

EKSPRESI PROTEIN P13K DAN P53 DALAM PREDIKSI RESPON TERHADAP TINDAKAN RADIOTERAPI PADA KANKER SERVIK

Teja Kisnanto¹, Sudiono S², Budiningsih Siregar³, Mellova Amir², Setiawan Soetopo⁴, Irwan Ramli³, Tjahya Kurjana⁴, Andrijono³, Bethy S Hernowo⁴, Maringan DL Tobing⁴, Devita Tetriana¹, dan Iin Kurnia¹

*1*Pusat Teknologi Keselamatan dan Metrologi Radiasi – BATAN

*2*Program Studi Farmasi – ISTN Jakarta

*3*Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jakarta

*4*Rumah Sakit Umum Pusat Hasan Sadikin, Bandung

E-mail : kisnanto@batan.go.id

ABSTRAK

EKSPRESI PROTEIN P13K DAN P53 DALAM PREDIKSI RESPON TERHADAP TINDAKAN RADIOTERAPI PADA KANKER SERVIK. Kanker servik merupakan penyakit keganasan yang umum dijumpai pada wanita dan merupakan penyakit keganasan urutan pertama di Indonesia. Radioterapi merupakan tindakan utama pada kanker servik, khususnya pada stadium lanjut (IIB-IIIB). Protein P13K dan P53 berperan dalam regulasi apoptosis (programmed cell death). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui ekspresi protein P13K dan P53 dalam prediksi respon terhadap tindakan radioterapi pada pasien penderita kanker servik. Sediaan mikroskopik diperoleh dari hasil biopsi jaringan kanker stadium (IIB-IIIB) terhadap 20 pasien yang berasal dari RSCM dan RSHS. Metode yang digunakan adalah metode imunohistokimia dengan menggunakan biomarker protein P13K dan P53 pada preparat jaringan kanker servik. Nilai ekspresi protein P13K diperoleh dengan metode Imuno Reactive Score (IRS). Ekspresi positif protein P13K ditandai dengan warna biru pada sitoplasma sel dan protein P53 ditandai dengan warna coklat muda atau tua yang terdapat pada inti sel. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai IRS P13K negatif sebesar 10%, IRS P13K lemah sebesar 70%, IRS P13K sedang sebesar 15%, dan IRS P13K kuat sebesar 5%. Sedangkan indeks P53 positif diperoleh sebesar 75% dan indeks P53 negatif sebesar 5%. Analisis respon radioterapi menunjukkan bahwa terdapat 75% respon baik dan 25% respon buruk. Kesimpulan dari penelitian ini adalah ekspresi protein P13K dan P53 terhadap prediksi respon radioterapi diperoleh nilai IRS P13K pada respon radioterapi baik lebih tinggi dibandingkan dengan respon radioterapi buruk, dan pada protein P53 tidak dijumpai perbedaan respon radioterapi antara ekspresi positif dan negatif.

Kata Kunci : P13K, P53, respon radioterapi, ekspresi protein

ABSTRACT

PROTEIN EXPRESSION OF P13K AND P53 IN PREDICTION OF RESPONSE TO RADIOTHERAPY IN CERVICAL CANCER. Cervical cancer is a malignant disease that is common in women and is the first order of malignant disease in Indonesia. Radiotherapy is the main treatment on cervical cancer, especially at an advanced stage (IIB-IIIB). P13K and P53 protein plays a role in the regulation of apoptosis (programmed cell death). The purpose of this study was to determine the protein expression of P13K and P53 in the prediction of response to radiotherapy action in patients with cervical cancer. Microscopic preparations obtained from biopsy tissue cancer (IIB-IIIB) to 20 patients from RSCM and RSHS. The method used is the method of immunohistochemistry using P13K and P53 protein biomarkers in cervical cancer tissue preparations. P13K protein expression value obtained by the method of immuno reactive Score (IRS). P13K protein positive expression marked in blue on the cell cytoplasm and P53 protein is characterized by brown or dark colors contained in the cell nucleus. Results showed that IRS value by 10% a negative P13K, P13K IRS weaker by 70%, IRS P13K was at 15%, and the IRS P13K stronger by 5%. While the index positive P53 was obtained by 75% and negative P53 index by 5%. Radiotherapy response analysis showed that there were 75% good response and 25% a bad response. The conclusion from this study is the expression of the protein P13K and P53 for response prediction of radiotherapy IRS P13K values obtained in response to both radiotherapy is higher compared with radiotherapy response is bad, and the P53 protein is not found differences in response to radiotherapy between positive and negative expressions.

