

Korelasi Antara Overekspresi p53 Dengan Derajat Histopatologi Dan Stadium Klinis Karsinoma Ovarium

Tati Lahmuddin¹, Heni Maulani², Zulkarnain Musa², Irsan Saleh³

1. Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
2. Departemen Patologi Anatomi RS Umum Dr. Mohammad Hoesin Palembang
3. Program Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

Jl. Dr. Mohammad Ali Komplek RSMH KM. 3,5, Palembang, 30126, Indonesia

Email: go.tati.herdawati@gmail.com

Abstrak

Karsinoma ovarium adalah keganasan yang berasal dari sel-sel epitelial di ovarium, terbanyak keenam pada wanita di dunia. Di RS Umum Dr. Mohammad Hoesin Palembang, insiden karsinoma ovarium menempati urutan ketiga keganasan terbanyak pada wanita setelah karsinoma payudara dan leher rahim. Gen *TP53* mensintesis protein p53 yang bila inaktif dapat mempengaruhi derajat histopatologi dan stadium klinik. Penelitian ini bertujuan mengetahui korelasi antara overekspresi p53 dengan derajat histopatologi dan stadium klinik karsinoma ovarium. Penelitian dilakukan secara analitik observasional, pendekatan potong lintang di sentra diagnostik laboratorium Patologi Anatomi RS Umum Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Sampel berjumlah 32 kasus, diambil dari arsip rekam medik periode 1 Januari 2012 sampai 30 Juni 2015, dipulas dengan antibodi monoklonal p53. Hasil penelitian menemukan frekuensi karsinoma ovarium derajat rendah sebanyak 65,6% dan derajat tinggi sebanyak 34,4%. Tipe histopatologi terbanyak adalah karsinoma serosa derajat tinggi (25%) dan karsinoma musinus (25%). Frekuensi karsinoma ovarium stadium lanjut (53,1%) lebih banyak dari stadium awal (46,9%). Frekuensi overekspresi p53 pada karsinoma ovarium 43,8%. Tidak ada korelasi bermakna antara overekspresi p53 dengan derajat histopatologi ($p=0,1$) dan stadium klinis karsinoma ovarium ($p=0,6$). Terdapat korelasi bermakna antara derajat histopatologi dan stadium klinik ($p=0,00$, $r=0,46$)

Kata kunci: Karsinoma ovarium, p53

Abstract

Corellation between overexpression p53 with histopathology grade and clinical stage ovarian carcinoma *Ovarian carcinoma is a malignancy composed of epithelial cells, that is the the sixth most common cancer in women in the world, and also the third most cancer in Mohammad Hoesin's hospital. TP53 sintesis p53 as "the guardian of genome", has known have correlation with grade and clinical staging in ovarian cancer. This study is held to assess the correlation between p53 overexpression with grade and clinical staging in ovarian cancer. This study is an observasional cross sectional conducted at Anatomical Pathology Medical Faculty of Sriwijaya University. Samples obtained from ovarian tissue during Januari 1th 2012 until June 30th 2015 consist of 32 cases, were performed using monoclonal antibody p53. There was 65,6% low grade carcinoma, and 34,4% high grade carcinoma. High grade serous carcinoma (25%) and mucinous carcinoma (25%) were more common from the other types, and most of ovarian cancer found in the late stage (53,1%). The overexpression of p53 is found in 43,8%. There isn't significant correlation between p53 overexpression with histopathological grade ($p=0,1$) and clinical stage ($p = 0,6$). There is significant correlation between grade and clinical stage ($p=0,00$, $r=0,46$).*

Keywords: Ovarian carcinoma, p53

1. Pendahuluan

Karsinoma ovarium adalah keganasan yang berasal dari sel-sel epitelial di ovarium, merupakan terbanyak keenam pada wanita di dunia.¹ Setiap tahunnya terdapat sekitar 204.000 kasus baru, dengan angka kematian 125.000 per tahunnya. Di Amerika Serikat, tahun 2010 dinyatakan ada sekitar 1,4% wanita yang menderita karsinoma ovarium.¹ Di Indonesia, insiden karsinoma ovarium menduduki peringkat keempat sebagai tumor tersering. Di Rumah Sakit Umum Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada tahun 2011 insiden karsinoma ovarium menempati urutan ketiga sebagai keganasan terbanyak pada wanita setelah karsinoma payudara dan leher rahim.²

