

Hubungan Ekspresi p53 dengan Prognosis Hasil Terapi Radiasi pada Karsinoma Nasofaring

Relation p53 Expression and Prognosis of Radiation Therapy in Nasopharyngeal Carcinoma

Ario Tejosukmono¹, Agus Suharto^{2*}

¹Progam Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

²Bagian Ilmu Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

*Email: a_suharto@yahoo.com

Abstrak

Pada karsinoma terjadi peningkatan proliferasi sel dibanding dengan apoptosis sel, sehingga sel akan tumbuh lebih banyak dari jumlah normalnya. Pada kondisi homeostatis, untuk dapat mengatur jumlah sel pada tubuh manusia, mekanisme utama tubuh adalah dengan menghasilkan p53. Protein p53 sebagai protein penghambat tumor mengaktifkan pembentukan p21 yang berperan untuk aktivasi beberapa kompleks kinase tergantung siklin dan memutuskan siklus pembelahan sel. Tujuan penelitian ini untuk analisis hubungan ekspresi p53 terhadap prognosis radioterapi pada karsinoma nasofaring dengan metode retrospektif. Ekspresi p53 telah dicat imunohistokimia dan dianggap positif bila jumlah sel tumor positif lebih dari 10% dan dianalisis hubungan ekspresi p53 dengan prognosis pada pasien karsinoma nasofaring dengan radioterapi. Hasil penelitian menunjukkan dari 43 Pasien karsinoma nasofaring dengan terapi radiasi terdapat 8 orang (18,6%) meninggal selama perawatan. Berdasarkan jenis kelamin, 74,42% pasien adalah laki-laki dan 25,58% wanita. Kelompok usia 51 sd 60 tahun adalah yang terbanyak yaitu sebesar 14 kasus (32,56%). Terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi p53 dengan prognosis hasil terapi radiasi pada karsinoma nasofaring $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Disimpulkan bahwa ekspresi p53 yang positif akan memberikan prognosis yang lebih baik terhadap hasil terapi radiasi pada karsinoma nasofaring.

Kata kunci: karsinoma nasofaring, ekspresi p53, prognosis, radioterapi

Abstract

In the cancer condition, there is increasing of cell proliferation than apoptosis, so cell will grow rapidly than normal. In normal homeostatic, to set the amount of the cells in human body, the primary body mechanism is producing gene p53. The p53 as protein cancer suppressor activate p21 that role to activate some of complex kinase based on cyclin and cut mitosis cycle. The aims of this research to analyze relation p53 expression with prognosis of radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma using retrospective method. P53 expression strained by immunohistochemistry and considered positive if we find greater than 10% positif cell tumor then analyzed relation p53 expression with prognosis of radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. The result shows from 43 patient nasopharyngeal carcinoma with radiotherapy there are 8 patient (18,6%) died. 74,42% patient are male and 25,58% are female. 51-60 years old group is 14 cases (32,56%). There was significant correlation between prognosis and p53 expression $p = 0,000$ ($p < 0,05$). The conclusion is that positive p53 expression will give a better prognostic for nasopharyngeal carcinoma with radiotherapy.

Key words: nasopharyngeal carcinoma, p53 expression, prognostic, radiotherapy

PENDAHULUAN

Di Indonesia karsinoma nasofaring (KNF) paling banyak dijumpai diantara tumor ganas di bidang THT dan usia terbanyak yang menderita adalah usia 40 tahun ke atas.¹ Di Indonesia KNF menduduki urutan keempat setelah kanker leher rahim, kanker payudara dan kanker kulit, namun menempati peringkat pertama untuk tumor ganas leher dan kepala. KNF dijumpai lebih banyak pada pria daripada wanita dengan perbandingan 2-3 orang pria dibandingkan 1 wanita. KNF dapat mengenai segala umur.² Insidensi puncak KNF pada usia antara 50 sampai 69 tahun dan insidensinya semakin meningkat dengan bertambahnya umur.³

Pengobatan karsinoma nasofaring pada saat ini adalah dengan radiasi dan kemoterapi karena posisi anatomis yang susah untuk dilakukan tindakan pembedahan. Pada stadium awal biasanya terapi yang dilakukan hanya terapi radiasi, tapi ketika penyakit karsinoma nasofaring mencapai stadium lanjut maka perlu dilakukan tindakan pencegahan agar tidak terjadi metastase yang lebih luas maka dilakukan kemoterapi.

