

INDONESIAN JOURNAL OF CANCER

Volume 9 • No. 2 • April - June 2015

ISSN 1978 - 3744

Published every 3 month

- Trust Board :** Vice President of “Dharmais” Cancer Hospital
Board of Direction : HRD and Education Director
Medical and Treatment Director
General and Operational Director
Finance Director
- President :** Dr. dr. M. Soemanadi, Sp. OG
Finance : dr. Sariasih Arumdati, MARS
Secretary : dr. Kardinah, Sp. Rad
Artistic : dr. Edy Soeratman, Sp. P
Production Manager : dr. Zakifman Jack, Sp. PD, KHOM
Chief Editor : dr. Nasdaldy, Sp. OG
Editor-in-Chief : dr. Chairil Anwar, Sp. An (Anesthesiologist)
Editor : dr. Bambang Dwipoyono, Sp. OG (Gynecologist)
1. Dr. dr. Fielda Djuita, Sp. Rad (K) Onk Rad (Radiation Oncologist)
2. dr. Kardinah, Sp. Rad (Diagnostic Radiology)
3. Dr. dr. Dody Ranuhardy, Sp. PD, KHOM (Medical Oncologist)
4. dr. Ajoedi, Sp. B, KBD (Digestive Surgery)
5. dr. Edi Setiawan Tehuteru, Sp. A (K), MHA (Pediatric Oncologist)
- Editorial Coordinator :** dr. Edy Soeratman, Sp. P (Pulmonologist)
Peer-Reviewer : 1. Prof. dr. Sjamsu Hidajat, SpB KBD
2. Prof. dr. Errol Untung Hutagalung, SpB , SpOT
3. Prof. dr. Siti Boedina Kresno, SpPK (K)
4. Prof. Dr. dr. Andrijono, SpOG (K)
5. Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, SpFK
6. Prof. dr. Djajadiman Gatot, SpA (K)
7. Prof. dr. Sofia Mubarika Haryana, M. Med. Sc, Ph. D
8. Prof. Dr. Maksun Radji, M. Biomed., Apt
9. Prof. dr. Hasbullah Thabrany, MPH, Dr. PH
10. Prof. dr. Rainy Umbas, SpU (K), PhD
11. Prof. Dr. Endang Hanani, M. Si
12. Prof. Dr. dr. Moh Hasan Machfoed, SpS (K), M. S
13. Prof. Dr. dr. Nasrin Kodim, MPH
14. Prof. Dr. dr. Agus Purwadianto, SH, MSi, SpF (K)
15. Dr. dr. Aru Sudoyo, SpPD KHOM
16. dr. Elisna Syahrudin, PhD, SpP(K)
17. Dr. dr. Sutoto, M. Kes
18. dr. Nuryati Chairani Siregar, MS, Ph. D, SpPA (K)
19. dr. Triono Soendoro, PhD
20. Dr. dr. Dimiyati Achmad, SpB Onk (K)
21. Dr. dr. Noorwati S, SpPD KHOM
22. Dr. dr. Jacob Pandelaki, SpRad (K)
23. Dr. dr. Sri Sukmaniah, M. Sc, SpGK
24. Dr. dr. Slamet Iman Santoso, SpKJ, MARS
25. Dr. dr. Fielda Djuita, SpRad (K) Onk Rad
26. Dr. Monty P. Satiadarma, MS/AT, MCP/MFCC, DCH
27. dr. Ario Djatmiko, SpB Onk (K),
28. dr. Siti Annisa Nuhoni, SpRM (K)
29. dr. Marlinda A. Yudharto, SpTHT-KL (K)
30. dr. Joedo Prihartono, MPH
31. Dr. Bens Pardamean

Accredited No.: 623/AU2/P2MI-LIPI/03/2015

Secretariat:

Rumah Sakit Kanker “Dharmais” (Pusat Kanker Nasional)
Ruang Indonesian Journal of Cancer Gedung Litbang Lt. 3
Jl. Letjen S. Parman Kav. 84-86, Slipi, Jakarta 11420
Tel. (021)5681570 (ext. 2372) Fax. (021)56958965
E-mail: journal.cancer@gmail.com
Website: www.indonesianjournalofcancer.org

Published by:



Pedoman bagi Penulis

Ruang Lingkup

Majalah ilmiah *Indonesian Journal of Cancer* memuat publikasi naskah ilmiah yang dapat memenuhi tujuan penerbitan jurnal ini, yaitu menyebarkan teori, konsep, konsensus, petunjuk praktis untuk praktek sehari-hari, serta kemajuan di bidang onkologi kepada dokter yang berkecimpung di bidang onkologi di seluruh Indonesia. Tulisan hekdaknya memberi informasi baru, menarik minat dan dapat memperluas wawasan praktisi onkologi, serta member alternatif pemecahan masalah, diagnosis, terapi, dan pencegahan.

Bentuk Naskah

Naskah disusun menggunakan bahasa Indoensia, diketik spasi ganda dengan garis tepi minimum 2,5 cm. Panjang naskah tidak melebihi 10 halaman yang dicetak pada kertas A4 (21 x 30 cm). Kirimkan 2 (dua) kopi naskah beserta CD-nya atau melalui e-mail.

Naskah dikirim ke:

RS. Kanker Dharmais, Ruang Instalasi Gizi, Lt. 1
Jl. S. Parman Kav. 84-86, Slipi, Jakarta 11420
Telp.: 021 581570-71 Ext. 2115 atau 021 5695 8965
Fax.: 021 5695 8965
E-mail: info@indonesianjournalofcancer.org

Judul dan Nama Pengarang

Judul ditulis lengkap dan jelas, tanpa singkatan. Nama pengarang (atau pengarang-pengarang) ditulis lengkap disertai gelar akademiknya, institusi tempat pengarang bekerja, dan alamat pengarang serta nomor telepon, faksimili, atau *e-mail* untuk memudahkan korespondensi.