Gen *TP53* merupakan salah satu gen yang sering bermutasi pada keganasan di tubuh manusia, terutama di ovarium, dengan frekuensi mutasi dapat mencapai 84%.^{3,4} Peranan p53 sangat penting dalam suatu sel. Protein 53 ini dijuluki sebagai sebagai “*the guardian of genome*”, karena memiliki kemampuan menghentikan siklus sel (*growth arrest*), apoptosis maupun *senescence*.⁵ Terbentuknya p53 yang abnormal atau mutan paling sering disebabkan karena mutasi gen *TP53*, sehingga inisiasi maupun progresi dari suatu neoplasia tidak dapat dicegah.⁴

Penelitian-penelitian p53 saat ini sering menghubungkan abnormalitas ekspresinya dengan beberapa variabel pada karsinoma ovarium antara lain tipe dan derajat histopatologi serta stadium klinik yang erat kaitannya dengan terapi dan prognosis. Beberapa penelitian berhasil menemukan adanya hubungan yang signifikan antara peningkatan ekspresi p53 dengan tipe histopatologi spesifik dan stadium klinik. Yemelyanova *et al* mengatakan overekspresi p53 sangat tinggi insidennya pada karsinoma serosa derajat tinggi, yang merupakan tipe histopatologi yang paling agresif dan paling buruk prognosinya, yaitu hampir 100%. Sedangkan pada tipe histopatologi yang lain, seperti pada karsinoma musinus, karsinoma sel

jernih dan karsinoma endometrioid, angka kejadiannya relatif lebih sedikit.⁶ Elnashar dan Hafez juga mengatakan bahwa overekspresi p53 berhubungan dengan karsinoma ovarium derajat tinggi dan stadium klinik lanjut.⁷ Waruwu menyatakan ada perbedaan yang signifikan antara ekspresi p53 dengan derajat histopatologi karsinoma ovarium di RSUP H.Adam Malik Medan.⁸ Sedangkan menurut Lihong *et al* tingginya frekuensi overekspresi p53 tidak hanya dijumpai pada karsinoma serosa derajat tinggi (75%), namun juga pada karsinoma musinus, yang termasuk karsinoma derajat rendah sebesar 88,9%.⁹ WHO 2014 juga menyatakan ekspresi p53 aberan tidak hanya dijumpai pada karsinoma serosa derajat tinggi (94%), namun juga pada karsinoma derajat rendah, yaitu karsinoma musinus (50%), karsinoma sel jernih (12%) dan karsinoma endometrioid (11%), dan tidak dijelaskan adanya perbedaan yang signifikan antara ekspresi p53 dengan derajat histopatologinya tersebut.¹⁰ Kamal *et al* juga menemukan overekspresi p53 cukup tinggi pada karsinoma musinus (52%), sehingga digunakan untuk membedakannya dengan *Atypical proliferative mucinous tumour* (lesi borderline).¹¹ Bahkan Mark *et al* menambahkan tidak ada hubungan bermakna antara overekspresi p53 dengan derajat histopatologi.¹²

Penelitian Lihong *et al* menemukan perbedaan yang signifikan antara overekspresi p53 pada berbagai stadium klinik karsinoma ovarium, dimana overekspresi p53 mempunyai signifikansi pada stadium lanjut.⁹ Pendapat ini juga sesuai dengan hasil penelitian yang disampaikan Shahin.¹³ Menurut Moretti dan Mancini, frekuensi abnormalitas p53 pada karsinoma ovarium stadium lanjut lebih dari 50%, sedangkan stadium dini hanya 15%.³ Hal serupa juga dikatakan Ryan, *et al* bahwa pada stadium I dan II, frekuensi p53 mutan sebesar 37%, dan pada stadium III dan IV mencapai 58%.⁵ Hal ini berbeda dengan penelitian Renninson *et al* yang tidak menjumpai perbedaan yang bermakna antara overekspresi p53 dengan stadium klinis.¹⁴

Penelitian Mark *et al* juga mendukung pernyataan Renninson *et al* bahwa baik pada stadium dini maupun stadium lanjut, frekuensi overekspresi p53 tidak berbeda.¹²

Meskipun telah dilakukan penelitian-penelitian sebelumnya yang mengkorelasi overekspresi p53 dengan derajat histopatologi dan stadium klinis karsinoma ovarium, namun hasilnya masih kontroversial dan penelitian p53 pada karsinoma ovarium belum pernah dilakukan di RS Umum Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk menghasilkan data yang memperkuat hasil penelitian-penelitian sebelumnya.

2. Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan potong lintang, untuk mengetahui korelasi overekspresi p53 dengan derajat histopatologi dan stadium klinis pada karsinoma ovarium.

Penelitian akan dilakukan di sentra diagnostik laboratorium Patologi Anatomi RS Umum Dr. Mohammad Hoesin Palembang dari 1 Agustus 2015 sampai dengan 1 Oktober 2015. Subjek penelitian berjumlah 32 kasus, meliputi semua kasus yang telah didiagnosis secara histopatologi sebagai karsinoma ovarium beserta tipe histopatologi dan stadium kliniknya oleh onkolog, dengan arsip preparat hematoxilin-eosin disertai blok parafin dan catatan rekam mediknya lengkap, terjaga dan tersimpan di sentra diagnostik laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, periode 1 Januari 2012 sampai 30 Juni 2015. Semua kasus dilakukan pengecatan imunohistokimia p53, dan hasilnya dinyatakan overekspresi bila inti sel tercatat coklat sedang hingga coklat gelap pada lebih dari 50% sel.⁶

Pengolahan data dilakukan secara deskriptif dan analisis dengan uji “chi-square” dan uji “Fisher’s exact test”, sedangkan koefisien korelasi (r) menggunakan “uji lambda”. Semua analisis data menggunakan alat bantu SPSS versi 18.0.

3. Hasil Penelitian

Pada hasil penelitian ini, umur subyek penelitian paling muda adalah 23 tahun, paling tua 73 tahun, nilai rata-rata umur (mean) adalah $48 \pm 8,7$ tahun. Berdasarkan uji normalitas *shapiro-wilk* didapatkan nilai p sebesar 0,079 ($p > 0,05$), sehingga dapat disimpulkan distribusi data umur subjek penelitian normal. Dari gambaran distribusi 32 subjek penelitian karsinoma ovarium berdasarkan kelompok umur, didapatkan paling banyak dijumpai pada dekade kelima (41-50 tahun) yaitu 56,16%, diikuti kelompok usia 51-60 tahun sebanyak 24,96%, dan kelompok usia 31-40 tahun sebanyak 9,38%.

Tipe histopatologi yang paling banyak dijumpai adalah karsinoma tipe serosa, dimana diantaranya karsinoma serosa tipe derajat tinggi merupakan tipe yang dominan (25%). Selain itu, tipe histopatologi yang juga cukup banyak adalah karsinoma musinus yaitu 25%. Kemudian, karsinoma sel jernih sebanyak 12,5% dan karsinoma endometrioid derajat rendah sebanyak 9,4%. Karsinoma endometrioid derajat tinggi hanya sebanyak 6,2%, sedangkan karsinoma seromusinus dan karsinosarkoma sebanyak 3,1%. Karsinoma tidak berdiferensiasi dan tumor Brenner ganas tidak ditemukan.

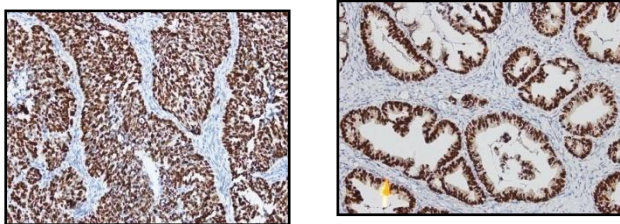
Tabel 1. Distribusi karsinoma ovarium berdasarkan kelompok umur, tipe histopatologi, derajat histopatologi, stadium klinik dan overekspresi p53

Variabel	n	%
Umur		
- 21 - 30	1	3,12
- 31 - 40	3	9,38
- 41 - 50	18	56,16
- 51 - 60	8	24,96
- 61 - 70	1	3,12
- 71 - 80	1	3,12
Karsinoma derajat rendah		
- Karsinoma serosa derajat rendah	5	16,6
- Karsinoma endometrioid derajat rendah	3	9,4
- Karsinoma musinus	8	25
- Karsinoma seromusinu	1	3,1

Lanjutan Tabel 1. Distribusi karsinoma ovarium berdasarkan kelompok umur, tipe histopatologi, derajat histopatologi, stadium klinik dan overekspresi p53

Variabel	n	%
- Karsinoma sel jernih	4	12,5
- Tumor Brenner ganas	-	-
Karsinoma derajat tinggi		
- Karsinoma serosa derajat tinggi	8	25
- Karsinoma endometrioid derajat tinggi	2	6,3
- Karsinoma tidak berdiferensiasi	-	-
- karsinosarkoma	1	3,1
Stadium dini		
- Stadium I	15	46,88
Stadium lanjut		
- Stadium II	-	-
- Stadium III	10	31,24
- Stadium IV	7	21,88
Overekspresi p53		
- Positif	14	43,8
- Negatif	18	56,2

