

## ORIGINAL ARTICLE

# Hubungan antara ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) jaringan dengan respon kemoradiasi pada pasien kanker serviks

Atut Cicih Mayasari<sup>1</sup>, Raditya Wratsangka<sup>1</sup>

## ABSTRAK

### LATAR BELAKANG

Kanker serviks masih merupakan masalah keganasan utama yang dihadapi wanita seluruh dunia. Tidak adanya gejala pada penderita kanker serviks stadium awal, sering menyebabkan keterlambatan dalam diagnosis. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) merupakan salah satu faktor yang berperan penting dalam proses angiogenesis dan merupakan sinyal yang digunakan oleh sel kekurangan oksigen untuk memicu pertumbuhan pembuluh darah. Penelitian ini bertujuan membandingkan respon klinik kemoradiasi pada pasien kanker serviks yang mempunyai ekspresi VEGF tinggi, sedang dan rendah.

### METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan studi kasus kontrol untuk mencari hubungan antara ekspresi VEGF dengan respon kemoradiasi pada penderita kanker serviks. Sebagai kelompok kasus adalah pasien dengan respon terapi parsial dan kelompok kontrol adalah pasien dengan respon terapi komplit. Empat puluh lima pasien, masing-masing terdiri dari 15 pasien kelompok kasus dan 30 pasien kelompok kontrol. Data sekunder diambil dari rekam medis RS Cipto Mangunkusumo Jakarta. Dilakukan penelusuran blok parafin ke bagian Patologi Anatomi RS Cipto Mangunkusumo Jakarta. Pemeriksaan ekspresi VEGF dilakukan terhadap jaringan biopsi kanker serviks sebelum kemoterapi.

### HASIL

Pada faktor risiko umur, didapatkan nilai  $p=0.18$  dan OR 0.37. Maka tidak ada hubungan yang bermakna secara statistik, namun secara klinik mempunyai nilai protektif lemah. Pada analisa lebih lanjut hanya didapatkan 2 pasien usia  $\geq 50$  tahun yang mempunyai ekspresi VEGF kuat. Pada faktor risiko stadium, diferensiasi sel, dan *body mass index* (BMI) berturut-turut mempunyai nilai  $p$  1; 0.46 dan 1, sedangkan nilai OR 1; 2 dan 1, maka tidak bermakna secara statistik dan klinik. Jenis histologi nilai  $p$  0.19 dan OR 3.27 secara statistik tidak bermakna namun secara klinik bermakna. Ekspresi VEGF mempunyai nilai  $p$  0.03 dan OR 0.45 jadi secara statistik dan klinik bermakna. Setelah dilakukan analisis multi variat maka yang mempunyai hubungan paling bermakna secara statistik dan klinik dengan respon terapi adalah ekspresi VEGF.

### KESIMPULAN

Ekspresi VEGF yang kuat akan memberikan respon terapi/outcome yang buruk.

**Kata kunci:** kanker serviks, ekspresi VEGF, respon kemoradiasi

<sup>1</sup> Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Indonesia

### Korespondensi:

Atut Cicih Mayasari  
Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Indonesia, Jalan Kyai Tapa Kampus B, Grogol, Jakarta Barat 11440

Email:

atutcicihmayasari@trisakti.ac.id;  
atutcicihmayasari@yahoo.co.id

J Biomedika Kesehat 2020;3(2):63-69  
DOI: 10.18051/JBiomedKes.2020.v3.63-

pISSN: 2621-539X / eISSN: 2621-5470

Artikel akses terbuka (*open access*) ini didistribusikan di bawah lisensi Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

---

**ABSTRACT**

---

**The relationship between the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) tissue with the chemoradiation response in cervical cancer patients****BACKGROUND**

Cervical cancer is still a major malignancy problem faced by women all over the world. The absence of symptoms in patients with early-stage cervical cancer often causes late diagnosis. VEGF is one of the factors that play an important role in the process of angiogenesis and is a signal used by oxygen-deficient cells to trigger the growth of blood vessels. This research aimed at comparing the clinical response to chemoradiation in patients with cervical cancer who have high, moderate and low VEGF expressions.

