

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI CASPASE 3 DENGAN PROGRESIVITAS KANKER
SERVIKS STADIUM IIA2 DAN IIB POST KEMOTERAPI NEOADJUVAN
RSUP DR SARDJITO YOGYAKARTA**

¹Erika Kusumawardani, ² Muhammad Ali Sabisi

Departemen Obstetrik dan ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Batam
Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Batam
Email: erika@univbatam.ac.id, ali.s@univbatam.ac.id

ABSTRACT

BACKGROUND: *Cervical cancer is one of the leading causes of morbidity and mortality among women, especially in developing countries like Indonesia. In stages IIA2 and IIB, bulky tumors often require neoadjuvant chemotherapy to reduce tumor mass prior to radical surgery. Apoptosis, a form of programmed cell death, plays a role in tumor progression, and caspase 3 is a key biomarker in this process. However, no reliable marker currently exists to predict tumor progression after neoadjuvant chemotherapy in these stages.*

METHODS: *This retrospective cohort study included 35 cervical cancer patients (stage IIA2 and IIB) who met the inclusion criteria. Caspase 3 expression was evaluated using immunohistochemical staining of paraffin-embedded tissue samples. Patients were divided into two groups based on positive or negative caspase 3 expression. Clinical assessment post-chemotherapy was performed to determine tumor operability. Statistical analysis used Chi-square and logistic regression tests.*

RESULTS: *A total of 62.9% of patients were aged ≥ 50 years, and 94.3% were multiparous. The majority of subjects (60%) showed positive caspase-3 expression. In terms of tumor progression, 60% experienced progression, and 25.7% of patients were deemed operable, while the majority (74.3%) remained inoperable after chemotherapy. Although no statistically significant association was found between caspase-3 expression and tumor progression ($p > 0.05$), there was a clinical trend toward increased progression among patients with positive caspase-3 expression.*

CONCLUSION: *Caspase 3 expression was not statistically significant in predicting tumor progression after neoadjuvant chemotherapy in stage IIA2 and IIB cervical cancer. However, positive expression may have a clinical correlation with increased progression, suggesting the need for further research with larger samples.*

KEYWORDS: *Caspase 3 expression, cervical cancer, stage IIA2 and IIB, neoadjuvant chemotherapy, tumor progression*

ABSTRAK

LATAR BELAKANG: Kanker serviks merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada perempuan, terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Pada stadium IIA2 dan IIB, tumor berukuran besar sering memerlukan kemoterapi neoadjuvan untuk mengurangi massa tumor sebelum dilakukan pembedahan radikal. Proses apoptosis berperan dalam progresivitas tumor, dan protein caspase 3 merupakan biomarker penting dalam mekanisme ini.

Namun, hingga kini belum tersedia penanda yang dapat memprediksi progresivitas tumor setelah kemoterapi neoadjuvan pada stadium tersebut.

METODE : Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif terhadap 35 pasien kanker serviks stadium IIA2 dan IIB yang memenuhi kriteria inklusi. Ekspresi caspase 3 dinilai melalui pengecatan imunohistokimia pada sampel jaringan blok parafin. Subjek dibagi berdasarkan ekspresi caspase 3 positif dan negatif. Setelah kemoterapi neoadjuvan, dilakukan evaluasi klinis untuk menilai progresivitas tumor. Analisis statistik dilakukan dengan uji Chi-square dan regresi logistik.

HASIL : Sebanyak 62,9% pasien berusia ≥ 50 tahun dan 94,3% merupakan multipara. Sebagian besar subyek (60%) menunjukkan ekspresi Caspase-3 yang positif, dari segi progresivitas tumor sebanyak 60% mengalami progresif serta 25,7% pasien yang dinyatakan operabel, sedangkan mayoritas (74,3%) tetap inoperabel pasca kemoterapi. Meskipun tidak ditemukan hubungan yang signifikan secara statistik antara ekspresi caspase 3 dan progresivitas tumor ($p > 0,05$), secara klinis terdapat kecenderungan peningkatan progresivitas pada ekspresi caspase 3 positif.

KESIMPULAN : Ekspresi caspase 3 belum terbukti signifikan secara statistik sebagai prediktor progresivitas kanker serviks stadium IIA2 dan IIB pasca kemoterapi neoadjuvan. Namun, terdapat indikasi klinis bahwa ekspresi positif berkaitan dengan peningkatan progresivitas tumor, sehingga diperlukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel lebih besar.

KATA KUNCI : Ekspresi caspase 3, kanker serviks, stadium IIA2 dan IIB, kemoterapi neoadjuvan, progresivitas tumor

PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan salah satu masalah kesehatan utama bagi wanita di seluruh dunia. Pada tahun 2022, diperkirakan terdapat sekitar 660.000 kasus baru dan 350.000 kematian akibat kanker serviks, menjadikannya penyebab kematian keempat tertinggi akibat kanker pada wanita secara global (WHO, 2023). Lebih dari 90% kematian ini terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, termasuk Indonesia, yang menunjukkan adanya kesenjangan dalam akses terhadap pencegahan dan perawatan (WHO, 2023).

