

## Ekspresi Protein C-MYC dan BCL2 pada Karsinoma Nasofaring Jenis *Undifferentiated*, Hubungannya dengan T-stage dan N-stage

Anny Setijo Rahaju, Endang Joewarini

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
RSUD. Dr. Soetomo, Surabaya

### ABSTRAK

#### Latar Belakang

Karsinoma Nasofaring (KNF) merupakan tumor ganas terbanyak di Departemen Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher. Kendala yang dihadapi dalam penanganan KNF adalah penderita datang ke dokter dalam stadium lanjut. Berbagai penelitian dilakukan untuk mempelajari berbagai petanda molekular dalam menentukan prognosis termasuk ekspresi protein C Myc dan Bcl2. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan hubungan antara ekspresi protein C Myc dan Bcl2 dengan T-stage dan N-stage pada KNF *Undifferentiated*.

#### Bahan dan Cara

Penelitian ini merupakan penelitian *retrospective and cross sectional observational study*. Sampel diperoleh dari arsip histopatologi penderita baru KNF yang datang memeriksakan diri ke Laboratorium Patologi Anatomi RSUD. Dr. Soetomo selama Juli-Desember 2007. Kemudian dilakukan pemeriksaan imunohistokimia menggunakan antibodi Bcl2 dan C Myc pada 13 penderita yang memenuhi kriteria inklusi.

#### Hasil

Penelitian ini mendapatkan hasil ekspresi Bcl2 negatif pada penderita KNF Jenis *Undifferentiated* dengan T1/T2 terdapat 2/3 penderita, dengan T3/T4 sebanyak 7/10 penderita, dengan N1/N2 sebanyak 5/5 penderita dan dengan N3 terdapat 4/8 penderita. Ekspresi C Myc positif pada penderita KNF Jenis *Undifferentiated* dengan T1/T2, terdapat pada 3/3 penderita, dengan T3/T4 sebanyak 9/10 penderita, dengan penyebaran pada KGB setempat N1/N2 sebanyak 5/5 penderita dan dengan N3 sebanyak 7/8 penderita.

#### Kesimpulan

Karena jumlah kasus yang kurang, maka tidak bisa dianalisa secara statistik hubungan antara ekspresi Bcl2 dan Myc dengan stadium karsinoma nasofaring jenis *undifferentiated*.

**Kata kunci:** KNF jenis *undifferentiated*, C Myc, Bcl2, T-stage, N-stage

### ABSTRACT

#### Background

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) was the most common malignancy in Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Department. Various studies carried out to study the various molecular markers in determining prognosis including C Myc and Bcl2 protein expression. Because of the difficulty of early diagnosis, most of Nasopharyngeal Carcinoma patients came in late stage. Prognostic factors will be needed to support therapy. This study was conducted to determine the correlation between C Myc and Bcl2 expression with T-stage and N-stage in Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma.

#### Material and Method

This cross sectional and observational study was done retrospectively. T-stage and N-stage archives of undifferentiated nasopharyngeal carcinoma new patients were retrieved from medical records at Pathology department Dr. Soetomo Hospital Surabaya between July and December 2007. Immunohistochemical examination with C Myc and Bcl2 antibody were done on 13 block paraffin specimens which fulfill the inclusion criteria.

#### Results

Negative Bcl2 expression were found in 2/3 cases of T1/T2, 7/10 cases of T3/T4, 5/5 cases of N1/N2 and 4/8 cases of N3 Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. Positive C Myc expression were found in 3/3 cases of T1/T2, 9/10 cases of T3/T4, 5/5 cases of N1/N2 and 7/8 cases of N3 Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma.

#### Conclusion

Based on the small number of cases the correlation of Bcl2 and C Myc with N and T stage of the nasopharyngeal carcinoma undifferentiated type were not adequate for statistical analysis.

**Keywords :** undifferentiated nasopharyngeal carcinoma, C Myc, Bcl2, T-stage, N-stage

**PENDAHULUAN**

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor ganas terbanyak di Departemen Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher.<sup>1</sup> Di Rumah Sakit Umum (RSU) Dr. Soetomo pada tahun 2000-2001 angka kejadian KNF jauh diatas tumor ganas lain dibidang THT-KL, yaitu sebesar 70%.<sup>1,2</sup>