Hasil penelitian juga menemukan sebanyak 65,6% kasus karsinoma ovarium merupakan karsinoma derajat rendah, dan sekitar sepertinya merupakan karsinoma derajat tinggi (34,4%). Selain itu, karsinoma ovarium stadium lanjut lebih mendominasi dengan frekuensi kejadian sebanyak 53,1% dibandingkan stadium dini (46,9%).



Gambar 1. menunjukkan overekspresi p53 pada karsinoma musinus (a) dan karsinoma serosa derajat tinggi (b). Inti sel terpulask coklat gelap pada lebih dari 50% sel tumor

Penelitian ini juga menemukan frekuensi overekspresi p53 yang cukup tinggi pada karsinoma ovarium, sebanyak 43,8%. Karsinoma ovarium derajat tinggi memiliki tendensi

overekspresi p53 dan sebaliknya ekspresi p53 pada karsinoma ovarium derajat rendah cenderung tidak overekspresi, meskipun secara statistik tidak menunjukkan korelasi bermakna antara overekspresi p53 dengan derajat histopatologi ($p=0,1$).

Tabel 2. Korelasi overekspresi p53 dengan derajat histopatologi karsinoma ovarium

Derajat Histopatologi	Overekspresi p53		n	r	p
	positif	negatif			
Rendah	7	14	21	0,1*	0,0**
Tinggi	7	4	11		
Jumlah	14	18	32		

*Uji fisher's exact test, **Uji Lambda

Tabel 3. Korelasi antara overekspresi p53 dengan stadium klinis karsinoma ovarium

Stadium klinis	Overekspresi p53		n	p	r
	Positif	Negatif			
Dini	6	9	15	0,6*	0,0**
Lanjut	8	9	17		
Jumlah	14	18	32		

*uji chi-square, **Uji Lambda

Tabel 4. Korelasi antara derajat histopatologi dengan stadium um klinis karsinoma ovarium

Derajat histopatologi	Std. dini	Std. lanjut	n	p	r
Tinggi	1	10	11		
Jumlah	15	17	32		

*Uji chi-square, **Uji Lambda

Penelitian ini menunjukkan overekspresi p53 lebih banyak dijumpai pada stadium lanjut (57,14%) sedangkan pada karsinoma stadium dini ekspresi p53 cenderung negative (40%). Secara statistik, tidak dijumpai korelasi yang bermakna antara overekspresi p53 dengan stadium klinis karsinoma ovarium ($p=0,6$). Tetapi meskipun demikian penelitian ini menemukan korelasi yang bermakna antara derajat histopatologi dengan stadium klinis karsinoma ovarium ($p=0,00$, $r=0,46$), dimana sebagian besar kasus karsinoma ovarium stadium dini merupakan karsinoma derajat rendah (93,33%) dan hampir 100% karsinoma ovarium derajat tinggi dijumpai pada stadium lanjut (90,9%).

4. Pembahasan

Telah dilakukan suatu penelitian observasional dengan desain potong lintang, di sentra diagnostik Patologi Anatomi RS Umum Dr. Mohammad Hoesin Palembang, pada 32 kasus karsinoma ovarium periode 1 Januari 2012 sampai dengan 30 Juni 2015, yang bertujuan mengetahui korelasi antara overekspresi p53 dengan derajat histopatologi dan stadium klinis pada karsinoma ovarium.

Distribusi karsinoma ovarium berdasarkan kelompok umur

Umur merupakan salah satu faktor resiko karsinoma ovarium. Di Amerika Serikat frekuensi wanita usia di bawah 30 tahun yang menderita karsinoma ovarium sebanyak 3 per 100.000 wanita, dan meningkat frekuensinya pada kelompok umur 75-79 tahun menjadi 54 per 100.000 wanita.¹ Pada penelitian ini, juga terjadi pola peningkatan yang serupa antara frekuensi subjek penelitian kelompok umur 21-30 tahun (3,12%) dibandingkan kelompok umur 41-50 tahun (56,16%). Faktor umur secara independen mempengaruhi prognosis pasien karsinoma ovarium.¹ Menurut Seidman, penderita karsinoma ovarium yang berusia lanjut memiliki prognosis lebih buruk disebabkan status performansi yang rendah, adanya kondisi komorbid, tidak responsif terhadap kemoterapi serta banyak kasus dijumpai pada stadium lanjut.¹