**METHODS**

This research uses a case-control study design to determine the correlation between VEGF expression and response of chemoradiation in cervical cancer patients. The case group was patients with partial therapeutic response and the control group was patients with complete therapeutic response. Forty-five patients were divided into two groups, i.e 15 patients in case group and 30 patients in control group. Secondary data were collected from the medical records of Cipto Mangunkusumo Hospital Jakarta. Paraffin blocks were traced to the Anatomical Pathology section of Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta. VEGF expressions were examined on the cervical cancer biopsy tissues before chemotherapy.

**RESULTS**

For age risk factors, p value was 0.18 and OR value was 0.37. Therefore, there was no statistically significant correlation, but it clinically had a weak protective value. In further analysis, only 2 patients aged  $\geq 50$  years old had strong VEGF expression. At staging risk factors, cell differentiation and the Body Mass Index (BMI) had p 1 value of 0.46 and 1 consecutively, while the OR value was 1; 2 and 1 so that it was not statistically and clinically significant. The type of histology with p value of 0.19 and OR value of 3.27 was not statistically significant but clinically significant. VEGF expression had a p value of 0.03 and OR value of 0.45 so that it was statistically and clinically significant. After multivariate analysis, the VEGF expression had the most statistically and clinically significant correlation with therapeutic response.

**CONCLUSION**

A strong VEGF expression will give a poor therapeutic response/outcome.

**Keywords:** cervical cancer, VEGF expression, response to chemoradiation

---

**PENDAHULUAN**

Kanker serviks adalah kanker terbanyak kelima dan kanker ginekologi terbanyak kedua pada wanita di seluruh dunia dengan rasio *mortality to incidence* 55%.<sup>(1,2)</sup> Di Indonesia kanker serviks merupakan keganasan nomor satu pada wanita, dengan insiden 17.8%. Di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), persentase kanker serviks adalah 76.2% dari 1.717 kanker ginekologi dari tahun 1989-1992 dengan angka survival berkisar 56.7-72%.<sup>(3)</sup> Selain insiden yang tinggi, masalah lain adalah kurang efektifnya program skrining dan deteksi dini sehingga 62-82% pasien datang pada stadium lanjut dan mengakibatkan kurang baiknya respon pengobatan.<sup>(3,4)</sup>

Terapi pasien kanker serviks tergantung pada stadium yang diderita. Pada kanker serviks stadium awal dapat dilakukan histerektomi radikal dan limfadenektomi, serta pemberian terapi ajuvan berdasarkan evaluasi berbagai faktor prognosis. Sedangkan pada stadium lanjut dilakukan radioterapi dengan variasi kemoterapi. Faktor prognosis kanker serviks dipengaruhi oleh

faktor klinikopatologik yaitu stadium, besar lesi, jenis histologi, derajat diferensiasi, *deep cervical stromal invasion*, invasi limfovaskuler, dan metastase kelenjar getah bening.<sup>(5-7)</sup>

Perkembangan tumor, neovaskularisasi dan metastasis tergantung pada kemampuan sel kanker untuk menginvasi jaringan yang meliputi degradasi matrik ekstraseluler dan struktur membran basal.<sup>(8)</sup> Angiogenesis merupakan suatu proses yang dibutuhkan untuk pertumbuhan tumor padat. Pada angiogenesis, oksigen dan nutrisi akan disalurkan ke tumor padat. Angiogenesis menghasilkan sitokin dan faktor pertumbuhan yang mempunyai efek parakrin terhadap sel tumor, sehingga mestimulasi pertumbuhan tumor. Keberhasilan proses angiogenesis dipengaruhi oleh faktor-faktor yang dihasilkan tumor, salah satunya adalah *vascular endothelial growth factor (VEGF)*.<sup>(9)</sup> VEGF adalah regulator utama angiogenesis abnormal yang bekerja dengan menstimulasi mitogenesis dari sel endotel dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. VEGF digunakan oleh sel yang kekurangan oksigen (*oxygen-hungry cells*) untuk memicu pertumbuhan

