

**DISERTASI**

***VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR-C (VEGF-C),  
HEPARANASE DAN HYPOXIA INDUCIBLE FACTORS -1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )  
SEBAGAI PREDIKTOR RESPON KEMOTERAPI  
PADA PASIEN KANKER SERVIKS UTERI***

Disusun untuk memenuhi Persyaratan Mencapai Gelar Doktor

Program Studi Sains Kedokteran

Minat Utama : Biomolekuler



**Heru Priyanto**

NIM : T501108005

**PROGRAM STUDI SAINS KEDOKTERAN (S-3)  
PASCASARJANA UNIVERSITAS SEBELAS MARET  
SURAKARTA**

**2018**

**PENGESAHAN  
UJIAN TERBUKA DISERTASI**

Dengan ini saya

Nama : Heru Priyanto

NIM : T501108005

Program Studi : Kedokteran

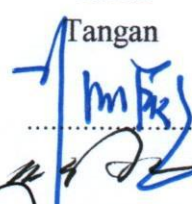
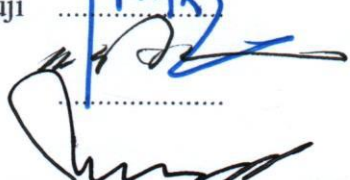
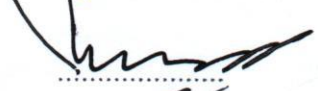

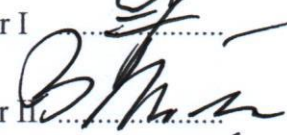


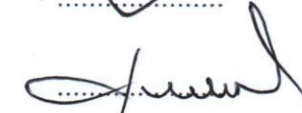

Judul Disertasi : *Vascular Endothelial Growth Factor-C (VEGF-C), Heparanase Dan Hypoxia Inducible Factors -1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) Sebagai Prediktor Respons Kemoterapi Pada Pasien Kanker Serviks Uteri*

telah menempuh ujian **TERBUKA** pada Kamis, 28 Juni 2018 dengan hasil .....  
Disertasi tersebut telah direvisi sesuai dengan saran dari Tim Penguji.

Surakarta, 28 Juni 2018  
Tertanda

Heru Priyanto

Hasil revisi telah disetujui oleh tim penguji:

No.	Nama	Jabatan dalam tim	Tanda Tangan
1.	Prof. Drs. Sutarno, M.Sc., Ph.D NIP 196008091986121001	Ketua Penguji	
2.	Prof. Dr. Mohammad Furqon Hidayatullah, M.Pd. NIP 196007271987021001	Sekretaris	
3.	Prof. Dr. Ambar Mudigdo, dr., Sp.PA (K) NIP. 194903171976091001	Promotor	
4.	Prof. Dr. Andrijono, dr., Sp.OG (K) NIP 195308071978041001	Ko-Promotor I	
5.	Prof. Bhisma Murti, dr., MPH, MSc, Ph.D NIP 195510211994121001	Ko-Promotor II	
6.	Prof. Dr. Hartono, dr., M.Si. NIP 196507271997021001	Penguji	
7.	Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr., SpPD (K) KGH, FINASIM NIP 194807191976091001	Penguji	
8.	Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp. OG (K) NIP 196211161989031003	Penguji	
9.	Dr. Sri Sulistyowati, dr., Sp. OG(K) NIP 196208221989122001	Penguji	

Mengetahui,  
Rektor Universitas Sebelas Maret,

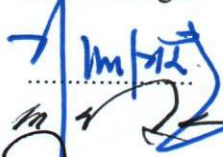
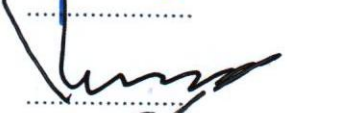



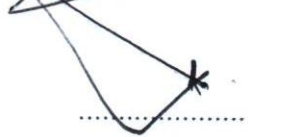



Prof. Dr. Ravik Karsidi, M.S.  
NIP 195707071981031006

**VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR-C (VEGF-C),  
HEPARANASE DAN HYPOXIA INDUCIBLE FACTORS -1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )  
SEBAGAI PREDIKTOR RESPON KEMOTERAPI  
PADA PASIEN KANKER SERVIKS UTERI**

**DISERTASI**

**Oleh  
HERU PRIYANTO  
NIM T501108005**

**TIM PENGUJI**

Nama Terang	Jabatan	Tanda Tangan
Prof. Drs. Sutarno, M.Sc., Ph.D NIP 196008091986121001	Ketua Penguji	
Prof. Dr. Mohammad Furqon Hidayatullah, M.Pd. NIP 196007271987021001	Sekretaris	
Prof. Dr. Ambar Mudigdo, dr., Sp.PA (K) NIP. 194903171976091001	Promotor	
Prof. Dr. Andrijono, dr., Sp.OG (K) NIP 195308071978041001	Ko-Promotor I	
Prof. Bhisma Murti, dr., MPH, MSc, Ph.D NIP 195510211994121001	Ko-Promotor II	
Prof. Dr. Hartono, dr., M.Si. NIP 196507271997021001	Penguji	
Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr., SpPD (K) KGH, FINASIM NIP 194807191976091001	Penguji	
Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp. OG (K) NIP 196211161989031003	Penguji	
Dr. Sri Sulistyowati, dr., Sp.OG(K) NIP 196208221989122001	Penguji	

Telah dipertahankan di hadapan penguji  
Pada Ujian Terbuka Promosi Doktor Universitas Sebelas Maret dan dinyatakan  
telah memenuhi syarat pada tanggal 26 Juni 2018

Mengetahui,  
Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta

Prof. Dr. Ravik Karsidi, M.S.  
NIP. 19570707 1981031006





**HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE**  
**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN**

Dr. Moewardi General Hospital  
RSUD Dr. Moewardi

School of Medicine SebelasMaret University  
Fakultas Kedokteran Universitas sebelas Maret



**ETHICAL CLEARANCE**  
**KELAIKAN ETIK**

Nomor : 450 / V / HREC /2016

The Health Research Ethics Committee Dr. Moewardi General Hospital / School of Medicine Sebelas

Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi / Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

Maret University Of Surakarta, after reviewing the proposal design, herewith to certify  
Surakarta, setelah menilai rancangan penelitian yang diusulkan, dengan ini menyatakan

That the research proposal with topic :  
Bahwa usulan penelitian dengan judul

VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR-C (VEGF-C) ,HEPARANASE DAN HIF-1 $\alpha$   
SEBAGAI PREDIKTOR RESPON KEMOTERAPI PADA PASIEN KANKER SERVIKS UTERI

Principal investigator  
Peneliti Utama

: dr. Heru Priyanto, SpOG-K  
T501108005

Location Of Research  
Lokasi Tempat Penelitian

: RSUD Dr. MOEWARDI

**Is ethically approved**  
**Dinyatakan laik etik**

Issued on : 23 Mei 2016

Chairman  
Ketua



Dr. Hari Wujoso, dr., Sp.F.MM  
NIP.19621022 199503 1 001

## PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PUBLIKASI ISI DISERTASI

Saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa :

Disertasi saya yang berjudul : **“VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR-C (VEGF-C), HEPARANASE DAN HIF-1 $\alpha$  SEBAGAI PREDIKTOR RESPON KEMOTERAPI PADA PASIEN KANKER SERVIKS UTERI”** ini adalah karya penelitian saya sendiri dan bebas plagiat, serta tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali secara tertulis digunakan sebagai acuan dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber acuan serta daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti terdapat plagiat dalam karya ilmiah ini, saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan perundang undangan (Permendiknas Nomer 17 tahun 2010)

