

## Hubungan antara Imunoekspresi Bcl-2 dan Caspase-3 dengan Respon Kemoterapi CHOP pada Limfoma Malignum Non-Hodgkin Tipe Sel B CD20 Positif

**Roro Wahyudianingsih, Bethy S. Hernowo, Abdul H. Hassan, Birgitta M. Dewayani**

*Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran  
 Bandung*

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Limfoma malignum merupakan suatu keganasan dari sel-sel jaringan limfoid. Limfoma non-Hodgkin (LNH) tipe sel B mencakup 90% dari seluruh limfoma di seluruh dunia, dengan angka kejadian mencapai 4% kasus baru per tahun. Regimen kemoterapi CHOP (*Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednison*) merupakan standar terapi penderita LNH, dengan angka respon komplit hanya sebesar 40% sampai 50%. Pada sekitar 30% kasus LNH tidak berespon dengan kemoterapi CHOP dan terjadi progresi penyakit bahkan sampai terjadi kematian. Respon kemoterapi yang efektif ditandai dengan peningkatan jumlah sel yang mengalami apoptosis. Protein bcl-2 berfungsi sebagai anti-apoptosis, sedangkan caspase-3 berperan sebagai eksekutor caspase (pro-apoptosis). Penelitian ini bermaksud menilai hubungan antara imunoekspresi bcl-2 dan imunoekspresi caspase-3 dengan respon kemoterapi CHOP.

#### Metode

Penelitian ini dilakukan secara retrospektif dengan desain analitik potong lintang terhadap 63 kasus LNH tipe sel B CD20 positif yang memenuhi kriteria penelitian, dari Januari 2009-Juni 2011 di Departemen Patologi Anatomi RSHS, Bandung. Kemudian dilakukan pulasan imunohistokimia bcl-2 dan caspase-3, dan dihubungkan dengan respon kemoterapi dari data rekam medis. Hasil penelitian dianalisis statistik dengan uji *Chi-square*.

#### Hasil

Hasil penelitian ini adalah terdapat hubungan yang bermakna antara imunoekspresi bcl-2 yang lemah dengan baiknya respon kemoterapi CHOP ( $p=0,012$ ), antara imunoekspresi caspase-3 yang kuat dengan baiknya respon kemoterapi CHOP ( $p=0,033$ ), dan terdapat hubungan antara gabungan imunoekspresi bcl-2 yang lemah dan caspase-3 yang kuat dengan baiknya respon kemoterapi CHOP ( $p=0,009$ ).

#### Kesimpulan

Ekspresi bcl-2 lemah dan imunoekspresi caspase-3 kuat menunjukkan respon kemoterapi CHOP yang lebih baik pada penderita LNH tipe sel B CD20 positif.

**Kata kunci** : apoptosis, bcl-2, caspase-3, CD20, kemoterapi CHOP, LNH tipe sel B

### ABSTRACT

#### Background

Malignant lymphoma is malignancy originates from lymphoid tissue. B-cell type non-Hodgkin lymphoma (NHL) accounts for 90% from all lymphoma in the world. The incidence of B-cell type NHL approximately 4% of new cases every year. The chemotherapeutic agents CHOP (*Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednison*) is the standard treatment for NHL patient, with only 40%-50% complete response. In approximately 30% cases of NHL showed non-response with standard chemotherapy and underwent progressive disease until death. The effective chemotherapy response was shown by increasing number of cells that undergo apoptosis. Bcl-2 is a protein functions as anti-apoptosis, on the other hand caspase-3 has a role as executor caspase (pro-apoptotic). The aim of this study was to assess the association between bcl-2 and caspase-3 immunoeexpression with CHOP chemotherapy response.

#### Methods

This is a retrospective study in 63 cases of B-cell type NHL which met the research criterias, using cross-sectional analytic design, at the Departement of Anatomical Pathology, Dr. Hasan Sadikin General Hospital in Bandung from January 2009 to June 2011. Immunohistochemistry for bcl-2 and caspase-3 were done, and then the clinical chemotherapy response were collected from the medical records. The result was analyzed using *Chi-square*.

#### Results

This study shows significant association between weak bcl-2 immunoeexpression with good CHOP chemotherapy response ( $p=0.012$ ), significant association between strong caspase-3 immunoeexpression with good CHOP chemotherapy response ( $p=0.033$ ), and significant association between combination of weak bcl-2 and strong caspase-3 immunoeexpression with good CHOP chemotherapy response ( $p=0.009$ ).