Berdasarkan hasil analisis statistik menggunakan uji *Pearson* didapatkan adanya korelasi yang bermakna antara umur subjek penelitian dengan stadium klinis ($p = 0,04$), dimana semakin tua usia penderita (lebih dari 40 tahun), maka semakin besar probabilitas untuk menemukan karsinoma ovarium pada stadium lanjut. Hasil analisis statistik juga menemukan koefisien korelasi sebesar 0,35. Selain Seidman *et al*, Schildkraut *et al* juga sependapat dengan hasil penelitian ini.¹ Penelitian Schildkraut *et al* (tahun 1997) pada 197 kasus menemukan tingginya kejadian

karsinoma ovarium stadium lanjut pada wanita usia dekade kelima hingga diatas 60 tahun.¹⁶

Distribusi karsinoma ovarium berdasarkan tipe dan derajat histopatologi

Penelitian-penelitian sebelumnya terutama di Amerika Serikat dan Eropa, yang cenderung menemukan insiden karsinoma derajat tinggi lebih dominan, dengan tipe serosa derajat tinggi yang merupakan subtype histopatologi yang paling agresif.¹²⁻¹⁴ Penelitian Yemelyanova di Baltimore, Amerika Serikat menemukan dari 57 sampel penelitian yang diteliti, 43 kasus merupakan tipe karsinoma serosa derajat tinggi. Begitupun penelitian yang dilakukan Mark dan Shahin yang mengungkap dari 240 kasus karsinoma ovarium yang diteliti, sebagian besar merupakan tipe serosa (73 kasus).^{12,13}

Pada penelitian ini dijumpai sebanyak 65,6% termasuk karsinoma derajat rendah, dan 34,4% termasuk karsinoma derajat tinggi. Karsinoma ovarium derajat rendah merupakan bagian dari kasus karsinoma ovarium yang bersifat sporadik, dan bukanlah hereditas.^{1,2} Banyaknya frekuensi karsinoma derajat rendah dibandingkan derajat tinggi pada penelitian ini menimbulkan suatu pertanyaan mungkinkah faktor hereditas bukanlah hal dominan penyebab munculnya karsinoma ovarium pada pasien-pasien ini. Meskipun frekuensi karsinoma serosa derajat tinggi pada penelitian ini cukup tinggi, namun tidaklah menjadikan karsinoma derajat tinggi menjadi dominan.

Pada penelitian ini, tipe karsinoma musinus juga banyak (25%), kemudian karsinoma serosa derajat rendah (15,6%) dan karsinoma sel jernih (12,5%). Karsinoma musinus merupakan bagian dari karsinoma derajat rendah yang bersifat sporadik. Penelitian lain yang menemukan kasus karsinoma derajat rendah yang cukup tinggi adalah penelitian Lihong *et al* (tahun 2012) di China.⁹ Penelitian Lihong *et al* pada 26 kasus karsinoma ovarium menyatakan bahwa tipe karsinoma musinus merupakan tipe histopatologi yang dominan. Kedekatan pola perkembangan tipe histopatologi ini antara penelitian Lihong *et al* dengan penelitian ini, dapat dihubungkan

dengan berbagai faktor resiko karsinoma ovarium, salah satunya kedekatan faktor etnis. Mclemore *et al* mengatakan faktor etnis akan meningkatkan resiko terjadinya karsinoma ovarium, sekaligus mempengaruhi tipe histopatologi spesifik dari karsinoma ovarium.¹⁷ Sebagai contoh pada wanita Ashkenazi Jewish, setelah dilakukan penelitian terungkap tingginya insiden karsinoma ovarium tipe serosa derajat tinggi yang berhubungan dengan mutasi gen *BRCA 1/2* pada etnis tersebut. Faktor resiko lain yang turut dipertimbangkan, mengutip dari pernyataan Seidman sebelumnya adalah faktor resiko merokok dan endometriosis pada orang Asia yang dapat dihubungkan dengan banyaknya insiden karsinoma musinus dan sel jernih pada penelitian ini.

