

Analisis Ekspresi P53 Mutan dalam Menentukan Derajat Diferensiasi dan Prognosa Adenokarsinoma Kolorektal

Yessi Devita Azraini Dewi, M. Nadjib D. Lubis, T. Ibnu Alferraly
*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara
 Medan*

ABSTRAK

Latar belakang

Kanker merupakan problem penting bagi kesehatan masyarakat di seluruh dunia yang setiap tahun ditemukan sepuluh juta kasus baru terutama pada negara-negara berkembang. Berdasarkan *World Health Organization* 90% kasus karsinoma kolorektal adalah tipe adenokarsinoma yang banyak ditemukan pada laki-laki. Penyebabnya hilang fungsi tumor supresor gen p53. Mutasi, delesi kecil dan insersi dapat menyebabkan kerusakan fungsi protein secara total maupun parsial. Over ekspresi p53 mutan pada karsinoma kolorektal cenderung lebih sering pada karsinoma kolorektal yang aktivitas proliferasinya tinggi. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis ekspresi p53 mutan pada derajat differensiasi adenokarsinoma kolorektal.

Metode

Penelitian ini menggunakan rancangan observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian adalah 59 sediaan blok parafin karsinoma kolorektal kriteria inklusi. Semua variabel dipulas menggunakan p53 mutan.

Hasil

Distribusi penderita karsinoma kolorektal berdasarkan: kelompok usia 60 tahun 24 kasus (40,68%); jenis kelamin; laki-laki 36 kasus (61,02%); lokasi jaringan; *colon* 36 kasus (61,02%); *grading* adenokarsinoma; *well differentiated adenocarcinoma* 27 kasus (45,76%) dan tampilan p53 mutan adalah skor +1 (lemah): 35 kasus (59,32%). Perhitungan *fisher exact* dengan tabel *crosstab 2x2* bahwa $p\text{ value}=0,427$ ($p\text{ value} >0,05$).

Kesimpulan

Derajat differensiasi adenoma karsinoma kolorektal menunjukkan ekspresi p53 mutan lemah.

Kata kunci: adenokarsinoma, karsinoma kolorektal, imunohistokimia p53 mutan

ABSTRACT

Background

Cancer is important problem in public health worldwide especially in developed countries which 10 millions new cases was diagnosed every year. Based on WHO, 90% colorectal carcinoma on man was adenocarcinoma colorectal carcinoma type. Mutation on p53 gen and overexpression of p53 is common in colorectal carcinoma tissue then p53 mutant and p53 wild type can be targeted by p53 specific antibody. P53 overexpression associated with colorectal carcinoma histological grade and tend more common in colorectal carcinoma with high proliferation activity. To assess p53 mutan expression on differentiation grade and prognose adenocarcinoma colorectal.

Methods

The study design was observational design with cross sectional approach. All variables were immunohistochemically stained p53 mutant. The samples used were paraffin blocks 59 colorectal carcinoma tissues which diagnosed inclusion criteria. All variables were stained p53 mutant.

Results

Distribution patients over 60 years is 24 cases (40.68%); male is 36 cases (61.02%); located on colon is 36 cases (61.02%); well differentiated adenocarcinoma is 27 cases (45.76%). Colorectal carcinoma samples based on p53 mutant expression were score +1 (weak) were 35 cases (59.32%). Fisher exact with 2x2 crosstab table, $p\text{ value}=0.427$ ($p\text{ value} >0.05$).

Conclusion

Histopathologically grade colorectal adenocarcinoma showed weakness p53 mutant expression.

Key words: adenocarcinoma, carcinoma colorectal, p53 immunohistochemistry.