Keywords: P13K, P53, radiotherapy response, protein expression

PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan penyakit keganasan yang umum dijumpai pada wanita, dan merupakan penyakit keganasan urutan pertama di Indonesia [1]. Pengobatan yang dapat dilakukan adalah mulai dari histerektomi sampai radioterapi. Radioterapi adalah jenis terapi yang menggunakan radiasi tingkat tinggi untuk menghancurkan sel kanker [2]. Radioterapi ini merupakan tindakan utama pada kanker servik, khususnya pada stadium lanjut. Respon sel kanker terhadap radiasi pengion sangat bervariasi dan dapat dijelaskan melalui mekanisme kematian sel, sedangkan resistensi sel kanker terhadap radiasi merupakan salah satu penyebab dari kegagalan penanganan kanker dengan radioterapi [3].

P13K (*Phosphatidylinositol 3-kinase*) adalah salah satu jenis protein yang terlibat dalam fungsi seluler seperti pertumbuhan sel, proliferasi, diferensiasi, motilitas, dan kelangsungan hidup sel. Berbagai sistem normal di dalam tubuh dan patologisnya diatur oleh protein ini, tergantung pada jenis sel, stimulasi apoptosis, dan agen kemoterapi [4].

Gen p53 dijumpai pada kromosom 17p dan berperan sebagai gen penekan tumor. Gen ini mengontrol siklus sel sebelum memasuki fase S (sintesis). Gen p53 memegang peranan penting pada proliferasi sel. Mutasi pada gen ini akan menginaktivasi sifat penekan tumornya dan terkait dengan terjadinya progresi tumor [5]. Dari penelitian yang telah dipublikasikan oleh Kainz *et al.* dijumpai adanya korelasi antara ekspresi protein P53 yang diamati teknik immunohistokimia sebelum pengobatan dengan peningkatan kekambuhan dan berkurangnya peluang hidup pada karsinoma kandung kemih [6].

P13K/Akt diketahui sebagai jalur penekan apoptosis, dan gen penekan tumor P53 merupakan penanda umum kerusakan gen yang juga mengatur apoptosis [7]. Berdasarkan penelitian Bhuvanesh Singh *et al.*, disebutkan bahwa interaksi antara P53 dengan P13K melalui jalur AKT memegang peranan penting dalam penentuan kematian atau bertahan hidupnya sel. P53 mengatur keberlangsungan hidup sel (*survival*) dengan menghambat P13K/Akt dari PTEN di dalam epitel tumor. Penghambatan ini diperlukan untuk P53 memediasi apoptosis pada sel ganas [8].

Adanya variasi respon sel kanker terhadap radioterapi baik dalam tipe sel kanker yang sama atau tipe sel yang berbeda terhadap radioterapi telah terbukti secara klinis. Sejumlah faktor yang mempengaruhi respons sel kanker terhadap radioterapi meliputi tipe histologik, volume tumor, pola pertumbuhan, tingkat keganasan dan derajat diferensiasi. Dasar variasi respon radiasi individu dalam kelompok spesifik belum sepenuhnya

dimengerti namun dapat menjadi salah satu faktor penting dalam menentukan kegagalan atau keberhasilan radioterapi [9,10].