Distribusi karsinoma ovarium berdasarkan stadium klinik

Pada penelitian ini ditemukan frekuensi karsinoma ovarium pada stadium lanjut (53,1%) lebih banyak dari stadium dini (46,9%). Hasil penelitian ini sama dengan hasil penelitian sebelumnya, antara lain penelitian Marinas *et al* serta Giurgia *et al* yang menemukan sebagian besar karsinoma ovarium ditemukan pada stadium lanjut.^{18,19} Kekhawatiran mengenai karsinoma ovarium di Amerika Serikat maupun di Eropa bukan hanya karena insiden penyakit ini yang meningkat tiap tahunnya, namun juga karena kebanyakan kasus ditemukan pada stadium lanjut.^{1,2} Fakta inipun dijumpai juga di RS Umum Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Pada karsinoma ovarium stadium lanjut penatalaksanaan pasien lebih kompleks, selain dengan operasi, dilanjutkan dengan kemoterapi. Pada beberapa kasus yang meskipun telah diterapi dengan baik, kemungkinan residif maupun resisten terhadap kemoterapi pun lebih besar. Hal ini pula yang menjadikan karsinoma ovarium juga dikenal sebagai “*the silent killer*”, karena penyakit ini jarang memberikan gejala yang spesifik sehingga, menjadi salah satu alasan mengapa kasus lebih banyak dijumpai pada stadium

lanjut, yang prognosinya lebih buruk dan pengobatan optimal sudah tidak dapat diberikan.²⁰

Overekspresi p53 pada karsinoma ovarium dan analisis korelasinya dengan derajat histopatologi dan stadium klinik

Pada penelitian ini didapatkan frekuensi karsinoma ovarium yang menunjukkan overekspresi p53 positif sebesar 43,5%, sedangkan karsinoma ovarium dengan overekspresi p53 negatif sebanyak 56,2%. Adanya peningkatan ekspresi p53 pada karsinoma ovarium sering dikaitkan dengan adanya mutasi gen *TP53* pada karsinoma ovarium. Meskipun, lebih banyak dijumpai karsinoma ovarium dengan overekspresi p53 negatif, namun belum menentukan tidak dijumpai mutasi gen *TP53* pada kasus tersebut.

Overekspresi p53 sangat besar dijumpai pada karsinoma ovarium yang mengalami mutasi gen *TP53* tipe *missense*, dimana terjadi abnormalitas ringan susunan asam amino pada lokus tertentu yang memungkinkan disintesis p53 yang inaktif.⁴ Walaupun tipe mutasi ini paling sering dijumpai (lebih dari 85%), tetapi pada kasus tertentu juga dapat dijumpai mutasi gen *TP53* tipe *null mutation* dimana susunan asam amino pada gen yang mengalami kerusakan berat mengakibatkan gen *TP53* tidak mampu mensintesis p53 sama sekali, sehingga overekspresi p53 menjadi negatif (tidak imunoreaktif).^{4,9} Sampai saat ini, konsensus untuk menentukan ekspresi p53 yang menandai adanya mutasi gen *TP53* pada semua tipe mutasi belum ada.^{6,21} Beberapa penelitian menyatakan sensitivitas pemeriksaan imunohistokimia dengan menjadikan overekspresi p53 sebagai petanda mutasi gen *TP53* cukup bervariasi antara 60% hingga 80%.⁶

Karsinoma ovarium merupakan penyakit yang heterogen, memiliki banyak tipe histopatologi, dengan perilaku klinis dan gambaran biologi molekular yang tidak semuanya sama. Teori Seidman *et al* mengenai patogenesis karsinoma ovarium pun

secara garis besar telah menggambarkan berbagai lesi prakanker berbeda yang akhirnya akan berkembang menjadi tipe histopatologi yang berbeda pula. Begitupun Seidman *et al* juga menyatakan prevalensi yang cukup tinggi untuk menemukan adanya p53 mutan pada tipe histopatologi spesifik, yaitu pada tipe histopatologi yang tergolong karsinoma derajat tinggi.¹ Begitupun sebaliknya, prevalensi untuk dijumpai p53 mutan juga jarang atau tidak sama sekali pada tipe histopatologi tertentu, yaitu tipe histopatologi yang tergolong karsinoma derajat rendah. Oleh karena itu korelasi antara p53 mutan dengan tipe histopatologi spesifik tersebut perlu diteliti lebih lanjut.