#### Conclusion

The weak bcl-2 immunoeexpression and strong caspase-3 immunoeexpression show good chemotherapy response in B-cell type LNH.

**Key words** : apoptosis, bcl-2, B-cell type NHL, caspase-3, CD20, CHOP chemotherapy,

**PENDAHULUAN**

Limfoma malignum merupakan suatu keganasan dari sel-sel jaringan limfoid. Limfoma malignum dibagi menjadi 2 kelompok besar, yaitu limfoma Hodgkin dan limfoma non-Hodgkin (LNH). Data epidemiologi LNH di Indonesia hingga saat ini masih belum ada. Jumlah penderita LNH yang terdaftar di poliklinik Hematologi-Onkologi Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung selama tahun 2009 adalah sebanyak 50 orang. Sebagian besar LNH berasal dari sel B (80%-90%), sisanya berasal dari sel T. Subtipe tersering dari LNH adalah *Diffuse Large B-cell Lymphoma, not otherwise specified* (DLBCL,NOS), yaitu 25%-30% dari seluruh kasus LNH pada orang dewasa dan merupakan 80% dari kasus limfoma agresif, dengan angka kesembuhan hanya sebesar 50-60%. Angka kejadian LNH tipe sel B mencapai 4% kasus baru per tahun menurut WHO (2008).<sup>1-5</sup>

LNH tipe sel B mengekspresikan penanda sel B antara lain CD19, CD20, CD22 dan CD79a. Epitop CD20 diperlukan pada akhir stadium maturasi sel B dan menetap di dalam sel selama proses diferensiasi. Hampir seluruh LNH tipe sel B matur mengekspresikan CD20.<sup>3,4</sup>

Keragaman LNH tipe sel B ditandai dengan berbagai penyimpangan ekspresi molekuler, beberapa di antaranya dapat digunakan untuk memprediksi respon kemoterapi walaupun sampai saat ini masih memberikan hasil yang berbeda-beda pada setiap penelitian. Pada beberapa penelitian, imunoekspresi protein bcl-2 yang kuat pada DLBCL berhubungan dengan terjadinya kemoresistensi, karena protein bcl-2 berfungsi sebagai anti-apoptosis sehingga apabila jumlah protein bcl-2 berlebih di dalam sel, apoptosis sel akan terhambat. Imunoekspresi bcl-2 yang kuat ditemukan pada 40%-60% penderita DLBCL, dan berhubungan dengan angka harapan hidup yang rendah.<sup>3</sup>

Hickman menyebutkan bahwa sitotoksitas agen kemoterapi ditentukan oleh kemampuannya menginduksi apoptosis pada sel-sel tumor.<sup>15</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Nomura dkk menunjukkan adanya perbedaan angka harapan hidup yang signifikan antara kelompok imunoekspresi caspase-3 yang kuat dan kelompok imunoekspresi caspase-3 yang lemah. Penderita LNH imunoekspresi caspase-3 yang lemah berhubungan dengan angka harapan hidup yang rendah pula, yaitu hanya 16%-50%.

Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa peningkatan caspase-3 dapat mengindikasikan peningkatan sel yang mengalami apoptosis dan respon kemoterapi yang efektif, sehingga prognosisnya lebih baik.<sup>10</sup>

Penatalaksanaan penderita LNH merupakan masalah yang kompleks karena banyaknya subtipe LNH. DLBCL merupakan tipe LNH yang agresif dan berprognosis buruk, tetapi masih berpotensi disembuhkan dengan kemoterapi kombinasi. Regimen kemoterapi CHOP (*Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednison*) merupakan standar terapi penderita LNH dalam beberapa dekade terakhir, dengan angka respon komplrit sebesar 40% sampai 50%. Pada sekitar 30% kasus LNH tidak berespon dengan terapi CHOP dan terjadi progresi penyakit bahkan sampai terjadi kematian.<sup>1-3,6-8</sup>

Pada penelitian ini, imunoekspresi bcl-2 dan caspase-3 diharapkan dapat menjadi salah satu metode pemeriksaan yang dapat membantu memperkirakan respon kemoterapi CHOP pada penderita LNH tipe sel B.

