesi prakanker hingga lesi kanker invasif (World Health Organization, 2014). Virus *Human Papilloma* mempunyai banyak tipe. Tipe yang berisiko tinggi menyebabkan kanker serviks adalah tipe 16 dan 18. Tipe ini menghasilkan onkoprotein E6 dan E7. Onkoprotein E6 akan menyebabkan deregulasi fungsi normal p53, dan onkoprotein E7 akan mengambil alih regulasi siklus sel normal.<sup>6,8</sup>

Mutasi pada gen tumor supresor p53 diduga sebagai penyebab terjadinya kanker. Gen p53 mengkode pembentukan protein p53 yang terlibat dalam regulasi siklus sel. Sel normal terdapat p53 tipe *wild* yang akan menghentikan siklus sel pada fase G1 sehingga memberi waktu untuk perbaikan DNA sebelum proses replikasi, ataupun proses apoptosis kematian sel. Selain itu, gen p53 juga dapat mengalami mutasi genetik sehingga dapat menyebabkan memicu transformasi sel normal ke sel ganas (malignansi). Hilangnya p53 tipe *wild* atau adanya mutasi gen p53 akan menyebabkan aktivitas onkogenik.<sup>9-11</sup> Ekspresi p53 mutan secara signifikan menunjukkan prognosis yang buruk pada kanker serviks. Ekspresi yang berlebih dari protein p53 mutan juga dapat dievaluasi dengan pengecatan

immunohistokimia. P53 mutan menyebabkan aktivasi pertumbuhan gen pertumbuhan dengan kuat dan kontinu sehingga menghasilkan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol dan onkogenesis. Dalam penelitian tersebut juga disimpulkan bahwa p53 merupakan prediktor independen terhadap prognosis kanker serviks.<sup>12</sup> Ekspresi p53 mengindikasikan prognosis yang buruk kanker serviks terutama pada ras Kaukasia. Sehingga evaluasi ekspresi p53 pada awal terapi dapat digunakan sebagai prediktor prognosis pasien kanker serviks.<sup>13</sup>

Tatalaksana alternatif pada stadium IB2, IIA2, dan IIB adalah kemoterapi neoajuan dilanjutkan histerektomi radikal dengan atau tanpa radiasi.<sup>14</sup> Kemoterapi neoajuan berbasis platinum dengan dosis yang optimal (dosis lebih dari 25 mg/m<sup>2</sup> per sesi atau dosis total 100 – 320 mg/m<sup>2</sup>) dengan siklus pendek (kurang dari 14 hari).<sup>15</sup> Kemoterapi neoajuan ditujukan untuk mengecilkan massa tumor sehingga memfasilitasi dan mempermudah prosedur operatif dan memperbaiki luaran dibandingkan prosedur pembedahan saja.<sup>2,16,17</sup>

Divisi Ginekologi Onkologi RSUP dr. Sardjito Yogyakarta sudah menerapkan tatalaksana kemoterapi neoajuan pada kanker serviks stadium IB2, IIA2 dan IIB. Hal ini karena terbatasnya fasilitas radioterapi. Kemoterapi neoajuan pada stadium IIB dengan cancer free space  $\geq 75\%$  memungkinkan untuk tindakan operatif dan menekan progresivitas pertumbuhan sel. Operabilitas pasca kemoterapi neoajuan dievaluasi secara klinis.

Hingga saat ini belum diketahui secara pasti faktor yang mempengaruhi operabilitas pasca kemoterapi neoajuan pada kanker serviks IIB. Penelitian yang dilakukan Prakoso pada tahun 2013, menyimpulkan bahwa ekspresi p53 mutan dan caspase 3 tidak mempengaruhi operabilitas.<sup>18</sup> Peneliti ingin meneliti kembali dengan melihat pengaruh variabel – variabel lain yang berpengaruh terhadap operabilitas.