Abstrak

Naskah tinjauan pustaka dan artikel asli hendaknya disertai abstrak berbahasa Indonesia dan Inggris, ditulis pada halaman pertama di bawah nama dan institusi. Panjang abstrak 100-150 kata untuk naskah panjang atau 50-100 kata untuk naskah pendek.

Tabel dan Gambar

Tabel harus singkat dan jelas. Judul table hendaknya ditulis di atasnya dan catatan di bawahnya. Jelaskan semua singkatan yang dipergunakan. Gambar hendaknya jelas dan lebih disukai bila telah siap untuk dicetak. Judul gambar ditulis di bawahnya.

Asal rujukan table atau gambar dituliskan di bawahnya. Tabel dan gambar hendaknya dibuat dengan program Power Point, Free Hand, atau Photoshop, (mengggunakan format jpeg).

Daftar Pustaka

Rujukan di dalam nas (teks) harus disusun menurut angka sesuai dengan urutan pemanpilannya di dalam nas, dan ditulis menurut sistem Vancouver. Untuk singkatan nama majalah ikutilah *List of Journal Indexed in Index Medicus*. Tuliskan sebua nama pengarang bila kurang dari tujuh. Bila tujuh atau lebih, tuliskan hanya 3 pengarang pertama dan tambahkan dkk. Tuliskan judul artikel dan halaman awal-akhir. Akurasi data dan kepastakaan menjadi tanggung jawab pengarang.

Jurnal

1. *Naskah dalam majalah/jurnal*
Gracey M. The contaminated small-bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:234-43.

2. *Organisasi sebagai pengarang utama*
Direktorat Jenderal PPM & PLP, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman pengobatan malaria. *Medika* 1993; 34:23-8.
3. *Tanpa nama pengarang*
Imaging of sinusitis [editorial]. *Ped Infect J* 1999; 18:1019-20.
4. *Suplemen*
Solomkim JS, Hemsel DL, Sweet R, dkk. Evaluation of new infective drugs for the treatment of intrabdominal infections. *Clin Infect Dis* 1992, 15 Suppl 1:S33-42.

Buku dan Monograf

1. *Penulis pribadi*
Banister BA, Begg NT, Gillespie SH. *Infectious Disease*. Edisi pertama. Oxford: Blackwell Science; 1996.
2. *Penulis sebagai penyunting*
Galvani DW, Cawley JC, Penyunting. *Cytokine therapy*. New York: Press Syndicate of University of Cambridge; 1992.
3. *Organisasi sebagai penulis dan penerbit*
World Bank. *World development report 1993; investing in health*. New York: World Bank; 1993.
4. *Bab dalam buku*
Loveday C. *Virology of AIDS*. Dalam: Mindel A, Miller R, penyunting. *AIDS, a pocket book of diagnosis and management*. Edisi kedua. London: Arnold Holder Headline Group; 1996. H. 19-41.
5. *Attention: konferensi*
Kimura J, Shibasaki H, penyunting. *Recent advanced in clinical neurophysiology*. Presiding dari the 10th International 15-19 Oktober 1995.
6. *Naskah konferensi*
Begston S, Solheim BG, *Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics*. Dalam : Lun KC, Degoultet P, Piemme TE, Reinhoff o, penyunting *MEDINFO 92*. Presiding the 7th World Congress on Medical Informatics: Sep 6-10, 1992; Genewa, Swiss. Amsterdam: North Holland; 1993. H. 1561-5.
7. *Laporan ilmiah*
Akutsu T. *Total heart replacement device*. Bethesda: National Institute of Health, Nation Heart and Lung Institute; 1974 Apr. Report No: NHH-NHL1-69-2185-4.
8. *Disertasi*
Suyitno RH. *Pengamatan vaksinasi dalam hubungannya dengan berbagai tingkat gizi [disertasi]*. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, 1983.

Publikasi lain

1. *Naskah dalam Koran*
Bellamy C. Gizi bayi adalah investasi masa depan. *Kompas* 26 Januari 2000; hal 8 kolom 7-8.
2. *Naskah dari audiovisual*
AIDS epidemic: the physician's role [rekaman video]. Cleveland: Academy of Medicine of Cleveland, 1987.
3. *Naskah belum dipublikasi (sedang dicetak)*
Connellv KK. *Febrile neutrDpenia*. *J Infect Dis*. In press.
4. *Naskah Jurnal dalam bentuk elektronik*
Morse SS. *Factors in the emergence of infectious disease*. *Emerg Infect Dis* [serial online] Jan-Mar 1995 [cited 5 Jan 1996] 1910: [24 screen]. Didapat dari URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.
5. *Monograf dalam format elektronik*
CDI. *LiniGiiil dermatology illustrated [monograph pada enROM]*. Reeves JRT, Maibach H, CMEAMultimedia Lnnip, produser, edisi ke-2. Versi 2.0. San Diego: CMEA; 1995.
6. *Naskah dari file computer*
Hemodynamics III: the ups and down of hemodynamics [program computer]. Versi 2.2. Orlando (FL); Computerized Educational System; 1993.