pembuluh darah yang ekspresinya menunjukkan respon jaringan terhadap hipoksia dan aktivasi oleh onkogen.<sup>(10,-12)</sup> VEGF juga disebut sebagai *Vascular Permeability Factor (VPF)* termasuk dalam keluarga *supergene VEGF-platelet-derived growth factor (PDGF. VEGF* bekerja pada sel-sel endotelial dengan cara menginduksi ekspresi aktivator dan menghambat plasminogen, ekspresi reseptor urokinase dan ekspresi *matriks metalloproteinase*, kolagenase interstisial dan gelatinase A. Pada saat yang bersamaan tersebut di atas, VEGF juga menurunkan kadar inhibitor jaringan *metalloproteinases 1 dan 2.*<sup>(13-15)</sup>

Hasil penelitian sebelumnya mendemonstrasikan pengukuran kadar protein VEGF intratumoral pada jaringan biopsi kanker serviks stadium lanjut. Hasil penelitian tersebut memperlihatkan bahwa tumor dengan overekspresi VEGF lebih besar dibandingkan dengan kanker serviks stadium awal. Lebih jauh juga dinyatakan bahwa insiden invasi stroma dalam lebih tinggi dibandingkan kanker serviks stadium awal. Sehingga kadar kemampuan protein VEGF *intratumoral* berkaitan dengan progresivitas tumor serta kemampuan metastasis.<sup>(16)</sup>

Sebagian besar pasien kanker serviks di Indonesia datang pada stadium lanjut sehingga kemoradiasi memainkan peranan penting dalam tatalaksananya. Telah dilakukan penelitian tentang ekspresi VEGF sebagai faktor prognostik pada kanker serviks stadium lanjut yang dilakukan radioterapi. Hasil penelitian tersebut memperlihatkan bahwa kadar VEGF yang tinggi berhubungan dengan prognosis yang buruk.<sup>(9)</sup> Penelitian lainnya mengukur kadar VEGF dan *transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1)* dalam serum penderita kanker serviks dan melaporkan bahwa kadar VEGF serum berkaitan dengan besar tumor. Penelitian tersebut juga menyebutkan kaitannya dengan radioterapi dan menyimpulkan bahwa pengukuran kadar VEGF dalam serum berguna dalam pemantauan hasil terapi penderita kanker serviks. Pada pasien kanker serviks penurunan kadar VEGF yang bersirkulasi setelah menerima radioterapi, berhubungan dengan penurunan ukuran tumor.<sup>(17)</sup>

Dari berbagai data di atas, terlihat bahwa selain faktor klinikopatologik, faktor prognosis biomolekuler berperan penting di masa yang akan datang. Sarana dan biaya yang lebih tinggi,

merupakan salah satu kendala dalam pemeriksaan faktor prognosis biomolekuler, misalnya pemeriksaan imunohistokimia, protein jaringan dan *polymerase chain reaction (PCR).*<sup>(4,18)</sup>

## METODE

Rancangan penelitian ini bersifat kasus kontrol untuk melihat hubungan antara ekspresi VEGF dengan respon kemoradiasi pada penderita kanker serviks yang tidak dilakukan operasi.<sup>(19,20)</sup> Kelompok kasus adalah pasien yang telah dilakukan kemoradiasi dengan respon parsial dan kelompok kontrol adalah pasien dengan respon kompli. Penelitian dilakukan mulai bulan Juli sampai Desember 2016 di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta.

Pengambilan sampel dilakukan dengan menelusuri rekam medis pasien kanker serviks yang tidak dilakukan operasi di Divisi Onkologi Ginekologi RSCM dan telah melakukan kemoradiasi lengkap mulai tahun 2011-2016 serta telah pernah kontrol minimal 1 kali pascaterapi dalam 3 bulan untuk menilai respon kemoradiasinya.