Stadium IB3 dan IIA2 menurut klasifikasi FIGO 2018 ditandai dengan tumor berukuran besar (≥ 4 cm), yang meningkatkan risiko penyebaran ke parametrium dan angka kekambuhan lokal yang lebih tinggi (Zeng et al., 2022). Penanganan standar untuk stadium ini meliputi histerektomi radikal dengan limfadenektomi pelvis, yang dapat dikombinasikan dengan terapi adjuvan seperti radioterapi atau kemoterapi konkomitan berbasis platinum (CCRT),

tergantung pada faktor risiko pascaoperasi (MDPI, 2023).

Pada stadium IIB hingga IVA, CCRT menjadi terapi utama yang direkomendasikan. Namun, di daerah dengan keterbatasan fasilitas radioterapi, kemoterapi neoadjuvan (NACT) sebelum operasi dapat menjadi alternatif. NACT bertujuan untuk mengurangi volume tumor, meningkatkan kemungkinan reseksi bebas kanker, dan mengurangi kebutuhan akan radioterapi adjuvan. Meskipun demikian, NACT juga memiliki kelemahan, seperti potensi penundaan operasi dan risiko perkembangan sel kanker yang resisten terhadap kemoterapi (Annals of Oncology, 2019).

Biomarker memainkan peran penting dalam skrining, diagnosis, dan pemantauan terapi kanker serviks. Caspase-3, sebagai enzim eksekutor utama dalam jalur apoptosis, telah diidentifikasi sebagai indikator penting dalam menilai respons terhadap terapi dan prognosis pasien kanker serviks. Peningkatan ekspresi caspase-3 setelah kemoterapi neoadjuvan menunjukkan aktivasi jalur

apoptosis, yang dapat digunakan untuk mengevaluasi efektivitas terapi (Neliti, 2014). Selain itu, perkembangan teknologi seperti bedah robotik telah memberikan alternatif dalam penanganan kanker serviks, menawarkan keuntungan dalam hal estetika dan pemulihan yang lebih cepat dibandingkan metode bedah konvensional (Times of India, 2025). Berdasarkan latar belakang tersebut,

penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara ekspresi protein caspase-3 dengan progresivitas kanker serviks, serta mengevaluasi potensi caspase-3 sebagai biomarker dalam menentukan strategi terapi yang optimal.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif, dengan menilai ekspresi *caspase 3* secara imunohistokimia sebelum kemoterapi neoadjuvan pada kanker serviks stadium IIA2 dan IIB. Subyek dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan ekspresi *caspase 3*, yaitu positif dan negatif, lalu dinilai progresivitas post kemoterapi neoadjuvan. Penelitian ini dilakukan pada Bulan Oktober 2019 sampai September 2020 bertempat di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dengan sampel blok paraffin pasien kanker serviks sejak tahun 2015 sampai 2020 yang memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut. Pasien selesai menjalani 3 siklus kemoterapi neoadjuvan dengan interval 7 hari menggunakan regimen tunggal cisplatin 50mg/m² atau kombinasi platinum 50mg/m² dan 5 fluorourasil 450mg/m². Pasien dapat dilakukan pengambilan data lengkap (rekam medis dan blok paraffin patologi anatomi). Pasien bersedia berpartisipasi dalam penelitian.

HASIL

KARAKTERISTIK RESPONDEN

Sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi adalah 35 subyek yang

memenuhi kriteria inklusi. Adapun karakteristik pasien terangkum dalam tabel 1 dibawah ini.

Tabel 1. Karakteristik Subyek

Karakteristik	n	%
Usia		
<50 tahun	14	40
≥50 tahun	21	60
Paritas		
≥1 anak	34	97,1
<1 anak	1	2,9
Caspase 3		
Positif	21	60
Negatif	14	40
Histopatologi		
Skuamous sel karsinoma	25	71,4
Non skuamous sel karsinoma	10	28,6
Regimen		
Cisplatin+5FU	23	65,7
Cisplatin	12	34,3
Derajat Differensiasi		
Buruk	23	65,7
Baik atau sedang	12	34,3
Stadium Pre NACT		
II A2	33	94,3
II B	2	5,7
Stadium Post NACT		
II A2	13	37,1
II B	22	62,9
Progresivitas Tumor		
Progresif	21	60
Tidak progresif	14	40
Operabilitas		
Operabel	9	25,7
Inoperabel	26	74,3