Publikasi sebagian atau keseluruhan isi Disertasi pada jurnal atau forum ilmiah harus menyertakan tim promotor sebagai *author* dan Program Studi Sains Kedokteran Pascasarjana Universitas Sebelas Maret sebagai institusinya. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, 22 Juni 2018

Mahasiswa

**Heru Priyanto**  
**NIM : T501108005**

*Dengan menyebut Asma ALLAH Yang Maha Pengasih dan Penyayang*

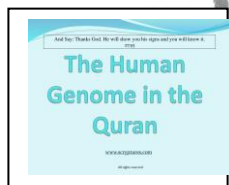
*Kupersembahkan kepada :*

*Almamater*

*Orang tua, istri dan anak-anakku tercinta serta segenap murid muridku  
yang selama ini telah memberikan dukungan, doa,  
dan semangat untuk senantiasa belajar dan meraih ilmu*

*“Tidaklah Aku berikan ilmu kepada kalian, kecuali hanya sedikit sekali “.*

*(QS. Al Israa 85)*



*The human genome in the Quran. The encrypted genetic code  
in the Quran*

*<https://www.slideshare.net/MahmoudKabbani2/the-human-genome-in-the-quran>*

*“Barang siapa menginginkan soal soal yang berhubungan dengan dunia,  
wajiblah ia memiliki ilmunya;  
dan barang siapa yang ingin (selamat dan berbahagia) di akhirat,  
wajiblah ia mengetahui ilmunya pula;  
dan barang siapa menginginkan kedua-duanya,  
wajiblah ia memiliki ilmu kedua-duanya pula”.*

*(HR. Bukhari dan Muslim)*

*“Acquire knowledge, and learn tranquility and dignity “.*

*“Raihlah ilmu, dan pelajirlah ketenangan dan kehormatan”.*

*(Umar bin Kattab)*

## PRAKATA

Puji syukur Alhamdulillah rabbil'alamin penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala limpahan kasih sayang, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penyusunan disertasi yang berjudul “ *Vascular Endothelial Growth Factor-C* (VEGF-C), *Heparanase* dan *Hypoxia Inducible FactorS -1 $\alpha$*  (HIF-1 $\alpha$ ) Sebagai Prediktor Respon Kemoterapi Pada Pasien Kanker Serviks Uteri “ ini dapat penulis selesaikan. Penelitian ini untuk memenuhi sebagian persyaratan dalam menyelesaikan Program Doktor Sains Kedokteran di Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus dan penghargaan yang setinggi tingginya kepada :

1. Prof. Dr. Ravik Karsidi, M.S., selaku Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan pendidikan Program Doktor Sains Kedokteran di Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta
2. Prof. Dr. M. Furqon Hidayatullah, M.Pd, sebagai Direktur Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta beserta staf atas kebijakannya yang telah mendukung dalam penulisan disertasi ini
3. Prof. Dr. dr. Hartono, M.Si selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, yang telah memberikan kemudahan dan dukungan kepada penulis selama menjalani Program Doktor Sains Kedokteran di Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.

4. Dr. dr. Suharto Wijanarko, Sp. U sebagai direktur RSUD Dr. Moewardi beserta seluruh jajaran staf direksi yang telah mendukung dan memberikan support kepada kami selama pendidikan ini
5. Prof. Dr. dr. HM. Bambang Purwanto, SpPD-KGH, FINASIM selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan bimbingan, semangat dan pengarahan dalam penyusunan disertasi ini.
6. Prof. Dr. Ambar Mudigdo, dr., Sp.PA (K) selaku promotor yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan disertasi ini.
7. Prof. Dr. Andrijono, dr., Sp. OG (K) selaku promotor I yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan disertasi ini.
8. Prof. Bhisma Murti, dr., MPH, MSc, Ph.D selaku promotor II yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan disertasi ini.
9. Prof. Dr. Agr.Sc. Ir. Vita Ratri Cahyani, MP sebagai penguji disertasi yang telah memberikan saran dan masukannya untuk penyusunan disertasi ini
10. Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp. OG (K) sebagai penguji dari luar yang telah memberikan saran dan masukannya untuk penyusunan disertasi ini
11. Dr. dr. Sri Sulistyowati, Sp. OG (K) sebagai penguji disertasi yang telah memberikan saran dan masukannya untuk penyusunan disertasi ini
12. Dr. dr. Supriyadi Hari R, Sp. OG (K) sebagai Kepala Bagian Obsgyn RSUD Dr Moewardi Surakarta yang telah memberikan ijin, dorongan semangat, dan bantuan selama melaksanakan pendidikan Pascasarjana Program Doktor Ilmu Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta



13. Seluruh Staf Pengajar Obsgyn FK UNS/ RSUD Dr Moewardi Surakarta. Prof. Dr. dr. KRMT. Tedjo Danudjo O, Sp. OG (K), Dr. dr. Hj. Sri Sulistyowati, Sp. OG (K), Prof. Dr. dr. H. Soetrisno, Sp. OG (K), Dr. dr. Abkar Raden, Sp. OG (K), dr. H. Rustam Sunaryo, Sp. OG (K), dr. Glondong Suprpto, Sp. OG (K), dr. Wuryanto, Sp. OG (K), dr. Hermawan Udiyanto, Sp. OG (K), dr. Teguh Prakosa, Sp. OG (K), dr. Eriana Melinawati, Sp. OG (K), Dr. dr. Abdurahman Laqif, Sp. OG (K), Dr. dr. Uki Retno B, Sp. OG (K), dr. Darto, Sp. OG (K), dr. Wisnu Prabowo, Sp. OG (K), dr. Affi Angelia R, Sp. OG (K) M.Kes, dr. Muh. Adrianes Bachnas, Sp. OG (K), dr. Eric Edwin Y, Sp. OG (K), dr. Asih Anggraeni, Sp. OG, dr. Nutria Widya Purna A, Sp. OG, M.Kes, dr. Yudhistya Ngudi Insan K, Sp. OG, dr. Hafi Nurina Sari, Sp. OG, M.Kes, yang telah memberi dorongan, bimbingan dan bantuan dalam segala bentuk sehingga penulis bisa menyelesaikan penulisan disertasi
14. Prof. Dr. dr. Zainal Arifin Adnan, Sp.PD-KR, Prof. Dr. dr. Suradi, Sp.P (K) MARS, dr. Brian Wasita, P.hD., Sp.PA yang telah memberikan arahan, bimbingan serta bantuan dalam pendidikan dan penelitian program doktoral Universitas Sebelas Maret Surakarta
15. Segenap dosen Program Doktoral Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah membekali ilmu pengetahuan yang sangat berarti bagi peneliti
16. Orang tua (Alm. Samadi, Almh. Soepiyati), mertua (H. Djamaluddin, Hj. Djumayah) dan seluruh saudara yang telah memberikan dorongan baik moril maupun materiil selama menjalani pendidikan Pascasarjana Program Doktoral Universitas Sebelas Maret Surakarta

17. dr. Desi Mayasari, MMR istri tercinta yang telah dengan sabar memberikan dukungannya sehingga bisa menyelesaikan pendidikan Doktoral ini
18. Anak – anaku tercinta Helmy Nauval Samadi, Razan Surya Samadi, atas kesabaran dan doanya dalam mendukung pendidikan doktoral ini
19. Seluruh teman sejawat seperjuangan peserta didik program Pendidikan pascasarjana program doctoral yang telah memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis selama menjalani Pendidikan ini.
20. Sri Enny Nabrietty, S.H., M.H, Nanda Ningsih, A.Md, Asih Sundari, A.Md telah memberikan bantuan dan perhatian selama proses pendidikan dan penelitian
21. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu, yang telah membantu penulis baik dalam menjalani pendidikan maupun dalam menjalani Pendidikan maupun dalam persiapan penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan disertasi ini masih terdapat banyak kekurangan, untuk itu penyusun mohon maaf dan sangat mengharapkan saran serta kritik dalam rangka perbaikan penulisan disertasi ini.