**METODE PENELITIAN**

Sampel penelitian ini menggunakan blok parafin LNH tipe sel B yang sudah dinilai ulang dari Departemen Patologi Anatomi Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung periode Januari 2009-Juni 2011 dan telah memenuhi kriteria inklusi, yaitu imunoekspresi CD20 positif, data respon kemoterapi tersedia pada rekam medis, dan penderita telah mendapat kemoterapi CHOP minimal 4 siklus.

Masing-masing sediaan blok parafin dibuat dua buah sediaan polos/tanpa pulasan untuk pewarnaan imunohistokimia bcl-2 dan caspase-3. Deparafinisasi dilakukan dengan xylol. Pulasan imunohistokimia menggunakan teknik baku streptavidin-biotin dengan antibodi monoklonal bcl-2 (DAKO) dengan pengenceran 1:100, dan antibodi poliklonal caspase-3 (Biocare Medical) dengan pengenceran 1:100. Ekspresi hasil pulasan imunohistokimia bcl-2 yaitu sitoplasma sel tumor berwarna coklat. Demikian pula hasil pulasan imunohistokimia caspase-3 adalah sitoplasma sel berwarna coklat.

Imunoekspresi bcl-2 dihitung dalam persentase pada 5 lapang pandang besar (LPB, 400x). Jumlah sel limfoma yang dihitung yaitu 100 sel, kemudian dilaporkan dengan persen-

tase 0 sampai 100%. Masing-masing kasus diberi skor persentase sel tumor yang terpulas dengan pulasan imunohistokimia bcl-2, sebagai berikut :<sup>16, 17</sup>

Skor 1=<20%, skor 2=>20%-50%, skor 3=>50%-80%, skor 4=>80%. Skor 1=lemah, skor 2=se-dang, skor 3=kuat. Skor 1 dan 2 disebut imunoekspresi bcl-2 rendah, sedangkan skor 3 dan 4 disebut imunoekspresi bcl-2 tinggi.

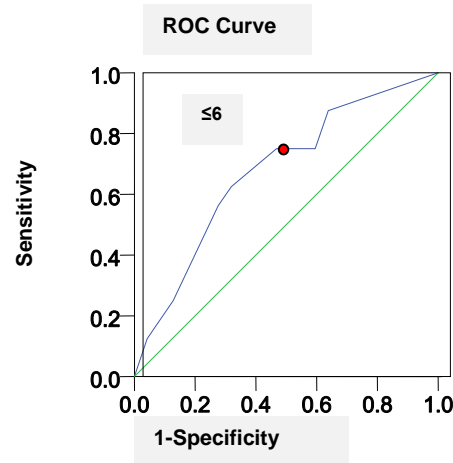
Imunoekspresi caspase-3 dihitung da-lam 5 LPB (400x). Jumlah sel limfoma yang dihitung yaitu 100 sel, kemudian dilaporkan dengan persentase 0 sampai 100%. Caspase-3 merupakan suatu enzim, sehingga interpretasi pulasanya dibagi menjadi persentase sel tumor yang terpulas dengan pulasan imunohistokimia caspase-3 dan intensitas pulasanya, sebagai berikut:<sup>16,17</sup> Kemudian persentase dan intensitas caspase-3 dihitung secara semikuantitatif dengan mengali-kan skor persentase sel dengan skor intensitas pulasan ditambah satu, untuk mendapatkan *Histocore (H-score)* sesuai dengan rumus yang telah dikenal sebelumnya, sebagai berikut:<sup>16-18</sup>

$$H\text{-score} = \sum (i+1) P_i$$

Keterangan: i = skor intensitas pulasan  
 P<sub>i</sub> = skor persentase sel dengan pulasan positif

Imunoekspresi caspase-3 disebut lemah jika *histocore* ≤6 dan disebut kuat jika *histocore* >6, berdasarkan kurva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) yang dapat dilihat pada Gambar 1.

Penghitungan dilakukan oleh tiga peneliti yang berbeda. Semua sediaan diperiksa di bawah mikroskop cahaya merk Olympus seri CX 21. Hasil penelitian dianalisis statistik dengan uji *Chi-square*.



Gambar 1. *Cut off point histocore* imunoekspresi caspase-3 berdasarkan Kurva *Receiver Operating Characteristics* (ROC).