Dari tabel 6 didapatkan data karakteristik subyek penelitian. Berdasarkan usia, mayoritas subyek berusia ≥ 50 tahun (60%) dan sisanya < 50 tahun (40%). Hampir seluruh subyek (97,1%) memiliki paritas ≥ 1 anak, sementara hanya satu subyek (2,9%) yang memiliki < 1 anak. Sebagian besar subyek (60%) menunjukkan ekspresi Caspase-3 yang positif, sedangkan sisanya (40%) negatif. Berdasarkan jenis histopatologi, sebagian besar adalah skuamosa sel karsinoma (71,4%), dan 28,6% merupakan tipe non-skuamosa. Regimen kemoterapi yang paling banyak digunakan adalah kombinasi Cisplatin + 5FU (65,7%), sementara 34,3% hanya menggunakan Cisplatin. Derajat diferensiasi tumor didominasi oleh kategori buruk (65,7%), sedangkan yang baik atau sedang sebesar

4,3%. Sebelum mendapatkan kemoterapi neoadjuvan (NACT), hampir semua pasien berada pada stadium IIA2 (94,3%) dan hanya sebagian kecil pada stadium IIB (5,7%). Setelah NACT, terdapat pergeseran distribusi stadium, di mana 62,9% berada pada stadium IIB dan 37,1% tetap pada IIA2. Dari segi progresivitas tumor, sebanyak 60% mengalami progresi dan 40% tidak progresif. Lalu hanya 25,7% pasien yang dinyatakan operabel, sedangkan mayoritas (74,3%) tetap inoperabel pasca kemoterapi.

ANALISIS BIVARIAT

Perbandingan ekspresi *caspase 3* dengan operabilitas post kemoterapi neoadjuvan tersaji pada tabel 2 di bawah ini.

Tabel 2. Hubungan antara Ekspresi Protein Caspase 3 dengan Operabilitas

Ekspresi Caspase 3	Operabilitas				RR	CI 95%	<i>p</i>
	Operabel	%	Inoperabel	%			
Positif	8	38,1	13	61,9	21	5,33	0,05
Negatif	1	7,1	13	92,9	14	0,66	38,685

Pada tabel 2, memaparkan bahwa dari 21 pasien dengan ekspresi positif, 8 pasien (38,1%) menjadi operabel dan 13 pasien (61,9%) tetap inoperabel, ini menunjukkan bahwa sebagian dari pasien dengan Caspase-3 positif menunjukkan respons terhadap kemoterapi dan menjadi operabel. Kemudian dari 14 pasien dengan ekspresi negatif hanya 1 pasien (7,1%) menjadi operabel dan 13 pasien (92,9%) tetap inoperabel. Ini menunjukkan bahwa hampir semua pasien dengan ekspresi negatif tidak menunjukkan perbaikan untuk menjadi operabel. Kemudian dilakukan analisis bivariate dengan uji Fisher, karena tidak memenuhi syarat untuk uji *Chi Square*. Hasil yang diperoleh yaitu ($p=0,056$; RR 5,33 (Positif), RR 0,66 (Negatif), CI 95% 0,774 – 38,685) yang berarti hasil ini belum mencapai

signifikansi statistik ($p = 0,056$), dan interval kepercayaan yang lebar (0,774 – 38,685) menunjukkan variabilitas tinggi dan perlunya sampel yang lebih besar untuk memastikan hubungan ini. Terdapat kecenderungan (tren) bahwa ekspresi Caspase-3 berhubungan dengan operabilitas tumor setelah kemoterapi neoadjuvan, di mana pasien dengan ekspresi Caspase-3 positif memiliki kemungkinan 5,33 kali lebih besar untuk menjadi operabel.

Hubungan antara Variabel Luar dengan Variabel Terikat

Selain ekspresi *caspase 3*, penelitian ini juga mengamati variabel luar yang mempengaruhi operabilitas. Adapun variabel tersebut adalah histopatologi, regimen, dan derajat diferensiasi sel kanker. Tersaji pada tabel 3 di bawah ini :

Tabel 3. Hubungan antara Variabel Luar dengan Operabilitas

Variabel	Operabilitas					RR	CI 95%	p
	Operabel	%	Inoperabel	%	Total			
Histopatologi								
SSK	8	32,0	17	68,0	25	3,200	0,457-22,384	0,235
Non SSK	1	10,0	9	90,0	10	0,7		
Regimen								
Cisplatin+5FU	6	26,1	17	73,9	23	1,043	0,315-3,455	1,000
Cisplatin	3	25,0	9	75,00	12	0,9		
Derajat Differensiasi								
Baik / Sedang	6	26,1	17	73,9	23	1,043	0,315-3,455	1,000
Buruk	3	25,0	9	75,0	12	0,9		
Stadium Pre NACT								
II A2	8	24,2	25	75,8	33	0,485	0,107-2,198	0,454
II B	1	50,0	1	50,0	2	1,5		
Stadium Post NACT								
II A2	8	61,5	5	38,5	13	13,538	1,902-96,358	0,000
II B	1	4,5	21	95,5	22	0,4		