Surakarta, 22 Juni 2018

Penulis

RINGKASAN  
**VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR-C (VEGF-C),  
HEPARANASE DAN HYPOXIA INDUCIBLE FACTORS -1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )  
SEBAGAI PREDIKTOR RESPON KEMOTERAPI  
PADA PASIEN KANKER SERVIKS UTERI**

Heru Priyanto

Kanker serviks uteri adalah penyakit keganasan primer pada serviks uterus dan merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas yang tinggi pada wanita. Secara global menduduki urutan ketujuh (4,7%), di Asia Tenggara menempati urutan kelima (7,5%), sedangkan di Indonesia merupakan keganasan nomor satu (17,8%) pada wanita. Kanker merupakan salah satu masalah kesehatan utama dan angka kejadiananya dilaporkan akan meningkat sebesar 300 % pada tahun 2030.

Tatalaksana kanker serviks sampai saat ini masih berkembang, diantaranya adalah pemberian kemoterapi neoadjuvan. Kemoterapi neoadjuvan diberikan pada kanker serviks stadium awal sebelum dilakukan operasi histerektomi radikal, khususnya pada pasien dengan lesi lebih dari 4 cm atau disebut *bulky lesion*. Hal krusial pada tatalaksana ini adalah penilaian respon pemberian kemoterapi neoadjuvan, karena akan menentukan rencana tindakan atau pengobatan selanjutnya. Penilaian respon kemoterapi selama ini dilakukan dengan melihat penyusutan besar lesi serviks.

Perkembangan kanker serviks, sangat tergantung pada kemampuan sel kanker untuk membentuk pembuluh kapiler maupun pembuluh limfatik baru. VEGF-C adalah sinyal kunci dalam proses angiogenesis dan limfangiogenesis. HIF-1 $\alpha$  adalah faktor transkripsi yang memberikan respon terhadap hipoksia jaringan pada tahapan karsinogenesis dan memacu proliferasi sel kanker. Heparanase merupakan enzim protease yang berkaitan dengan degradasi matriks ekstraseluler dan metastasis serta meningkatkan angiogenesis.

Pemeriksaan petanda biomolukuler diharapkan mampu digunakan sebagai prediktor dalam mengevaluasi respon kemoterapi dibandingkan dengan penilaian respon berdasar penyusutan besar lesi dengan metode *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST). Penilaian respon kemoterapi berdasar penyusutan lesi kanker serviks mempunyai keterbatasan, misalnya pada kanker stadium lanjut yang sudah ada invasi parametrium dan sudah metastasis, atau pada kanker lain yang bukan tumor padat (non solid tumor).

Penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan peran VEGF-C, Heparanase dan HIF-1 $\alpha$  sebagai biomarker baru untuk prediktor respon kemoterapi pada pasien kanker serviks yang diberikan kemoterapi neoadjuvan. Subyek penelitian adalah pasien kanker serviks stadium IB2 dan IIA2, yang diberikan perlakuan kemoterapi neoadjuvan 3 kali. Metode penelitian adalah *Quasi Experimental Non Randomized Before & After with no control design*. Penelitian dilakukan di Departemen Obstetri dan Ginekologi dan Bagian Patologi Anatomi RS Dr Moewardi – Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Sebanyak 30 serum darah dan biopsi jaringan pasien kanker serviks stadium IB2 dan IIA2 sebelum dan setelah kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin dikumpulkan secara konsekutif kemudian dilakukan penilaian kadar VEGF-C serum, pemeriksaan immunohistokimia VEGF-C, HIF-1 $\alpha$ , dan heparanase serta penilaian perubahan besar lesi serviks menggunakan ultrasonografi.

Didapatkan perbedaan bermakna antara kadar VEGF-C serum, ekspresi VEGF-C, HIF-1 $\alpha$ , dan Heparanase sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan dengan masing-masing nilai  $p = 0.006$ ,  $0.000$ ,  $0.001$ , dan  $0.027$ . Sedangkan korelasi antara penurunan kadar VEGF-C serum, ekspresi VEGF-C, HIF-1 $\alpha$ , dan heparanase dengan penurunan besar lesi serviks, nilai masing-masing  $p$  dan  $r$  adalah  $0.824$  dan  $-0.042$ ;  $0.065$  dan  $-0.341$ ;  $0.758$  dan  $-0.059$ ;  $0.722$  dan  $0.068$ . Kadar VEGF-C serum, ekspresi VEGF-C, HIF-1  $\alpha$  dan Heparanase menurun secara signifikan pada pasien kanker serviks uteri yang diberikan kemoterapi neoadjuvan. Penurunan kadar VEGF-C serum, ekspresi VEGF-C, HIF-1  $\alpha$  dan Heparanase jaringan tidak berkorelasi bermakna dengan penurunan besar lesi serviks.

Dengan menurunnya secara signifikan kadar VEGF-C serum, Ekspresi VEGF-C, Heparanase dan HIF-1 $\alpha$  di jaringan pada pasien kanker serviks pasca pemberian kemoterapi disimpulkan bahwa biomarker tersebut terlibat dalam pertumbuhan maupun regresi dari sel kanker serviks uteri. Perubahan ke empat biomarker tersebut pada pengukuran / penilaian yang dilakukan secara bersamaan tidak berkorelasi secara bermakna dengan perubahan besar lesi, merupakan pemahaman baru bahwa untuk menilai respon kemoterapi tidak cukup hanya dengan penilaian perubahan besar lesi secara makroskopis. Penurunan besar / volume lesi kanker serviks pasca kemoterapi memerlukan proses/ tahapan waktu yang lebih lama dan metode RECIST tidak bisa digunakan untuk menilai respon kemoterapi pada tingkat sel dan molekuler.

Keempat biomarker tersebut bekerja pada sel kanker pada tahapan yang lebih hulu di tingkat molekuler, yaitu pada karakteristik proliferasi, angiogenesis, limfangiogenesis, migrasi dan survival sel kanker. Penyusutan besar lesi merupakan manifestasi dari perubahan marker-marker tersebut, walaupun masih ada mekanisme biomolekuler lain yang terlibat. Sehingga kadar VEGF-C serum, Ekspresi VEGF-C, Heparanase dan HIF-1 $\alpha$  dapat digunakan sebagai prediktor yang lebih hulu dibandingkan dengan penyusutan besar lesi dan dapat digunakan untuk merancang tatalaksana pengobatan yang lebih cepat tanpa menunggu penyusutan lesi kanker, tetapi dapat didahului penilaian pada level sel dan molekuler. Biomarker baru ini dapat digunakan secara bersamaan dengan evaluasi respon kemoterapi berdasar RECIST.

Diperlukan penelitian lanjutan dengan pemberian kemoterapi 1 seri (6 kali), serta pada stadium yang berbeda untuk mendapatkan hasil penelitian klinis yang komprehensif serta dapat digunakan sebagai dasar penyusunan panduan penilaian respon kemoterapi serta untuk merancang tatalakasna terapi kanker serviks yang lebih baik.



## SUMMARY

### **VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR-C (VEGF-C), HEPARANASE AND HYPOXIA INDUCIBLE FACTORS -1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ ) AS PREDICTOR OF CHEMOTHERAPY RESPONSE IN CERVICAL CANCER PATIENTS**

Heru Priyanto

Cervical cancer is a primary malignant disease of the uterine cervix and is a cause of high morbidity and mortality. Globally it ranked seventh (4.7%), in Southeast Asia ranked fifth (7.5%), while in Indonesia is the number one malignancy (17.8%) in women. Cancer is one of the major health problems and the incidence rate is reported to increase by 300% by 2030.