Berdasar penjelasan di atas, peneliti ingin mengetahui hubungan ekspresi p53 mutan terhadap operabilitas kanker serviks IIB pasca kemoterapi neoajuan di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kohort. Penelitian ini menilai ekspresi p53 mutan secara immunohistokimia sebelum kemoterapi neoajuvan pada kanker serviks stadium IIB. Subyek dibagi dua kelompok berdasarkan ekspresi p53 mutan lemah dan kuat, lalu dinilai luaran operabilitas pasca kemoterapi neoajuvan.

Kriteria inklusi dan eksklusi subyek penelitian:

1. Kriteria inklusi adalah:
  - a. Pasien kanker serviks stadium stadium IIB yang menjalani kemoterapi neoajuvan.
  - b. Pasien selesai menjalani 3 siklus kemoterapi neoajuvan dengan interval 7 hari. Regimen kemoterapi neoajuvan yaitu regimen tunggal cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> dan regimen kombinasi platinum 50 mg/m<sup>2</sup> dan 5 fluorourasil 450 mg/m<sup>2</sup>.
  - c. Dapat dilakukan pengambilan data lengkap (data medis dan blok parafin jaringan patologi anatomi)
  - d. Bersedia berpartisipasi dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*.
2. Kriteria eksklusi:
  - a. Menderita kanker lain (ginekologi ataupun non ginekologi).
  - b. Mempunyai riwayat radioterapi primer untuk tatalaksana kanker serviks.
  - c. Mempunyai riwayat kemoterapi dengan regimen lain.
  - d. Terdapat penyakit penyerta (komorbid).

Penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP dr Sardjito Yogyakarta pada periode Januari 2016 – Maret 2017. Penelitian menggunakan blok parafin jaringan biopsi ataupun operasi yang tersimpan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP dr Sardjito dan Laboratorium Patologi Anatomi Waskitha. Blok parafin tersebut sebelumnya sudah disesuaikan dengan identitas pasien yang ikut dalam penelitian dengan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Selanjutnya dilakukan persiapan blok parafin untuk dilakukan pengecatan dengan antibodi antimutan p53 (*anti-mutan p53* [Y5] (ab32049)). Penilaian ekspresi p53 dilakukan dengan cara semikuantitatif dengan menghitung skor histologis dari 5 lapang pandang dengan metode *H-score*. Skor

histologis dihitung dengan menilai persentase dan intensitas sel yang tercatat. Pengamatan ekspresi p53 mutan dilakukan dengan mikroskop pembesaran kuat (400x) pada lima lapang pandang berbeda oleh satu orang observer. Pengamatan dilakukan dengan menghitung persentase dan intensitas inti sel yang tercatat oleh antibodi p53 mutan. Selanjutnya diambil rerata persentase dan intensitas dari kelima lapang pandang untuk dihitung derajat ekspresi dengan menggunakan *H-score*.

Analisis data yang digunakan adalah analisis univariat, bivariat dan multivariat. Analisis yang digunakan adalah analisis *Chi square* ( $X^2$ ). Analisis multivariat yang digunakan adalah analisis regresi logistik prediktif.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari 67 subyek yang direkrut, 27 tidak memenuhi kriteria inklusi sehingga diperoleh 40 subyek yang ikut dalam penelitian. Dari 40 subyek, sebanyak 19 subyek *operable*, dan 21 subyek *inoperable* pasca kemoterapi neoajuvan. Tabel 5 memaparkan komparabilitas antar kelompok. Kelompok usia terbanyak adalah diatas 45 tahun sebanyak 29 subyek (72,5%). Status gizi, sebanyak 22 subyek (55%) mempunyai status gizi normal (18,5-25 g/m<sup>2</sup>). Histopatologi terbanyak adalah jenis skuamus sel karsinoma sebesar 77,5%, sisanya merupakan tipe lain (adenokarsinoma, neuroendokrin, karsinoma *clear cell*). Derajat diferensiasi sel kanker diperoleh 25 subyek (62,5%) subyek dengan derajat diferensiasi buruk. Regimen kemoterapi neoajuvan terbanyak yang digunakan adalah regimen tunggal dengan cisplatin sebesar 67,5%.