Berdasarkan tabel 3, didapatkan hasil histopatologi kanker secara statistika tidak mempengaruhi operabilitas ($p=0,235$; RR 3,200; CI 95% 0,457-22,384), namun histopatologi skuamous sel karsinoma mempunyai kemungkinan 3,20 kali lebih operabel dibandingkan tipe non skuamous sel karsinoma. Regimen yang digunakan secara statistika tidak mempengaruhi operabilitas ($p=1,000$; RR 1,043; CI 95% 0,315-3,455), namun secara klinis regimen kombinasi cisplatin+5FU 1,04 kali lebih operabel dibandingkan cisplatin saja. Derajat diferensiasi secara statistika tidak mempengaruhi operabilitas ($p=1,000$; RR 1,043; CI 95% 0,315-3,455), namun secara klinis derajat baik atau sedang 1,043 kali lebih inoperabel dibandingkan derajat buruk. Stadium kanker serviks sebelum dilakukan

kemoterapi neoadjuvan secara statistika tidak mempengaruhi operabilitas ($p=0,454$; RR 0,485; CI 95% 0,107-2,198), namun secara klinis stadium IIA2 0,48 kali lebih inoperabel dibandingkan stadium IIB. Sedangkan stadium kanker serviks setelah dilakukan kemoterapi neoadjuvan secara statistika mempengaruhi operabilitas ($p=0,000$; RR 13,538; CI 95% 1,902-96,358), dimana stadium IIA2 13,5 kali lebih operabel dibandingkan dengan stadium IIB.

Hubungan antara Variabel Luar dengan Variabel Bebas

Penelitian ini juga mengamati variabel luar yang mempengaruhi *caspase 3*. Adapun variabel tersebut adalah histopatologi, regimen, dan derajat diferensiasi sel kanker. Tersaji pada tabel 4 di bawah ini :

Tabel 4. Hubungan antara Variabel Luar dengan Ekspresi Caspace 3

Variabel	Caspase 3					RR	CI 95%	p
	Positif	%	Negatif	%	Total			
Histopatologi								
SSK	16	64,0	9	36,0	25	1,280	0,645-2,542	0,474
Non SSK	5	50,0	5	50,0	10	0,7		
Regimen								
Cisplatin+5FU	12	52,2	11	47,8	23	0,696	0,418-1,158	0,282
Cisplatin	9	75,0	3	25,0	12	0,7		
Derajat Differensiasi								
Baik/sedang	12	52,2	11	47,8	23	0,696	0,418-1,158	0,282
Buruk	9	75,0	3	25,0	12	1,9		
Stadium Pre NACT								
II A2	19	57,6	14	42,4	33	0,576	0,430-0,772	0,506
II B	2	100,0	0	0,0	2			
Stadium Post NACT								
II A2	11	84,6	2	15,4	13	1,862	1,114-3,110	0,034
II B	10	45,5	12	54,5	22	0,2		

Tabel 4 merupakan tabel hubungan antara variabel luar dengan variabel bebas. Dari hasil analisis dengan uji Chi Square, didapatkan bahwa histopatologi secara statistika tidak mempengaruhi ekspresi *caspase 3* ($p=0,474$; RR 1,280; CI 95% 0,645-2,542), namun tipe histopatologi karsinoma sel skuamosa 1,280 kali lebih tinggi dalam mengekspresikan *caspase 3*. Regimen secara statistika tidak mempengaruhi ekspresi *caspase 3* ($p=0,282$; RR 0,696; CI 95% 0,418-1,158). Namun Cisplatin+5FU, 0,696 kali lebih tinggi dalam mengekspresikan *caspase 3* daripada Cisplatin. Derajat diferensiasi secara statistika tidak mempengaruhi ekspresi *caspase 3* ($p=0,282$; RR 0,696; CI 95% 0,418-1,158), namun derajat baik atau sedang 0,696 kali lebih tinggi mengekspresikan *caspase 3* dari pada derajat buruk. Stadium

kanker serviks sebelum kemoterapi neoadjuvan secara statistika tidak mempengaruhi ekspresi *caspase 3* ($p=0,506$; RR 0,576; CI 95% 0,430-0,772), namun secara klinis stadium IIA2 0,576 kali lebih rendah mengekspresikan *caspase 3*. Pada stadium kanker serviks setelah kemoterapi neoadjuvan secara statistika mempengaruhi ekspresi *caspase 3* ($p=0,034$; RR 1,862; CI 95% 1,114-3,110), dimana stadium IIA2 1,862 kali lebih tinggi mengekspresikan *caspase 3*.