Dari hasil penelusuran rekam medis yang telah memenuhi kriteria inklusi, selanjutnya ditelusuri blok parafin jaringan biopsi ke bagian Patologi Anatomi RSCM. Blok parafin jaringan biopsi dibuat 3 slide untuk menilai VEGF. Slide pertama dengan pewarnaan *Hematoxylin Eosin (HE)* untuk memastikan daerah tumor. Slide kedua untuk pewarnaan imunohistokimia VEGF dan slide ketiga untuk kontrol negatif. Sebagai kontrol positif digunakan sediaan kanker payudara.

Ekspresi VEGF dievaluasi secara semi kuantitatif, yaitu 1 untuk pewarnaan lemah, 2 sedang, dan 3 kuat. Pewarnaan VEGF ini secara esensial bersifat sitoplasmik, namun nukleus dapat pula terwarnai. Pada pewarnaan ini dilihat pewarnaan VEGF pada sel tumor dan endotel pembuluh darah tumor. Untuk homogenitas warna dilihat seluruh potongan slide dengan pembesaran 10x, selanjutnya dengan pembesaran 40x dipastikan apakah yang terwarnai merupakan sel atau hanya stroma. Pewarnaan pada stroma tidak dinilai. Pembacaan dilakukan secara random, dimana peneliti tidak tahu mengenai respon pasien terhadap kemoradiasi. Untuk mengurangi subjektivitas, pembacaan dilakukan oleh 2 orang. Bila ada ketidaksamaan hasil pembacaan slide,

**Tabel 1. Karakteristik demografi, klinis, histopatologi, BMI, ekspresi VEGF dibandingkan dengan respon kemoradiasi**

	Respon parsial n=15	Respon kompliit n=30	p	OR	CI
<b>Umur</b>					
≥50 tahun	3	12	0.18	0.37	0.08-1.61
<50 tahun	12	18			
<b>Stadium</b>					
III-IV	7	14	1	1	0.29-3.46
I-II	8	16			
<b>Ukuran tumor</b>					
>4cm	10	11	0.05	3.45	1-12.74
≤4cm	5	19			
<b>Jenis histologi</b>					
Adenoca	4	3	0.19	3.27	0.63-17.09
KSS	11	27			
<b>Differensiasi</b>					
Buruk	5	6	0.46	2	0.49-8.08
Baik	10	24			
<b>BMI / IMT</b>					
≥25	4	8	1	1	0.246-4.062
<25	11	22			
<b>Ekspresi VEGF</b>					
Kuat	8	6	0.03	4.57	1.18-17.68
Sedang-Lemah	7	24			

Keterangan: Respon parsial=masih terdapat massa tumor serviks dan pap smear positif setelah diberikan sisplatin 5x, radioterapi eksternal 50Gy dan internal 17-21Gy; Respon kompliit=tidak ada massa tumor setelah terapi; n=jumlah sampel; p=tingkat kemaknaan; OR=Odds Ratio (asosiasi paparan dengan faktor risiko); CI=Confidence Interval (nilai range yang melalui nilai aktual)

maka akan dibaca oleh orang ketiga.

Analisis statistik untuk menilai hubungan antara respon kemoradiasi dengan ekspresi VEGF dilakukan dengan uji *Chi-square*. Bila tidak memenuhi syarat untuk dilakukan uji *Chi-square* (ada nilai *expected* pada sel yang kurang dari 5) maka diuji dengan *Fisher's exact test*.<sup>(21,22)</sup>

**HASIL**

Jumlah sampel yang dikumpulkan yaitu 15 untuk kelompok kasus dan 30 untuk kelompok kontrol (menggunakan rumus 1 kasus untuk 2 kontrol). Pada penelitian ini, untuk menemukan kelompok kasus jauh lebih sulit dibandingkan kelompok kontrol.