Tabel 1 ini memaparkan bahwa dari 40 subyek didapatkan 34 subyek dengan ekspresi lemah p53 mutan, dimana persentase operabilitas seimbang antara kelompok *operable* dan *inoperable*. Ekspresi kuat p53 mutan hanya ditemukan pada 6 subyek, dan 4 subyek *inoperable*. Ekspresi lemah p53 mutan secara klinis meningkatkan operabilitas sebesar 1,5 kali dibandingkan kelompok ekspresi kuat, namun perbandingan kedua kelompok tersebut tidak bermakna secara statistik ( $p$  0,45, RR 1,5, CI 95% 0,46-4,88).

Selain ekspresi p53 mutan, penelitian ini juga mengamati variabel luar yang dapat mempengaruhi operabilitas pasca kemoterapi neoajuvan. Variabel luar yang diamati pada penelitian ini adalah usia, IMT, jenis histopatologi, derajat diferensiasi sel kanker, dan regimen kemoterapi.

Tabel 3 memaparkan bahwa variabel usia secara statistik dan klinis tidak berpengaruh terhadap operabilitas ( $p$  0,58, RR 0,82, CI 95% 0,42-1,61). Indeks massa tubuh secara statistik dan klinis juga tidak berpengaruh terhadap operabilitas ( $p$  0,16, RR 0,74, CI 95% 0,38-1,41). Hasil yang sama juga terlihat

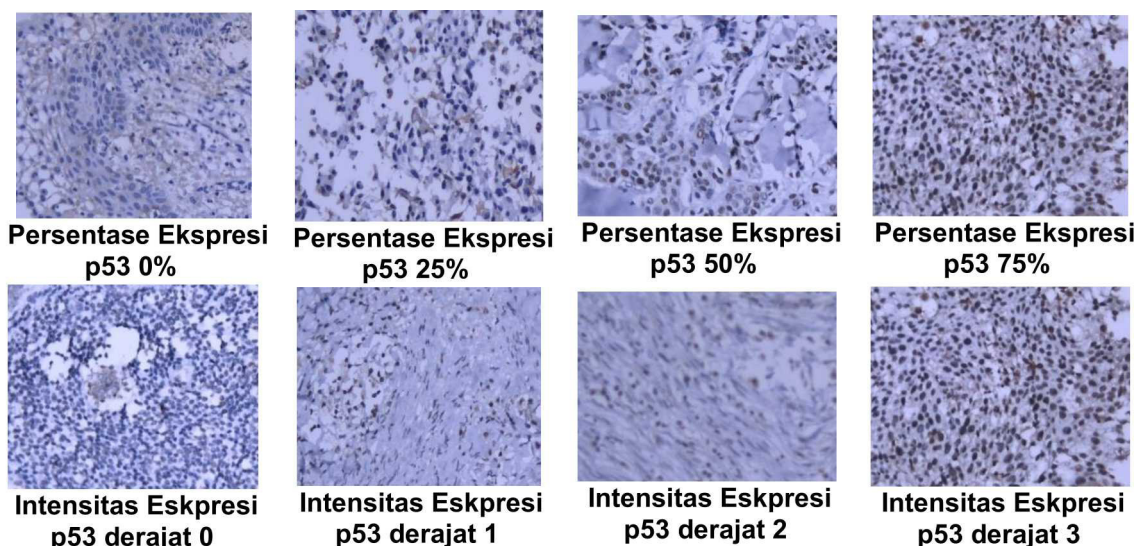
pada histopatologi, dimana secara statistik dan klinis tidak berpengaruh terhadap operabilitas ( $p$  0,19, RR 0,63, CI 05% 0,34-1,17). Derajat diferensiasi histopatologi tidak bermakna secara statistik, namun secara klinis derajat diferensiasi baik meningkatkan operabilitas sebesar 1,85 kali dibandingkan pada derajat diferensiasi buruk ( $p$  0,06, RR 1,85, CI 05% 0,98-3,49). Jenis regimen yang digunakan pada kemoterapi neoajuvan juga tidak bermakna secara statistik dan klinis terhadap operabilitas, namun secara klinis meningkatkan operabilitas sebesar 1,87 kali ( $p$  0,06, RR 1,87, CI 95% 1,01-3,44).