Imuno Reactive Score (IRS) adalah nilai yang menunjukkan reaktivitas antara antigen dan antibodi pada jaringan kanker. Perhitungan IRS berdasarkan pada persentase sel yang positif. Nilai IRS dikelompokkan menjadi 4 bagian, yaitu negatif (0-1), intensitas lemah (2-3), intensitas sedang (4-8), dan intensitas tinggi (9-12). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ekspresi protein P13K, P53, dan menghubungkannya dengan prediksi respon radioterapi.

TATA KERJA

Sediaan Mikroskopik

Sediaan mikroskopik berasal dari 20 sampel jaringan biopsi yang diambil 3 - 5 hari sebelum pemberian radioterapi. Jaringan biopsi diambil dari penderita karsinoma sel skuamosa servik uteri (KSS) stadium lanjut lokal yang dirujuk oleh Departemen Obstetri Ginekologi ke Departemen Radioterapi di RSCM (Rumah Sakit Cipto Mangun Kusumo, Jakarta) atau RSHS (Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung) tahun 2010-2012 untuk memperoleh tindakan kemoradioterapi. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (PT 02.FK/Etik/2010) dan RSHS (LB 04.01/A05/EC/061/VI/2012). Sebelum diwarnai dengan teknik immunohistokimia, jenis sel tumor diverifikasi oleh ahli patologi (BS, BSW).

Pewarnaan Immunohistokimia P53 dan P13K

Blok paraffin berisi jaringan biopsi kanker servik dipotong dengan ketebalan 4 μ m menggunakan mikrotom, kemudian dilakukan deparafinasi dengan xilol. Selanjutnya dilakukan rehidrasi dengan etanol konsentrasi menurun, diikuti pembilasan dengan *Phosphate Buffer Saline* (PBS) selama 3x5 menit. Sediaan jaringan kemudian diinkubasi pada DAKO[®] *Buffer Antigen Retrieval* pada *microwave* dengan suhu 94°C selama 20 menit dan dilanjutkan dengan pendinginan pada suhu ruang selama 20 menit. Langkah selanjutnya, sediaan dicuci dengan PBS selama 3x5 menit, dan diinkubasi pada Blok Peroksidase (Novocastra[®]) selama 20 menit. Selanjutnya sediaan dicuci kembali dengan PBS selama 3 x 5 menit dan diinkubasi pada Blok Protein selama 20 menit. Setelah itu dicuci kembali dengan PBS selama 3 x 5 menit dan diinkubasi *overnight* (12-18 jam) dengan antibodi primer protein P13K dan P53 pada suhu 4°C. Langkah selanjutnya adalah pembilasan dengan PBS selama 3 x 5 menit dan diinkubasi dengan larutan *post primary* dan *post*

protein selama 45 menit dan dilanjutkan dengan inkubasi antibodi sekunder (Novolink[®] *Horse Radish Peroxidase* (HRP)) selama 60 menit pada suhu ruang. Setelah inkubasi, sediaan dicuci dengan PBS selama 3×5 menit dan dilakukan counterstain dengan hematoksin (Novocastra). Selanjutnya, dilakukan dehidrasi menggunakan etanol konsentrasi meningkat. Proses selanjutnya adalah dilakukan penjernihan dengan xilol, kemudian dilakukan *mounting* [11].

Respon Radioterapi

Respon radioterapi diamati oleh dokter ahli radioterapi secara langsung melalui pengamatan *pelvic control*. Respon sebagian (*partial response*), yaitu pengurangan ukuran jaringan kanker terlihat lebih dari 50% dan respon keseluruhan (*complete response*), yaitu jaringan kanker relatif tidak terlihat lagi [12]. Dalam analisis statistik, respon sebagian dikelompokkan dengan nilai 1, sedangkan respon keseluruhan dikelompokkan dengan nilai 2.