INDONESIAN JOURNAL OF CANCER

Volume 9 • No. 2 • April - June 2015

Published every 3 month

Daftar Isi

- 49 – 58 Analisis Drug Related Problems pada Pasien Kanker Padat Stadium Lanjut yang Menjalani Terapi Paliatif di Rumah Sakit Kanker “Dharmais”
(*EMA NILLAFITA PUTRI KUSUMA, RETNOSARI ANDRAJATI, RIZKA ANDALUSIA*)
- 59 – 64 Pregnancy Associated Breast Cancer di Rumah Sakit Ongkologi Surabaya 2006 –2014
(*JACOBUS OCTOVIANUS, SAVITRI KUNTARI, ARIO DJATMIKO*)
- 65 – 70 Ekspresi CTR1 dan ATP7B sebagai Prediktor Respons Kemoterapi Neoadjuvan Cisplatin pada Kanker Serviks IIB
(*PUTU AGUS SUARTA, BRAHMANA ASKANDAR, JULIATI HOOD*)
- 71 – 81 Perbandingan Uji Diagnostik Mesothelin Serum dengan CA-125 pada Kanker Ovarium Tipe Epitel
(*ERI PERDANA USHAN, BRAHMANA ASKANDAR T, BUDIONO*)
- 83– 89 Hubungan antara Ekspresi Hsp 27 dan Hsp 70 Dengan Derajat Diferensiasi dan Angka Ketahanan Hidup Dua Tahun pada Penderita Kanker Endometrium Tipe I Pasca-Pembedahan di RSUD Dr. Soetomo
(*INDRA YULIATI, BRAHMANA ASKANDAR, DYAH FAUZIAH*)
- 89 – 95 A Modified Buttockectomy as a Limb Salvage Procedure in Ischium Osteosarcoma: A Case Report
(*ACHMAD FAUZI KAMAL, YOSHI PRATAMA DJAJA, EVELINA KODRAT, THARIQAH SALAMAH*)

Ekspresi CTR1 dan ATP7B sebagai Prediktor Respons Kemoterapi Neoadjuvan Cisplatin pada Kanker Serviks IIB

PUTU AGUS SUARTA¹, BRAHMANA ASKANDAR¹, JULIATI HOOD²

¹ Divisi Onkologi Ginekologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

² Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

Diterima: 24 Februari 2015; Direview: 25 Februari 2015; Disetujui: 3 Maret 2015

ABSTRACT

The locally advanced cervical cancer is common in Indonesia and with limitation of radiation, chemotherapy is used as a neoadjuvant treatment. However the clear mechanism of accumulation chemotherapy in cervical cancer is still unclear. The purpose this study to determine CTR1 and ATP7B expression as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy cisplatin in cervical cancer IIB

The design of this research is observational analytic form prospectively on 30 sample cervical cancer stage IIB. Before chemotherapy, Cervical biopsy was taken to evaluate expression CTR1 and ATP7B and MRI was done to measure the tumor volume. Furthermore, four cycles neoadjuvant chemotherapy (NAC) cisplatin 50mg/m² every weeks. Two - three weeks after complete chemotherapy, repeated MRI examination. Assessment response to chemotherapy was categorized by RECIST.

Results: 30 samples obtained from the study of cervical cancer, before chemotherapy the smallest volume 23.35 cm³ and the greatest 276.23 cm³. After chemotherapy smallest 2.14 cm³ and largest 422.11 cm³. Chemotherapy response obtained Partial Response (PR) 23 (76.7%), Stable Disease (SD) 5 (16.6%), Progressive Disease (PD) 2 (6.7%). Relationship CTR 1 expression and response to chemotherapy according to RECIST obtained p value 0.002. Relationship ATP7B expression and chemotherapy response according to RECIST obtained with p value 0.009. In multiple logistic regression analysis obtained CTR 1 with p 0.006 and p value 0.454 ATP7B.

Conclusions: CTR1 and ATP7B expression can be used as a predictor of response to chemotherapy neoadjuvant cisplatin in cervical cancer IIB, CTR expression more better as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy.

Keyword: Neoadjuvant chemotherapy, MRI, Cisplatin, RECIST, CTR1 ATP7B

ABSTRAK

Kanker serviks lokal lanjut masih menjadi masalah umum di Indonesia. Dengan keterbatasan radiasi maka kemoterapi sebagai neoadjuvan dipakai sebagai alternatif pengobatan. Mekanisme pasti akumulasi obat kemoterapi masih belum jelas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ekspresi CTR1 dan ATP7B sebagai prediktor respons terhadap kemoterapi cisplatin pada kanker serviks IIB.

Rancangan penelitian ini adalah analitik observasional dengan bentuk prospektif. Dari 30 sampel penelitian kanker serviks IIB, dilakukan pemeriksaan MRI untuk mengukur volume serviks dan parametrium serta biopsi serviks untuk dilakukan pemeriksaan IHC (immunochemistry) CTR1 dan ATP7B. Selanjutnya diberikan *Neoadjuvant chemotherapy* (NAC) cisplatin 50 mg/m² tiap minggu 4 kali. Setelah 2–3 minggu setelah NAC dilakukan pemeriksaan MRI ulangan. Penilaian respons kemoterapi dilakukan dengan RECIST.

Hasil penelitian menunjukkan dari 30 sampel penelitian sebelum kemoterapi, volume serviks dan parametrium terkecil 23,35 cm³ dan terbesar 276,23 cm³. Setelah kemoterapi, terkecil 2,14 cm³ dan terbesar 422,11 cm³. Respons kemoterapi didapatkan *Partial Response (PR)* 23 (76.7%), *Stable Disease (SD)* 5 (16.6%), *Progressive Disease (PD)* 2 (6.7%). Hubungan ekspresi CTR 1 dan respons kemoterapi sesuai RECIST didapatkan dengan nilai p 0,002. Hubungan ekspresi

KORESPONDENSI:

dr. Putu Agus Suarta,
SpOG

Divisi Onkologi Ginekologi,
Departemen Obstetri
dan Ginekologi Fakultas
Kedokteran Universitas
Airlangga Surabaya.