Pada penelitian dijumpai frekuensi overekspresi p53 positif tidak sebanyak overekspresi negatif. Namun, pada karsinoma ovarium derajat tinggi lebih banyak dijumpai overekspresi p53 positif. Begitupun, pada karsinoma derajat rendah lebih banyak menunjukkan overekspresi p53 negatif. Uniknya pada penelitian ini, bila dilihat dari sudut pandang lain, baik pada karsinoma derajat tinggi maupun rendah, perbandingan frekuensi kasus dengan overekspresi p53 positif itu sama (1:1). Sedangkan pada karsinoma dengan overekspresi p53 negatif, frekuensi karsinoma derajat rendah lebih banyak ditemukan (77,7%) dibandingkan karsinoma derajat tinggi (23,3%).

Adapun hasil analisis data dengan uji *fisher's exact test* tidak menemukan korelasi bermakna antara variabel overekspresi p53 dengan derajat histopatologi. Hasil penelitian ini mirip dengan penelitian Renninson *et al* pada 50 kasus karsinoma ovarium di Manchester, Amerika Serikat, Renninson *et al* mengatakan bahwa overekspresi p53 pada karsinoma ovarium tidak berhubungan dengan derajat histopatologinya. Renninson *et al* juga berpendapat p53 mutan dapat dijumpai pada tipe dan derajat histopatologi manapun dengan frekuensi yang bervariasi, sehingga tidak identik dengan tipe atau derajat histopatologi tertentu.¹⁴ Hasil penelitian Marks *et al* (tahun 1991) pada subjek penelitian yang lebih

banyak, yaitu 107 kasus, juga menemukan hasil yang serupa dengan penelitian ini dan penelitian Renninson sebelumnya.^{12,14} Data WHO tahun 2014 juga mencatat tiap-tiap tipe histopatologi pada karsinoma ovarium memiliki kemungkinan untuk dapat dijumpai p53 mutan.¹⁰ Seperti halnya pada penelitian ini, tipe histopatologi musinus yang termasuk karsinoma derajat rendah, frekuensi dijumpai p53 mutan juga cukup banyak yaitu mencapai 50%.

Hasil analisis statistik menggunakan uji *chi-square* menyatakan tidak ditemukan korelasi bermakna antara overekspresi p53 dengan stadium klinik karsinoma ovarium ($p > 0,05$). Penelitian Marks *et al* juga menemukan tidak ada hubungan bermakna antara overekspresi p53 dengan stadium klinis.¹² Begitupun halnya dengan penelitian Renninson *et al* yang mengatakan bahwa baik pada stadium dini maupun lanjut, kemungkinan inaktivasi p53 sudah terjadi, dan bukanlah satu-satunya faktor yang mempengaruhi agresivitas karsinoma ovarium.¹⁴ Schildkraut *et al* juga menambahkan tidak semua karsinoma ovarium mengalami mutasi p53, bisa saja mutasi p53 memang terjadi pada subgroup spesifik dari karsinoma ovarium dengan kriteria tertentu, namun bukan berdasarkan stadium klinis.¹⁶

Stadium klinis merupakan variabel yang sangat penting bagi onkolog dalam diagnosis karsinoma ovarium. Stadium klinis akan membantu onkolog mengetahui pengobatan karsinoma ovarium selanjutnya. Pemeriksaan ekspresi p53 diharapkan dapat menjadi marker penentu stadium klinis tersebut, mengingat tidak ada gejala klinis yang khas pada karsinoma ovarium ini. Namun hasil penelitian ini membuktikan korelasi overekspresi p53 dengan stadium klinis tidak signifikan.

Variabel lain pada penelitian ini yang dianalisis korelasinya, yaitu antara derajat histopatologi dengan stadium klinis karsinoma ovarium. Hasil uji statistik dengan *chi-square*, didapatkan adanya korelasi bermakna antara derajat histopatologi dengan stadium klinis.

Nilai r pada uji korelasi koefisien kontingensi dengan Λ adalah 0,46.

Hasil penelitian ini identik dengan pernyataan yang disampaikan Vang, Shih dan Kurman bahwa karsinoma derajat tinggi memang lebih sering dijumpai pada stadium lanjut.²² Sehingga derajat histopatologi karsinoma ovarium menurut kriteria Seidman *et al* dapat dijadikan salah satu pertimbangan klinisi dalam menentukan stadium klinis karsinoma ovarium.

5. Kesimpulan

Dari hasil penelitian didapatkan tidak ada korelasi bermakna antara overekspresi p53 dengan derajat histopatologi dan stadium klinik, namun dijumpai korelasi bermakna antara derajat histopatologi dan stadium klinik ($p=0,00$, $r=0,46$).