**Tabel 1. Komparabilitas antar Kelompok**

Variabel	Ekspresi p53 Mutan		Ekspresi Lemah (%)	$p$	RR	CI 95%
	Lemah	Kuat				
Usia						
≥ 45 tahun	23	6	79,3	0,10	0,79	0,66-0,95
< 45 tahun	11	0	100		1	
IMT						
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	17	5	77,3	0,13	0,81	0,63-1,05
> 25 kg/m <sup>2</sup>	17	1	94,4		1	
Histopatologi						
SCC	27	4	87,1	0,49	1,12	0,77-1,63
Non SCC	7	2	77,8		1	
Derajat diferensiasi						
Baik	14	1	93,3	0,25	1,17	0,92-1,48
Buruk	20	5	80,0		1	
Regimen						
Cisplatin+5FU	11	2	84,6	0,96	0,99	0,75-1,31
Cisplatin	23	4	85,2		1	

**Tabel 2. Hubungan antara Ekspresi p53 mutan dengan Operabilitas Pasca Kemoterapi Neoajuvan**

Ekspresi p53 mutan	Operabilitas		Operable Rate (%)	$p$	RR	CI 95%
	Operable	Inoperable				
Ekspresi lemah	17	17	50	0,45	1,5	0,46-4,88
Ekspresi kuat	2	4	33,3		1	



**Gambar 1. Ekspresi p53 mutan pada berrbagai Persentase dan Intensitas**

Hasil analisis multivariat diperoleh bahwa ekspresi p53 mutan, IMT, jenis histopatologi, dan derajat diferensiasi berpengaruh bermakna secara statistik terhadap operabilitas pasca kemoterapi neoajuan ( $p > 0,05$ ). Regimen kemoterapi kombinasi (cisplatin dan 5 fluorourasil) secara statistik berpengaruh terhadap operabilitas ( $p 0,03$ , OR 7,02, CI 95% 1,25-39,55).

Tatalaksana standar kanker serviks stadium IIB berdasar rekomendasi *National Cancer Institute* dan *International Federation of Gynecology and*

*Obstetrics* (FIGO) adalah konkuren kemoradiasi. Terbatasnya fasilitas pelayanan radioterapi sehingga peneliti dan klinisi diberbagai dunia merumuskan tatalaksana alternatif untuk memperbaiki harapan hidup pasien. Tatalaksana alternatif yang banyak dilakukan adalah kemoterapi neoajuan dilanjutkan histerektomi radikal. Meski demikian, beberapa Negara maju melakukan histerektomi radikal tanpa memberikan kemoterapi neoajuan terlebih dahulu meski tatalaksana tersebut tidak sesuai dengan rekomendasi FIGO.<sup>13,18,19</sup>

**Tabel 3. Hubungan antara Variabel Luar dengan Operabilitas Pasca Kemoterapi Neoajuan**

Variabel Luar	Operabilitas		Operable Rate (%)	p	RR	CI 95%
	Operable	Inoperable				
Usia						
≥ 45 tahun	13	16	44,8	0,58	0,82	0,42-1,61
< 45 tahun	6	5	54,5		1	
IMT						
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	9	13	40,9	0,16	0,74	0,38-1,41
> 25 kg/m <sup>2</sup>	10	8	55,6		1	
Histopatologi						
SCC	13	18	41,9	0,19	0,63	0,34-1,17
Non SCC	6	3	66,7		1	
Derajat diferensiasi						
Baik	10	5	66,7	0,06	1,85	0,98-3,49
Buruk	9	16	36,0		1	
Regimen						
Cisplatin-5FU	9	4	69,2	0,06	1,87	1,01-3,44
Cisplatin	10	17	37		1	



**Tabel 4. Analisis Multivariat Pengaruh antar Variabel terhadap Operabilitas Pasca Kemoterapi Neoajuvan**

Variabel	OR	CI 95%	Nilai p
p53 mutan			
Lemah	1,35	0,15-11,71	0,79
Kuat	1		
IMT			
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	2,55	0,53-12,34	0,24
> 25 kg/m <sup>2</sup>	1		
Histopatologi			
SCC	1,56	0,21-11,39	0,66
Non SCC	1		
Derajat diferensiasi			
Baik	0,25	0,04-1,56	0,14
Buruk	1		
Regimen NAC			
Cisplatin-5FU	7,02	1,25-39,55	0,03
Cisplatin	1		