Jl. Mayjend Prof. Moestopo
6-8
Surabaya

ATP7B dan respons kemoterapi sesuai RECIST didapatkan dengan nilai p 0,009. Pada analisis regresi logistik ganda didapatkan CTR1 dengan nilai p 0,006 dan ATP7B nilai p 0,454.

Penelitian ini menyimpulkan bahwa ekspresi CTR1 dan ATP7B dapat dijadikan sebagai prediktor respons Neoadjuvant chemotherapy cisplatin pada kanker serviks IIB. Bila dibandingkan, ekspresi CTR1 lebih baik sebagai prediktor respons kemoterapi neoadjuvant.

Kata kunci: Neoadjuvant chemotherapy, MRI, cisplatin, RECIST, CTR1 ATP7B

PENDAHULUAN

Kanker serviks masih menjadi masalah kesehatan utama di dunia. Pada tahun 2008, terdapat 530.000 wanita terdiagnosis kanker serviks dengan angka kematian 52%.¹ Di Indonesia, kanker serviks masih menjadi kanker terbanyak pada wanita. Data dari berbagai rumah sakit pendidikan di Indonesia 2007 menunjukkan kanker serviks masih menjadi kanker tersering, diikuti kanker ovarium, kanker uterus, kanker vulva, dan vagina.² Di Rumah Sakit dr. Soetomo, Surabaya, pada 2014 didapatkan total kasus baru kanker kandungan sebesar 1.106. Kasus baru kanker serviks sebanyak 857 (77,48%); diikuti kanker ovarium 162 (14,64%) dan kanker endometrium 39 (3,52%). Dari kasus kanker tersebut, stadium IIIB sebanyak 567 (66,16%) dan stadium IIB 211 (24,62%).

Pilihan pengobatan pada kanker serviks stadium IIB sesuai standar FIGO (*Federation Internationale de Gynecologie et d'obstetrique*) adalah kemoradiasi. Protokol di RS dr. Soetomo, Surabaya, tidak memberikan kemoradiasi sebagai pengobatan kanker serviks stadium lanjut lokal, tetapi memberikan kemoterapi neoadjuvan diikuti dengan operasi. Rasionalisasi pemberian kemoterapi neoadjuvan di antaranya untuk mengurangi ukuran tumor. Ini berarti mengurangi distorsi pelvis karena massa tumor. Pengurangan massa tumor juga berhubungan dengan lebih memudahkan tugas operator waktu operasi, meningkatkan radiosensitivitas dan mengurangi fraksi hipoksik sel, serta mengontrol mikrometastasis. Penderita kanker serviks IIB diberikan kemoterapi neoadjuvan cisplatin 50 mg/m² setiap minggu 4x, kemudian dilakukan evaluasi apakah menjadi bisa dioperasi atau tidak. Penelitian Askandar dan Santoso menunjukkan respons kemoterapi neoadjuvan sebesar 22,4%.³ Penelitian Tambaro menunjukkan angka respons pengobatan neoadjuvan kemoterapi sebesar 48%.⁴ Resistansi obat merupakan masalah utama dalam kemoterapi kanker dan bertanggung jawab

atas kegagalan kemoterapi untuk menyembuhkan mayoritas pasien kanker. Beberapa mekanisme terlibat dalam resistansi cisplatin, termasuk penurunan akumulasi intraseluler obat dan/atau peningkatan pengeluaran obat (*Influx or efflux*). Sementara itu, peneliti Stewart menunjukkan cisplatin masuk ke dalam sel melalui bantuan CTR1 (Copper Transporter 1) dan terdapat hubungan antara copper transporter *Copper Transporter 1* (CTR1) dengan akumulasi kadar cisplatin dalam sel. Pada 2014, Kim melakukan penelitian terhadap NSCLC (*non-small cell lung cancer*) mendapatkan bahwa *low expression* CTR1 berhubungan dengan respons yang jelek pada cisplatin.⁵ Penelitian oleh Stewart terhadap pada kanker esofagus, kanker kepala, dan leher menunjukkan ekspresi tinggi ATP7B berhubungan dengan prognosis yang buruk.⁶ Penelitian pada kanker ovarium menunjukkan bahwa ekspresi ATP7B bisa menjadi marker kemoresistan yang baru.⁷ Namun, penelitian tentang ekspresi CTR1 dan ATP7B sebagai prediktor respons kemoterapi neoadjuvan cisplatin pada kanker serviks belum ada.

MATERI DAN METODE

Subjek penelitian adalah penderita karsinoma serviks stadium IIB yang mendapatkan kemoterapi neoadjuvan cisplatin 50 mg/m² tiap minggu 4x dan memenuhi kriteria inklusi. Sebelum kemoterapi dilakukan pemeriksaan Magnetic Resonance Imaging (MRI) untuk mengukur volume serviks dan parametrium serta biopsi serviks untuk dilakukan pemeriksaan IHC CTR1 dan ATP7B. Dua sampai tiga minggu setelah kemoterapi neoadjuvan dilakukan, pemeriksaan MRI ulang. Respons kemoterapi dinilai dengan Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST). *Confounding factor* pada penelitian ini adalah umur, P53, BAX, Bcl2, Caspase 3.

