



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Penelitian Ilmiah

KORELASI KADAR ALBUMIN PRARADIASI DAN HIPOKSIA TERHADAP RESPON RADIASI KARSINOMA NASOFARING STADIUM LANJUT LOKAL

Prinka D. Adyta*, Sri M. Sekarutami*, Lisnawati**, Fiastuti Witjaksono***, Marlinda Adham****.

*Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

**Departemen Patologi Anatomi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

***Departemen Gizi Klinik RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

****Departemen THT-KL RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Abstrak / Abstract

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima April 2015
- Disetujui Mei 2015

Alamat Korespondensi:

dr. Prinka Diaz Adyta, Sp.Onk Rad

E-mail: drprinkadiaz@gmail.com

Malnutrisi dan hipoksia merupakan faktor yang berpengaruh terhadap kegagalan terapi kanker. Malnutrisi timbul akibat patofisiologi kanker maupun sebagai efek samping pengobatan kanker tersebut. Hipoksia sel diketahui menyebabkan radioresistensi terhadap radiasi. Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif terhadap 20 pasien kanker nasofaring stadium lanjut lokal yang menjalani radioterapi di Departemen Radioterapi RSUPN Ciptomangunkusumo dari Desember 2012 - Agustus 2013, dengan menggunakan albumin sebagai parameter malnutrisi yang dicatat dari rekam medik pasien dan HIF1 α sebagai parameter hipoksia yang dianalisa secara imunoperoxidase dari blok paraffin jaringan biopsi tumor. Respon radiasi diukur menggunakan kriteria RECIST dengan membandingkan CT scan sebelum dan 1-2 bulan pasca radiasi. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa hipoalbuminemia dan hipoksia sel berkorelasi secara bermakna dengan penurunan respon radiasi ($p=0,001$), dan rendahnya serum albumin berkorelasi bermakna dengan tingkat hipoksia sel ($p=0,001$).

Kata kunci : Albumin, hipoksia, kanker nasofaring lanjut lokal, respon radiasi

Malnutrition and hypoxia is an influential factor to the failure of cancer therapy. Malnutrition arising from the pathophysiology of cancer or as a side effect of cancer drugs. Hypoxia is known to cause tumor cells radiorecistance to irradiation. This study is a retrospective cohort study on 20 patients with locally advance nasopharyngeal cancer who underwent radiotherapy at the Department of Radiotherapy RSUPN Ciptomangunkusumo of December 2012 - August 2013, using albumin as a parameter of malnutrition, were recorded from medical record and HIF1 α as parameters hypoxia were analyzed by immunohistochemistry from paraffin blocks of tumor tissue biopsies. Radiation response was measured using the RECIST criteria by comparing CT scans before and 1-2 months after radiation. The results of study showed that hypoalbuminemia and hypoxic cells significant correlated with low radiation response ($p=0.001$) and low albumin serum significant correlated with hypoxia level ($p=0.001$)

Keywords : Albumin, hypoxia, locally advanced nasopharyngeal cancer, radiation response

Hak Cipta ©2015 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Di Indonesia, karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor kepala leher terbanyak dengan angka kejadian 28,4%¹ dan radioterapi merupakan modalitas utama dalam penanganan KNF dalam semua stadium, baik sebagai terapi definitif maupun kombinasi dengan kemoterapi. Angka bebas penyakit 5 tahun dan angka kesintasan (*overall survival*) KNF stadium lanjut lokal dengan radiasi saja adalah 68,7% dan 28,6%.²

Penambahan kemoterapi memberikan peningkatan angka kesintasan 5 tahun sekitar 20%² sedangkan Platek dkk.³ menyebutkan angka kegagalan lokal 2 tahun berkisar 50-60%.

Malnutrisi merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi keberhasilan terapi. Malnutrisi pada pasien kanker kepala leher merupakan masalah yang signifikan karena berhubungan dengan kualitas hidup, respon terhadap pengobatan baik radioterapi,

pembedahan dan kemoterapi dan kesintasan hidup pasien kanker. Salah satu parameter malnutrisi dapat tercermin dari penurunan berat badan pasien sebelum, selama dan sesudah pemberian pengobatan.⁴ Penelitian yang dilakukan oleh Mahdavi dkk.,⁵ memperlihatkan adanya penurunan kesintasan pada pasien kanker kepala leher dengan malnutrisi (13,9%) dibanding tanpa malnutrisi (59,5%).