Management of cervical cancer is still challenging, including the provision of neoadjuvant chemotherapy. Neoadjuvant chemotherapy is given for early-stage cervical cancer before radical hysterectomy is performed, especially in patients with lesions greater than 4 cm or called as bulky lesions. The crucial point in this treatment is the assessment of neoadjuvant chemotherapy response, as it will determine the next course of treatment. Recently, assessment of the chemotherapy response by looking/assessment at the shrinkage of cervical lesions.

The development of cervical cancer, depends on the ability of cancer cells to form new capillaries and lymphatic vessels. VEGF-C is a key signal in the process of angiogenesis and lymphangiogenesis. HIF-1 $\alpha$  is a transcription factor that responds to tissue hypoxia in the stages of carcinogenesis and promotes the proliferation of cancer cells. Heparanase is a protease enzyme associated with the degradation of extracellular matrix and metastases, also enhances angiogenesis.

Examination of biomolecular markers is expected to be used as a predictor in evaluating the chemotherapy response compared with the assessment of the response based on the depreciation/ shrinkage of the lesion by the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) method. Assessment of chemotherapy response based on the shrinkage of cervical cancer lesions has limitations, for example in advanced stage cancer that already involves the parametrium, metastatic case, or on other cancers that are not solid tumors.

This study aims to explain the role of VEGF-C, Heparanase and HIF-1 $\alpha$  as new biomarkers for predictors of chemotherapy response in cervical cancer patients which given neoadjuvant chemotherapy. The subjects of the study were cervical cancer patients of stage IB2 and IIA2, who were given neoadjuvant chemotherapy treatment 3 times. The research method is Quasi Experimental Non Randomized Before & After with no control design. The study was conducted in the Department of Obstetrics and Gynecology and Pathology Anatomy Department of Dr. Moewardi Hospital - Faculty of Medicine, Sebelas Maret University, Surakarta.

A total of 30 blood serums and tissue biopsies of IB2 and IIA2 cervical cancer patients before and after Paclitaxel-Carboplatin chemotherapy were

collected consecutively. Then assessed for serum VEGF-C levels, VEGF-C, HIF-1 $\alpha$  and Heparanase immunohistochemical expression and assessment the shrinkage of cervical lesion using ultrasound (USG).

There were significant differences between serum VEGF-C levels, VEGF-C, HIF-1 $\alpha$ , and Heparanase expression before and after neoadjuvant chemotherapy with  $p = 0.006, 0.000, 0.001,$  and  $0.027$  respectively. While the correlation between decreased of serum VEGF-C levels, VEGF-C, HIF-1 $\alpha$ , and Heparanase expression with the shrinkage of cervical lesion, the values of each  $p$  and  $r$  were  $0.824$  and  $-0.042$ ;  $0.065$  and  $-0.341$ ;  $0.758$  and  $-0.059$ ;  $0.722$  and  $0.068$ . Serum VEGF-C levels, VEGF-C expression, HIF-1  $\alpha$  and Heparanase decreased significantly in cervical cancer patients which given neoadjuvant chemotherapy. Decreased of serum VEGF-C levels, VEGF-C expression, HIF-1  $\alpha$  and tissue Heparanase were not significantly correlated with the shrinkage of cervical lesions.

A significant decrease in serum VEGF-C levels, VEGF-C, Heparanase and HIF-1 $\alpha$  expression in tissue in patients which given chemotherapy concluded that the biomarker is involved in growth and regression of cervical cancer cells. The change to these four biomarkers that not significantly correlate with the shrinkage of cervical lesions is a new understanding that chemotherapy response assesment is not enough only by evaluation of the macroscopic changes in cervical lesions. The shrinkage of cervical cancer lesions requires a longer process and RECIST method can not be used as equipment tool for chemotherapy response evaluation at the cell and molecular levels.

The four biomarkers work on cancer cells at a more upstream level, at the molecular level, ie on the characteristics of proliferation, angiogenesis, lymphangiogenesis, migration and cancer cell survival. The shrinkage of the lesions is a manifestation of the change in the markers, although there are other biomolecular mechanisms involved. Thus, serum VEGF-C levels, VEGF-C, Heparanase and HIF-1 $\alpha$  expression can be used as a more upstream predictor compared with the shrinkage of cervical lesion and may be used to design plan of treatment without waiting for shrinkage cancer lesions to be preceded, but by evaluation at cell and molecular levels. This new biomarker can be used in conjunction with evaluation of chemotherapy response based on RECIST.

Further research is needed with 1 series of chemotherapy (6 times), as well as at different stages to obtain comprehensive clinical research results. A comprehensive clinical research results can be used as a data for chemotherapy response assessment guidelines as well as to design better treatment of cervical cancer therapies.

## ABSTRAK

### ***VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR-C (VEGF-C), HEPARANASE DAN HYPOXIA INDUCIBLE FACTORS -1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ ) SEBAGAI PREDIKTOR RESPON KEMOTERAPI PADA PASIEN KANKER SERVIKS UTERI***

Heru Priyanto

#### **Latar Belakang :**

Kanker serviks uteri adalah kanker ginekologi terbanyak pada wanita di seluruh dunia. Saat ini, salah satu pilihan tatalaksana pada kanker serviks stadium awal, adalah pemberian kemoterapi neoadjuvan. Penilaian respon kemoterapi dilakukan berdasar penyusutan besar lesi dengan metode RECIST VEGF-C adalah sinyal kunci dalam proses angiogenesis dan limfangiogenesis. HIF-1 $\alpha$  adalah faktor transkripsi yang memberikan respon terhadap hipoksia jaringan pada tahapan karsinogenesis. Heparanase merupakan enzim protease yang berkaitan dengan degradasi matriks ekstraseluler dan metastasis serta meningkatkan angiogenesis. Pemeriksaan petanda biomolekuler tersebut diharapkan mampu digunakan sebagai prediktor dalam mengevaluasi respon kemoterapi dibandingkan dengan metode RECIST

#### **Tujuan:**

Menjelaskan peran VEGF-C, Heparanase dan HIF-1 $\alpha$  sebagai biomarker baru untuk prediktor respon kemoterapi pada pasien kanker serviks.

#### **Metode:**

Penelitian *Quasi Experimental Non Randomized Before & After with no control design*, dilakukan di Departemen Obstetri dan Ginekologi dan Bagian Patologi Anatomi RS Dr Moewardi – Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Sebanyak 30 serum darah dan biopsi jaringan pasien kanker serviks stadium IB2 dan IIA2 sebelum dan setelah kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin dikumpulkan secara konsekutif kemudian dilakukan penilaian kadar VEGF-C serum, pemeriksaan immunohistokimia VEGF-C, HIF-1 $\alpha$ , dan heparanase serta penilaian perubahan besar lesi serviks.