Pemeriksaan immuno histokimia dilakukan dengan mencelupkan slide dalam larutan *Xylo* 3x @ 5 menit, dilanjutkan dengan mencelupkan dalam larutan alkohol secara bertahap dengan konsentrasi menurun, berturut-turut 95%, 80%, hingga 70%, masing-masing selama @ 5 menit. Rendam dalam Tris pH 7,6 selama 5 menit. Rendam dalam *Buffer Citrate* pH 6,0 dipanaskan dalam *microwave* dengan level *low* selama 10 menit. Rendam dalam tris selama 5 menit. Tetesi 100 μ l antibodi primer pengenceran 100x selama 1 jam pada suhu kamar. Lalu cuci dengan tris selama 5 menit. Tetesi 100 μ l *antibody second* selama 30 menit pada suhu kamar. Cuci dengan tris selama 5 menit. Tetesi 100 μ l DAB (20

µl DAB+ 1 ml substrat berchromogen) selama 10 menit. Cuci dengan aquadest. Rendam dalam *Hematoxylin Meyer* selama 5 menit. Cuci dengan aquadest. Rendam dalam alkohol 70%, 80%, 95% @ 5 menit. Rendam dalam Xylol 1x @ 5 menit. Kemudian dikeringkan dengan udara, *dimounting* dengan entelan + tutup dengan *cover glass*. Baca di bawah mikroskop dengan perbesaran 400 x dalam 10 lapang pandang.

Untuk interpretasi hasil imunohistokimia, derajat ekspresi pewarnaan CTR1 dan ATP7B dilihat dari persentase kelompok sel yang terwarna dan intensitas pewarnaan yang dilihat pada sitoplasma dan plasma membran. Persentase didapatkan dari hasil penjumlahan sel yang positif pada seluruh lapangan pandang sediaan tumor yang diperiksa dengan memakai mikroskop cahaya. Skor 0- bila tidak ada sel yang terwarnai atau tidak terdapat sel immunoreaktif; skor 1- bila sel positif berjumlah 1-25%; skor 2- bila sel positif antara 26-50%; dan skor 3- bila sel positif 51-75%; dan skor 4 bila sel positif antara 76-100%. Sedangkan intensitas pewarnaan skor 0 (*negative*), skor 1 (*weak*), skor 2 (*intermediate*), dan skor 3(*strong*). Hasil skoring selanjutnya diinterpretasi sebagai *high expression* bila intensitas pewarnaan ≥ 2 dan prosentase positif sel ≥ 2 dan *low expression* bila intensitas pewarnaan < 2 dan prosentase positif sel < 2 .

Respons kemoterapi dinilai berdasarkan kriteria *Response Evaluation Criteria for Solid Tumor* (RECIST): *complete response* (CR), *partial response* (PR), *progressive disease* (PD), dan *stable disease* (SD). Disebut *responder* (CR + PR) dan *non responder* (SD+PD).

HASIL

Uji statistik untuk korelasi variabel CTR1 , ATP7B terhadap RECIST dihitung dengan regresi logistik ganda. Probabilitas dianggap bermakna secara statistik apabila didapatkan nilai $p < 0,05$ dengan selang kepercayaan 95%.

Pemeriksaan IHC dilakukan di Bagian Patologi Anatomi untuk menilai level ekspresi CTR1 dan ATP7B pada Juli – Desember 2014. Tabel 1 menyajikan profil klinikopatologik penderita. Karakteristik yang dievaluasi adalah umur, paritas, dan jenis histopatologi kanker serviks.

Dari 30 subjek penelitian, umur yang termuda adalah 31 tahun dan tertua 57 tahun, dengan rata-rata umur 44,8 tahun (SD= 7,3 tahun) dan paritas terbanyak adalah 7. Hasil histopatologis terbanyak

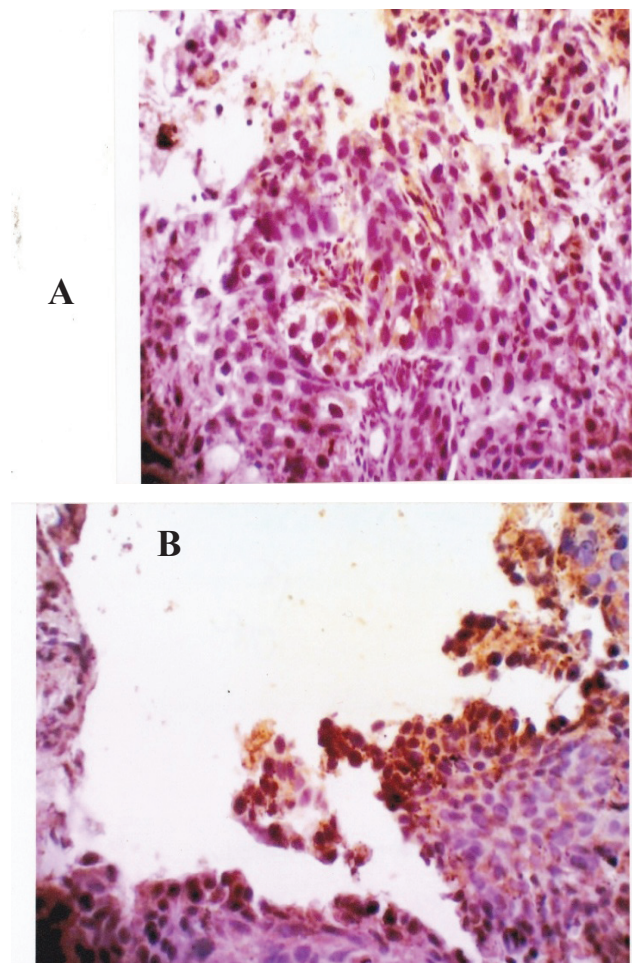
adalah jenis *squamous carcinoma* 17 (56,6%). Sementara, tipe *adenocarcinoma* 11(36,7%) dan tipe *adenosquamous carcinoma* 2 (6,7%).