Kaheksia yang merupakan bagian dari malnutrisi mempunyai insiden yang tinggi pada pasien kanker. Penyebab kaheksia adalah multifaktor yaitu berkurangnya asupan makanan per oral, adanya faktor katabolik yang dikeluarkan tumor, seperti TNF- α , interleukin, interferon-gamma, faktor kaheksia kanker 24K dan perubahan metabolisme yang menyebabkan *wasting disease*. Asupan nutrisi yang kurang pada pasien kanker akan menyebabkan penurunan sintesa protein yang akan menurunkan konsentrasi protein serum seperti albumin. Dalam parameter gizi, albumin dapat menjadi parameter respon terapi maupun angka morbiditas dan mortalitas.⁶

Selain faktor malnutrisi, terdapat faktor intrinsik yang berpengaruh terhadap kegagalan terapi baik pada radiasi maupun kemoterapi yaitu hipoksia sel tumor. Mekanisme kematian sel akibat radiasi yang terbanyak adalah melalui proses kematian tidak langsung, yaitu dengan pembentukan radikal bebas yang akan menjadi sangat reaktif dan berumur lebih panjang dengan mengikat oksigen. Sel dalam keadaan hipoksia memerlukan dosis radiasi 2,8-3 kali lebih tinggi dibandingkan keadaan oksik.⁷⁻¹¹ Hipoksia dapat menginduksi faktor transkripsi yaitu *hipoxia inducible factor 1 α* (HIF-1 α) dan carbonic anhidrase 9 (CA9), yang mempunyai peran merangsang proliferasi sel dan angiogenesis yang selanjutnya akan berpengaruh terhadap progresifitas dan agresifitas tumor.^{12,13}

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh kadar albumin sebagai parameter malnutrisi dan hipoksia sel tumor terhadap respon radiasi serta hubungan antara kadar albumin dan derajat hipoksia sel pada KNF stadium lanjut lokal.

Metode

Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien KNF lanjut lokal yang terbukti secara patologik yang

menjalani radiasi di Departemen Radioterapi RSUPN-Cipto Mangunkusumo periode Desember 2012 sampai Agustus 2013 dan memenuhi kriteria inklusi yaitu belum pernah mendapat terapi sebelumnya, mendapat terapi kemoradiasi, memiliki jaringan blok parafin yang memadai, dan memiliki CT scan sebelum dan setelah radiasi. Sampel dikumpulkan dengan cara konsekutif, dimana setiap sampel yang sudah memenuhi kriteria inklusi diikutsertakan dalam penelitian sampai besar sampel terpenuhi.

Data kadar albumin praradiasi diambil dari data rekam medis. Respon tumor dinilai berdasarkan kriteria RECIST menggunakan data pengukuran tumor pada CT scan sebelum radiasi dan 1-2 bulan sesudah radiasi. Dari blok parafin biopsi tumor, dilakukan analisa ekspresi HIF-1 α sebagai petanda hipoksia dengan teknik immunoperoksidase di Departemen Patologi Anatomi. Penilaian ekspresi HIF-1 α dilakukan pada massa tumor dengan perhitungan manual per 10 lapang pandang besar. Kemudian dilakukan *grading* dengan nilai *cut off* 5%, yaitu dikategorikan rendah jika < 5% dan tinggi jika > 5%. Setelah itu dilakukan perhitungan persentase sel yang positif. Seluruh pasien mendapat radiasi lokoregional dengan dosis total 66-70 Gy dikombinasi dengan kemoradiosensitizer sisplatin. Data yang diperoleh diolah dengan menggunakan program *SPSS for windows* 16.0.

Hasil Penelitian

Sejak Desember 2012 sampai dengan Agustus 2013 didapatkan 20 pasien kanker nasofaring stadium lanjut lokal yang berobat di Departemen Radioterapi RSCM dan memenuhi kriteria inklusi menjadi subyek penelitian. Profil lengkap karakteristik pasien dapat dilihat pada tabel 1.