Analisis Data

Nilai ekspresi protein P13K diperoleh dengan metode IRS (*Imuno Reactive Score*). Sedangkan

hubungan antara IRS protein P13K dan indeks P53 dengan prediksi respon radioterapi dianalisis dengan metode ANOVA (*One Way Analysis of Variance*) menggunakan *software Med-Calc* versi 9.6.2.0 [13].

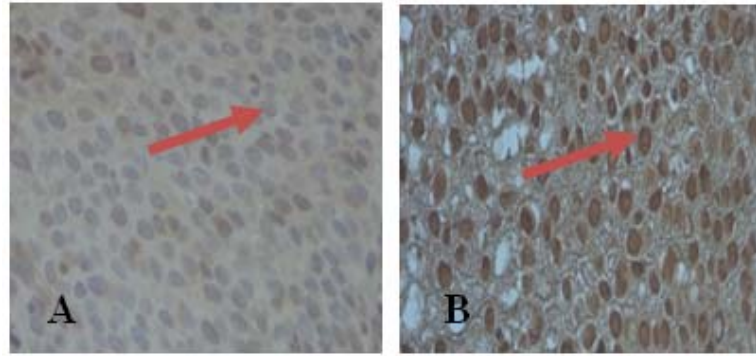
HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengamatan sel kanker servik menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 10×40 . Hasil yang didapat bervariasi, dapat dilihat pada Gambar 1. Hasil pengamatan ekspresi protein P13K dan P53 sebelum radioterapi diolah dengan menggunakan metode ANOVA. Data pasien terhadap prediksi respon radioterapi dianalisis oleh pihak dokter RSCM dan RSHS yang dapat dilihat pada Tabel 1.

1. Kelompok Indeks :
 - a. Jika 0-10% dikatakan negative dan dinilai dengan angka 1
 - b. Jika >10% dikatakan positif dan dinilai dengan angka 2.
2. Kelompok Respon :
 - a. Respon buruk dinilai dengan angka 1
 - b. Respon baik dinilai dengan angka 2

Tabel 1. Nilai IRS P13K, indeks P53 sebelum radioterapi serta prediksi respon radioterapi pada pasien kanker servik.

No	Nama	Stadium Klinis	IRS P13K	Indeks P53 (%)	Kelompok Indeks P53	Respon	Kelompok Respon
1	A	IIIB	2	68,3	2	Baik	2
2	B	IIIB	1	34	2	Buruk	1
3	C	IIIB	2	0	1	Buruk	1
4	D	IIIB	2	40	2	Baik	2
5	E	IIIB	2	75	2	Baik	2
6	F	IIB	7	5	1	Baik	2
7	G	IIIB	12	30	2	Baik	2
8	H	IIIB	1	90	2	Baik	2
9	I	IIIB	3	59	2	Baik	2
10	J	IIIB	6	20	2	Baik	2
11	K	IIIB	2	10	1	Baik	2
12	L	IIIB	3	56	2	Buruk	1
13	M	IIIB	2	5	1	Baik	2
14	N	IIIB	2	40	2	Buruk	1
15	O	IIIB	2	75	2	Baik	2
16	P	IIIB	2	52	2	Buruk	1
17	Q	IIIB	2	30	2	Baik	2
18	R	IIIB	3	30	2	Baik	2
19	S	IIIB	2	98	2	Baik	2
20	T	IIIB	4	10	1	Baik	2



Gambar 1. Sel kanker servik Setelah Pewarnaan P13K (A) dan P53 (B).

Gambar 1 (A) adalah gambar sel kanker servik setelah diwarnai dengan protein P13K (A) dan Gambar 1 (B) adalah gambar sel kanker servik yang telah diwarnai protein P53.