Karakteristik demografi, klinis, histopatologi, BMI, ekspresi VEGF dibandingkan dengan respon kemoradiasi disajikan pada Tabel 1.

Analisis multivariat dilakukan untuk mengetahui faktor risiko yang bermakna secara klinis dan statistik terhadap respon kemoradiasi.

Faktor risiko yang bermakna secara klinis maupun statistik terhadap respon kemoradiasi adalah umur, ukuran lesi, jenis histologi sel dan ekspresi VEGF. Dilakukan analisis multivariat, untuk menentukan faktor risiko yang benar-benar mempengaruhi respon terapi.

Berdasarkan nilai *p* tidak terlihat variabel yang secara statistik bermakna, namun secara klinis hanya ekspresi VEGF yang dapat dikatakan bermakna kuat sebagai faktor risiko. Maka dilakukan analisis multivariat dengan sistem *stepwise backward elimination*.

Setelah dilakukan analisis multivariat terlihat bahwa VEGF merupakan faktor yang paling berhubungan dengan respon kemoradiasi.

**Tabel 2. Hubungan faktor risiko yang mempunyai makna secara klinis dan statistik dengan respon kemoradiasi**

Faktor Risiko	p	OR	CI
Umur	0.586	0.63	0.126-3.220
Ukuran lesi	0.727	0.80	0.245-2.670
Jenis histologi	0.440	2.04	0.332-12.636
Ekspresi VEGF	0.089	3.48	0.828-14.667

Keterangan: p=tingkat kemaknaan; OR=Odds Ratio; CI=Confidence Interval

**Tabel 3. Metode stepwise bakcward elimination hubungan faktor risiko dengan respon kemoradiasi**

		p	OR	CI
Step 1 (a)	Ekspresi VEGF	0.089	3.485	0.828-14.667
	Umur	0.586	0.638	0.126-3.220
	Ukuran lesi	0.727	0.808	0.245-2.670
	Jenis histologi	0.440	2.048	0.332-12.636
Step 2(a)	Ekspresi VEGF	0.071	3.668	0.893-15.066
	Umur	0.553	0.616	0.124-3.061
	Jenis histologi	0.452	2,013	0.326-12.438
Step 3 (a)	Ekspresi VEGF	0.049	4.014	1.005-16.038
	Jenis histologi	0.345	2.344	0.401-13.713
Step 4 (a)	Ekspresi VEGF	0.028	4.571	1.182-17.678

Keterangan: p=tingkat kemaknaan; OR=Odds Ratio; CI=Confidence Interval

## PEMBAHASAN

Pengobatan terpilih bagi pasien kanker serviks uteri stadium lanjut adalah radioterapi lengkap yaitu berupa radiasi eksternal dilanjutkan dengan radioterapi intrakaviter. Terapi tambahan yang sering diberikan adalah kemoterapi. Hasil respon klinik lengkap pada pemberian kemoradiasi stadium lanjut kanker serviks dapat mencapai 80%, respon parsial 17%, untuk evaluasi 12 bulan.<sup>(5)</sup> Pada sampel yang dikumpulkan, semua pasien mendapatkan kemoterapi sisplatinum sesuai dosis berdasarkan permukaan luas tubuh.