Daftar Acuan

- Seidman J, Cho K, Ronnett B, Kurman R. Surface Epithelial Tumors of the Ovary. In: Kurman Robert J, Ellenson Lora H, Ronnett Brigitte M, editors. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. New York: Springer; 2011. p. 679-773
- Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI, Registrasi Kanker Perhimpunan, Dokter Spesialis Patologi Indonesia, Yayasan Kanker Indonesia. Kanker di Indonesia tahun 2011. Jakarta: Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI; 2011
- Moretti F, Mancini F. p53 Network in Ovarian Cancer. *Cell Cycle* 2012; 271-286
- Reles A. Molecular Genetic Alterations in Ovarian Cancer. *Cancer Res* 2001; 6-25
- Ryan K, Phillips A, Vousden K. Regulation and function of the p53 tumor suppressor protein. *Elsevier Science* 2001; 13: 332-337
- Yemelyanova A, Vang R, Kshirsagar M, Lu D, Marks M, Shih L, Kurman R. Immunohistochemical staining patterns of p53 can serve as a surrogate marker for TP53 mutations in ovarian carcinoma: an immunohistochemical and nucleotide sequencing analysis. *Mod Pathol* 2011 March 10; 24: 1248-1253
- Elnashar A, Hafez A. Immunohistochemical expression of CD44V6, P53 and BCL-2 in Epithelial Ovarian Tumors. *J Am Sci* 2012; 8(8): 258-264
- Waruwu. Hubungan Tampilan p53 dengan Tipe Histopatologi dan Derajat Diferensiasi Karsinoma Ovarium. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2013
- Lihong, Li L, Chen F, He D. Immunoexpression and prognostic role of p53 in different subtypes of epithelial ovarian carcinoma. *J Biomed* 2011 Sep 11;26:1-4
- Longacre T, Wells M. Serous tumours. In: Kurman Robert J, Carcangiu Maria L, Herrington C Simon, Young Robert H. World Health Organization Classification Tumours of Female Reproductive Organ. Lyon: IARC; 2014. p. 14-24
- Kamal T, Abdul P. Ki67 and p53 in Mucinous Carcinoma. *J Am Sci* 2012; 5(2): 214-218
- Marks J, Davidoff, Kern B. Overexpression and Mutation of p53 in Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Res* 1991;51: 2979-2984
- Shahin M, Hughes J, Sood A, Buller R. The Prognostic Significance of p53 Tumor Suppressor Gene Alterations in Ovarian Carcinoma. *Cancer* 2000 March 7; 89: 2006-17
- Renninson J, Baker B, McGown A, Murphy D, Norton J, Fox B, Crowther D. Immunohistochemical detection of mutant p53 protein in epithelial ovarian cancer using polyclonal antibody CMI: correlation with histopathology and clinical features. *Br J Cancer* 1994; 69: 609-612
- Sopiyuddin. Besar Sampel Dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Salemba Medika; 2010. p 76-78

16. Schildkraut J, Bastos E, Berchuck A. Relationship between Lifetime Ovulatory Cycles and Overexpression of Mutant p53 in Epithelial Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997 July 13; 89: 932-8
17. McLemore M, Miaskowski C, Aouizerat B, Chen L, Dodd M. Epidemiologic and Genetic Factors Associated with Ovarian Cancer. *Cancer Nurs* 2009 July 1; 32(4): 281-290
18. Marinas M, Mogos D, Simionescu E, Stepan A, Tanase F. The Study of p53 and p16 immunoexpression in serous borderline and malignant ovarian tumors. *Rom J Morphol Embryol* 2012, 53(4): 1021-1025
19. Giurgea L, Ungureanu C, Mihailovici M. The immunohistochemical expression of p53 and Ki67 in ovarian epithelial borderline tumors. Correlation with clinicopathological factors. *Rom J Morphol Embryol* 2012, 53(4): 967-973
20. Aziz F, Nuranna L, Harsono A, Iskandar M, Priyanto H, Saleh A, Sofian A, et al. Kanker Ovarium. In: Pedoman Pelayanan Kanker Ginekologi. Jakarta: *Himpunan Onkologi Ginekologi Indonesia* 2011. p.61-78
21. Sidransky D, Hollstein M. Clinical Implications of The p53 Gene. *Annu.Rev.Med* 1996; 47: 285-301
22. Vang R, Shih L, Kurman R. Ovarian low-grade and High grade carcinoma: Pathogenesis, Clinicopathologic and Molecular Biologic Feature and Diagnostic Problems. *Adv Anat Pathol* 2009 September; 16(5): 267-282