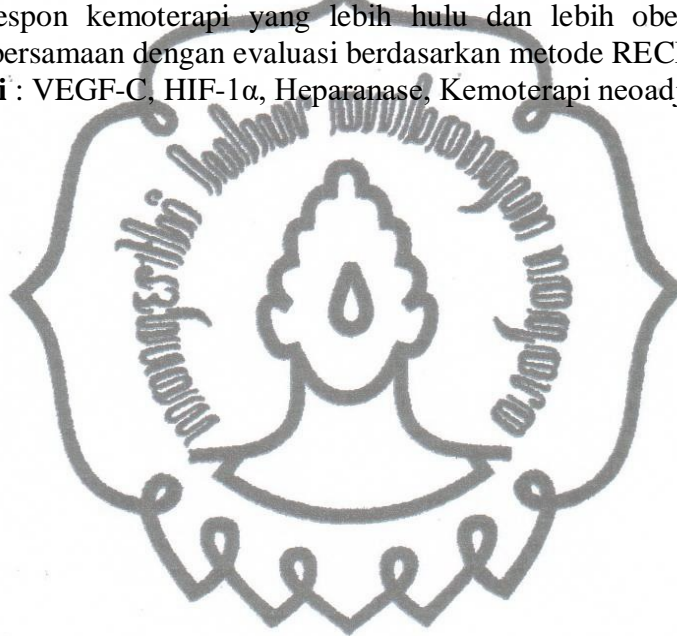
#### **Hasil :**

Didapatkan perbedaan bermakna antara kadar VEGF-C serum, ekspresi VEGF-C, HIF-1 $\alpha$ , dan Heparanase sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan dengan masing-masing nilai  $p= 0.006, 0.000, 0.001, \text{ dan } 0.027$ . Sedangkan korelasi antara penurunan kadar VEGF-C serum, ekspresi VEGF-C, HIF-1 $\alpha$ , dan heparanase dengan penurunan besar lesi servik, nilai masing-masing  $p$  dan  $r$  adalah  $0.824 \text{ dan } -0.042; 0.065 \text{ dan } -0.341; 0.758 \text{ dan } -0.059; 0.722 \text{ dan } 0.068$ .

**Kesimpulan:**

Kadar VEGF-C serum, ekspresi VEGF-C, HIF-1  $\alpha$  dan Heparanase menurun secara signifikan pada pasien kanker serviks uteri yang diberikan kemoterapi neoadjuvan. Penurunan kadar VEGF-C serum, ekspresi VEGF-C, HIF-1  $\alpha$  dan Heparanase jaringan tidak berkorelasi dengan penurunan besar lesi serviks. Hal ini merupakan pemahaman baru bahwa untuk menilai respon kemoterapi tidak cukup hanya dengan penilaian penyusutan besar lesi secara makroskopis. Penyusutan besar lesi kanker serviks pasca kemoterapi memerlukan proses/tahapan waktu yang lebih lama. Biomarker baru dapat digunakan sebagai prediktor respon kemoterapi yang lebih hulu dan lebih obyektif dan dapat digunakan bersamaan dengan evaluasi berdasarkan metode RECIST.

**Kata Kunci:** VEGF-C, HIF-1 $\alpha$ , Heparanase, Kemoterapi neoadjuvan, kanker serviks





## ABSTRACT

### VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR-C (VEGF-C), HEPARANASE AND HYPOXIA INDUCIBLE FACTORS -1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ ) AS PREDICTOR OF CHEMOTHERAPY RESPONSE IN CERVICAL CANCER PATIENTS

Heru Priyanto

#### Background :

Cervical cancer is the most common gynecological cancer worldwide. Currently, neoadjuvant chemotherapy has been widely used as one of choices management in early-stage cervical cancer. Examination of biomolecular markers is expected to be used as a predictor for evaluating chemotherapy response compared with shrinkage of lesion with RECIST method. VEGF-C plays as key role in angiogenesis and lymphangiogenesis. HIF-1 $\alpha$  is a transcription factor that response to hypoxia in the stages of carcinogenesis. Heparanase is a protease enzyme associated with the degradation of extracellular matrix and metastases and enhances angiogenesis.

#### Objective :

To describes the role of VEGF-C, Heparanase and HIF-1 $\alpha$  as new biomarkers of predictors of chemotherapy response in cervical cancer patients.

#### Methods :

Quasi Experimental Non-Randomized Before & After with no control design study, conducted at Obstetrics & Gynecology and Pathology Anatomy Department Dr. Moewardi Hospital – Faculty of Medicine, Sebelas Maret University, Surakarta. Total of 30 blood serums and tissue biopsies of patients with cervical cancer stage IB2 and IIA2 before and after chemotherapy with Paclitaxel-Carboplatin were collected consecutively and then assessed by serum VEGF-C levels; VEGF-C, HIF-1 $\alpha$ , and heparanase immunohistochemical examinations, and measure of cervical lesions.

#### Result :

There were significant differences between a decrease serum VEGF-C levels, VEGF-C, HIF-1 $\alpha$ , and heparanase expression before and after neoadjuvant chemotherapy with  $p = 0.006, 0.000, 0.001, \text{ and } 0.027$  respectively. While the correlation between decreased serum VEGF-C levels, VEGF-C, HIF-1 $\alpha$ , and heparanase expression with a decrease of cervical lesion, the values of each  $p$  and  $r$  were  $0.824$  and  $-0.042$ ;  $0.065$  and  $-0.341$ ;  $0.758$  and  $-0.059$ ;  $0.722$  and  $0.068$  respectively.

#### Conclusion:

Serum VEGF-C levels, VEGF-C, HIF-1  $\alpha$  and Heparanase expression significantly decrease in cervical cancer patients wick given neoadjuvant chemotherapy. Decrease serum VEGF-C levels, VEGF-C, HIF-1  $\alpha$  and

Heparanase tissue expression were not correlated with a decrease in cervical lesions. This is a new understanding that chemotherapy response assesment is not enough only by evaluation of the macroscopic changes in cervical lesions. The shrinkage of cervical cancer lesions requires a longer process. The new biomarker can be used as a predictor of response to chemotherapy more earlier and objective and can be used simultaneously compared with RECIST-based evaluation.

**Keywords:** VEGF-C, HIF-1 $\alpha$ , Heparanase, neoadjuvan chemotherapy, cervical cancer



## DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan .....	ii
Ethical Clearance .....	iv
Pernyataan Orisinalitas .....	v
Prakata .....	vi
Ringkasan .....	xi
Summary .....	xiii
Abstrak .....	xv
<i>Abstract</i> .....	xvii
Daftar Isi .....	xix
Daftar Tabel .....	xxiv
Daftar Gambar .....	xxvii
Daftar Grafik .....	xxx
Daftar Lampiran.....	xxxix
Daftar Singkatan .....	xxxii

## **BAB 1    PENDAHULUAN**

1.1	Latar Belakang Penelitian .....	1
1.2	Rumusan Masalah.....	6
1.3	Tujuan Penelitian.....	7
1.4	Manfaat Penelitian .....	8

## BAB 2 TINJAUAN KEPUSTAKAAN

2.1	Kanker Serviks Uteri .....	9
2.1.1	Epidemiologi .....	10
2.1.2	Riwayat alamiah kanker serviks uteri .....	11
2.1.3	Patobiologi .....	15
2.1.4	Stadium .....	22
2.1.5	Tatalaksana kanker serviks uteri .....	24
2.1.6	Kemoterapi .....	27
2.1.7	Metastasis dan faktor prognosis kanker serviks uteri .....	35
2.1.7.1	Faktor kliniko-patologik .....	36
2.1.7.2	Petanda biomolekuler .....	38
2.2	Vascular Endothelial Growth Factor ( VEGF ) .....	40
2.2.1	Biologi Vascular Endothelial Growth Factor ( VEGF ) .....	41
2.2.1.1	Sintesis dan Aktifitas Biologis VEGF .....	41
2.2.1.2	Metode pemeriksaan VEGF .....	42
2.2.1.3	Peran VEGF dalam Angiogenesis Patologis .....	51
2.2.2	Vascular Endothelial Growth Factor-C (VEGF-C) .....	61
2.3	Metastasis dan Invasi Limfo-vaskuler .....	63
2.3.1	Peran angiogenesis dan limfangiogenesis pada perkembangan kanker .....	65
2.3.2	Invasi Limfovaskuler .....	67
2.4	Heparanase .....	70
2.5	<i>Hypoxia Inducible Factor -1alpha</i> ( HIF-1 $\alpha$ ) .....	76
2.6	Pencitraan dan penilaian respon terapi .....	84