**HASIL**

Selama periode 1 Januari 2009-30 Juni 2011 di Bagian Patologi Anatomi Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung terdaftar 82 kasus yang didiagnosis secara klinis maupun histopatologi sebagai LNH dan tersedia blok parafinnya. Dari 82 kasus ini hanya 63 kasus yang memenuhi kriteria penelitian. Karakteristik lengkap subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian pada Kasus LNH tipe sel B

Variabel	n	%
Umur (tahun)		
Rerata (SD)	: 51,6 (13,57)	
Median (rentang)	: 54 (17-79)	
≤50 tahun	30	47,6
>50 tahun	33	52,4
Jenis Kelamin		
Laki-laki	39	61,9
Perempuan	24	38,1
Grading Histopatologi		
High Grade	9	14,3
Intermediate grade	52	82,5
Low Grade	2	3,2
Stadium		
I	13	20,6
II	20	31,7
III	25	39,7
IV	5	7,9

Hasil dari Tabel 2 menunjukkan bahwa dari 44 kasus dengan imunoekspresi bcl-2 lemah, 37 (84,1%) kasus di antaranya berespon terhadap kemoterapi CHOP, sedangkan dari 19 kasus dengan imunoekspresi bcl-2 kuat, 9 kasus (47,4%) di antaranya tidak respon ter-

hadap kemoterapi CHOP. Hasil uji *Chi-square* antara imunoekspresi bcl-2 dan respon klinis kemoterapi CHOP, didapatkan nilai  $p=0,012$  yang berarti bahwa terdapat hubungan bermakna antara imunoekspresi bcl-2 dengan respon klinis kemoterapi CHOP pada LNH tipe sel B, dan nilai RP (*Rasio Prevalens*) sebesar

1,59. Hal ini menunjukkan bahwa penderita dengan imunoekspresi bcl-2 yang lemah memiliki peluang respon terhadap kemoterapi CHOP 1,59 kali lebih besar dibandingkan penderita dengan imunoekspresi bcl-2 yang kuat.

Tabel 2. Imunoekspresi Bcl-2 dan Respon Kemoterapi CHOP

Variabel	Respon Kemoterapi CHOP				Total (n=63)	Nilai p	Rasio Prevalens (95% Confident interval)
	Berrespon (n=47)		Tidak Berrespon (n=16)				
	n	%	n	%			
bcl-2						0,012	1,59 (1,02-2,49)
Lemah	37	84,1	7	15,9	44		
Kuat	10	52,6	9	47,4	19		

Hasil dari Tabel 3 terlihat bahwa dari 36 kasus dengan imunoekspresi caspase-3 kuat, 31 kasus (86,1%) di antaranya berespon terhadap kemoterapi CHOP sedangkan dari 27 kasus dengan imunoekspresi caspase-3 lemah, 11 kasus (40,7%) di antaranya tidak berespon terhadap kemoterapi CHOP. Hasil uji *Chi-square* antara imunoekspresi caspase-3 dan respon klinis kemoterapi CHOP, didapatkan nilai

$p=0,033$ , yang berarti bahwa terdapat hubungan bermakna antara imunoekspresi caspase-3 dengan respon klinis kemoterapi CHOP pada LNH tipe sel B, dan nilai RP sebesar 1,45. Hal ini menunjukkan bahwa penderita dengan imunoekspresi caspase-3 yang kuat memiliki peluang berespon terhadap kemoterapi CHOP 1,45 kali lebih besar dibandingkan penderita dengan imunoekspresi caspase-3 yang lemah.

Tabel 3. Imunoekspresi Caspase-3 dan Respon Kemoterapi CHOP

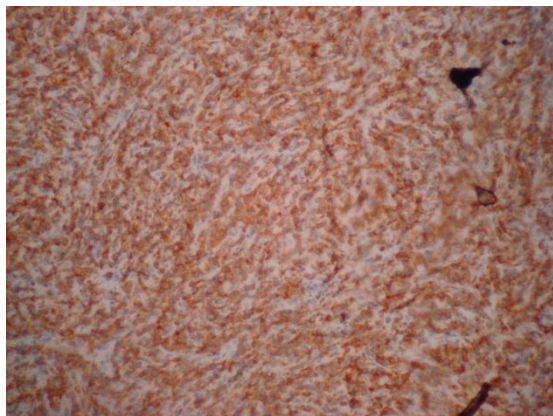
Variabel	Respon Kemoterapi CHOP				Total (n=63)	Nilai p	Rasio Prevalens (95% Confident interval)
	Berrespon (n=47)		Tidak Berrespon (n=16)				
	n	%	n	%			
Caspase-3						0,033	1,45 (1,04-2,04)
Kuat	31	86,1	5	13,9	36		
Lemah	16	59,3	11	40,7	27		

Hasil dari Tabel 4 menunjukkan dari 27 sampel hasil imunoekspresi bcl-2 lemah dan caspase-3 kuat terdapat 25 kasus (92,6%) di antaranya berespon terhadap kemoterapi CHOP dan dari 10 kasus dengan hasil imunoekspresi bcl-2 kuat dan caspase-3 lemah, 6 kasus (60,0%) di antaranya tidak berespon terhadap kemoterapi CHOP.