Tabel 1: Karakteristik subjek penelitian menurut umur dan paritas

variabel	Rerata	Maksimum	Minimum	Standar deviasi
Umur	44,8	57	31	7,30
Paritas	2,5	7	0	1,63

Tabel 2: Distribusi subjek penelitian menurut histopatologis

Hasil histopatologis	Jumlah	%
Adeno carcinoma	11	36,7
<i>Squamous carcinoma</i>	17	56,6
<i>Adenosquamous carcinoma</i>	2	6,7
Jumlah	30	100



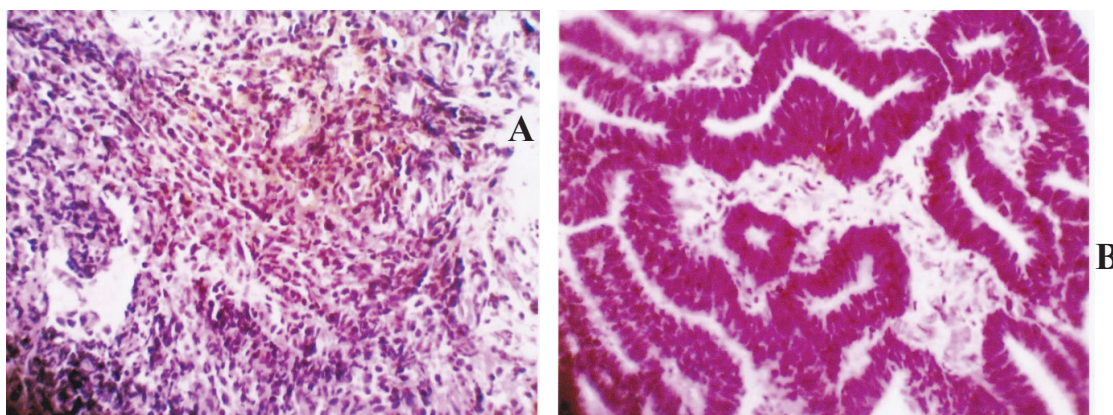
Gambar 1: (gambaran hasil pengecatan imunohistokimia CTR1 (A) *low expression* (B), *high expression* (pembesaran 400 x).

Tabel 3: Korelasi antara CTR 1 terhadap respons kemoterapi

		RECIST				Jumlah		p	RR (CI 95%)
		Responder		Nonresponder					
		Frekuensi	%	Frekuensi	%	Frekuensi	%		
CTR1	High	19	82,6	1	14,3	20	66,7	0,002	2,35 (1,104– 5,108)
	Low	4	17,4	6	85,7	10	33,3		
Total		23	100	7	100	30	100		

Tabel 4: Hubungan ekspresi ATP7B dengan respons kemoterapi

		RECIST				Jumlah		p	RR (CI 95%)
		Responder		Nonresponder					
		Frekuensi	%	Frekuensi	%	Frekuensi	%		
ATP7B	Low	17	73,9	1	14,3	18	60,0	0,009	1,889 (1,061-3,363)
	High	6	26,1	6	85,7	12	40,0		
Total		23	100	7	100	30	100		



Gambar 2: Ekspresi ATP7B pada kanker serviks (gambaran hasil pengecatan imunohistokimia CTR1). (A) Low expression; (B) High Expression (pembesaran 400x).

Subjek penelitian dengan *high expression* CTR 1 yang responder sebesar 19 (82,6%) dan yang nonresponder sebesar 1 (14,3%). Sedangkan *low expression* CTR1 yang responder 4 (17,4%) dan yang nonresponder sebesar 6 (85,7%). Dari analisis statistik dengan *Fisher exact test* didapatkan nilai $p= 0,002 (< 0,05)$ dengan RR (*relative risk* CI 95%) 2,35 (1,104 – 5,108).

Subjek penelitian yang *high expression* ATP7B dan responder sebesar 6 (26,1%), nonresponder 6 (85,73%), sedangkan yang *low expression* dan responder 17 (73,9%) dan nonresponder 1(14,3%). Analisis statistik dengan *fisher exact test* didapatkan nilai $p = 0,009 (< 0,05)$ dengan RR (*relative risk* CI 95%) 1,889 (1,061-3,363).

Tabel 5: Korelasi antara CTR 1 dan ATP7B terhadap respons kemoterapi

Variabel	B	Harga p	RR (CI 95%)
CTR1	3,35	0,006	28,5 (2,649 - 306,638)
ATP7B	1,171	0,454	3,226 (0,151 - 69,094)
Konstanta	-2,944	0,004	

Korelasi ekspresi CTR1, ATP7B terhadap RECIST dihitung menggunakan regresi logistik ganda. Didapatkan nilai p untuk CTR1 0,006 (<0,05) dan nilai p ATP7B adalah 0,454. Dengan RR (CI 95%) 28,5 (2,649-306,638).