Keterangan :

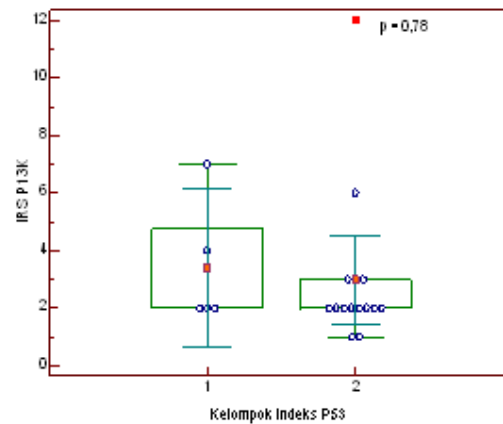
Dalam prosedur pewarnaan P13K dan P53, digunakan dua jenis antibodi yang saling mendukung, yaitu antibodi primer protein P13K dan P53 serta antibodi sekunder Novolink Polymer HRP. Antibodi primer bekerja dengan mengikat antigen jaringan dan antibodi sekunder bekerja berikatan dengan antibodi primer sehingga memperkuat antibodi primer untuk berikatan dengan antigen jaringan. Antibodi sekunder ini akan berikatan dengan substrat dan menghasilkan warna pada sel. Ekspresi protein P13K dapat diamati pada sel kanker servik yang didasarkan pada penilaian warna biru di sitoplasma, sedangkan ekspresi protein P53 dapat diamati pada penilaian warna coklat tua dan muda di inti sel (*nucleus*) [14]. P53 memegang peranan penting pada proliferasi sel. Mutasi gen ini akan mengaktifasi sifat penekan tumornya dan terkait dengan terjadinya progresi tumor [15].

Hubungan Antara Protein P13K dan P53 Sebelum Radioterapi

Hasil yang didapat antara nilai IRS P13K dan indeks P53 dihubungkan dengan metode ANOVA (Gambar 2).

Tabel 2. Hubungan nilai IRS P13K dengan kelompok indeks P53.

IRS P13K	Kelompok Indeks P53	
	1 (Negatif)	2 (Positif)
Negatif (0-1)	0	2
Intensitas lemah (2-3)	3	11
Intensitas sedang (4-8)	2	1
Intensitas tinggi (9-12)	0	1



Gambar 2. Hubungan nilai IRS P13K dengan indeks P53.

Dari Gambar 2, hubungan antara nilai IRS P13K dan indeks P53 dengan metode ANOVA diperoleh nilai $p = 0,78$ sehingga dapat dikatakan bahwa tidak adanya hubungan antara protein P13K dan P53. Grafik tersebut juga menunjukkan bahwa nilai IRS P13K lebih besar pada ekspresi protein P53 negatif (Indeks P53 < 10%) dibandingkan P53 positif (Indeks P53 > 10%). Hal tersebut sesuai dengan penelitian Bhuvanesh Singh, *et al* yang mengatakan bahwa P53 akan menghambat P13K dalam *survival* sel kanker [8]. P13K dapat memfosforilasi lipid PIP2 menjadi PIP3 kemudian mengaktifkan jalur signal Akt. PTEN adalah protein penekan tumor yang merupakan salah satu target transkripsi P53. PTEN dapat melakukan defosforilasi PIP3 menjadi PIP2, kemudian menghambat jalur signal Akt [17].

Berdasarkan perhitungan dengan *Med-Calc*, jika $p = 0,05-0,1$ maka ada kecenderungan hubungan, tapi jika $p > 0,15$ maka tidak ada hubungannya sama sekali. Oleh karena itu, pada penelitian ini tidak

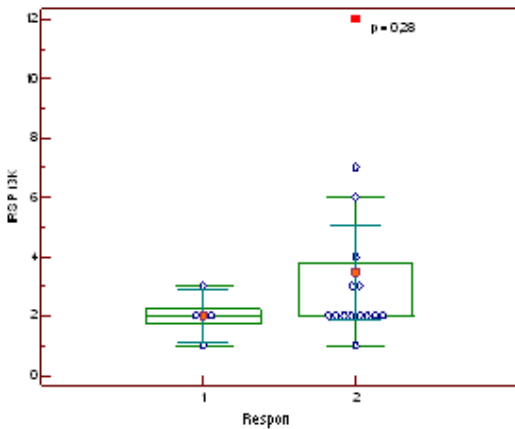
terdapat korelasi antara protein P13K dan P53 pada jaringan kanker servik.