Prinsip kemoterapi neoajuvan adalah *high dose-short cycle-length* dengan regimen berbasis cisplatin.<sup>20,21</sup> Kemoterapi neoajuvan juga memberikan harapan besar bagi wanita yang ingin mempertahankan fertilitasnya. Sebuah penelitian di Republik Ceko, melaporkan 10 pasien yang sukses mempertahankan fertilitas dan hamil meski luaran kehamilannya bervariasi. Dalam penelitian tersebut pasca kemoterapi neoajuvan dilakukan tindakan limfadenektomi secara laparoskopi dan trakelektomi simple transvaginal.<sup>16</sup>

Dalam penelitian ini angka operabilitas kanker serviks IIB pasca kemoterapi neoajuvan masih sangat rendah, yaitu hanya 47,5% (19 dari 40 subyek). Penelitian – penelitian yang telah dipublikasikan melaporkan angka operabilitas pasca kemoterapi neoajuvan dapat mencapai 90%.<sup>18,22-24</sup> Ekspresi p53 secara statistik tidak berpengaruh terhadap operabilitas kanker serviks IIB pasca kemoterapi neoajuvan ( $p$  0,45, RR 1,5, CI 95% 0,46-4,88). Hasil akhir analisis multivariat, regimen kombinasi secara signifikan mempengaruhi operabilitas ( $p$  0,03, OR 7,02, CI 95% 1,25-39,55).

Penelitian yang dilakukan oleh Yang *et al* (2016) dan *Japan Clinical Oncology Group* (JCOG 0102) tahun 2013 menyimpulkan bahwa kemoterapi neoajuvan tidak memperbaiki angka harapan secara keseluruhan, namun menurunkan kebutuhan radioterapi pasca histerktomi radikal.<sup>25,26</sup> Ia2,

and IIB cervical cancer patients. Methods: A total of 219 patients were randomly assigned to two groups: 109 patients were treated with 1-2 cycles of chemotherapy (NACT group). Kesimpulan yang berbeda dari penelitian Hu *et al* (2012) bahwa kemoterapi neoajuvan memperbaiki angka 5 tahun bebas penyakit (*5 year disease free survival*), ketahanan hidup keseluruhan, menurunkan durasi operasi, serta memberikan harapan preservasi fertilitas.<sup>27</sup> Penelitian Chen *et al* (2008) menyimpulkan bahwa kemoterapi neoajuvan signifikan menurunkan ukuran tumor, mengeliminasi faktor risiko patologis, dan memperbaiki prognosis.<sup>28</sup>

Dalam penelitian ini, ekspresi p53 mutan secara statistik dan klinis tidak signifikan berhubungan dengan operabilitas kanker serviks stadium IIB pasca kemoterapi neoajuvan ( $p$  0,45, RR 1,5, CI 95% 0,46-4,88). Hasil ini tidak sejalan dengan penelitian Liu *et al* (2015) dan Sandhu & Shivakumar (2017) yang menyimpulkan bahwa ekspresi p53 merupakan faktor prognosis buruk terhadap kanker serviks.<sup>1,10</sup> *Overexpression* p53 mutan ditemukan bermakna pada ras Kaukasia, tidak pada ras Asia. Mutasi gen p53 mutan hanya terdeteksi sebesar 11,6% kanker serviks jenis karsinoma sel skuamoma, namun ekspresinya tidak selalu ditemukan.<sup>13</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Prakosa pada tahun 2013 di RSUD dr Soetomo Surabaya memperoleh hasil yang sama. Penelitian tersebut

meneliti ekspresi p53 dan caspase 3 yang secara bersama – sama diteliti untuk mencari prediktor operabilitas.<sup>18</sup> Keduanya secara statistik tidak bermakna. Regimen kemoterapi dalam penelitian tersebut berbeda dengan penelitian ini. Hasil penelitian sama dengan penelitian ini. Hal tersebut dapat disebabkan beberapa hal:

1. Tidak ada mutasi pada gen p53, tetapi fungsi p53 *wild type* terganggu karena onkogen E6 HPV menginaktifkan gen p53.
2. Induksi *B-cell lymphoma-extra large* (Bcl-XL) oleh onkogen E7 HPV sehingga proses apoptosis terganggu.
3. Resistensi terhadap regimen kemoterapi.
4. Ekspresi p53 mutan hanya mampu terdeteksi sebesar 11,6% pada tipe karsinoma sel skuamosa.