Analisa deskriptif untuk melihat karakteristik pasien berupa distribusi frekuensi. Pasien laki-laki lebih banyak dari perempuan dengan perbandingan 1.8:1. Kelompok usia terbanyak adalah 40-50 tahun (50%).

Kebanyakan pasien datang dengan T3 (55%) dan N1 atau N3 (32,5%), serta stadium IVA (55%). Tipe histopato-logik terbanyak adalah WHO tipe 3 (85%) dengan diferensiasi baik (65%).

Sebanyak 70% pasien datang dengan kadar albumin pra radiasi yang rendah yaitu < 3,5% dengan rentang nilai

3,07-3,45 g/dl. Berdasarkan kriteria RECIST, 80% pasien mengalami respon parsial dan hanya 20% yang mengalami respon komplit.

Tabel 1. Karakteristik Pasien

Karakteristik	n=20	%
Jenis kelamin		
Laki	14	70
Wanita	8	30
Umur		
< 40 tahun	6	30
40-50 tahun	10	50
> 50 tahun	4	20
Perluasan tumor		
T3	11	55
T4	9	45
Kelenjar getah bening		
N0	4	20
N1	8	40
N2	4	20
N3	4	20
Stadium		
III	6	30
IVA	10	50
IVB	4	20
Histopatologi		
WHO tipe II	3	15
WHO Tipe III	17	85
Differensiasi		
Baik	13	65
Buruk	7	35
Albumin praradiasi		
< 3,5 g/dl	14	70
≥ 3,5 g/dl	6	30
Respon		
Parsial	16	80
Komplit	4	20
HIF-1 α		
>5%	14	70
< 5%	6	30

Dengan nilai *cut off* 5% derajat hipoksia dikategorikan rendah jika < 5% dan derajat hipoksia tinggi jika > 5% dan pada penelitian ini didapatkan 70% pasien memiliki HIF-1 α yang tinggi (\geq 5%). Hal ini memperlihatkan bahwa 70% pasien memiliki tumor dengan derajat hipoksia sel yang tinggi.

Dengan uji *Fisher exact* (tabel 2), dilakukan uji korelasi antara kadar albumin praradiasi dengan respon radiasi. Hasil uji memperlihatkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kedua variabel tersebut dengan $p=0,001$. Hal ini menunjukkan bahwa rendahnya kadar albumin praradiasi berhubungan dengan respon tumor yang rendah pula

Tabel 2. Korelasi kadar albumin praradiasi dengan respon radiasi

Variabel	Respon		p
	Komplit	Parsial	
Albumin			
<3,5 g/dL	0	12	0,001
≥ 3,5 g/dL	6	2	

Demikian pula pada tabel 3, hasil uji terhadap tingkat HIF-1 α dan respon radiasi, menunjukkan korelasi yang bermakna antara derajat hipoksia yang tinggi dengan respon radiasi parsial atau sebaliknya respon komplit berkorelasi secara bermakna dengan derajat hipoksia yang rendah, ($p=0,001$).

Tabel 3. Korelasi HIF-1 α dengan respon radiasi

Variabel	HIF-1 α		p
	Tinggi	Rendah	
Respon			
Parsial	14	0	0,001
Komplit	0	6	

Dari uji T tidak berpasangan (tabel 4), terdapat hubungan yang bermakna antara albumin praradiasi dengan HIF-1 α ($p=0,00$). Hubungan ini memperlihatkan bahwa kadar albumin <3,5 g/dL menunjukkan adanya hipoksia sel yang tinggi atau sebaliknya.

Tabel 4. Korelasi kadar albumin praradiasi dengan HIF-1 α

Variabel	HIF-1 α		p
	Tinggi	Rendah	
Albumin			
<3,5 g/dL	14	0	0,001
≥ 3,5 g/dL	0	6	

Diskusi

Malnutrisi merupakan salah satu problem yang sering dijumpai pada pasien kanker. Berkurangnya asupan makanan per oral dan faktor katabolik yang dikeluarkan tumor menjadi faktor penyebab terjadinya hal

tersebut. Asupan nutrisi yang kurang pada pasien kanker akan menurunkan sintesa protein yang akan menurunkan konsentrasi protein serum seperti albumin.