DISKUSI

Subjek penelitian dengan proporsi terbesar adalah pada kelompok umur 35-44 (43,3%); diikuti kelompok umur 45-55 (36,7%) dengan usia rata-rata 44,7 tahun ($SD=7,34$). Insiden kanker serviks di Indonesia paling tinggi ditemukan pada kelompok umur 45-54 tahun (36,7%), tetapi data ini mencakup semua stadium kanker.² Pada penelitian di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, 2010, didapatkan rerata umur penderita kanker serviks adalah 51,42 tahun ($SD=9,64$).⁸ Paritas pada subjek penelitian berkisar antara 0-7, dengan proporsi terbanyak adalah subjek penelitian yang mempunyai paritas 2 sebesar 30%. Menurut Parazzini, paritas terbanyak kanker serviks paritas 2 (27%). Didapatkan peningkatan risiko kanker serviks sesuai dengan banyaknya paritas dengan *relative risk* (RR) 4,39.⁹ Jenis histopatologi terbanyak adalah karsinoma sel skuamosa, yaitu 56,7%; diikuti jenis adenokarsinoma sebesar 36,7% dan adenoskuamous karsinoma 6,7%. Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian oleh Anggraini mengenai distribusi usia, stadium, dan histopatologi kanker serviks menggunakan data registrasi kanker serviks di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta, 2006-2010. Penelitian tersebut mendapatkan tipe karsinoma sel skuamo 57,6%; adenokarsinoma 12,4%; adenoskuamous karsinoma 8,4%; serta 0,5% karsinoma clear sel.⁸ Pada penelitian ini, ekspresi CTR1 dibedakan menjadi *high expression* dan *low expression*. Dari 30 sampel, pemeriksaan imunohistokimia CTR1 (*Copper Transporter 1*) yang *high expression* 20 (66,7%) dan *low expression* 10 (33,3%). Bila dihubungkan dengan respons kemoterapi sesuai RECIST, subjek penelitian dengan *high expression* CTR 1 yang responder sebesar 19 (82,6%) dan yang nonresponder sebesar 1 (14,3%). Sedangkan *low expression* CTR1 yang responder 4 (17,4%) dan yang responder 6 (85,7%). Secara statistik, nilai $p=0,002$ (bermakna).⁹ Penelitian Kim dkk., pada 2012 juga menyebutkan bahwa CTR1 berkontribusi dalam konsentrasi cisplatin.¹⁰ Pada tahun 2014, Kim melakukan penelitian pada *Non Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) dan mendapatkan bahwa *low expression* CTR1 berhubungan dengan respons yang jelek terhadap cisplatin. Lee dkk., 2011, yang melakukan penelitian terhadap kanker ovarium mengatakan bahwa *high expression* CTR 1 berhubungan sangat signifikan dengan sensitivitas cisplatin dan meningkatkan *survival*, sedangkan *low expression* CTR1 berhubungan dengan resistansi cisplatin (platinum).¹¹

Eksresi ATP7B dibedakan atas *low expression* dan *high expression*. Dari 30 sampel pemeriksaan

imunohistokimia ATP7B, 18 (60%) di antaranya *low expression* dan 12 (40%) *high expression*. Bila dihubungkan dengan respons kemoterapi sesuai RECIST, *high expression* ATP7B dan yang responder sebesar 6 (26,1%); nonresponder 6 (85,73%); sedangkan *low expression* yang responder 17 (73,9%) dan nonresponder 1 (14,3%). Menurut perhitungan statistik, nilai $p=0,009$ (bermakna). Penelitian Sugeno Hidekasu dkk., 2004, terhadap kanker hepatoselular menyatakan bahwa *overexpression* ATP7B berhubungan dengan luaran terapi yang kurang baik pada pasien dengan kemoterapi cisplatin.¹² Katagiri dkk., 2012 mendapatkan bahwa ekspresi ATP7B pada tipe *clear cell* signifikan lebih tinggi dari tipe *serous carcinom*. Hal ini berhubungan dengan perbedaan respons kemoterapi cisplatin.¹³ Demikian juga Miyashita dkk., 2003, yang melakukan penelitian terhadap kanker mulut tipe skuamosa. Hasil penelitian ini menyatakan bahwa kadar ekspresi ATP7B berhubungan dengan respons kemoterapi cisplatin. Ekspresi yang tinggi ATP7B berhubungan dengan *outcome*/luaran klinik yang kurang baik. ATP7B bisa dipilih sebagai indikator sebelum pengobatan kemoterapi cisplatin.¹⁴ Korelasi ekspresi CTR1, ATP7B terhadap respons kemoterapi (RECIST) dihitung menggunakan regresi logistik ganda. Didapatkan nilai p untuk CTR1 0,006 ($<0,05$) dan nilai p ATP7B adalah 0,454; dengan RR (CI 95%) 28,5 (2,649-306,638). Secara statistik, korelasi antara ekspresi CTR1 dan ATP7B dengan respons kemoterapi (RECIST) bermakna. Artinya, CTR1 lebih berperan dalam akumulasi konsentrasi cisplatin yang memengaruhi respons kemoterapi sesuai RECIST dibandingkan ekspresi ATP7B. Hasil penelitian ini sama dengan penelitian Chen Helen dkk., 2011, yang melakukan penelitian terhadap NSCLC (*Non Small Cell Lung Cancer*) dan mendapatkan *over expression* CTR1 pada 68% dan ATP7B 74%, tetapi *over expression* CTR1 lebih berperan dalam respons kemoterapi cisplatin.¹⁵ Penelitian oleh Song dkk., 2004, pada SCLC (*Small Cell Lung Cancer*) menyatakan bahwa CTR1 lebih bermakna memengaruhi respons kemoterapi dibandingkan ATP7B.¹⁶ Kim dkk., 2012, juga meneliti pada NSCLC (*Non Small Cell Lung Cancer*) dan menyatakan bahwa *over expression* CTR1 lebih berhubungan dengan luaran klinis dibandingkan dengan ekspresi ATP7B.¹⁰

KESIMPULAN

Eksresi CTR 1 dan ATP7B bisa menjadi prediktor respons *neoadjuvant chemotherapy* cisplatin pada

kanker serviks IIB, tetapi ekspresi CTR1 lebih baik dalam memprediksi respons *neoadjuvant chemotherapy* cisplatin pada kanker serviks IIB dibandingkan ATP7B.

Perlu penelitian lanjutan untuk mengevaluasi pengaruh ekspresi CTR1, ATP7B terhadap angka ketahanan hidup dan kadar cisplatin dalam sel.