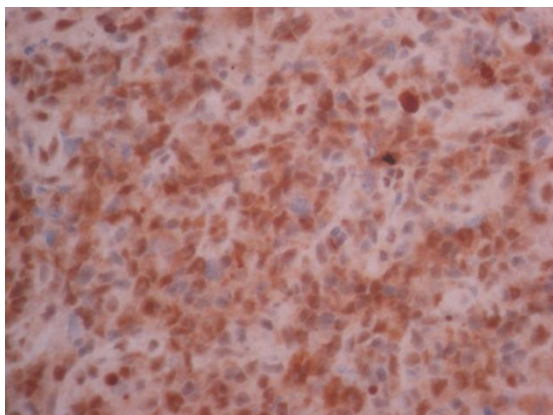
Hasil uji *Chi-square* antara gabungan imunoekspresi bcl-2 dan caspase-3 dan respon klinis kemoterapi CHOP menunjukkan terdapat hubungan bermakna ( $p=0,009$ ), dan nilai RP sebesar 8,1 yang menunjukkan imunoekspresi bcl-2 lemah dan caspase-3 memiliki peluang berespon terhadap kemoterapi CHOP sebesar 8,1 kali lebih besar dibandingkan kasus dengan imunoekspresi bcl-2 kuat dan caspase-3 lemah.

Tabel 4. Uji *Chi-Square* Hubungan antara Gabungan Imunoekspresi Bcl-2 dan Caspase-3 dengan Respon Klinis Kemoterapi CHOP

Variabel	Respon Kemoterapi CHOP				Total (n=63)	Nilai p	Rasio Prevalens (95% CI)
	Berrespon (n=47)		Tidak Berrespon (n=16)				
	n	%	n	%			
bcl-2 dan caspase-3						0,009	
bcl-2 lemah, caspase-3 kuat	25	92,6	2	7,4	27		8,10 (1,95-33,72)
bcl-2 lemah, caspase-3 lemah	12	70,6	5	25,4	17		2,04 (0,84-4,98)
bcl-2 kuat, caspase-3 kuat	6	66,7	3	33,3	9		1,80 (0,63-5,16)
bcl-2 kuat, caspase-3 lemah	4	40,0	6	60,0	10		1



Gambar 2. Imunoekspresi bcl-2 >50% per LPB (400x)



Gambar 3. Imunoekspresi caspase-3 dengan histoscore >6 per LPB (400x dengan 3x pembesaran digital)

**DISKUSI**

Parameter prognostik klinis yang sampai saat ini digunakan dalam menentukan prognosis dan respon kemoterapi LNH yaitu *International Prognostic Index* (IPI), yang meliputi beberapa komponen yaitu stadium tumor, kadar serum *lactate dehidrogenase* (LDH), jumlah ekstranodal, status performa, dan usia penderita. IPI membagi penderita LNH menjadi empat tingkat risiko, yaitu risiko rendah, sedang-menengah, sedang-tinggi, dan tinggi.<sup>3, 6, 8, 9</sup>

Pada beberapa kasus dengan indeks IPI yang sama terdapat perbedaan respon kemoterapi dan angka harapan hidup penderita LNH karena adanya perbedaan genetik dan molekuler yang mendasari agresifitas dan progresifitas tumor. Fenotipe sel tumor yang berperan dalam agresifitas tumor antara lain kemampuan mempertahankan proliferasi, peng-

hambatan apoptosis, tidak adanya sinyal penghentian proliferasi dan diferensiasi, kemampuan untuk invasi dan membuat pembuluh darah baru (angiogenesis). Apoptosis atau kematian sel terprogram merupakan program kematian sel yang penting dalam siklus sel. Sebagian besar jalur apoptosis melibatkan aktivasi kelompok caspase, yaitu suatu kelompok protease sistein yang berperan sebagai molekul efektor kematian sel. Caspase-3 merupakan penanda fase awal apoptosis dan penting untuk berbagai proses yang berkaitan dengan pembentukan badan apoptotik. Bcl-2 merupakan protein antiapoptosis yang berperan penting dalam perkembangan dan diferensiasi sel limfosit B normal. Bcl-2 berfungsi menghambat jaras kematian sel terprogram. Hakimelahi dkk melaporkan bahwa mekanisme yang melandasi fungsi antiapoptosis bcl-2 terjadi melalui efek penghambatan kaskade caspase.<sup>6, 10-13</sup>