PENDAHULUAN

Di beberapa negara maju, sekitar setengah dari prevalensi disebabkan penyakit sirkulasi darah dan seperempatnya disebabkan kanker. Kanker merupakan problem penting bagi kesehatan masyarakat diseluruh dunia. Jenis kanker yang menduduki peringkat ke empat didunia adalah karsinoma kolorektal, yang lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan.^{1,2}

Berdasarkan *World Health Organization* (WHO) sembilan puluh persen kasus karsinoma kolorektal adalah tipe adenokarsinoma kolorektal. Umumnya *gland-forming* adenokarsinoma kolorektal mempunyai berbagai ukuran dan pola struktur *glandular*.³

Sel-sel kanker kolorektal disebabkan gabungan dari beberapa perubahan genetik. Penyebab yang tersering adalah hilangnya fungsi tumor supresor gen p53. Pada kanker kolorektal ekspresi p53 dijumpai 50%-70% sel tumor. Karena mutasi pada gen p53 dan *over* ekspresi p53 berhubungan dengan jaringan normal tumor maka p53 mutan dan p53 *wild type* dapat menjadi target p53 spesifik *antibody*.^{4,5}

Tumor supresor gen p53 merupakan *phosphoprotein* 53 *kDa* dan biasanya dijumpai pada sebagian besar tumor. Adanya mutasi, delesi kecil dan insersi dapat menyebabkan kerusakan fungsi protein secara total atau parsial. Dalam memelihara integritas genom, melalui regulasi berbagai aktivitas seperti kontrol siklus sel, *repair* DNA dan apoptosis. Karena sulit mengenali p53 dengan metode *sequence* maka digunakan tehnik imunohistokimia untuk mendeteksi p53 mutan, dengan asumsi bahwa *over* ekspresi p53 mutan disebabkan oleh mutasi, sedangkan ekspresi lemah disebabkan oleh p53 *wild tipe*.^{2,4}

Beberapa peneliti menyatakan bahwa *over* ekspresi p53 tidak berhubungan dengan *grading*;^{4,6,7} ada hubungan antara ekspresi p53 dengan metastasis ke organ lain; ada hubungan p53 mutan dengan prognosa yang buruk.⁸ Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis ekspresi p53 mutan dalam menentukan derajat diferensiasi dan prognosa.

METODE PENELITIAN

Pada penelitian ini dilakukan pengumpulan *slide* dari jaringan kolorektal yang telah didiagnosa sebagai karsinoma kolorektal di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP H. Adam Malik Medan

periode 2011-2012. Kemudian dilakukan *review slide* dari adenokarsinoma kolorektal oleh 2 orang ahli patologi bersama dengan peneliti, setelah itu dilakukan pemotongan ulang blok parafin jaringan kolorektal yang digunakan untuk imunohistokimia p53 mutan.

HASIL

Tabel 1 menunjukkan distribusi usia penderita adenokarsinoma kolorektal, kelompok usia ≤40 tahun sebanyak 10 kasus (16,95%), kelompok usia 41-50 tahun sebanyak 12 kasus (20,34%), kelompok usia 51-60 tahun sebanyak 13 kasus (22,03%) dan kelompok >60 tahun sebanyak 24 kasus (40,68%).

Tabel 1. Distribusi usia penderita adenokarsinoma kolorektal.

Usia	Frekwensi	%
≤ 40	10	16,95
41-50	12	20,34
51-60	13	22,03
> 60	24	40,68
Total	59	100,00

Tabel 2 menunjukkan distribusi jenis kelamin penderita adenokarsinoma kolorektal, laki-laki 36 kasus (61,02%) dan jenis kelamin perempuan 23 kasus (38,98%).

Tabel 2. Distribusi jenis kelamin penderita adenokarsinoma kolorektal.

Jenis Kelamin	Frekuensi	%
Laki-laki	36	61,02
Perempuan	23	38,98
Total	59	100,00

Tabel 3 menunjukkan distribusi penderita adenokarsinoma kolorektal pada *colon* 36 kasus (61,02%), *rectum* 15 kasus (25,42%), *sigmoid* 6 kasus (10,17%) dan *caecum* 2 kasus (3,39%).

Tabel 3. Distribusi lokasi jaringan penderita adenokarsinoma kolorektal.