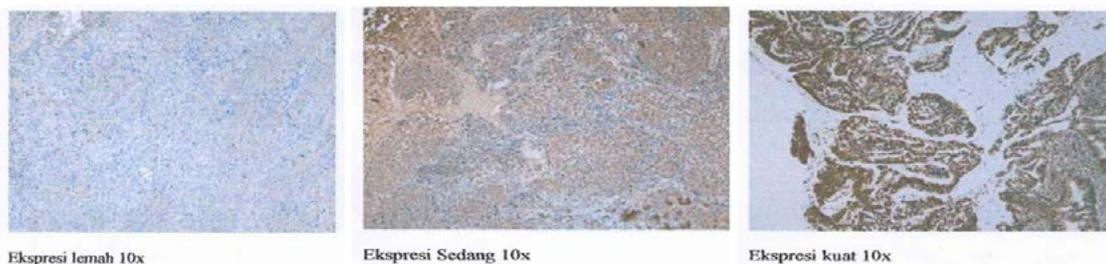
Pada variabel umur didapatkan efek protektif, yaitu semakin tua umur maka risiko untuk mendapatkan respon parsial pada kemoradiasi akan makin rendah, sedangkan pada literatur dikatakan bahwa usia muda akan memberikan respon terapi yang lebih baik.<sup>(23)</sup> Hasil penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada faktor usia.<sup>(9, 24)</sup> Oleh sebab itu, dicari penyebab terjadinya efek protektif pada usia yang lebih tua dengan melakukan *crosstab* antara umur dan ekspresi VEGF karena dari hasil perhitungan, ekspresi VEGF yang mempunyai hubungan paling

bermakna dengan respon radioterapi.

Hasil perhitungan memperlihatkan bahwa pada umur  $\geq 50$  tahun diperoleh ekspresi VEGF kuat berjumlah 2 orang. Sedangkan pada umur  $< 50$  tahun ada 12 orang. Hal ini menunjukkan bahwa kemungkinan sifat protektif ini berasal dari data hanya ada 2 orang yang berusia  $\geq 50$  tahun dengan ekspresi VEGF kuat.

Hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa stadium kanker I-II, dan III - IV, bukan merupakan faktor risiko terhadap respon kemoradiasi (OR=1, p=1). Hasil yang sama juga diperoleh pada penelitian sebelumnya<sup>(9, 24)</sup>

Pada variabel besar tumor diperoleh hasil yang bermakna secara statistik dan klinis. Pasien dengan ukuran tumor lebih besar dari 4cm akan mempunyai risiko memperoleh respon terapi parsial sebesar 3.45 kali. Penelitian sebelumnya memperoleh kadar VEGF pada tumor dengan ukuran lebih kecil sebanyak 118pg/ml dibandingkan dengan ukuran lebih dari 4cm sebanyak 1.030pg/ml, atau meningkat 9 kali lipat.<sup>(16)</sup> Ini menunjukkan bahwa walaupun stadium klinik lebih tinggi (stadium III-IV) namun ukuran tumornya lebih kecil, maka kadar VEGF akan lebih sedikit. Sehingga ukuran tumor lebih mempunyai



**Gambar 1. Ekspresi VEGF pada jaringan kanker serviks dengan pembesaran 10x**

Immunostaining pada jaringan tumor serviks menggunakan pulasan immunoperoksidase. Ekspresi lemah, sedang dan kuat tampak dari intensitas warna yang diserap oleh sitoplasma sel tumor.

makna klinik jika dibandingkan dengan stadium klinis. Hal ini menunjukkan bahwa hipoksia yang disebabkan massa tumor akan meningkatkan angiogenesis. Oksigen yang dikirim melalui pembuluh darah akan didistribusikan ke sel yang berada dalam rentang 10mm. Massa tumor yang lebih besar dari 1mm menyebabkan sel kekurangan oksigen dan dibentuk pembuluh darah baru.<sup>(25)</sup>

Untuk jenis histologi, pada kelompok kasus terdapat 26% jenis adenokarsinoma dan 74% karsinoma sel skuamosa sedangkan pada kelompok kontrol 10% adenokarsinoma dan 90% karsinoma sel skuamosa. Tidak didapatkan perbedaan bermakna dalam hal respon kemoradiasi ( $p=0.19$ ). Namun jenis adenokarsinoma mempunyai risiko 3.27 kali lebih besar untuk mendapatkan respon parsial jika dibandingkan dengan karsinoma sel skuamosa. Jenis histologi adenokarsinoma ini sering diperdebatkan karena sering dianggap memberikan prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan karsinoma sel skuamosa. Namun pada penelitian yang meliputi 703 rumah sakit dengan jumlah kasus 11.157 pasien, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma, dan adenoskuamosa dalam hal respon terapi. Pada penelitian tersebut juga mendapatkan ekspresi VEGF lebih tinggi pada adenocarcinoma dibandingkan dengan karsinoma sel skuamosa, namun tidak bermakna pada respon terapi maupun *survival rate*.<sup>(24)</sup>