Tipe histopatologi karsinoma sel skuamosa mempunyai prognosis yang lebih baik. Karsinoma sel skuamosa merupakan tumor kemosenitif dan mempunyai respon kemoterapi neoajuan yang baik dibandingkan adenokarsinoma.<sup>11,28</sup> Dalam penelitian ini karsinoma sel skuamosa secara statistik dan klinis tidak berpengaruh terhadap operabilitas ( $p$  0,19, RR 0,63, CI 95% 0,34-1,17). Hal tersebut dapat disebabkan oleh jumlah ukuran sampel yang kecil, dibutuhkan penelitian dengan sampel yang besar dengan kontrol bias yang baik.

Derajat diferensiasi sel kanker tidak terbukti secara signifikan mempengaruhi operabilitas. Derajat diferensiasi baik meningkatkan operabilitas sebesar 1,8 kali dibandingkan kelompok dengan derajat diferensiasi buruk ( $p$  0,06, RR 1,85, CI 95% 0,98-3,49). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Chen *et al* (2008).<sup>21</sup>

Hasil analisis multivariat dalam penelitian ini menunjukkan bahwa regimen kombinasi (cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> dan 5 fluorourasil 450 mg/m<sup>2</sup>) secara statistik bermakna meningkatkan operabilitas ( $p$  0,03, OR 7,02, CI 95% 1,25-39,55). Regimen kemoterapi neoajuan yang digunakan di RSUP dr Sardjito belum seragam yaitu regimen tunggal cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> dan kombinasi cisplatin-5FU (cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> dan 5 fluorourasi 450 mg/m<sup>2</sup>). Sesuai dengan penjelasan di atas bahwa prinsip kemoterapi neoajuan adalah dosis tinggi dengan siklus pendek (*high dose, short cycle-length*) dengan

regimen berbasis cisplatin.<sup>16,21</sup> Dalam penelitian ini sangat mungkin terjadi bias karena regimen yang digunakan berbeda antar kelompok.

Hingga saat ini belum ada regimen baku dalam tatalaksana kemoterapi neoajuan pada kanker serviks. Terdapat variasi dalam berbagai penelitian dengan hasil yang bervariasi pula. Beberapa regimen kemoterapi neoajuan yang digunakan diberbagai penelitian:

1. Paclitaxel – cisplatin (paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> dan cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> atau carboplatin AUC 5) diberikan siklus 3 minggu sebanyak 3 kali. Regimen ini digunakan di RSUD dr Soetomo Surabaya.<sup>18</sup>
2. Paclitaxel – cisplatin (paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> dan cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>) diberikan siklus 3 minggu sebanyak 3 kali. Regimen ini telah digunakan dalam penelitian Angioli *et al* di Italia pada tahun 2012.<sup>29</sup>
3. Cisplatin – ifosfamid (cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> – ifosfamid 2 g/m<sup>2</sup>) untuk jenis karsinoma sel skuamosa, dan cisplatin-doxorubicin (cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> dan doxorubicin 35 mg/m<sup>2</sup>) untuk jenis adenokarsinoma dosis perminggu dan diberikan 3 – 4 siklus.<sup>16</sup>
4. BOMP (bleomicin 7 mg hari 1-5, vincristin 0,7 mg/m<sup>2</sup> hari 5, mitomicin 7 mg/m<sup>2</sup> hari 5, dan cisplatin 14 mg/m<sup>2</sup> hari 1-5) siklus 3 minggu, 2-4 siklus. Regimen ini digunakan dalam JCOG 0102 tahun 2013.<sup>25</sup>
5. Irinotecan dan cisplatin (irinotecan 60 mg/m<sup>2</sup> pada hari 1,8, dan 15 - cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup> pada hari 1). Regimen ini digunakan pada penelitian multisenter di China tahun 2015.<sup>26</sup> IIa2, and IIb cervical cancer patients. Methods: A total of 219 patients were randomly assigned to two groups: 109 patients were treated with 1-2 cycles of chemotherapy (NACT group