Hubungan Antara Protein P13K Terhadap Prediksi Respon Radioterapi

Data prediksi respon radioterapi diperoleh dari analisis oleh dokter RSCM dan RSHS. Gambar 3 menunjukkan bahwa nilai IRS P13K pada grup respon baik (2) lebih tinggi dibandingkan grup respon buruk (1). Hal ini ditunjukkan dengan adanya perbedaan tinggi (o) pada masing-masing kurva, dimana tanda (o) pada grup respon baik (2) lebih tinggi dibandingkan grup respon buruk(1).

Tabel 3. Hubungan nilai IRS P13K dengan respon radioterapi.

IRS P13K	Respon Radioterapi	
	1	2
Negatif (0-1)	1	1
Intensitas lemah (2-3)	4	10
Intensitas sedang (4-8)	0	3
Intensitas tinggi (9-12)	0	1



Gambar 3. Hubungan nilai IRS P13K dengan respon.

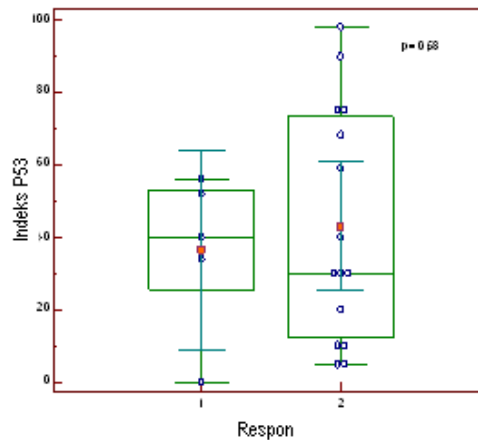
Hubungan Antara Protein P53 Terhadap Prediksi Respon Radioterapi

Berdasarkan Gambar 4, disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara protein P53 dengan prediksi respon radioterapi. Hal ini ditunjukkan dengan tidak ditemukannya perbedaan grup respon radioterapi antara ekspresi P53 negatif dan ekspresi P53 positif. Pada Gambar 4 diperoleh data berupa 5 pasien memiliki ekspresi P53 negatif yang terdiri dari 4 pasien dengan respon radioterapi baik dan 1 pasien

dengan respon radioterapi buruk. Sedangkan 15 pasien lainnya memiliki ekspresi P53 positif yang terdiri dari 11 pasien dengan respon radioterapi baik dan 4 pasien dengan respon radioterapi buruk.

Tabel 4. Hubungan indeks P53 dengan respon radioterapi.

Indeks P53	Respon Radioterapi	
	1	2
Negatif (1)	1	4
Positif (2)	4	11



Gambar 4. Hubungan nilai indeks P53 dengan respon.

Sejumlah studi menunjukkan bahwa tidak adanya korelasi yang bermakna antara ekspresi P53 dan prognosis kanker serviks uteri sel skuamosa dan pada kanker kepala dan leher. Menurut Oka *et al.*, [18] ekspresi P53 pada kanker serviks sel skuamosa tidak dapat dijadikan faktor prognostik pada kanker serviks sel skuamosa stadium III yang ditangani dengan radioterapi. Tingginya ekspresi P53 pada kanker serviks sel skuamosa sebelum radioterapi dapat dijadikan sebagai penduga prognosis yang buruk. Ada dua laporan yang menyatakan adanya hubungan tingginya ekspresi P53 dengan respon buruk pasca radioterapi kanker jenis skuamosa. Raybad-Diogene *et al.*, [19] mengamati 101 pasien jenis sel skuamosa pada kanker kepala dan leher bahwa pasien yang menunjukkan ekspresi P53 lokal control yang rendah setelah radioterapi disbanding pasien yang ekspresi P53nya negatif. Tatemoto *et al.*, [20] pasien yang ekspresi P53 positif pada kanker oral sel skuamosa menunjukkan respon kemoradioterapi secara histopatologik dibanding tumor P53 negatif.