Hasil penelitian sebelumnya juga memperlihatkan bahwa diferensiasi sel tidak berpengaruh terhadap respon kemoradiasi.<sup>(9)</sup> Untuk variabel ekspresi VEGF, terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara ekspresi VEGF jaringan dan respon kemoradiasi. Pasien dengan ekspresi VEGF yang rendah, memiliki respon yang baik terhadap kemoradiasi, begitu pula sebaliknya. Dengan OR 4.57 berarti pasien dengan ekspresi VEGF kuat akan mempunyai risiko 4.57 kali untuk mengalami respon kemoradiasi parsial. VEGF akan diekspresikan lebih banyak pada jaringan tumor yang kekurangan oksigen. Pada keadaan hipoksia, jaringan tumor akan lebih radioresisten sehingga hasil atau respon kemoradiasi juga akan kurang memuaskan.

Indeks masa tubuh tidak mempunyai hubungan yang bermakna dengan respon terapi, baik secara klinis maupun statistik. Pada literatur

dikatakan bahwa kadar VEGF lebih tinggi atau ekspresi lebih kuat pada orang gemuk bila dibandingkan dengan yang kurus, karena banyak mengandung jaringan adiposa dan pembuluh darah harus lebih banyak untuk memasok kebutuhan oksigen.<sup>(26)</sup> Selain itu, respon kemoradiasi terhadap ekspresi VEGF memberikan hasil yang bermakna baik secara statistik maupun klinik. Hal ini menjawab hipotesis, bahwa ekspresi VEGF yang kuat berhubungan dengan respon atau *outcome* yang buruk.

## KESIMPULAN

Ekspresi VEGF yang kuat, memberikan respon kemoradiasi buruk pada kanker serviks yang memperoleh terapi kemoradiasi. Sedangkan faktor usia, ukuran tumor, jenis histologi dan diferensiasi sel, tidak berhubungan dengan respon kemoradiasi.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Kepada Bagian Onkologi Ginekologi dan Patologi Anatomi FKUI RSCM yang telah membantu kelancaran penelitian ini.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan di antara penulis

## REFERENSI

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. doi:10.1002/ijc.29210
2. Wright AA, Howitt BE, Myers AP, et al. Oncogenic mutations in cervical cancer: genomic differences between adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer*. 2013;119(21):3776-3783. doi:10.1002/ncr.28288
3. Aziz MF. Faktor kliniko-patologik, molekul adhesi sel E-Kadherin, katenin A, dan enzim proteolitik matriks ekstra seluler kathepsin-D sebagai predictor metastasis kelenjar getah bening dan prognosis kanker serviks stadium awal (disertasi). Jakarta: Universitas Indonesia; 2004.
4. de Freitas AC, Gurgel AP, Chagas BS, et al. Susceptibility to cervical cancer: an overview. *Gynecol Oncol*. 2012;126(2):304-311. doi:10.1016/j.ygyno.2012.03.047
5. Andrijono. *Kanker Serviks*. 3rd ed. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2010. 126 p.
6. Zhang L, Chen Q, Hu J, et al. Expression of HIF-2 $\alpha$  and VEGF in Cervical Squamous Cell Carcinoma and Its Clinical Significance [published correction appears in *Biomed Res Int*. 2017;2017:5964107]. *Biomed Res Int*.