Berdasarkan klasifikasi *World Health Organization* (WHO) tahun 1991, KNF dibedakan menjadi dua kelompok utama yaitu karsinoma sel skwamosa berkeratin (*keratinizing squamous cell carcinoma*), disebut juga WHO tipe I, dan karsinoma sel skwamosa tidak berkeratin (*nonkeratinizing squamous cell carcinoma*). Jenis yang kedua ini dibagi lagi menjadi karsinoma sel skwamosa tidak berkeratin ber-diferensiasi baik (*differentiated nonkeratinizing carcinoma*) disebut juga WHO tipe II, dan tidak ber-diferensiasi (*undifferentiated carcinoma*) atau WHO tipe III.<sup>3</sup> Gambaran histopatologik terbanyak adalah WHO tipe III sebesar 89%.<sup>1</sup>

Kendala yang dihadapi dalam penanganan KNF adalah penderita datang ke dokter dalam stadium lanjut. *TNM-staging* (Tumor Nodul Metastasis *stage*) atau stadium juga merupakan salah satu faktor prognosis dalam KNF. Dengan meningkatnya pengertian dalam biologi molekular kanker, berbagai penelitian dilakukan untuk mempelajari berbagai petanda molekular dalam menentukan prognosis, antara lain tumor *angiogenesis*, p53, Bcl2, Ki67, EGFR, E-cadherin, c-erbB2 (HER2-neu), dan C Myc.<sup>4,5,6,7</sup> C Myc merupakan gen *aktivator* transkripsi yang ikut terlibat pada apoptosis.<sup>8</sup> ekspresi Bcl2 merupakan petanda yang berguna untuk memperkirakan respon radiasi, kemo-terapi maupun hasil terapi penderita. Tingginya ekspresi Bcl2 berhubungan dengan penurunan respon tumor terhadap kemoterapi.<sup>9</sup>

Tujuan dari penelitian ini adalah membuktikan bahwa ekspresi protein C Myc dan Bcl2 dapat bermanfaat untuk memperkirakan prognosis penderita, terutama yang datang pada stadium lanjut, sehingga terapi yang diberikan dapat lebih terarah. Sampai saat ini, penelitian tersebut belum pernah dilakukan di Departemen Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSU Dr. Soetomo, Surabaya.

**METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian *retrospective* dan *cross sectional observational study*. Sampel

diperoleh dari arsip histopatologi penderita baru KNF yang datang memeriksakan diri ke Laboratorium Patologi Anatomik RSUD. Dr. Soetomo selama Juli-Desember 2007. Penderita yang datang tersebut seluruhnya sebanyak 51 orang, namun yang memenuhi kriteria inklusi yaitu sebanyak 13 penderita, kemudian dilakukan pemeriksaan imunohistokimia menggunakan antibodi Bcl2 dan C Myc.

**HASIL**

Penderita KNF jenis *undifferentiated* yang diperoleh sebanyak 51 kasus. Berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditetapkan, diperoleh 13 sampel yang memenuhi kriteria. Kemudian dilakukan pengumpulan data, didapatkan usia penderita KNF jenis *undifferentiated* bervariasi dari 16 sampai 61 tahun, dengan rerata (*mean*) 41,8 tahun, terutama berjenis kelamin pria sebanyak 8/13 orang, dengan perbandingan pria : wanita sebesar 1,6 : 1. Penderita yang datang terutama dengan *T-stage* tinggi, yakni T4 sebesar 10/13 orang, sudah mempunyai penyebaran pada KGB setempat atau *N-stage* (N3) sebesar 8/13 orang.

Berdasarkan hasil pemeriksaan imunohistokimia, diperoleh 2/3 penderita KNF Jenis *Undifferentiated* T1/T2 dengan ekspresi Bcl2 negatif. Sedangkan penderita KNF Jenis *Undifferentiated* T3/T4 sebanyak 7/10 penderita dengan ekspresi Bcl2 negatif. Semakin tinggi besar tumor mempunyai kecenderungan untuk tidak mengekspresikan protein Bcl2.(tabel 1)

Tabel 1. Ekspresi Bcl2 terhadap *T-stage* Pada KNF Jenis *Undifferentiated*

Bcl2	T1T2	T3T4	Total
Negatif	2	7	9
Positif	1	3	4
Total	3	10	13

Tabel 2. Ekspresi Bcl2 terhadap *N-stage* Pada KNF Jenis *Undifferentiated*

Bcl2	N1/N2	N3	Total
Negatif	5	4	9
Positif	0	4	4
Total	5	8	13

Ekspresi Bcl2 negatif pada penderita KNF Jenis *Undifferentiated* dengan N1/N2 didapatkan pada seluruh sampel yaitu 5/5 penderita, sedangkan pada penderita dengan N3

terdapat pada 4/8 penderita. Penderita dengan penyebaran ke KGB setempat yang semakin tinggi, mempunyai kecenderungan mengekspresi Bcl2 positif. (tabel 2)