2.6.1	Pencitraan.....	84
2.6.2	Evaluasi respon terapi.....	91
<b>BAB 3</b>	<b>KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS</b>	
3.1	Kerangka Teori.....	103
3.2	Kerangka Konseptual.....	105
3.3	Hipotesis.....	107
<b>BAB 4</b>	<b>METODOLOGI PENELITIAN</b>	
4.1	Desain penelitian .....	108
4.2	Tempat penelitian .....	108
4.3	Populasi dan sampel penelitian .....	108
4.3.1	Cara pengambilan sampel .....	109
4.3.2	Perkiraan besar sampel .....	109
4.4	Kriteria inklusi dan eksklusi.....	110
4.5	Variabel Penelitian .....	111
4.6	Cara kerja dan Metode Pemeriksaan .....	111
4.7	Batasan Operasional .....	119
4.8.	Alur Penelitian.....	123
<b>BAB 5</b>	<b>HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA .....</b>	<b>125</b>
5.1.	Karakteristik Subyek Penelitian .....	125
5.2.	Kadar VEGF-C serum pada pasien kanker serviks sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan .....	127
5.3.	Ekspresi VEGF-C jaringan pada pasien kanker serviks sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan .....	129

5.4.	Ekspresi HIF 1- $\alpha$ jaringan pada pasien kanker serviks sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan .....	132
5.5.	Ekspresi Heparanase jaringan pada pasien kanker serviks sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan .....	134
5.6.	Besar lesi jaringan pada pasien kanker serviks sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan .....	138
5.7.	Korelasi biomarker dengan ukuran lesi .....	142
<b>BAB 6</b>	<b>PEMBAHASAN</b>	
6.1	Karakteristik Epidimiologi dan Klinikopatologi .....	151
6.2	Pendekatan Prinsip Ontologi – Patobiologi .....	153
6.2.1	Ekspresi VEGF-C Jaringan, kadar VEGF-C Serum, ekspresi HIF 1- $\alpha$ jaringan, dan ekspresi Heparanase jaringan.....	153
6.2.2	VEGF-C Serum. Analisis bentuk aktif, degradasi dan kemudahan pemeriksaan.....	156
6.2.3	Evaluasi respon terapi dengan RECIST dan Sistem TNM .....	159
6.3	Pendekatan Prinsip Epistomologi.....	163
6.3.1	Kadar VEGF-C Serum.....	163
6.3.2	Ekspresi VRGF-C jaringan .....	165
6.3.3	Ekpresi HIF 1- $\alpha$ jaringan .....	165
6.3.4	Ekspresi Heparanase jaringan .....	166
6.4	Pendekatan Prinsip Aksiologi .....	166
6.5	Nilai Kebaruan Penelitian .....	167
6.6	Keterbatasan Penelitian.....	169

**BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN**

7.1	KESIMPULAN .....	170
7.2	SARAN .....	172

<b>DAFTAR PUBLIKASI HASIL PENELITIAN DISERTASI .....</b>	<b>173</b>
--	------------

<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>174</b>
-----------------------------	------------



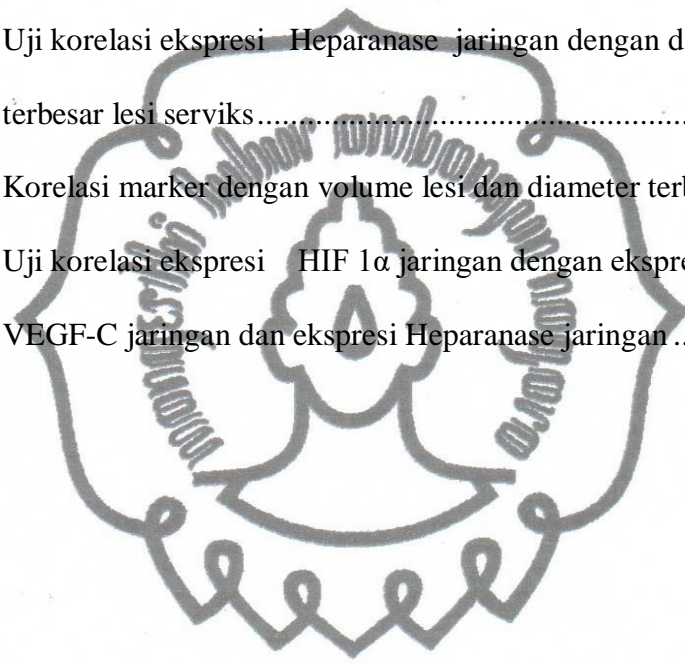
## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Fungsi protein produk gen HPV .....	12
Tabel 2.2. Angka regresi dan progresi dari lesi prakanker .....	14
Tabel 2.3. Pembagian stadium kanker serviks berdasarkan FIGO 2015.....	22
Tabel 2.4. Kaskade Metastasis.....	66
Tabel 2.5. Overall Disease Response Categories (RECIST).....	94
Tabel 4.1. Sistem Skoring <i>Intensity Score</i> dan <i>Proportion Score</i> .....	117
Tabel 4.2. Sistem IRS / <i>Remmele Score</i> .....	118
Tabel 5.1 Karakteristik subyek penelitian berdasarkan usia .....	125
Tabel 5.2 Karakteristik subyek penelitian berdasarkan pendidikan .....	126
Tabel 5.3 Karakteristik subyek penelitian berdasarkan paritas .....	126
Tabel 5.4 Karakteristik subyek penelitian berdasarkan jenis sel (histologi) .....	127
Tabel 5.5. Uji normalitas kadar VEGF-C serum sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan .....	127
Tabel 5.6. Uji beda rerata kadar VEGF-C serum sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan .....	128
Tabel 5.7. Uji normalitas ekspresi VEGF-C jaringan sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan.....	129
Tabel 5.8. Uji beda rerata ekspresi VEGF-C di jaringan sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan.....	130
Tabel 5.9. Uji normalitas ekspresi HIF 1- $\alpha$ jaringan sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan.....	132



Tabel 5.10. Uji beda rerata ekspresi HIF 1- $\alpha$ di jaringan sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan.....	133
Tabel 5.11. Uji normalitas ekspresi Heparanase jaringan sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan.....	135
Tabel 5.12. Uji beda rerata ekspresi Heparanase di jaringan sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan.....	135
Tabel 5.13. Perbandingan signifikansi perbedaan kadar marker sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan.....	137
Tabel 5.14. Uji normalitas volume lesi serviks sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan.....	138
Tabel 5.15. Uji beda volume lesi serviks sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan.....	139
Tabel 5.16. Uji normalitas diameter terbesar lesi serviks sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan.....	139
Tabel 5.17. Uji beda diameter terbesar lesi serviks sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan.....	140
Tabel 5.18. Uji korelasi kadar VEGF-C serum dengan volume lesi serviks .....	142
Tabel 5.19. Pedoman interpretasi terhadap koefisien korelasi.....	142
Tabel 5.20. Uji korelasi kadar VEGF-C serum dengan diameter terbesar lesi serviks .....	142
Tabel 5.21. Uji korelasi ekspresi VEGF-C jaringan dengan volume lesi serviks.....	144
Tabel 5.22. Uji korelasi ekspresi VEGF-C jaringan dengan diameter terbesar lesi serviks.....	144