Pada kondisi homeostasis, untuk dapat mengatur jumlah sel pada tubuh manusia, mekanisme utama tubuh adalah dengan memproduksi p53 sebagai protein penghambat tumor yang akan mengaktifkan pembentukan p21^{waf/cip-1} yang berperan menghambat aktifitas beberapa kompleks kinase tergantung siklin dan memutus siklus pembelahan sel.⁴ P53 adalah protein yang mengontrol proliferasi sel.

Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan ekspresi p53 yang diikuti kenaikan p21 akan menghambat proliferasi sel karsinoma pada kemo-

terapi.⁵ Hipotesis ini didukung oleh penelitian lainnya bahwa *wild type* p53 menginduksi ekspresi p21,⁶ sedangkan Luis (1999),⁷ juga berpendapat dari hasil penelitian didapatkan p53 negatif mendemonstrasikan respon yang lebih baik pada kemoterapi dibandingkan dengan p53 positif. Penelitian dari Kenneth *et al.* (2006),⁸ menyatakan bahwa prognosis karsinoma nasofaring yang memiliki ekspresi p53 positif akan meningkat dibandingkan dengan p53 negatif.

Berdasarkan uraian di atas perlu diketahui hubungan antara ekspresi p53 dengan hasil terapi radiasi pada karsinoma nasofaring dan hubungan keduanya dengan prognosis hasil terapi pada karsinoma nasofaring. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekspresi p53 terhadap prognosis radioterapi pada karsinoma nasofaring dengan metode retrospektif.

BAHAN DAN CARA

Data yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari data rekam medis pasien-pasien yang pernah didiagnosis menderita karsinoma nasofaring pada tahun 1998 yang didiagnosa di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Gadjah Mada Yogyakarta dan di RSUP Prof. DR Sardjito Yogyakarta. Pada pasien telah dilakukan pengecatan imunohistokimia untuk ekspresi protein p53 dan p21 pada sediaan hasil biopsy nasofaring. Subyek penelitian diambil sebanyak 49 orang.

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif dari data rekam medis akan dilihat prognosis dan faktor prognosis pasien kemudian dianalisis apakah ada hubungannya dengan ekspresi p53 yang ditunjukkan dari pengecatan imunohistokimia.

HASIL

Tabel 1. Deskripsi Pasien Karsinoma Nasofaring Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin

Pasien Karsinoma Nasofaring	Nilai	%	
Usia (tahun)	11 sd 20	3	6,98
	21 sd 30	3	6,98
	31 sd 40	7	16,28
	41 sd 50	10	23,25
	51 sd 60	14	32,56
	61 sd 70	6	13,95
Jenis kelamin	Laki-laki	32	74,42
	Perempuan	11	25,58
	jumlah	43	100%

Tabel 1. menjelaskan bahwa semakin tua usia seseorang semakin tinggi prevalensi terjadinya karsinoma asofaring. Data tersebut menunjukkan pasien karsinoma nasofaring usia 11-20 tahun sebanyak 3 kasus dari 49 kasus (6,98%) disusul 3 kasus pada usia 21-30 tahun (6,98%), kemudian terdapat 7 kasus (16,28%) pada usia 31-40 tahun, 10 kasus pada usia 41-50 tahun (23,25%) terbanyak pada usia 51-60 tahun 14 kasus (32,56%) dan pada usia 61-70 sebanyak 6 kasus (13,95%). Angka paling tinggi ditunjukkan pada usia 51-60 tahun, yaitu sebesar 14 kasus (32,56%) dari keseluruhan 43 kasus.

Tabel 1 menjelaskan bahwa kebanyakan pasien karsinoma nasofaring adalah laki-laki yaitu sebanyak 32 orang (74,42%) sedangkan perempuan sebanyak 11 orang (25,58%). Hal ini hampir sama dengan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Ramsi (2001), yaitu karsinoma nasofaring lebih banyak dijumpai pada pria daripada wanita dengan perbandingan 2-3 orang pria dibandingkan 1 wanita.²

Tabel 2. menjelaskan bahwa kebanyakan pasien karsinoma nasofaring yang diterapi dengan

Tabel 2. Ekspresi p53 terhadap Pasien Karsinoma Nasofaring dengan Radioterapi

ekspresi p53	jumlah	persentase
positif	39	90,7%
negatif	4	9,3%
total	43	100%

Tabel 3. Prognosis Pasien Karsinoma Nasofaring dengan Terapi Radiasi

Prognosis	jumlah	persentase
hidup	35	81,4%
meninggal	8	18,6%
total	43	100%

Tabel 4. Hasil Analisis Hubungan Ekspresi p53 dengan Prognosis Hasil Terapi Radiasi pada Karsinoma Nasofaring dengan Uji Chi Square