Kemoterapi kombinasi sering digunakan sebagai salah satu cara untuk mengurangi timbulnya resistensi obat antineoplastik dan untuk memperoleh efek sinergis dengan toksisitas rendah. Kemoterapi standar untuk LNH sejak tahun 1970 yaitu CHOP, terdiri *cyclophosphamide*, *hydroxydaunorubicin* (*doxorubicin*), *vincristine* dan *prednisone*.<sup>8, 19, 20</sup>

Agen kemoterapi menyebabkan kerusakan DNA, menginduksi pelepasan *cytochrome c* yang dikontrol oleh p53 dari mitokondria, yang kemudian berikatan dengan *apoptosis-activating factor-1* (Apaf-1). Ikatan ini menyebabkan aktivasi caspase-9, diikuti dengan aktivasi caspase-3 dan sel akan mengalami apoptosis. Bcl-2 menghambat apoptosis pada tingkat pelepasan *cytochrome c*. Setelah ikatan, reseptor kematian mengeluarkan sinyal kematian dengan cara menginduksi suatu *death-inducing signaling complex* (DISC) yang terdiri dari protein *Fas-associated death domain* (FADD) dan caspase-8. Caspase-8 yang aktif dapat mengaktifkan caspase-3 baik secara langsung maupun tidak langsung melalui *truncation* Bid. *Truncated* Bid bertranslokasi ke mitokondria dan mengakibatkan pelepasan *cytochrome c* dan aktivasi jaras apoptosis yang dimediasi caspase-8.<sup>22</sup>

Dari Tabel 2 diketahui bahwa dari 63 kasus LNH tipe sel B, menunjukkan imunoekspresi bcl-2 lemah sebanyak 44 kasus (69,8%) dan imunoekspresi bcl-2 kuat sebanyak 19 kasus (30,2%). Hasil tersebut kemudian

dihubungkan dengan respon klinis kemoterapi CHOP, dan didapatkan hasil terdapat hubungan bermakna antara imunoekspresi bcl-2 pada LNH tipe sel B dengan respon klinis kemoterapi CHOP, nilai  $p=0,012$ . Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa respon komplis kemoterapi CHOP pada penderita LNH dengan imunoekspresi bcl-2 yang kuat lebih rendah daripada penderita LNH dengan imunoekspresi bcl-2 yang lemah (60% vs 73%).<sup>23, 24</sup>

Ekspresi berlebih bcl-2 disebabkan adanya translokasi kromosom t(14;18)(q32;q21). Hal ini mengakibatkan juxtaposisi gen tersebut pada lengan q21 kromosom 18 dengan lokus IgH pada kromosom 14q32. Juxtaposisi gen bcl-2 di dalam lokus IgH menyebabkan deregulasi gen dengan cara mengganggu transkripsi dan proses efisiensi RNA, menyebabkan terjadinya ekspresi bcl-2 yang kuat, yang dapat dideteksi dengan pewarnaan imunohistokimia menggunakan antibodi terhadap bcl-2.<sup>25, 26, 27</sup> Ekspresi bcl-2 yang kuat menunjukkan adanya penumpukan protein bcl-2 di sitoplasma sehingga mengganggu proses apoptosis. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya kemoresistensi pada penderita LNH tipe sel B sehingga sel-sel tumor terus berproliferasi dan penderita dapat meninggal akibat penyakit tersebut.<sup>28-30</sup>