Tabel 5.23. Uji korelasi ekspresi HIF 1 $\alpha$ jaringan dengan volume lesi serviks .....	145
Tabel 5.24. Uji korelasi ekspresi HIF 1 $\alpha$ jaringan dengan diameter terbesar lesi serviks.....	146
Tabel 5.25. Uji korelasi ekspresi Heparanase jaringan dengan volume lesi serviks .....	147
Tabel 5.26. Uji korelasi ekspresi Heparanase jaringan dengan diameter terbesar lesi serviks.....	148
Tabel 5.27. Korelasi marker dengan volume lesi dan diameter terbesar lesi .....	149
Tabel 5.28. Uji korelasi ekspresi HIF 1 $\alpha$ jaringan dengan ekspresi VEGF-C jaringan dan ekspresi Heparanase jaringan .....	150



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Karsinogenesis oleh HPV pada kanker serviks .....	10
Gambar 2.2. Inaktivasi gen supresor tumor oleh protein E6 dan E7 HPV .....	12
Gambar 2.3. Patologi dari berbagai stadium serta terapi kanker serviks uteri .....	13
Gambar 2.4. Proses Utama pada Karsinogenesis.....	17
Gambar 2.5. Skema Peran Onkogen dalam sel.....	19
Gambar 2.6. Tahapan perkembangan kanker .....	19
Gambar 2.7. Regulasi faktor Transkripsi .....	21
Gambar 2.8. Mekanisma kerja obat sitostatika .....	29
Gambar 2.9. “Lokasi” bekerja obat Sitostatika.....	30
Gambar 2.10. Molekul VEGF.....	45
Gambar 2.11. Reseptor transmembran vascular epithelial growth factor (VEGF) dan <i>ligands</i> meliputi : VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1), VEGFR-3 (Flt-4), neuropilin-1, dan neuropilin-2 .....	48
Gambar 2.12. Sinyal transduksi dari ikatan VEGF pada reseptor VEGFR-2 .....	49
Gambar 2.13. Variasi ikatan VEGF dan reseptornya serta manifestasi klinisnya.....	51
Gambar 2.14. <i>Angiogenic switch</i> keseimbangan antara pro dan antiangiogenesis ...	52
Gambar 2.15. Perbedaan angiogenesis normal dan angiogenesis pada perkembangan tumor.....	57
Gambar 2.16. Proses neovaskularisasi pada sel endotel pada pertumbuhan tumor .....	59
Gambar 2.17. Interaksi sel tumor dan sel endotel.....	62
Gambar 2.18. Interaksi sel tumor dan host dalam transformasi sel dan proses invasi .....	64

Gambar 2.19. Gambaran skematik proses metastase limfogen .....	65
Gambar 2.20. Invasi sel pada matriks ekstraseluler. Invasi sel ganas terdiri dari motilitas sel, adhesi dan proteolisis. ....	67
Gambar 2.21. Invasi Limfo-vaskuler .....	68
Gambar 2.22. Metastase kelenjar getah bening .....	69
Gambar 2.23. Peranan Heparanase dalam perkembangan kanker .....	70
Gambar 2.24. Degradasi basal membran oleh sel kanker .....	71
Gambar 2.25. Biosintesis Heparanase .....	74
Gambar 2.26. Struktur Heparanase .....	75
Gambar 2.27. Sinyal transduksi HIF-1 $\alpha$ dalam perkembangan kanker .....	76
Gambar 2.28. Skema peran kunci HIF-1 pada karsinogenesis .....	77
Gambar 2.29. Overekspresi berlebihan HIF-1 $\alpha$ dan aktivasi jalur HIF pada kanker disebabkan kombinasi perubahan lingkungan mikro .....	80
Gambar 2.30. Skema representasi dari jalur HIF-1 $\alpha$ .....	83
Gambar 2.31. CT Scan pada kanker serviks stadium IB. Batas lesi rata dan intak...	89
Gambar 2.32. Potongan longitudinal Ultrasonografi Transvaginal .....	90
Gambar 2.33. Ultrasonografi transvaginal menunjukkan lesi serviks yang besar/bulky lesion .....	90
Gambar 2.34. Ultrasonografi Transabdominal menunjukkan posisi uterus dalam potongan sagital dan transversal.....	91
Gambar 2.35. Gambaran skematik kanker serviks uteri dengan lesi terbatas pada serviks (A) dan lesi yang telah invasi parametrium (B).....	93
Gambar 2.36. Gambaran CT Scan pada pasien kanker serviks Stadium IB (A) dan Stadium IIB .....	93

Gambar 3.1.	Kerangka Teori .....	103
Gambar 3.2.	Kerangka konseptual .....	105
Gambar 4.1.	Alur Penelitian .....	123
Gambar 5.1.	Gambaran mikrofotografik ekspresi VEGF-C jaringan .....	131
Gambar 5.2.	Gambaran mikrofotografik ekspresi HIF 1- $\alpha$ jaringan.....	134
Gambar 5.3.	Gambaran mikrofotografik ekspresi Heparanase jaringan .....	136
Gambar 5.4.	Ultrasonografi besar lesi serviks .....	141
Gambar 5.5.	Analisis probabilitas “cut-off point sensitifitas dan spesifisitas kadar VEGF-C serum terhadap besar lesi serviks .....	143
Gambar 5.6.	Analisis probabilitas “cut-off point sensitifitas dan spesifisitas ekspresi VEGF-C jaringan terhadap besar lesi serviks .....	145
Gambar 5.7.	Analisis probabilitas “cut-off point sensitifitas dan spesifisitas ekspresi HIF 1 $\alpha$ jaringan terhadap besar lesi serviks .....	146
Gambar 5.8.	Analisis probabilitas “cut-off point sensitifitas dan spesifisitas ekspresi Heparanase jaringan terhadap besar lesi serviks .....	148
Gambar 6.1.	Skema Tingkat Organisasi Kehidupan .....	158



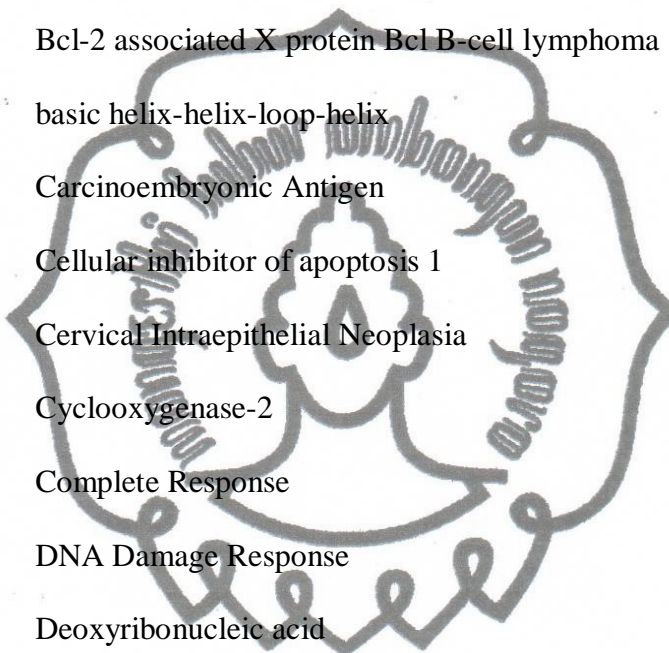
## DAFTAR GRAFIK

Grafik 5.1.	Rerata kadar VEGF-C serum pasien Kanker Serviks Stadium IB2 – IIA2 Sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan .....	128
Grafik 5.2	Rerata ekspresi VEGF-C di jaringan pasien Kanker Serviks Stadium IB2 – IIA2 Sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan.....	130
Grafik 5.3	Rerata ekspresi HIF 1- $\alpha$ di jaringan pasien Kanker Serviks Stadium IB2 – IIA2 Sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan.....	133
Grafik 5.4	Rerata ekspresi Heparanase di jaringan pasien Kanker Serviks Stadium IB2 – IIA2 Sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan.....	136
Grafik 5.5	Rerata Volume lesi serviks pasien Kanker Serviks Stadium IB2 – IIA2 Sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan .....	140