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ditemukannya hubungan antara protein P13K dan P53 pada jaringan kanker servik. Sedangkan hubungan antara protein P13K dan P53 terhadap prediksi respon radioterapi diperoleh nilai IRS P13K pada respon radioterapi baik lebih tinggi dibandingkan dengan respon radioterapi buruk, dan pada protein P53 tidak dijumpai perbedaan respon radioterapi antara ekspresi positif dan negatif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini dibiayai oleh Dana penelitian DIPA PTKMR-BATAN Tahun Anggaran 2010. Penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada Kepala Bidang Teknik Nuklir Kedokteran dan Biologi Radiasi, Kepala Pusat Teknologi Keselamatan dan Metrologi Radiasi – Badan Tenaga Nuklir Nasional, Kepala Departemen Radioterapi, Ketua Departemen Patologi Anatomi, Kepala Departemen Obsterik Ginekologi, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo – Jakarta dan Rumah Sakit Hasan Sadikin – Bandung.

DAFTAR PUSTAKA

- Didit T, Rukmini M, *Cancer in Indonesia, Present and Future*, Jpn J Clin Oncol, 2002; 32 (Supplement 1) S17-S21.
- Khresnamurti, I., dkk., *Radioterapi Pada Kanker Servik*, Refrat Radioterapi, Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, RS Mohammad Hoesin Palembang. 2010.
- Stephanie S L, Kelvin Ykc, Annie Nyc, Xiao Y L, Tsin W L, and Hextan Y S N, *Expression of Np73 and Tap73A Independently Associated with Radiosensitivities and Prognoses in Cervical Squamous Cell Carcinoma*, Clin Cancer Res12(13); 2006:3922-3927.
- Doreen, A. *Phosphoinositide 3-Kinase Signaling Pathway*, Journal of Cell Science 114, 1439-1445.
- Lane DP., *Cancer, A death in the life of P53*. Nature., 362; 1993:786-792.
- Kainz C, Kohlberger P, Sliutz G, Breitenacker G, Reinthaller A., *Mutant P53 in Patient with Invasive Cervical Cancer Stages IB to IIB*. Gynecol Oncol.,57;1995:212-215.
- Ibuki, Y., *et al.*, *P13-Kinase/Akt Pathway Mediates Expression of P53 After UVB Irradiation*, Genes and Environment. 32(4), 85-91. 2010.
- Singh, B., Reddy, P.G., Goberdhan, A., Walsh, C., Dao., S., Ngai, I., Chou., T.C., O-Charoenrat, P., Levine, A.J., Rao, P.H., and Stoffel, A., *P53 Regulates Cell Survival by Inhibiting PIK3CA in Squamous Cell Carcinomas*, GENES & DEVELOPMENT 16:984–993. 2002.
- Davidson Se, West Cml, Hunter Rd., *Lack of An Association Between in Vitro Clonogenic Growth of Human Cervical Carcinoma and Tumor Stage, Differentiation, Patient Age, Host Cell Infiltration or Patient Survival*. Int J Cancer., 50; 1992:10-14.
- Prempree T, Patanaphan V, Sewchand W, Scott Rm, *The Influence of Patients Age and Tumour Grade on the Prognosis of Carcinoma of the Cervix*, Cancer 51;1983:1764-1771.
- Kurnia I, Budiningsih S, Setiawan S, Irwan R, Tjahya K, Andriano, Maringan Dlt, Bethy S, And Devita T., *Korelasi Antara MIB-1, Agnor dan Apoptosis Caspase-3 Dengan Respons Kemoradioterapi Pada Kanker Servik*, Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia 2013 ;Vol.14, No 1; 51-64.
- Wong Lc, Ngan Any, Cheung Dkl, Ng Ty, and Choydtk, *Chemoradiation and Adjuvant Chemotherapy in Cervical Cancer*, J Clin Oncol 1999;17:2055-2060.
- Harris, M and Taylor, G., *Medical Statistic Made Easy*, 2nd Edition Scion Publishing Ltd. 2008.
- Asroel, HA. *Penatalaksanaan Radioterapi pada Karsinoma Nasofaring*, 2002.
- There D, *AgNOR Staining and Quantification*, Micron.,312000:127-131.
- Suzuki, Y., Nakano, T., Kato, S., Ohno, T., Tsujii, H., And Oka, K., *Immunohistochemical Study of Cell Cycle-associated Proteins in Adenocarcinoma of the Uterine Cervix Treated With Radiotherapy Alone : P53 Status Has A Strong impact on Prognosis*.
- Gong, H., Zuliani, P., Faeder, J., And Clarke, E. *Signaling Pathway and Model Checking in the Pancreatic Cancer Studies*, University of Pittsburgh, 2010.
- Oka, K., Suzuki, Y., And Nakano, T., *Expression of p27 and P53 Intervical Squamous Cell Carcinoma Patient Treted With Radiotherapy Alone: Radiotherapeutic Effect and Prognosis*. Cancer., 882000:2766-2773.
- Raybaud-Diogene H, Fortin A, Morency R, Roy J, Monteil Ra, Terub, *Markers of Radioresistance in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Clinicopathologic and*