DAFTAR PUSTAKA

- Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO*. 2011;22(12):2675-86.
- Aziz MF. Gynecological cancer in Indonesia. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2009;20(1):8-10.
- Askandar B, Santoso C. The effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer stage IIB. *Gynecologic Oncology*. 120:S114.
- Tambaro R, Scambia G, Di Maio M, Pisano C, Barletta E, Iaffaioli VR, et al. The role of chemotherapy in locally advanced, metastatic and recurrent cervical cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2004;52(1):33-44.
- Kim ES, Tang X, Peterson DR, Kilari D, Chow CW, Fujimoto J, et al. Copper transporter CTR1 expression and tissue platinum concentration in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014;85(1):88-93.
- Stewart DJ. Mechanisms of resistance to cisplatin and carboplatin. *Critical Reviews In Oncology/Hematology* 2007;63(1):12-31.
- Nakayama K, Kanzaki A, Ogawa K, Miyazaki K, Neamati N, Takebayashi Y. Copper-transporting P-type adenosine triphosphatase (ATP7B) as a cisplatin based chemoresistance marker in ovarian carcinoma: comparative analysis with expression of MDR1, MRP1, MRP2, LRP and BCRP. *International Journal of Cancer Journal International du Cancer*. 2002;101(5):488-95
- Nuranna L. Distribution of Age, Stage, and Histopathology of Cervical Cancer: A Retrospective Study on Patients at Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia, 2006-2010. *Indones J Obstet Gynecol*. 2011;35:21-4.
- Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Cecchetti G, Fedele L. Reproductive factors and the risk of invasive and intraepithelial cervical neoplasia. *British Journal of Cancer*. 1989;59(5):805-9.
- Kim ES, Lee JJ, He G, Chow C-W, Fujimoto J, Kalhor N, et al. Tissue Platinum Concentration and Tumor Response in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(27):3345-52.
- Lee Y-Y, Choi CH, Do I-G, Song SY, Lee W, Park HS, et al. Prognostic value of the copper transporters, CTR1 and CTR2, in patients with ovarian carcinoma receiving platinum-based chemotherapy. *Gynecologic Oncology* 2011;122(2):361-5.
- Sugeno H, Takebayashi Y, Higashimoto M, Ogura Y, Shibukawa G, Kanzaki A, et al. Expression of copper-transporting P-type adenosine triphosphatase (ATP7B) in human hepatocellular carcinoma. *Anticancer Research* 2004;24(2c):1045-8.
- Katagiri H, Nakayama K, Rahman MT, Rahman M, Katagiri A, Ishibashi T, et al. Is ATP7B a predictive marker in patients with ovarian carcinoma treated with platinum-taxane combination chemotherapy? *International Journal of Gynecological Cancer : Official Journal of The International Gynecological Cancer Society* 2013;23(1):60-4.
- Miyashita H, Nitta Y, Mori S, Kanzaki A, Nakayama K, Terada K, et al. Expression of copper-transporting P-type adenosine triphosphatase (ATP7B) as a chemoresistance marker in human oral squamous cell carcinoma treated with cisplatin. *Oral Oncology* 2003;39(2):157-62.
- Chen HHW, Yan J-J, Chen W-C, Kuo MT, Lai Y-H, Lai W-W, et al. Predictive and prognostic value of human copper transporter I (hCtr1) in patients with stage III non-small-cell lung cancer receiving first-line platinum-based doublet chemotherapy. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2012;75(2):228-34.
- Song IS, Savaraj N, Siddik ZH, Liu P, Wei Y, Wu CJ, et al. Role of human copper transporter Ctr1 in the transport of platinum-based antitumor agents in cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant cells. *Molecular Cancer Therapeutics* 2004;3(12):1543-9.

A	
ACHMAD FAUZI KAMAL	IJOC 9 ; 2 ; 89 – 95
ARIO DJATMIKO	IJOC 9 ; 2 ; 59 – 64
B	
BRAHMANA ASKANDAR	IJOC 9 ; 2 ; 65 – 70
	IJOC 9 ; 2 ; 71 – 81
	IJOC 9 ; 2 ; 83 – 88
BUDIONO	IJOC 9 ; 2 ; 71 – 81
D	
DYAH FAUZIAH	IJOC 9 ; 2 ; 83 – 88
E	
EMA NILLAFITA PUTRI KUSUMA	IJOC 9 ; 2 ; 49 – 58
ERI PERDANA USHAN	IJOC 9 ; 2 ; 71 – 81
EVELINA KODRAT	IJOC 9 ; 2 ; 89 – 95
I	
INDRA YULIATI	IJOC 9 ; 2 ; 83 – 88
J	
JACOBUS OCTOVIANUS	IJOC 9 ; 2 ; 59 – 64
JULIATI HOOD	IJOC 9 ; 2 ; 65 – 70
P	
PUTU AGUS SUARTA	IJOC 9 ; 2 ; 65 – 70
R	
RETNOSARI ANDRAJATI	IJOC 9 ; 2 ; 49 – 58
RIZKA ANDALUSIA	IJOC 9 ; 2 ; 49 – 58
S	
SAVITRI KUNTARI	IJOC 9 ; 2 ; 59 – 64
T	
THARIQAH SALAMAH	IJOC 9 ; 2 ; 89 – 95
Y	
YOSHI PRATAMA DJAJA	IJOC 9 ; 2 ; 89 – 95

Ucapan Terimakasih Mitra Bestari

Redaksi Indonesian Journal of Cancer menyampaikan ucapan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada para Mitra Bestari atas Kontribusinya pada penerbitan Indonesian Journal of Cancer Volume 9, edisi no. 2 tahun 2015.

Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, SpFKD
Departemen Farmakologi FKUI/RSUPN
Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

Prof. dr. Errol Untung Hutagalung, SpB, SpO
Departemen Orthopedi dan Traumatologi FKUI-RSUPN
Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

Prof. Dr. dr. Andrijono, SpOG (K)
Departemen Obstetri & Ginekologi, Divisi Ginekologi-Onkologi FKUI-RSUPN
Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

Dr. dr. Dimiyati Achmad, SpB Onk (K)
Departemen Bedah Divisi Bedah Onkologi FK-UNPAD/
RS. Dr. Hasan Sadikin Bandung