Hubungan antara Variabel Bebas dengan Progresivitas Kanker Serviks

Penelitian ini juga menganalisis hubungan antara ekspresi *caspase 3* dengan progresivitas kanker serviks, yaitu peningkatan stadium dari IIA2 menjadi IIB. Tersaji pada tabel 5 di bawah ini :

Tabel 5. Hubungan antara ekspresi *caspase 3* dengan progresivitas kanker serviks

Ekspresi <i>Caspase 3</i>	Progresif				Total	RR	CI 95 %	p
	Ya	%	Tidak	%				
Positif	12	57,1	9	42,9	21	0,889	0,519-1,523	0,944
Negatif	9	64,3	5	35,7	14	1		

Tabel 5 merupakan tabel yang menilai hubungan antara ekspresi *caspase 3* dengan progresivitas kanker serviks. Pada tabel ini didapatkan jumlah kanker serviks yang progresif sebanyak 21 pasien, terdiri dari ekspresi *caspase 3* positif sebanyak 12 pasien (57,1%) dan ekspresi *caspase 3* negatif 9 pasien (64,3%). Sehingga didapatkan hasil, ekspresi *caspase 3* positif secara statistika lebih progresif daripada *caspase 3* negatif ($p=0,944$; RR 0,889; CI 95% 0,519-1,523).

ANALISIS MULTIVARIAT

Untuk mengetahui pengaruh antara variabel bebas (ekspresi *caspase 3*) dengan variabel luar (histopatologi, derajat diferensiasi, regimen, stadium pre kemoterapi neoadjuvan dan stadium post kemoterapi neoadjuvant) terhadap variabel terikat (operabilitas), maka dilakukan analisis multivariat dengan menggunakan uji regresi logistik.

Tabel 6 Analisis Multivariat Pengaruh antar Variabel terhadap Operabilitas Post Kemoterapi Neoajuvan

Variabel	OR	CI 95%	p
Caspase 3			
- Positif	0,139	0,006 – 3,294	0,222
- Negatif	1		
Histopatologi			
- SSK	0,343	0,005 – 23,992	0,622
- Non-SSK	1		
Regimen			
- Cisplatin + 5FU	1,180	0,070 – 20,004	0,909
- Cisplatin	1		
Stadium Pre NACT			
- II A2	10,318	0,309 – 344,198	0,192
- II B	1		
Stadium Post NACT			
- II A2	0,026	0,001 – 1,008	0,050
- II B	1		

Secara spontan dengan analisis multivariat, ekspresi *caspase 3* tidak berbeda bermakna secara statistika dalam operabilitas kanker serviks stadium IIA2 dan IIB post

kemoterapi neoadjuvan ($p=0,222$; OR 0,139; CI 95% 0,006 – 3,294), namun secara klinis ekspresi *caspase 3* positif lebih operabel 0,139 kali dibandingkan *caspase 3* negatif.

Tipe histopatologi secara statistika tidak berbeda bermakna terhadap operabilitas kanker serviks stadium IIA2 dan IIB post kemoterapi neoadjuvan ($p=0,622$; OR 0,343; CI 95% 0,005 – 23,992), namun secara klinis tipe skuamوس sel karsinoma lebih operabel 0,343 kali dibandingkan tipe non skuamوس sel karsinoma. Regimen secara statistika tidak berbeda bermakna terhadap operabilitas ($p=0,909$; OR 1,180; CI 95% 0,070 – 20,004), namun secara klinis cisplatin dan 5 flurourasil 1,180 kali lebih operabel dibandingkan cisplatin saja. Stadium kanker serviks pre kemoterapi neoadjuvan secara statistika tidak mempengaruhi operabilitas ($p=0,192$; OR 10,318, CI 95% 0,309 – 344,198), namun stadium IIA2 10 kali lebih inoperabel dibandingkan stadium IIB. Stadium kanker serviks post neoadjuvant kemoterapi secara statistika mempengaruhi operabilitas ($p=0,050$; OR 0,026, CI 95% 0,001 – 1,008) dimana stadium IIA2 12,685 kali lebih operabel dibandingkan stadium IIB

PEMBAHASAN

DISTRIBUSI FREKUENSI

KARAKTERISTIK RESPONDEN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kanker serviks stadium IIA2 dan IIB memiliki karakteristik pasien yang beragam. Mayoritas subyek berusia ≥ 50 tahun (60%), yang konsisten dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa insiden kanker serviks meningkat seiring bertambahnya usia. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh paparan kumulatif terhadap faktor risiko seperti infeksi Human Papilloma Virus (HPV) dan perubahan hormonal yang terkait dengan proses penuaan (Bray et al., 2018). Tingginya proporsi pasien dengan paritas ≥ 1 anak (97,1%) juga sejalan dengan studi yang menunjukkan hubungan antara multiparitas dan risiko kanker serviks. Trauma serviks selama persalinan dan paparan hormonal yang berkepanjangan

diyakini menjadi faktor pemicu utama (Castellsague et al., 2002).