Immunohistochemical Study, J Clin Oncol., 15;1997:1030-8.

20. Tatemoto Y, Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T, Ueta E, Kimura T., *Expression of P53 and P21 Proteins in Oral Squamous Cell Carcinoma: Correlation With Lymph Node Metastasis and Response to Chemoradiotherapy*, Pathol Res Pract.,194;1998:821-830.

TANYA JAWAB

Aminus Salam

- Pada kanker servik menurut kriterianya terbagi dalam beberapa stadium, untuk tingkat penyembuhannya bagaimana?
- Apakah untuk kejadian stadium 2, 3, 4 dapat dilakukan operasi, dan dalam kondisi yang bagaimana/stadium berapa biasanya dokter menyatakan menyerah.

Teja Kisnanto

- Stadium dalam kanker servik : stadium awal (0 dan I), stadium lanjut (II dan III), stadium akhir (IV). Penyembuhannya dari pengobatan kimiawi, radioterapi dan operasi (pengangkatan).
- Tindakan operasi (pembedahan) dilakukan pada stadium awal (I – IIA), stadium lanjut

radioterapi/kemoterapi, dan stadium akhir kemoradioterapi.

Elin Nuraini

- Pada makalah dijelaskan bahwa protein P13K dan P53 berperan dalam regulasi apoptosis, yang saya tanyakan protein P13K dan P53 tersebut terbentuk atau diperoleh dari mana.

Teja Kisnanto

- P13K merupakan salah satu jenis protein yang terlibat dalam fungsi seluler seperti pertumbuhan sel, proliferasi, defrensiasi, mobilitas dan kelangsungan hidup sel.
- P53 adalah sel penekan tumor, dijumpai pada kromosom 17P.

Tjipto Sujitno

- Pengertian Ekspresi dan Respon apakah merupakan besaran terukur/kuantitatif atau tidak terukur/kuantitatif.

Teja Kisnanto

- Ekspresi protein P13K dan P53 merupakan besaran terukur (kuantitatif) dan diperoleh dengan metode Imuno Reactive Score (IRS).
- Respon radioterapi diamati oleh dokter ahli radioterapi secara langsung melalui pengamatan pelvic control.