Saat ini sedang berlangsung penelitian skala besar yang dilakukan oleh EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) sejak 2013 dan sampai saat ini telah sampai pada fase III. Penelitian tersebut membandingkan kelompok kemoterapi neoajuan plus histerektomi radikal dan kelompok radioterapi. Penelitian ini masih berlanjut sampai dengan 2019 untuk menilai ketahanan

hidup 5 tahun (*5 years survival*) Penelitian tersebut memberikan harapan besar terhadap kelanjutan kemoterapi neoajuan dalam tatalaksana kanker serviks *locally advanced* (stadium IB2, IIA2, dan IIB).

## KESIMPULAN DAN SARAN

Ekspresip53mutant tidak signifikan berhubungan dengan operabilitas kanker serviks IIB pasca kemoterapi neoajuan (OR 1,35), tetapi regimen kemoterapi kombinasi (cisplatin dan 5 fluorourasil) lebih berpengaruh terhadap operabilitas (OR 7,02).

## DAFTAR PUSTAKA

- Liu L, Li XD, Chen HY, Cui JS, Xu DY. Significance of Ebp1 and p53 protein Expression in Cervical Cancer. *Genet Mol Res*. 2015;14(4):11860–6.
- Di Saia PJ, Creasman WJ. *Clinical Gynecologic Oncology*. Eight Edit. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
- Karlan BY, Brostow RE, Li AJ. *Gynecologic Oncology Clinical Practice & Surgical Atlas*. Journal of Chemical Information and Modeling. McGraw-Hill Company; 2013. 1689-1699 p.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan. *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013*. 2013;
- Kemendagri Kesehatan RI Pusat Data dan Informasi Kesehatan. *Situasi Penyakit Kanker*. infodatin-Stop Kanker. 2015;hal 3.
- Saha SK, Khuda-Bukhsh AR. Berberine alters Epigenetic Modifications, Disrupts Microtubule Network, and Modulates HPV-18 E6-E7 Oncoproteins by Targeting p53 in Cervical Cancer cell HeLa: A Mechanistic Study Including Molecular Docking. *Eur J Pharmacol*
- World Health Organization. *Comprehensive Cervical Cancer Control A Guide to Essential Practice* [Internet]. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2014.
- Ikuta A, Saito J, Mizokami T, Nakamoto T, Yasuhara M, Nagata F, et al. Correlation p53 Expression and Muman Papilloma Virus Deoxyribonucleic Acid with Clinical Outcome in Early Uterine Cervical Carcinoma. *Cancer Detect Prev*. 2005;29(6):528–36.
- Habbous S, Pang V, Eng L, Xu W, Kurtz G, Liu FF, et al. p53 Arg72Pro Polymorphism, HPV Status and Initiation, Progression, and Development of Cervical Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Cancer Res*. 2012;18(23):6407–15.
- Sandhu JK, Shivakumar S. Study of p53 in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Carcinoma Cervix with Clinico-pathological Correlation. *Int J Sci Study*. 2016;4(1):208–14.
- Thakrar M, Mathur K. Immunohistochemical Study of p53 Expression as Proliferative Index in Neoplasia of the Uterine Cervix. *Int Arch Integr Med* [Internet]. 2017;4(12):16–25. Available from: <http://iaimjournal.com>
- Oh MJ, Choi JH, Lee YH, Lee JK, Hur JY, Park YK, et al. Mutant p53 Protein in the Serum of Patients with Cervical Carcinoma: Correlation with the Level of Serum Epidermal Growth Factor Receptor and Prognostic Significance. *Cancer Lett* [Internet]. 2004;203(1):107–12.
- Zhou R, Wei C, Liu J, Luo Y, Tang W. The Prognostic Value of p53 Expression for Patients with Cervical Cancer: A Meta Analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2015;195:210–3.
- Wiebe E, Denny L, Thomas G. FIGO Cancer Report 2012 Cancer of the Cervix Uteri. *Int J Gynecol Obs*. 2012;2:100–9.
- Tierney J., Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (NACCMA) Collaboration, L R. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervix Cancer ( Review ). *Cochrane Collab* [Internet]. 2015;(2):1–42.
- Robova H, Rob L, Halaska MJ, Pluta M, Skapa P, Strnad P, et al. High-Dose Density Neoadjuvant Chemotherapy in Bulky IB Cervical Cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;128(1):49–53
- Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant Chemotherapy Plus Surgery Versus Surgery for Cervical Cancer. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2012;12(12):CD007406.
- Prakosa T, Askandar B, Fauziah D. Ekspresi p53 Mutan dan Caspase 3 sebagai Faktor Prediksi terhadap Operabilitas Kanker Serviks IIB setelah Mendapat Kemoterapi Neoadjuvan. *Indones J Cancer*. 2013;7(2):61–7.
- Kasamatsu T, Onda T, Sawada M, Kato T, Ikeda S. Radical Hysterectomy for FIGO stage IIB Cervical Cancer: Clinicopathological Characteristics and Prognostic Evaluation. *Gynecol Oncol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009;114(1):69–74.
- Robova H, Halaska MJ, Pluta M, Skapa P, Matecha J, Lisy J, et al. Oncological and Pregnancy Outcomes after High-Dose Density Neoadjuvant Chemotherapy and Fertility-Sparing Surgery in Cervical cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;135(2):213–6
- Chen M-B, Zhu Y-Q, Xu J-Y, Wang L-Q, Liu C-Y, Ji Z-Y, et al. Value of TP53 Status for Predicting Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast



- Cancer: a meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(6):e39655–e39655.
22. Kim HS, Sardi JE, Katsumata N, Ryu HS, Nam JH, Chung HH, et al. Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with FIGO Stage IB1 to IIA Cervical Cancer: An International Collaborative Metaanalysis. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;39(2):115–24
  23. Qin T, Zhen J, Zhou M, Wu H, Ren R, Qu B, et al. Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Radical Surgery in Patients with Bulky Stage II Cervical Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Cohort Study. *Int J Surg* [Internet]. 2016;30:121–5.
  24. Scandurra G, Scibilia G, Banna GL, Agate G, Lipari H, Gieri S, et al. Efficacy and tolerability of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin as a neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(2):118–24.
  25. Katsumata N, Yoshikawa H, Kobayashi H, Saito T, Kuzuya K, Nakanishi T, et al. Phase III Randomised Controlled Trial of Neoadjuvant Chemotherapy plus Radical Surgery vs Radical Surgery alone for Stages IB2 , IIA2 , and IIB Cervical Cancer : a Japan Clinical Oncology Group Trial ( JCOG 0102 ). *Br J Cancer* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;108(10):1957–63.
  26. Yang Z, Chen D, Zhang J, Yao D, Gao K, Wang H, et al. The Efficacy and Safety of Neoadjuvant Chemotherapy in The Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer: A Randomized Multicenter Study. *Gynecol Oncol*. 2015;141:231–9.
  27. Hu T, Li S, Chen Y, Shen J, Li X, Huang K, et al. Matched-case Comparison of Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with FIGO Stage IB1-IIB Cervical Cancer to Establish Selection Criteria. *Eur J Cancer*. 2012;48:2353–60.
  28. Chen H, Liang C, Zhang L, Huang S, Wu X. Clinical Efficacy of Modified Preoperative Neoadjuvant Chemotherapy in the Treatment of Locally Advanced (Stage IB2 to IIB) Cervical Cancer: Randomized Study. *Gynecol Oncol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2008;110(3):308–15.
  29. Angioli R, Plotti F, Montera R, Aloisi A, Luvero D, Capriglione S, et al. Neoadjuvant Chemotherapy plus Radical Surgery Followed by Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;127(2):290–6.