Sebanyak 60% subyek menunjukkan ekspresi *Caspase 3* positif, yang mencerminkan adanya aktivitas apoptosis. *Caspase 3* adalah protein kunci dalam jalur apoptosis, dan ekspresinya dapat menjadi indikator respons tumor terhadap kemoterapi (Nicholson et al., 1995). Sebaliknya, 40% pasien dengan *Caspase-3* negatif mungkin mencerminkan resistensi terhadap mekanisme apoptosis, yang sering kali berhubungan dengan tumor yang lebih agresif dan prognosis yang lebih buruk (Porter et al., 1999). Sebagian besar subyek memiliki jenis histopatologi skuamوس sel karsinoma (71,4%). Jenis ini merupakan bentuk paling umum dari kanker serviks, terutama pada negara berkembang, yang sering dikaitkan dengan infeksi HPV tipe onkogenik seperti HPV-16 dan HPV-18 (Bosch et al., 2008). Tipe nonskuamوس (28,6%), seperti adenokarsinoma, cenderung memiliki prognosis yang lebih buruk karena sering ditemukan pada stadium lanjut dan kurang responsif terhadap terapi (Lea et al., 2002).

Regimen kemoterapi yang paling banyak digunakan adalah kombinasi Cisplatin + 5FU (65,7%). Kombinasi ini telah terbukti efektif dalam mengurangi massa tumor dan meningkatkan operabilitas pasien dengan kanker serviks (Long et al., 2006). Namun, penggunaan Cisplatin tunggal (34,3%) juga cukup umum, terutama pada pasien dengan kondisi tertentu seperti gangguan toleransi terhadap 5FU. Efektivitas kedua regimen ini dalam menekan progresivitas tumor tetap menjadi topik yang perlu dieksplorasi lebih lanjut (Rose et al., 1999). Sebagian besar tumor memiliki derajat diferensiasi buruk (65,7%), yang menunjukkan tingginya agresivitas kanker serviks pada populasi ini. Derajat diferensiasi buruk sering dikaitkan dengan peningkatan risiko metastasis dan resistensi terhadap

terapi (*FIGO Committee on Gynecologic Oncology*, 2014). Tumor dengan diferensiasi baik atau sedang (34,3%) biasanya memiliki prognosis yang lebih baik, tetapi tetap memerlukan intervensi agresif untuk mencegah progresi (Peters et al., 2000).

Sebelum kemoterapi neoadjuvan, mayoritas pasien berada pada stadium IIA2 (94,3%). Setelah NACT, terjadi pergeseran di mana 62,9% pasien berada pada stadium IIB, menunjukkan adanya progresivitas penyakit meskipun telah mendapatkan terapi. Hal ini mencerminkan bahwa sebagian besar pasien tidak merespons secara optimal terhadap kemoterapi, kemungkinan karena faktor biologis tumor atau ketahanan terhadap regimen yang digunakan (Dueñas-González et al., 2003). Sebanyak 60% pasien mengalami progresi tumor, yang menunjukkan bahwa meskipun NACT bertujuan untuk menghambat mikrometastasis dan mengurangi massa tumor, efektivitasnya masih terbatas pada sebagian pasien. Tingginya angka inoperabilitas (74,3%) pasca NACT juga menunjukkan bahwa upaya untuk meningkatkan respons terapi perlu ditingkatkan, termasuk dengan penggunaan biomarker prediktif seperti Caspase-3 untuk menyesuaikan terapi yang lebih personal (Kim et al., 2012).

HASIL ANALISIS BIVARIAT

Penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi *caspase 3* memiliki hubungan potensial dengan operabilitas pasien kanker serviks setelah kemoterapi neoadjuvan. Dari hasil analisis bivariasi, ditemukan bahwa pasien dengan ekspresi *caspase 3* positif memiliki peluang 5,33 kali lebih besar untuk menjadi operabel dibandingkan dengan pasien dengan ekspresi negatif, meskipun hasil ini belum signifikan secara statistik ($p=0,056$; CI 95% 0,774-38,685). Temuan ini menunjukkan adanya tren yang relevan,

namun keterbatasan jumlah sampel menyebabkan variabilitas tinggi dalam interval kepercayaan. *Caspase 3* diketahui sebagai indikator apoptosis, yang berperan penting dalam menentukan respons tumor terhadap terapi (Nicholson et al., 1995; Porter et al., 1999).

Selain ekspresi *Caspase 3*, beberapa variabel luar seperti histopatologi, regimen kemoterapi, dan derajat diferensiasi juga diamati. Hasil menunjukkan bahwa meskipun secara statistik tidak signifikan, histopatologi skuamosa sel karsinoma memiliki peluang 3,2 kali lebih besar untuk menjadi operabel dibandingkan tipe non-skuamosa ($p=0,235$; CI 95% 0,457-22,384). Regimen kemoterapi kombinasi Cisplatin + 5FU secara klinis memberikan sedikit keuntungan dibandingkan Cisplatin tunggal, tetapi tidak mencapai signifikansi statistik ($p=1,000$). Demikian pula, derajat diferensiasi baik atau sedang menunjukkan kecenderungan lebih operabel dibandingkan diferensiasi buruk, meskipun hasilnya tidak signifikan ($p=1,000$; CI 95% 0,315-3,455). Hal ini menunjukkan perlunya penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar (Bray et al., 2018).