- 2016;2016:5631935. doi:10.1155/2016/5631935
7. Cai S, Han K. Research on expression and importance of p53, p16 and VEGF-C in cervical cancer. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2015;44(7):639-645. doi:10.1016/j.jgyn.2014.07.012
  8. Lu D, Qian J, Yin X, et al. Expression of PTEN and survivin in cervical cancer: promising biological markers for early diagnosis and prognostic evaluation. *Br J Biomed Sci*. 2012;69(4):143-146. doi: 10.1080/09674845.2012.12069142
  9. Loncaster JA, Cooper RA, Logue JP, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression is a prognostic factor for radiotherapy outcome in advanced carcinoma of the cervix. *Br J Cancer*. 2000;83(5):620-625. doi:10.1054/bjoc.2000.1319
  10. Nagy VM, Buiga R, Brie I, et al. Expression of VEGF, VEGFR, EGFR, COX-2 and MVD in Cervical Carcinoma, in relation with the response to radio-chemotherapy. *Rom J Morphol Embryol* 2011;52(1):53-9. PubMed PMID: 21424032
  11. Iwasaki K, Yabushita H, Ueno T, et al. Role of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , carbonic anhydrase-IX, glucose transporter-1 and vascular endothelial growth factor associated with lymph node metastasis and recurrence in patients with locally advanced cervical cancer. *Oncol Lett*. 2015;10(4):1970-1978. doi:10.3892/ol.2015.3524
  12. He M, Cheng Y, Li W, et al. Vascular endothelial growth factor C promotes cervical cancer metastasis via up-regulation and activation of RhoA/ROCK-2/moesin cascade. *BMC Cancer*. 2010;10:170. doi:10.1186/1471-2407-10-170
  13. Goncharuk IV, Vorobjova LI, Lukyanova NY, et al. Vascular endothelial growth factor expression in uterine cervical cancer: correlation with clinicopathologic characteristics and survival. *Exp Oncol*. 2009;31(3):179-181. PubMed PMID: 19783962
  14. Mandic A, Knezevic SU, Ivkovic TK. Tissue expression of VEGF in Cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *J BUON* 2014;19(4):958-64. PubMed PMID: 25536602
  15. Saijo Y, Furumoto H, Yoshida K, et al. Clinical Significance of Vascular Endothelial Growth Factor Expression and Microvessel Density in Invasive Cervical Cancer. *J Med Invest*. 2015;62(3-4):154-160. doi:10.2152/jmi.62.154
  16. Cheng WF, Chen CA, Lee CN, et al. Vascular endothelial growth factor in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1999;93(5Pt1):761-765. doi:10.1016/s0029-7844(98)00505-5
  17. Senan S, Smit EF. Design of clinical trials of radiation combined with antiangiogenic therapy. *Oncologist*. 2007;12(4):465-477. doi:10.1634/theoncologist.12-4-465
  18. Frumovitz M, Sood AK. Vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway as a therapeutic target in gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 2007;104(3):768-778. doi:10.1016/j.ygyno.2006.10.062
  19. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, et al. Perkiraan besar sampel. In Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. 4th ed. Jakarta: CV Sagung Seto; 2011. p. 348-82
  20. Suradi R, Siahaan CM, Boedjang RF, et al. Penelitian kasus-kontrol. In Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. 4th ed. Jakarta: CV Sagung Seto; 2011. p. 146-67
  21. Dahlan MS. Besar sampel untuk penelitian kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Arkans; 2005
  22. Dahlan MS. Statistika untuk Kedokteran dan Kesehatan Uji Hipotesis dengan menggunakan SPSS. Jakarta: Arkans; 2006
  23. Randall ME, Michael H, Morken JV, et al. Uterin Cervix In: Principle and practice of gynecology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 743-822
  24. Kang JO, Hong SE. The prognostic effect of VEGF expression in squamous cell carcinoma of the cervix treated with radiation therapy alone. *J Korean Med Sci*. 2004;19(5):693-697. doi:10.3346/jkms.2004.19.5.693
  25. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003;9(6):669-676. doi:10.1038/nm0603-669
  26. Silha JV, Krsek M, Sucharda P, et al. Angiogenic factors are elevated in overweight and obese individuals. *Int J Obes*. 2005;29:1308-14. doi: 10.1038/sj.ijo.0802987