Lokasi Jaringan	Frekuensi	%
<i>Colon</i>	36	61,02
<i>Rectum</i>	15	25,42
<i>Sigmoid</i>	6	10,17
<i>Caecum</i>	2	3,39
Total	59	100,00

Tabel 4 menunjukkan distribusi grading histopatologi penderita adenokarsinoma kolorektal, tipe *well differentiated adenocarcinoma* 27 kasus (45,76%), *moderately differentiated adenocarci-*

noma 26 kasus (44,07%) dan *poorly differentiated adenocarcinoma* 6 kasus (10,17%).

Tabel 4. Distribusi *grading* histopatologi penderita adenokarsinoma kolorektal.

Grading	Frekuensi	%
<i>Well differentiated adenocarcinoma</i>	27	45,76
<i>Moderately differentiated adenocarcinoma</i>	26	44,07
<i>Poorly differentiated adenocarcinoma</i>	6	10,17
Total	59	100,00

Tabel 5 menunjukkan distribusi ekspresi p53 mutan penderita adenokarsinoma kolorektal skor 0 dan skor +1 dikategorikan sebagai ekspresi p53 mutan negatif (-)29 kasus (49,20%), skor +2 dan skor +3 dikategorikan sebagai ekspresi p53 mutan positif (+)30 kasus (50,80%).

Tabel 5. Distribusi ekspresi p53 mutan penderita adenokarsinoma kolorektal.

Ekspresi p53 mutan	Frekuensi	%
-	29	49,20
+	30	50,80
Total	59	100,00

Tabel 6 menunjukkan terdapat nilai *observed* 0 dan terdapat 2 *cells* (33,3%) yang mempunyai *expected count* (nilai harapan) kurang dari 5, sehingga analisa *chi-square* tidak layak dan dilakukan *cross tabulation 2x2*.

Tabel 6. *Cross tabulation 2x3* ekspresi p53 mutan dengan *grading* histopatologi adenokarsinoma kolorektal.

Variabel		Grading			Total
		<i>Well diff</i>	<i>Moderate diff</i>	<i>Poorly diff</i>	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Ekspresi p53 mutan	-	16 (55,2)	10 (34,5)	3 (10,3)	29 (100)
	+	11 (36,7)	16 (53,3)	3 (10,0)	30 (100)
Total		27 (45,8)	26 (44,1)	6 (10,2)	59 (100)

Tabel 7 menunjukkan tidak terdapat nilai *observed* 0 dan terdapat 2 sel (50%) yang mempunyai *expected count* (nilai harapan) kurang dari 5 sehingga dilanjutkan dengan *fisher exact test*. Dari hasil analisa statistik *fisher exact test* disimpulkan bahwa nilai *p value*=0,648 (*p value* >0,05).

Tabel 7. *Cross tabulation 2x2* ekspresi p53 mutan dengan *grading* histopatologi adenokarsinoma kolorektal.

Variabel		Grading		Total n (%)	<i>p value</i>
		<i>Low grade</i>	<i>High grade</i>		
Ekspresi p53 mutan	-	26 (89,7)	3 (10,3)	29 (100)	0,648
	+	27 (90,0)	3 (10,0)	30 (100)	
Total		53 (89,8)	6 (10,2)	59 (100)	

DISKUSI

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan dengan pengambilan data dari Rekam Medik di RSUP H. Adam Malik Medan dengan jumlah sampel sebanyak 59 kasus. Data penelitian tersebut digunakan untuk mengetahui adanya perbedaan ekspresi p53 mutan dengan *grading* histopatologi adenokarsinoma kolorektal. Gen p53 mengalami mutasi sekitar 80% dari kanker kolon, ini menunjukkan bahwa mutasi p53 juga terjadi pada stadium lanjut perkembangan tumor.¹⁰

Tabel 1 menunjukkan usia di atas 60 tahun 24 kasus (40,68%), pada kelompok usia antara 51-60 tahun 13 kasus (22,03%), pada kelompok usia antara 41-50 tahun 12 kasus (20,34%), pada kelompok usia kurang dari 40 tahun 10 kasus (16,95%). Hal ini sesuai dengan peneliti terdahulu yang menyatakan bahwa insidensi adenokarsinoma kolorektal frekuensinya semakin meningkat sejalan dengan pertambahan usia.¹⁰