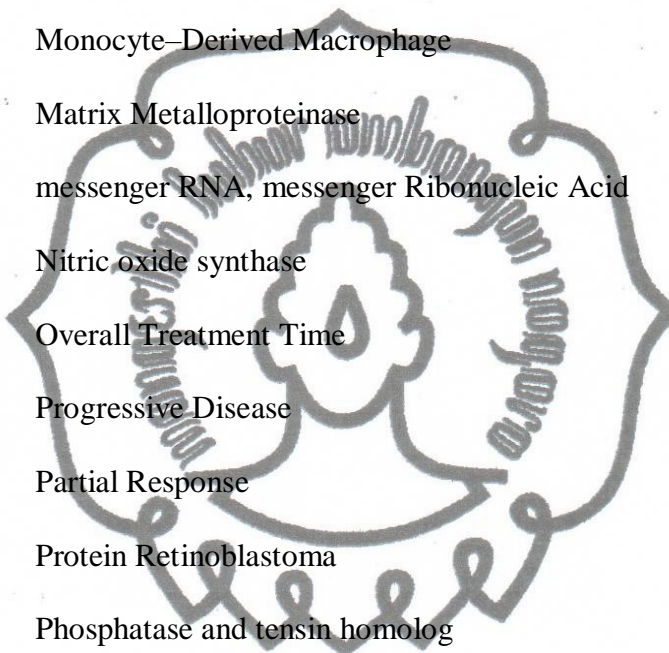
## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Lembar informasi penelitian ( <i>Informed Consent</i> ).....	183
Lampiran 2	Lembar Pengumpul Data Penelitian.....	186
Lampiran 3.1	Deskriptif data kadar VEGF-C serum dan ekspresi VEGF-C jaringan sebelum dan sesudah kemoterapi neoadjuvan... ..	189
Lampiran 3.2	Uji normalitas dan Uji beda kadar serum VEGF-C dan ekspresi VEGF-C jaringan, dan Uji Korelasi kadar VEGF-C serum dengan ekspresi VEGF-C jaringan .....	191
Lampiran 3.3	Deskriptif data ekspresi HIF 1- $\alpha$ jaringan sebelum dan sesudah kemoterapi neoadjuvan .....	194
Lampiran 3.4	Uji normalitas dan Uji beda ekspresi HIF 1- $\alpha$ jaringan .....	195
Lampiran 3.5	Deskriptif data ekspresi Heparanase jaringan sebelum dan sesudah kemoterapi neoadjuvan .....	197
Lampiran 3.6	Uji normalitas dan Uji beda ekspresi Heparanase jaringan.....	198
Lampiran 3.7	Deskriptif data volume lesi serviks sebelum dan sesudah kemoterapi neoadjuvan .....	200
Lampiran 3.8	Uji normalitas dan Uji beda volume lesi serviks .....	201
Lampiran 3.9	Korelasi marker dengan volume lesi.....	202
Lampiran 3.10	Korelasi VEGF-C dengan HIF 1- $\alpha$ dan Heparanase .....	203
Lampiran 4	Tabulasi Data Dasar Penelitian.....	204

## DAFTAR SINGKATAN



ARNT	aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator
ATM	Ataxia telangiectasia mutated
ATR	ATM and Rad3-related
Bax	Bcl-2 associated X protein Bcl B-cell lymphoma
bHLH	basic helix-helix-loop-helix
CEA	Carcinoembryonic Antigen
c-IAP	Cellular inhibitor of apoptosis 1
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
COX-2	Cyclooxygenase-2
CR	Complete Response
DDR	DNA Damage Response
DNA	Deoxyribonucleic acid
EGFR	Epidermal Growth. Factor Receptor
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMT	Epithelial-mesenchymal transition
FADD	Fas-Associated protein with Death Domain
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique
HIF-1 $\alpha$	Hypoxia Inducible Factor-1alpha
HPV	Human Papilloma Virus
HSPGs	Heparan sulfat proteoglycans
IAP	Inhibitor of Apoptosis
IARC	International Agency for Research on Cancer



I $\kappa$ B	Inhibitor NF $\kappa$ B
KGB	Kelenjar Getah Bening
LPS	Lipopolysaccharide
LVSI	Lymphvascular Space Invasion
MAPK	Mitogen-activated protein kinases
MDM	Monocyte-Derived Macrophage
MMP	Matrix Metalloproteinase
mRNA	messenger RNA, messenger Ribonucleic Acid
NOS	Nitric oxide synthase
OTT	Overall Treatment Time
PD	Progressive Disease
PR	Partial Response
pRb	Protein Retinoblastoma
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
PUMA	p53 upregulated modulator of apoptosis
qRT-PCR	quantitative reverse transcriptase-Polymerase Chain Reaction
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
ROS	Reactive Oxygen Species
SCC	Squamous cell carcinoma antigen
SD	Stable Disease
SIP	Steroid Receptor Coactivator-interacting Protein
TNF D	Tumor Necrosis FactorD T
UICC	Union for International Cancer Control
USG	Ultrasonography

VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGF-C	Vascular Endothelial Growth Factor-C
VEGFR2	Vascular endothelial growth factor receptor 2
WHO	World Health Organization





### 1.3. Tujuan penelitian

#### 1.3.1. Tujuan Umum :

Menjelaskan kadar VEGF-C serum, ekspresi VEGF-C, Heparanase dan HIF-1 $\alpha$  dapat digunakan sebagai biomarker baru untuk prediktor respon kemoterapi pada pasien kanker serviks.

#### 1.3.2. Tujuan Khusus :

1. Membuktikan perubahan kadar VEGF-C serum, ekspresi VEGF-C, Heparanase dan HIF-1 $\alpha$  pada pasien kanker serviks yang diberikan kemoterapi neoadjuvan.
2. Membuktikan hubungan perubahan kadar VEGF-C serum, ekspresi VEGF-C, Heparanase dan HIF-1 $\alpha$  dengan penurunan ukuran lesi serviks pada pasien kanker serviks yang diberikan kemoterapi neoadjuvan.
3. Membuktikan biomarker VEGF-C serum, Ekspresi Heparanase dan HIF-1 $\alpha$  dapat digunakan sebagai prediktor respon kemoterapi pada pasien kanker serviks yang diberikan kemoterapi neoadjuvan.
4. Mengetahui diantara kadar VEGF-C serum, ekspresi VEGF-C, Heparanase dan HIF-1 $\alpha$  yang lebih mudah dan obyektif sebagai prediktor respon kemoterapi neoadjuvan

## **1.4. Manfaat penelitian**

### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Mengetahui dan mengembangkan pemahaman hubungan antara VEGF-C, Heparanase dan HIF-1 $\alpha$  terhadap penurunan lesi pada penderita kanker serviks uteri yang diberikan kemoterapi serta prospek penggunaanya sebagai biomarker prediktor respon kemoterapi.

### **1.4.2. Manfaat Praktis**

Mendapatkan biomarker baru yang mudah dan objektif sebagai prediktor respon pemberian kemoterapi pada pasien kanker serviks uteri, sehingga dapat digunakan untuk dasar memilih tatalaksana terapi yang lebih baik pada pasien kanker serviks uteri.