Dalam keadaan normal albumin disintesa 12-25g perhari, diabsorpsi 1 g per hari, dengan waktu paruh 21 hari. Kebutuhan albumin untuk pasien kanker 1,5-2 g/kg berat badan atau lebih tinggi dibanding orang normal. Kadar albumin yang rendah disebabkan oleh produksi sitokin IL6 yang dapat mempengaruhi sintesa albumin pada hepatosit.¹⁴

Albumin merupakan kompartmen ekstraselular dari grup sulphhydryl yang ditemukan pada kelompok sistein. Grup sulphhydryl membentuk suatu gugus yang dinamakan thiols yang merupakan suatu radikal bebas. Albumin dapat membatasi produksi ROS dengan berikatan dengan ion cu^{2+} bebas. Ion cu^{2+} ini diketahui dapat mempercepat produksi radikal bebas.¹⁵

Albumin dalam hubungannya sebagai antioksidan diperlukan untuk keseimbangan redox pada tingkat seluler. Albumin merupakan cerminan dari status nutrisi karena pada pasien kanker sering terjadi penurunan berat badan yang signifikan. Asupan peroral dan faktor katabolik yang dikeluarkan oleh tumor seperti IL1, TNF α akan menyebabkan proteolisis. Penelitian sebelumnya juga membuktikan bahwa albumin dapat membatasi produksi radikal bebas endogen yang akan mengurangi produksi HIF-1 α .¹¹

Hasil penelitian ini memperlihatkan adanya hubungan yang bermakna antara kadar albumin praradiasi yang rendah dengan respon radiasi (respon parsial), sehingga kadar albumin praradiasi menjadi hal yang penting dan dapat dijadikan prediktor respon radiasi. Hasil ini sesuai dengan penelitian Mahdavi dkk.,⁵ bahwa albumin dapat dijadikan sebagai parameter respon radiasi.

Penelitian Gupta dkk.,¹⁶ memperlihatkan bahwa kadar serum albumin yang rendah berhubungan dengan rendahnya kesintasan dan kualitas hidup. Demikian pula penelitian Lis.dkk.,¹⁷ memperlihatkan bahwa kadar albumin $> 3,5$ g/dl dapat mengurangi risiko mortalitas pada pasien kanker payudara. Andrade dkk.,¹⁸ menyimpulkan bahwa albumin merupakan factor prognostik independen untuk kesintasan pada sarkoma jaringan lunak. Dalam penelitian ini belum dapat dinilai hubungan albumin dengan kesintasan oleh karena *follow up* pasien yang buruk.

Pada penelitian ini 80% pasien mengalami respon parsial dan 70% memiliki nilai hipoksia sel yang tinggi $> 5\%$. Telah diketahui bahwa respon radiasi sangat tergantung pada status oksigenisasi jaringan tumor dan faktor lingkungannya dan telah terbukti bahwa hipoksia menyebabkan sel menjadi 2-3 kali lebih radioresisten dibanding sel yang oksik.^{9,12}

Hipoksia didefinisikan sebagai keadaan dimana tekanan parsial oksigen intrasel atau intratumor < 20 mmHg. Hipoksia sel tumor akan menginduksi regulator kunci yaitu HIF-1 α yang mempunyai peran kompleks merangsang angiogenesis, proliferasi sel dan proses transpor glukosa. Dalam keadaan hipoksia HIF-1 α akan ditranslokasi kedalam nukleus dalam bentuk dimer dengan HIF-1 β sebagai *hypoxia responsive elements* dari gen regulator HIF-1 α antara lain VEGF, p53, CA9, EPO sehingga meningkatkan progresifitas tumor.^{7,10-13}

HIF-1 α sebagai parameter hipoksia, dalam penelitian ini dikelompokkan menjadi dua dengan nilai *cut off* 5% sesuai dengan kriteria Hui dkk.¹³ Hipoksia derajat tinggi bila nilainya $> 5\%$ dan hipoksia derajat rendah bila nilainya $< 5\%$. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa pada kelompok hipoksia tinggi, respon radiasi yang terjadi lebih buruk, dibanding kelompok dengan derajat hipoksia rendah. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya bahwa semakin sel hipoksik tumor semakin radioresisten.^{7,9-13} Dalam uji korelasi antara HIF-1 α dengan kadar albumin, juga menunjukkan hubungan yang bermakna ($p=0,001$). Korelasi ini memperlihatkan bahwa pada kadar albumin yang rendah sel akan mengalami hipoksia atau sebaliknya. sehingga kadar albumin pre radiasi dapat dijadikan prediktor hipoksia sel.