Tabel 2 menunjukkan jenis kelamin laki-laki 36 kasus (61,02%) dan perempuan 23 kasus (38,98%). Penelitian ini sesuai dengan peneliti terdahulu yang melaporkan bahwa laki-laki lebih sering mengkonsumsi makanan yang kurang mengandung serat.¹⁰

Tabel 3 menunjukkan penderita adenokarsinoma kolorektal pada *colon* 36 kasus (61,02%), rektum 15 kasus (25,42%), jaringan sigmoid 6 kasus (10,17%) dan caecum 2 kasus (3,39%). Penelitian ini sesuai dengan peneliti terdahulu yang menyatakan lokasi yang terbanyak adalah di *colon* karena lokasinya di daerah proksimal dengan pertumbuhan tumor *exophytic*.³

Tabel 4 menunjukkan *grading histopathology well differentiated adenocarcinoma* 27 kasus (45,76), *moderately differentiated adenocarcinoma* 26 kasus (44,07%) dan *poorly differentiated adenocarcinoma* 6 kasus (10,17%).⁹

Tabel 5 menunjukkan ekspresi p53 mutan terbanyak adalah ekspresi p53 positif (+) sebanyak 30 kasus (50,80%) dan ekspresi p53 negatif (-) sebanyak 29 kasus (49,20%). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Georgescu dkk.⁵ Pada perhitungan *fisher exact test*, Tabel *cross tabulation 2x2* dihasilkan nilai *p value*=0,648>0,05, sehingga *H₀* gagal ditolak yaitu tidak ada perbedaan tampilan antara p53 mutan dengan derajat differensiasi karsinoma kolorektal. Data ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Houbiers JGA dkk, Yamac Erhan dkk dan H Khudier.^{4,6,7}

KESIMPULAN

Derajat diferensiasi adenoma karsinoma kolorektal menunjukkan ekspresi p53 mutan lemah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kerr DJ, Young AM, Hobbs FDR. ABC of Colorectal Cancer. London: BMJ; 2001; 1-4.
2. Theodoropoulos GE, Karafoka E, Papailiou JG, Stamopoulos P, Zambirinis CP, Bramis K, *et al.* p53 and EGFR Expression in Colorectal Cancer: A Reappraisal of 'Old' Tissue Markers in Patients with Long Follow-up. *Anticancer Res.* 2009; 29: 785-92.
3. Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2006.
4. Houbiers JGA, van der Burg SH, van de Watering LMG, Tollenaar RAEM, Brand A, van de Velde CJH, *et al.* Antibodies against p53 are associated with poor prognosis of colorectal cancer. *British J Cancer.* 1995; 72: 637-41.
5. Georgescu CV, Saftoiu A, Georgescu CC, Ciurea R, Ciurea T. Correlation of Proliferation Marker, p53 Expression and Histological Findings in Colorectal Carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007; 16: 133-9.
6. Erhan Y, Korkut MA, Kara E, Aydede H, Sakarya A, Ilkgül O. Value Of P53 Protein Expression And Its Relationship With Short-Term Prognosis In Colorectal Cancer. *Ann Saudi Med.* 2002; 22: 377-9.
7. Khudier H, Ameen DI. Immunohistochemical analysis of p53 protein in colorectal carcinoma and its relationship to clinicopathologic features. *Bas J Surg.* 2011; 17: 86-94.
8. Tien LT, Chien CC, Yang SH, Lin CM, Wu YY, Huang CJ. P53-Dependent expression of ribosomal protein S27-like in colorectal cancer. *Fu-Jen J Med.* 2010; 8: 9-16.
9. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, *et al.* Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Eight Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
10. Toma M, Stavarachi M, Cimponeriu D, Apostol P, Cojocaru M, Belusica, *et al.* P53 and DCC Polymorphisms and The Risk For Colorectal Cancer in Romanian Patients-A Preliminary Study. *Tom.* 2009; XVI(2): 162-5.