	Diamati N	Diharapkan N	Sisa
hidup	35	21.5	13.5
mati	8	21.5	-13.5
Total	43		
ekspresip53			
	Diamati N	Diharapkan N	Sisa
positif	39	21.5	17.5
negatif	4	21.5	-17.5
Total	43		
Uji Statistik			
	ekspresip53	prognosis	
<i>Chi-Square</i>	28.488 ^a	16.953 ^a	
df	1	1	
Asymp. Sig.	.000	.000	

a. 0 cells (.0%) have expected frequencies less than 5. The minimum expected cell frequency is 21.5.

radiasi memiliki ekspresi p53 yang positif yaitu sebanyak 39 kasus (90,7%) sedangkan sisanya 4 kasus (9,3%) memiliki ekspresi p53 yang negatif. Tabel 3. menjelaskan bahwa pasien karsinoma nasofaring yang diterapi dengan radiasi yang memiliki prognosis hidup sebanyak 35 kasus (81,4%) sedangkan sisanya 8 kasus (18,6%) memiliki prognosis meninggal.

Hasil uji *Chi square* pada Tabel 4. didapatkan nilai signifikansi sebesar 0.000 yang berarti hasil yang diperoleh signifikan berdasarkan statistik ($p < 0,05$), sehingga terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi p53 dengan prognosis hasil terapi radiasi pada karsinoma nasofaring.

DISKUSI

Pada kondisi homeostasis, untuk dapat mengatur jumlah sel pada tubuh manusia, mekanisme utama tubuh adalah dengan menghasilkan p53 yang akan mengaktifkan pembentukan p21^{waf/cip-1}.

Keduanya adalah protein yang mengontrol proliferasi sel. Protein p53 sebagai protein penghambat tumor mengaktifkan pembentukan p21^{waf/cip-1}. Protein p21 berperan menghambat aktifitas beberapa kompleks kinase tergantung siklin dan memutus siklus pembelahan sel.⁴

Pertama, p53 diduga mengatur penyusunan atau fungsi kompleks replikasi-inisiasi DNA. Pada proses replikasi- inisiasi DNA SV40, antigen T berperan sebagai helicase untuk promosi replikasi DNA dan mengikat DNA polymerase yang dibutuhkan untuk sintesis DNA SV 40 tersebut. Protein p53 ternyata mampu mengikat antigen T sehingga aktifitas antigen T sebagai helicase terhambat, dan tidak terjadi ikatan dengan DNA polimerase sehingga tidak terjadi sintesis DNA. Pada sel-sel yang tidak mengandung virus SV40 atau tidak mengandung antigen T, protein p53 mengikat senyawa lain yang homolog dengan antigen T.

Protein p53 mempunyai hubungan yang erat dengan kejadian karsinoma nasofaring. Pada kebanyakan penelitian karsinoma nasofaring ditemukan peningkatan ekspresi p53 dan umumnya p53 jenis normal ("wild") kemungkinan merupakan reaksi terhadap infeksi virus Epstein-Barr, karena kurang lebih hanya 10% dari karsinoma nasofaring yang mengalami mutasi protein p53nya. Penelitian menunjukkan bahwa ekspresi p53 pada karsinoma nasofaring tidak berhubungan dengan derajat histologis, stadium klinik, umur maupun jenis kelamin.⁹

Penelitian yang dilakukan oleh Serin dkk (1998),¹⁰ menunjukkan bahwa pada jangka waktu 5 tahun *survival rate* pada radioterapi saja sebesar 42% sedangkan pada terapi kombinasi dengan kemoterapi meningkatkan *survival rate* sebesar 58%. Prognosis angka keselamatan rata-rata yang

dikalkulasi dari database *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) menunjukkan bahwa *survival rate* akan menurun dengan peningkatan stadium, yaitu stadium I 78%, stadium II 64%, stadium III 60% dan stadium IV yang terburuk dengan 47% angka keselamatan rata-rata.

Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan ekspresi p53 yang diikuti kenaikan p21 akan menghambat proliferasi sel karsinoma pada terapi kemoterapi.⁵ Hipotesis ini didukung oleh penelitian lainnya bahwa *wild type* p53 menginduksi ekspresi p21.⁶ Namun begitu sebuah hipotesis mendapati adanya kenaikan p21 tanpa disertai kenaikan p53 terhadap hasil terapi, sedangkan peneliti lain berpendapat bahwa dari hasil penelitian didapatkan p53 negatif mendemonstrasikan respon yang lebih baik pada kemoterapi dibandingkan dengan p53 positif.⁷ Penelitian ini bertujuan mencari hubungan antara peningkatan ekspresi p53 dengan prognosis hasil terapi radiasi pada karsinoma nasofaring.

Beberapa teori di atas dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara ekspresi p53 terhadap prognosis hasil terapi pada karsinoma nasofaring. Pada penelitian ini diuji apakah dengan ekspresi yang meningkat (positif) dapat dikatakan bahwa prognosisnya akan menjadi lebih baik pula. Pada penelitian ini didapatkan hasil yang signifikan antara ekspresi p53 dengan prognosis hasil terapi radiasi pada karsinoma nasofaring dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$).

SIMPULAN

Terdapat 43 pasien karsinoma nasofaring dengan terapi radiasi dan 8 orang (18,6%) diantaranya meninggal selama perawatan. Pasien karsino-

ma nasofaring dengan radioterapi adalah laki-laki (74,42%). Usia 51 sd 60 tahun adalah yang terbanyak yaitu 14 kasus (32,56 %). Terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi p53 dengan prognosis hasil terapi radiasi pada karsinoma nasofaring $p = 0,000$ ($p > 0,05$). Sehingga ekspresi p53 yang positif akan memberikan prognosis yang lebih baik terhadap hasil terapi radiasi pada karsinoma nasofaring.

Perlu penelitian selanjutnya tentang faktor-faktor yang dapat mempengaruhi prognosis dari karsinoma nasofaring, sehingga kedepannya bisa digunakan untuk keperluan terapi yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Munir, D. Beberapa Aspek Karsinoma Nasofaring pada Suku Batak di Medan dan Sekitarnya. *The Journal Of Medical School University of Sumatera Utara*, 2006; 39 (3): 223–226.
2. Ramsi, L., Nasution YU. *Karsinoma Nasofaring*. Dalam: Program & abstrak PITIAPI. Medan: FK USU. 2001. p. 9-25
3. Furukawa, Y., Iwase, S., Kikuchi, J., Terui, Y., Nakamura, M., Yamada, H., *et al.* 2000. Phosphorylation of Bcl-2 Protein by CDC2 Kinase during G2/M Phase and Its Role in Cellcycle Regulation. *J Biol Chem*. 2000; 275 (28): 21661-7.
4. Xiong, Y., Hannon, GJ., Zhang, H., Casso, D., Kobayashi, R., Beach, D. p21 is a Universal Inhibitor of Siklin Kinases. *Nature*. 1993; 366 (6456): 701-704.
5. Gartel, A. L., Serfas, M. S. and Tyner, A. L. p21-Negative Regulator of the Cell Cycle. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1996; 213 (2): 138 –149.
6. Kouvidu C, Stefanaki K, Dai Y, Tzardi M, Koutsoubi K, Darivianaki K, *et. al.* p21/wafi Protein Expression in Nasopharyngeal Carcinoma. Comparative study with PCNA, p53 and MDM-2 protein expression. *Anti cancer Res*, 17 (4A): 2615-9.
7. Luis Lassaletta, Jose A. Branda´ riz, Amparo Benito, Javier de la Cruz, Carlos Go´mez, Claudio Ballest1´n, *et al.* p53 Expression in Locally Advanced Pharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997; 125 (12): 1356-1359.
8. Yip KW, Shi W, Pintilie M, Martin JD, Mocanu JD, Wong D, *et al.* Prognostic Significance of the Epstein-Barr Virus, p53, Bcl-2 and Survivin in Nasopharyngeal Cancer. *Clin Cancer Res*, 2006; 12 (19): 5726-32.
9. Sheu LF, Chen A, Tseng HH, Leu FJ, Lin JK, HO KC, Meng CL. Assessment of p53 Expression in Nasopharyngeal Carcinoma. *Hum. Pathol*. 1995; 26(4): 380-6.
10. Serin M, Erkal HS, Elhan AH, Cakmak A. Nasopharyngeal Carcinoma in Childhood and Adolescence. *Med Pediatr Oncol*, 1998; 31 (6): 498-505.