Dari Tabel 3 terlihat bahwa dari 63 kasus LNH tipe sel B, terdapat hasil imunoekspresi caspase-3 kuat sebanyak 36 kasus (57,2%) dan hasil imunoekspresi caspase-3 lemah sebanyak 27 kasus (42,8%). Hasil tersebut kemudian dihubungkan dengan respon klinis kemoterapi CHOP, dan didapatkan hasil terdapat hubungan bermakna antara imunoekspresi caspase-3 pada LNH tipe sel B dengan respon klinis kemoterapi CHOP, nilai  $p=0,033$ . Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa sel-sel tumor dengan imunoekspresi caspase-3 yang kuat berhubungan dengan respon komplis kemoterapi, sedangkan kasus-kasus dengan imunoekspresi caspase-3 yang lemah berhubungan dengan respon kemoterapi yang buruk, sehingga prognosinya juga buruk. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi caspase-3 menggambarkan peningkatan jumlah sel yang mengalami apoptosis sebagai akibat dari respon kemoterapi yang efektif.<sup>10, 31, 32</sup>

Caspase-3 merupakan caspase akhir (eksekutor) dalam jaras apoptosis dan meng-

aktifkan enzim sitolitik yang berperan dalam apoptosis. Ekspresi caspase-3 dapat berhubungan dengan angka harapan hidup penderita LNH, akan tetapi hanya sedikit penelitian yang menyelidiki peranan ekspresi caspase-3 pada limfoma.<sup>31</sup>

Hasil dari Tabel 4 dari hasil analisis statistik menggunakan *Chi-square* menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara gabungan imunoekspresi bcl-2 dan caspase-3 pada LNH tipe sel B dengan respon klinis kemoterapi CHOP, nilai  $p=0,009$ . Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa kelompok penderita dengan imunoekspresi caspase-3 kuat dan imunoekspresi bcl-2 lemah memiliki angka harapan hidup yang lebih baik daripada kelompok penderita dengan imunoekspresi caspase-3 lemah dan imunoekspresi bcl-2 lemah pula. Akan tetapi, kelompok penderita dengan imunoekspresi caspase-3 lemah dan imunoekspresi bcl-2 kuat memiliki angka harapan hidup yang terburuk.<sup>10</sup>

Induksi apoptosis oleh agen kemoterapi dapat terjadi melalui jalur lain walaupun terjadi penghambatan apoptosis oleh bcl-2, sehingga walaupun terdapat ekspresi berlebih bcl-2, apoptosis oleh agen kemoterapi masih dapat terjadi melalui jaras caspase-8 dan aktivasi caspase-3. Caspase-3 merupakan enzim yang berperan sebagai eksekutor apoptosis, sedangkan bcl-2 merupakan protein antiapoptosis. Caspase eksekutor berperan pada jaras akhir proses apoptosis, sedangkan protein bcl-2 berperan dalam fase yang lebih dini dari proses apoptosis. Penilaian gabungan imunoekspresi keduanya dapat mewakili proses apoptosis pada tingkat yang berbeda tersebut, sehingga akan lebih baik dalam membantu memperkirakan respon kemoterapi pada penderita LNH tipe sel B.

## KESIMPULAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa imunoekspresi bcl-2 lemah dan imunoekspresi caspase-3 kuat menunjukkan respon kemoterapi CHOP yang lebih baik pada penderita LNH tipe sel B.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2004.p.1771-73, 1806-44.