Tabel 3. Ekspresi C Myc terhadap T-stage Pada KNF Jenis *Undifferentiated*

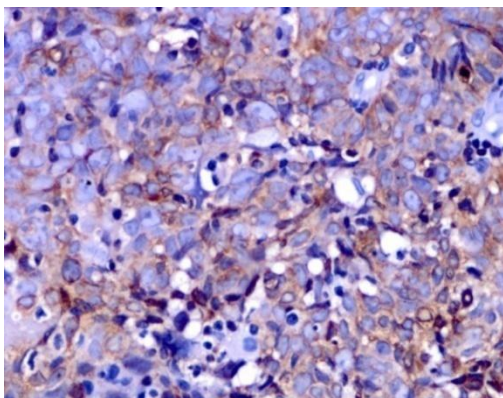
C Myc	T1T2	T3T4	Total
Negatif	0	1	1
Positif	3	9	12
Total	3	10	13

Ekspresi C Myc positif pada penderita KNF Jenis *Undifferentiated* dengan T1/T2, terdapat pada 3/3 penderita dan penderita dengan T3/T4 diperoleh 9/10 penderita. Semakin tinggi besar tumor mempunyai kecenderungan untuk semakin sedikit presentase mengekspresi protein C Myc (Tabel 3).

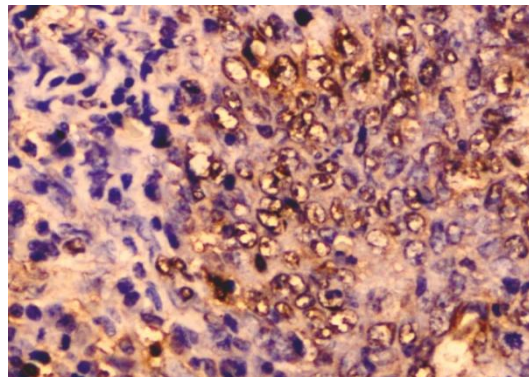
Tabel 4. Ekspresi C Myc terhadap N-stage Pada KNF Jenis *Undifferentiated*

C Myc	N1N2	N3	Total
Negatif	0	1	1
Positif	5	7	12
Total	5	8	13

Ekspresi C Myc pada penderita KNF Jenis *Undifferentiated* dengan penyebaran pada KGB setempat N1/N2, diperoleh ekspresi C Myc positif pada 5/5 penderita dan dengan penyebaran pada KGB setempat N3 diperoleh pada 7/8 penderita. Semakin rendah N-stage yaitu pada penderita dengan penyebaran ke KGB setempat N1/N2, semakin mempunyai kecenderungan untuk mengekspresi protein C Myc (Tabel 4).



Gambar 1. Ekspresi Bcl2 pada sitoplasma (Imunohistokimia, 400x)



Gambar 2. Ekspresi C-Myc pada membran inti (Imunohistokimia, 400x)

**PEMBAHASAN**

Kasus KNF jenis *undifferentiated* terbanyak terjadi pada kelompok usia 50-59 tahun yaitu sebanyak 5 orang (38,5%). Hal ini kurang sesuai jika dibandingkan dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa KNF lebih sering terjadi pada usia dekade keempat.<sup>3,10</sup> Akan tetapi jika melihat rata-rata penderita, maka sesuai dengan kepustakaan. Penelitian ini mendapatkan data bahwa penderita KNF jenis *undifferentiated* yang datang ke rumah sakit Dr. Soetomo terutama sudah dalam stadium lanjut dengan T-stage tinggi, yakni T4 sebanyak 10/13 orang dan dengan penyebaran ke KGB setempat yang sudah mencapai N3 sebanyak 8/13 orang. Data tersebut sesuai dengan kepustakaan, dimana telah terjadi penyebaran ke KGB setempat.<sup>1</sup> Keterlambatan penderita datang ke rumah sakit disebabkan karena selain tidak memberikan gejala dini yang spesifik, juga disebabkan karena kesulitan menegakkan diagnosis KNF. Penelitian ini mendapatkan penderita yang datang seluruhnya (100%) dengan benjolan dileher. Hal tersebut sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa kebanyakan penderita KNF datang ke rumah sakit dengan keluhan utama benjolan di leher.<sup>1,11</sup> Beberapa kepustakaan juga menyatakan bahwa lebih dari 40% penderita KNF pada saat diagnosis ditegakkan, sudah ditemukan metastasis jauh apabila dilakukan pemeriksaan penunjang lain meliputi CT scan thorax dan abdomen, bone scan dan aspirasi sumsum tulang.<sup>6,11</sup>

Semakin tinggi besar tumor mempunyai kecenderungan untuk tidak mengekspresikan protein Bcl2. (tabel 1) Menunjukkan adanya hubungan antara T-stage dan ekspresi protein