Kesimpulan dan Saran

Dari ketiga hasil uji korelasi diatas, dapat disimpulkan bahwa albumin pra radiasi merupakan faktor yang berpengaruh terhadap respon radiasi dan dapat dijadikan sebagai prediktor buruknya respon radiasi akibat hipoksia sel. Namun demikian, masih perlu dibuktikan lebih lanjut dengan melakukan penelitian lanjutan secara prospektif dengan sampel lebih banyak dan dengan mempertimbangkan faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi respon radiasi seperti faktor T, diferensiasi sel dan OTT yang dalam penelitian ini tidak dianalisis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adham M, kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, Tan BT, Middeldorp JM. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs and symptoms at presentation. *Chin J Cancer* 2012;31(4):185-96.
2. Lin JC, Jan JC. Locally advanced nasopharyngeal cancer: Long term outcomes of radiation therapy. *Radiology* 1999;211:513-18.
3. Platek ME, Reid ME. Pretreatment nutritional status and locoregional failure in patient with head and neck cancer undergoing definitive concurrent chemoradiation therapy. *Head Neck* 2011;33(11):1561-8.
4. Capuano G, Grosso A. Influenced of weight loss on outcomes in patients with head and neck cancer undergoing concomitant chemoradiotherapy. *Head Neck* 2008;30:503-08.
5. Mahdavi R, Elnaz F, Zadeh M. Consequences of radiotherapy on nutritional status, serum zinc and copper levels in patient with gastrointestinal tract and head and neck cancer. *Saudi Med J*. 2007;28(3): 435-40.
6. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;34:137-68.
7. Hoogsteen IJ, Marres HAM, Wijffels KIEM. Colocalization of carbonic anhydrase 9 expression and cell proliferation in human head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2005;11: 97-106.
8. Harison LB, Chada M. Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. *Oncologist* 2002;7(6):492-508.
9. Begg AC. Prediction of radiation response. In: Hoppe R, Phillips TL, Roach M, editors. *Leibel and Philips Textbook of Radiation Oncology*. 2nd Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier;2004. p61-7.
10. Dewhirst MW, Cao V, Moeller B. Cycling hypoxia and free radicals regulate angiogenesis and radiotherapy response. *Nat Rev Cancer* 2008;8:425-37.
11. Galanis A, Pappa A, Giannakakis A. Reactive oxygen species and HIF 1 signaling in cancer. *Cancer Lett* 2008;266:12-20.
12. Vaupel P. The Role of Hypoxia-induced factors in tumor progression. *Oncologist* 2004;9(5):10-17.
13. Hui, Edwin P, Chan, Anthony TC. Coexpression of hypoxia-inducible factor 1 α and 2 α , carbonic anhydrase IX, and vascular endothelial growth factor in nasopharyngeal carcinoma and relationship to survival. *Clin Cancer Res* 2002;8:2595-604.
14. Potter R, Gerbaulet A, Meder CH. Endometrial Cancer. In: Gerbaulet A, Puller R, Mazon JJ, Meertens H, Umbergen EV, editors. *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*. Brussels: ESTRO;2002 p. 365-401.
15. Evans TW. Albumin as a drug - biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(5):6-11
16. Gupta G, Lis CG. Pretreatment albumin as a predictor of cancer survival: a systemic review of epidemiological literature. *Nutr J* 2010;9:1-16
17. Lis CG, Grustch JF, Vashi PG. Is serum albumin is an independent predictor of breast cancer?. *J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:10-5
18. Andrade JCB, Franco HM. Serum albumin is an independent prognostic factor for survival in soft tissue sarcomas. *Rev Invest clin* 2009; 61(3):199-204.