2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW., editor. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.p.157-66.
3. Sehn L, C Myron S, DeAngelis LM. Optimal use of prognostic factors in non-hodgkin lymphoma. *Hematology*. 2006 American Society of Hematology. p.295-302.
4. Birmann B, Chang E, Mueller N. Epidemiology of lymphoma. In: Grossbard ML, editor. *American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology: Malignant lymphomas*. London: BC Decker Inc; 2002.p.5-41.
5. Dabbs D, editor. *Diagnostic immunohistochemistry*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006.p.137-52.
6. Jovanović MP, Jaković L, Bogdanović A, Marković O, Martinović VC, Mihaljević B. Poor outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma is associated with high percentage of bcl-2 and Ki 67-positive tumor cells. *Vojnosanitetski Pregled*. 2009;66:738-43.
7. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, *et al*. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005;23:4117-26.
8. Chabner BA, Lynch TJ Jr, Longo DL. *Harrison's manual of oncology*. New York: McGraw Hill Company; 2008.
9. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G, Brittinger G, *et al*. A predictive model for aggressive non-hodgkin's lymphoma. *NEJM*. 1993;329: 987-94.
10. Nomura Y, Yoshida S, Karube K, Takeshita M, Hirose S, Nakamura S, *et al*. Estimation of the relationship between caspase-3 expression and clinical outcome of burkitt's and burkitt-like lymphoma. *Cancer Sci*. 2008;99: 1564-9.
11. Fulda S. Cell death in hematological tumors. *Apoptosis* 2009;14:409-23.
12. Hakimelahi S, Parker H.R, Gilchrist A.J, Barry M, Li Zhi, Blackley RC, *et al*. Plakoglobin regulates the expression of the anti-apoptotic protein bcl-2. *J Biol Chem*. 2000;275:10905-11.
13. Porter AG, and Janicke R.U. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell Death Different*. 1999;6:99-104.
14. Talaulikar D, Dahlstrom JE, Shadbolt B, Broomfield A, McDonald A. Role of immunohistochemistry in staging diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *J Histochem Cytochem*. 2008;56:893-900.
15. Hickman JA. Apoptosis induced by anticancer drugs. *Cancer Met Rev*. 1992;11: 121-39.
16. van Diest PJ, van Dam P, Henzen-Logmans SC, Berns E, van der Burg MEL, Green J *et al*. A scoring system for immunohistochemical staining: consensus report of the task force for basic research of the EORTC-GCCG. *J Clin Pathol*. 1997;50:801-4.
17. Solmi R, Lauriola M, Francesconi M, Martini D, Voltattorni M, Ceccarelli C, *et al*. Displayed correlation between gene expression profiles and submicroscopic alterations in response to cetuximab, gefitinib and EGF in human colon cancer cell lines. *BMC Cancer*. 2008;8:1-22.
18. Gandamihardja S, Wirakusumah F, Shahib N, Sastramihardja H, Aziz M.F. Peran siklo-oksigenase dalam pertumbuhan kanker leher rahim. *Maj Ked Bandung*. 2010:169-74.
19. De Vita VT, Lawrence T.S, Rosenberg S.A. *Cancer : principles and practice of oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.p.2093.
20. Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM, editor. *The M. D. Anderson surgical oncology handbook*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
21. Nguyen A. Morphoproteomics study for a newly-diagnosed diffuse large B-cell lymphoma case. Houston; 2011. Available from: <http://www.uth.tmc.edu/pathology>.
22. Muris J, Cillessen S, Vos W, van Houdt IS, Kummer JA, *et al*. Immunohistochemical profiling of caspase signaling pathways predicts clinical response to chemotherapy in primary nodal diffuse large B-cell lymphomas. *Blood J*. 2005:2916-63.
23. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, Emile J-F, Lederlin P, *et al*. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood J*. 2003;101:4279-84.

24. Anvari K, Kalantari MR, Pashaki AS, Toosi MS, Nasiri MR, Raziee HR. BCL-2 family related genes expression and chemotherapy response in diffuse large B-cell lymphoma. Iran J Pathol. 2009;4:32-7.
25. Khusalani NI, Czuczman MS. Molecular biology of non-hodgkin's lymphoma. In: Grossbard ML, editor. Malignant lymphoma. 1st ed: BC Decker Inc; 2002. p.53-8.
26. Andrew LF, Pittaluga S, Jaffe ES. Classification and histopathology of the lymphomas. In: George P. Canellos TAL, Bryan Young, editor. The lymphomas. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p.2-28.
27. Hermine O, Haioun C, Lepage E, d'Agay MF, Briere J, et al. Prognostic Significance of bcl-2 Protein expression in aggressive non-hodgkin's lymphoma. Blood J. 1996;87: 265-72.
28. Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, Nowell PC, Croce CM. Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t (14;18) chromosome translocation. Science 1984;226:1097-9.
29. Tang S, Visser L, Hepperle B, Hanson J, Poppema S. Clinical significance of bcl-2-MBR gene rearrangement and protein expression in diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 83 cases. J Clin Oncol 1994;12:149-54.
30. Wilson WH, Teruya-Feldstein J, Fest T, Harris C, Steinberg SM, et al. Relationship of p53, bcl-2, and tumor proliferation to clinical drug resistance in non-hodgkin's lymphoma. Blood J. 1997;89:601-9.
31. Mitrovic Z, Ilic I, Aurer I, Kinda SB, Radman I, et al. Prognostic significance of survivin and caspase-3 immunohistochemical expression in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and CHOP. Pathol Oncol Res. 2011;17:243-7.
32. Donoghue S, Baden HS, Lauder I, Sobolewski I, Pringle HJ et al. Immunohistochemical localization of caspase-3 correlates with clinical outcome in B-cell diffuse large-cell lymphoma. Cancer Res. 1999;59: 5386-91.