Stadium kanker serviks setelah kemoterapi neoadjuvan adalah satu-satunya variabel yang secara signifikan mempengaruhi operabilitas. Pasien dengan stadium IIA2 memiliki peluang 13,5 kali lebih besar untuk menjadi operabel dibandingkan pasien dengan stadium IIB ($p=0,000$; CI 95% 1,902-96,358). Hal ini menggarisbawahi pentingnya deteksi dini dan penanganan agresif pada stadium awal untuk meningkatkan kemungkinan operabilitas (Bosch et al., 2008).

Analisis progresivitas kanker serviks menunjukkan bahwa ekspresi Caspase-3 tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan progresivitas ($p=0,944$; CI 95% 0,519-1,523). Meskipun secara klinis pasien dengan ekspresi *caspase 3* positif cenderung

lebih progresif (57,1%) dibandingkan dengan yang negatif (64,3%), hubungan ini memerlukan penelitian lebih lanjut untuk memastikan relevansinya. Selain itu, stadium kanker setelah NACT menunjukkan pengaruh signifikan terhadap ekspresi *caspase 3*, di mana stadium IIA2 memiliki peluang 1,862 kali lebih tinggi untuk mengekspresikan *Caspase-3* dibandingkan stadium IIB ($p=0,034$; CI 95% 1,114-3,110). Temuan ini mendukung peran *Caspase-3* sebagai indikator penting dalam respons terapi (Kim et al., 2012).

Secara keseluruhan, penelitian ini menunjukkan pentingnya evaluasi multifaktorial dalam menentukan operabilitas dan progresivitas pasien kanker serviks. Diperlukan studi dengan desain yang lebih besar dan kontrol yang lebih baik untuk memperkuat temuan ini.

HASIL ANALISIS MULTIVARIAT (UJI REGRESI LOGISTIK)

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa ekspresi *caspase 3*, meskipun tidak signifikan secara statistik ($p=0,222$; OR 0,139; CI 95% 0,006 – 3,294), menunjukkan tren klinis yang penting. Ekspresi *caspase 3* positif memberikan peluang lebih besar untuk operabilitas, yang konsisten dengan perannya sebagai mediator apoptosis. Studi sebelumnya mengidentifikasi bahwa *caspase 3* sering berperan dalam meningkatkan sensitivitas tumor terhadap terapi neoadjuvan, meskipun hal ini dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor genetik dan molekuler (Nicholson et al., 1995; Porter et al., 1999).

Tipe histopatologi skuamosa sel karsinoma juga tidak signifikan secara statistik terhadap operabilitas ($p=0,622$; OR 0,343; CI 95% 0,005 – 23,992), namun secara klinis memiliki peluang lebih baik dibandingkan tipe non-skuamosa. Hal ini dapat dijelaskan oleh respons histologis yang lebih baik dari jenis skuamosa terhadap terapi

berbasis Cisplatin, sebagaimana dilaporkan dalam beberapa literatur sebelumnya (Bosch et al., 2008).

Regimen Cisplatin + 5FU menunjukkan keuntungan klinis dibandingkan Cisplatin tunggal ($p=0,909$; OR 1,180; CI 95% 0,070 – 20,004), meskipun tidak signifikan secara statistik. Kombinasi ini sering digunakan untuk meningkatkan efikasi terapi melalui sinergi antitumor yang lebih kuat, terutama pada kanker serviks stadium lanjut (Rose et al., 1999).

Stadium kanker serviks sebelum NACT menunjukkan bahwa pasien dengan stadium IIA2 memiliki kemungkinan lebih besar untuk menjadi inoperabel dibandingkan IIB, meskipun tidak signifikan secara statistik ($p=0,192$; OR 10,318; CI 95% 0,309 – 344,198). Hal ini mungkin disebabkan oleh keterbatasan klinis dalam mengakses tumor pada stadium awal yang melibatkan struktur anatomi tertentu. Namun, setelah NACT, stadium IIA2 secara signifikan lebih operabel dibandingkan IIB ($p=0,050$; OR 0,026; CI 95% 0,001 – 1,008). Respon tumor yang lebih baik pada stadium IIA2 dapat dijelaskan oleh volume tumor yang lebih kecil dan penyebaran lokal yang lebih terbatas (Kim et al., 2012).

Penelitian ini menyoroti pentingnya analisis multivariat untuk mengevaluasi interaksi variabel yang mempengaruhi operabilitas. Studi lanjutan dengan ukuran sampel yang lebih besar diperlukan untuk memvalidasi temuan ini dan memperkuat kesimpulan.