Bcl2 namun hubungannya tidak seperti pada literatur. Hal tersebut berbeda dengan penderita dengan penyebaran ke KGB setempat yang semakin tinggi(N3), mempunyai kecenderungan mengekspresi Bcl2 positif.(tabel 2) Hal tersebut sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa protein Bcl2 sebagai anti apoptosis yang berfungsi dengan menghambat terlepasnya *cytochrome c* dan juga menghambat berubahnya *pro-caspase* (Apaf 1) menjadi *caspase* aktif, hal tersebut ditunjukkan dengan kecenderungan meningkatnya ekspresi protein Bcl2 pada penderita dengan N-stage yang semakin tinggi atau meningkatnya penyebaran ke KGB setempat.<sup>8</sup>

Ekspresi protein C Myc pada sampel penderita KNF jenis *undifferentiated* yang menunjukkan semakin tinggi besar tumor mempunyai kecenderungan untuk semakin sedikit presentase mengekspresi protein C Myc (Tabel 3) dan semakin rendah N-stage yaitu pada penderita dengan penyebaran ke KGB setempat N1/N2, semakin mempunyai kecenderungan untuk mengekspresi protein C Myc (Tabel 4), keduanya menunjukkan hal yang berbeda dengan literatur yang ada. Pada literatur disebutkan bahwa ekspresi protein C Myc dapat menyebabkan proses translokasi pada kromosom 18q 12 menuju kromosom 14q32. Proses translokasi tersebut yang mengakibatkan terjadinya transkripsi dan overekspresi, sehingga dapat mempengaruhi peningkatan Bcl2.<sup>8</sup>

Penderita KNF jenis *undifferentiated* mempunyai kecenderungan untuk semakin tinggi besar tumor semakin tidak mengekspresikan protein Bcl2, semakin tinggi besar tumor semakin sedikit presentase mengekspresi protein C Myc, dan semakin rendah N-stage semakin mengekspresi protein C Myc, ketiganya disebabkan karena pertumbuhan masa tumor oleh proliferasi sel klonal dan sel kanker, serta penyebaran tumor ke KGB setempat merupakan suatu proses yang kompleks yang dipengaruhi berbagai faktor, tidak hanya apoptosis.

### KESIMPULAN

Karena jumlah kasus yang kurang, maka tidak bisa dianalisa secara statistik hubungan antara

ekspresi Bcl2 dan Myc dengan stadium karsinoma nasofaring jenis *undifferentiated*.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Mulyarjo, Epidemiologi dan Gambaran Klinik Karsinoma Nasofaring. In: Proceeding Simposium. Kanker Nasofaring dan Demo Biopsi Nasofaring dengan Teknik Aspirasi Jarum Halus. Surabaya; 2002
2. Roezin A, Faktor Risiko pada Karsinoma Nasofaring. *Majalah Patologi Indonesia*; 2002;2:42-5.
3. Shanmugaratnam K, Nasopharyngeal Carcinoma: Epidemiology and Aetiology. Kumpulan Naskah Seminar Kanker Nasofaring. Yayasan Kanker Indonesia wilayah Jawa Tengah, 1988;p.1-15.
4. Porter MJ, Field JK, Leung SFI. The Detection of The C-Myc and ras Oncogenes in Nasopharyngeal Carcinoma by Immunohistochemistry. *Acta Otolaryngology*;1994;114:105-9.
5. Rhochowdury DF,Tseng A, Fu KK. New Prognostic Factors in Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer*; 1996;77: 1419-26.
6. Shnyder Y, Kuriakose A, Yee H. Adhesion Molecules as Prognostic Factors in Nasopharyngeal Carcinoma. *Laryngoscope*; 2001;111: 1842-6.
7. Shi W, Pataki I, MacMillan C. Molecular Pathology Parameters in Human Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer*; 2002;94: 1997-2006.
8. Cotran RS, Kumar V, Collins T, Neoplasia. In *Robins Pathologic Basis of Disease*, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2004; p.260-327.
9. Yu Yong ,MD. Significance of C-Myc and Bcl-2 Protein Expression in Nasopharyngeal Carcinoma. In. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surgery* 2003; 129: 1322- 6.
10. Chien Yin-Chu, Chen Chien-Jen. Epidemiology and Etiology of Nasopharyngeal Carcinoma: Gene-Environment Interaction. *Cancer Reviews: Asia-Pasific*; 2003; 1:1-19.
11. De Vita VT, Jr. Cancer of The Head and Neck. In: *Cancer, Principles and Practice of Oncology* 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; p.824-32.