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekspresi *caspase 3* tidak memiliki hubungan yang bermakna secara statistik dengan progresivitas kanker serviks stadium IIA2 dan IIB pasca kemoterapi neoadjuvan. Namun, secara klinis, pasien dengan ekspresi

caspase 3 positif memiliki peluang yang sedikit lebih rendah untuk mengalami progresivitas kanker dibandingkan dengan pasien dengan ekspresi negatif. Hal ini menunjukkan bahwa ekspresi *caspase 3* mungkin memiliki peran dalam menentukan respons kanker terhadap terapi, meskipun belum dapat dibuktikan secara signifikan. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa ekspresi *caspase 3* tidak signifikan secara statistik dalam mempengaruhi operabilitas ($p=0,222$; OR 0,139; CI 95% 0,006–3,294). Meskipun demikian, secara klinis, ekspresi *caspase 3* positif menunjukkan tren yang mendukung operabilitas. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memvalidasi hubungan ini dengan ukuran sampel yang lebih besar dan desain yang lebih terkontrol.

DAFTAR PUSTAKA

- Annals of Oncology (2019) 'The role of neoadjuvant chemotherapy in management of locally advanced cervical cancer', *Annals of Oncology*, 30(10), pp. 1651–1657.
- Bosch, F.X., Lorincz, A., Muñoz, N., Meijer, C.J.L.M. and Shah, K.V. (2008) 'The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer', *Journal of Clinical Pathology*, 55(4), pp. 244–265.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) 'Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), pp. 394–424.
- Castellsagué, X., Bosch, F.X. and Muñoz, N. (2002) 'The causal link between human papillomavirus and cervical cancer', *Journal of Clinical Pathology*, 55(4), pp. 244–265.
- Dueñas-González, A., Campbell, S., Calderillo-Ruiz, G., Lizano, M. and Candelaria, M. (2003) 'Modern management of locally advanced cervical carcinoma', *Cancer Treatment Reviews*, 29(5), pp. 389–407.
- FIGO Committee on Gynecologic Oncology (2014) 'Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri', *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 125(2), pp. 107–108.
- Kim, J.W., Kim, M.K., Lee, T.S., Kim, H.S., Chung, H.H., Song, Y.S. and Park, N.H. (2012) 'Predictive factors for tumor response to neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer', *Gynecologic Oncology*, 125(2), pp. 307–311.
- Lea, J.S. and Coleman, R.L. (2002) 'Cervical adenocarcinoma: Clinical outcomes and prognostic factors', *Gynecologic Oncology*, 85(1), pp. 28–33.
- Long, H.J. (2006) 'Management of cervical cancer: Review', *The Lancet Oncology*, 7(3), pp. 235–243.
- MDPI (2023) 'Management of bulky tumors in cervical cancer: Limits of the evidence and future perspectives', *Journal of Clinical Medicine*, 14(4), 1142.
- Neliti (2014) *Cleaved caspase-3 sebagai uji apoptosis pada kanker serviks*. Available at: <https://media.neliti.com/media/publications/147417-ID-cleaved-caspase-3-sebagai-uji-apoptosis.pdf> (Accessed: 23 May 2025).
- Nicholson, D.W., Ali, A., Thornberry, N.A., Vaillancourt, J.P., Ding, C.K., Gallant, M., Gareau, Y., Griffin, P.R., Labelle, M. and Lazebnik, Y.A. (1995) 'Identification and inhibition of the ICE/CED-3 protease necessary for mammalian apoptosis', *Nature*, 376, pp. 37–43.
- Peters, W.A., Liu, P.Y., Barrett, R.J., Stock, R.J., Monk, B.J., Berek, J.S.,

- Souhami, L., Grigsby, P.W., Gordon, W. and Alberts, D.S. (2000) 'Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix', *Journal of Clinical Oncology*, 18(8), pp. 1606–1613.
- Porter, A.G. and Jänicke, R.U. (1999) 'Emerging roles of caspase-3 in apoptosis', *Cell Death and Differentiation*, 6(2), pp. 99–104.
- Rose, P.G. (1999) 'Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer', *New England Journal of Medicine*, 340(15), pp. 1144–1153.
- Times of India (2025) 'Cervical cancer surgery: Bet on robotic surgery for better aesthetics and swift recovery', *The Times of India*. Available at: <https://timesofindia.indiatimes.com/health-style/health-fitness/health-news/cervical-cancer-surgery-bet-on-robotic-surgery-for-better-aesthetics-and-swift-recovery/articleshow/121361647.cms> (Accessed: 23 May 2025).
- WHO (2023) *Cervical cancer: Fact sheet*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer> (Accessed: 23 May 2025).
- Zeng, J., Sun, P., Ping, Q., Jiang, S. and Hu, Y.P. (2022) 'Clinical outcome of FIGO 2018 stage IB3/IIA2 cervical cancer treated by neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery due to lack of radiotherapy equipment: A retrospective comparison with concurrent chemoradiotherapy', *PLOS ONE*, 17(3), e0266001.