

Korelasi Imunoekspresi Her2/Neu dan P53 dengan Respon Kemoterapi Cisplatin pada Karsinoma Paru Bukan-Sel Kecil

Hermin Aminah, Bethy S Hernowo, Ismet M. Nur, Makmuri Yusuf

Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

Rumah Sakit Hasan Sadikin

Bandung

ABSTRAK

Latar Belakang

Kemoresistensi merupakan masalah utama dalam pemberian kemoterapi pada pasien karsinoma paru bukan-sel kecil (KPBSK). Beberapa marker yang dipergunakan untuk memperkirakan respon terapi pada pasien KPBSK termasuk ekspresi HER2/neu dan p53 masih kontroversial. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan peranan imunoekspresi HER2/neu dan p53 dalam memperkirakan keberhasilan kemoterapi cisplatin pada pasien KPBSK.

Bahan dan Cara

Penelitian ini mengevaluasi sediaan sitologi Papanicolaou 26 pasien KPBSK yang belum diterapi di Rumah Sakit Hasan Sadikin pada periode 1 Januari 2007-31 Desember 2009. Sediaan diambil dari bilasan bronkus, sikatan bronkus dan pungsi pleura. Preparat sitologi Papanicolaou tersebut kemudian diwarnai secara imunositokimia menggunakan antibodi anti-HER2/neu dan antibodi anti-p53.

Hasil

Terdapat 60,9% imunoekspresi positif pada pewarnaan HER2/neu dan 39,1% imunoekspresi positif pada pewarnaan p53. Terdapat korelasi yang bermakna antara imunoekspresi Her2/neu positif 3 dengan respon kemoterapi cisplatin yang buruk pada penderita KPBSK ($p=0,031$) demikian pula dengan imunoekspresi p53 positif ($p=0,003$). Namun tidak tampak korelasi yang bermakna antara berbagai derajat imunoekspresi HER2/neu dengan respon kemoterapi cisplatin ($p=1,000$).

Kesimpulan

Imunoekspresi HER2/neu positif 3 dan imunoekspresi p53 positif dapat digunakan untuk memperkirakan keberhasilan pemberian kemoterapi cisplatin pada pasien KPBSK.

Kata kunci: karsinoma paru, kemoterapi, cisplatin, imunositokimia, HER2/neu, p53,

ABSTRACT

Objective

Chemoresistance is a major problem in chemotherapy of non small cell lung cancers (NSCLCs), many predictors of treatment response in patients with NSCLC including HER2/neu and p53 expressions remain controversial. This study was design to determine the utility of HER2/neu and p53 expression in predicting the response of cisplatin chemotherapy in patients with NSCLC.

Methods

Cytology specimens from 26 patients with untreated previously NSCLC, before bronchial brushing/washing or pleural punction. Papanicolaou stained slides were immunostained using anti-HER2/neu antibody and anti-p53 antibody.

Results

The positivity of HER2/neu was 60,9%, and p53 was 39,1%. Positivity of HER2/neu correlated significantly ($P=0,031$) with bad response to cisplatin chemotherapy in NSCLC, but the difference in response to chemotherapy between HER2/neu positive and negative patients had no correlation in statistically ($P= 0,675$). Positivity of p53 was correlated with chemotherapy resistancy in NSCLC ($P=0,003$)

Conclusion

These results suggest that immunostaining of HER2/neu and p53 for cytology specimens may help to predict response to cisplatin chemotherapy in NSCLC, although the results should be confirmed in a larger, more homogeneous series.

Key word: HER2/neu, p53, lung cancer, chemotherapy, immunocytochemistry

PENDAHULUAN

Karsinoma paru merupakan kanker yang paling sering terjadi di dunia saat ini yaitu 12,6% dari seluruh kasus kanker baru dan penyebab 17,8% kematian akibat kanker.¹⁻² Di Amerika Serikat pada tahun 2003 diperkirakan terdapat 171.900 kasus baru karsinoma paru, yaitu sekitar 13% dari seluruh diagnosis kanker. Angka kematian yang disebabkan oleh karsinoma paru di Amerika Serikat diperkirakan 157.200 pada tahun 2003.³ Di Indonesia kanker paru menduduki peringkat ke-3 atau ke-4 diantara keganasan di rumah sakit.⁴

Lebih dari 90% penderita kanker paru datang berobat pada keadaan yang sudah lanjut. Hanya 6% penderita masih dapat diterapi dengan pembedahan.⁵ Angka harapan hidup penderita karsinoma paru sangat buruk.⁶⁻⁹

Berdasarkan jenis terapi, perilaku dasar tumor dan tipe histologi, karsinoma paru dibagi menjadi dua bagian besar yaitu karsinoma paru bukan sel kecil (KPBSK) atau *non small cell lung cancer* (NSCLC) dan karsinoma paru sel kecil (KPSK) atau *small cell lung carcinoma* (SCLC). Sekitar 80% kanker paru merupakan KPBSK, terdiri dari karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma, karsinoma sel besar dan tipe campuran, sedangkan 20% sisanya adalah tipe KPSK.⁶⁻⁹

Berdasarkan protokol terapi yang dikeluarkan oleh *National Comprehensive Cancer Network* (2009)¹⁰, kemoterapi diberikan terutama pada pasien karsinoma paru dengan stadium lanjut (Stadium III dan IV) sebagai terapi paliatif dan stadium II sebagai kemoterapi ajuvan. Regimen kemoterapi utama yang digunakan saat ini adalah regimen dengan dasar platinum/cisplatin.

Cisplatin merupakan bentuk kompleks platinum yang bersifat sebagai agen antiproliferasi yang saat ini paling banyak digunakan sebagai obat antikanker dalam kemoterapi. Cisplatin merupakan antitumor yang bersifat sitotoksik melalui proses pengikatan terhadap DNA dan target lain non-DNA sehingga akan terjadi kerusakan DNA. Selanjutnya ikatan ini akan menginduksi kematian sel melalui apoptosis, nekrosis ataupun keduanya. Efektivitas cisplatin terhadap terapi tumor testis dan ovarium sangat tinggi, namun pada penggunaannya untuk KPBSK keberhasilannya kurang

dari 50%. Sekitar 20-40% kasus menunjukkan adanya resistensi terhadap cisplatin.¹¹⁻¹³

Onkogen HER2/neu merupakan salah satu reseptor tirosin kinase dari faktor pertumbuhan atau dikenal juga sebagai erbB2. Dimerisasi HER2/neu dengan molekul *epidermal growth factor receptor* (EGFR) akan mengaktifkan sinyal kaskade transduksi yang akan meningkatkan proliferasi sel, angiogenesis, kemampuan metastasis dan menurunkan apoptosis.¹⁴

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekspresi berlebih HER2/neu pada KPBSK berkorelasi dengan resistensi terhadap kemoterapi cisplatin dan prognosis yang buruk serta berkurangnya angka harapan hidup pasien.¹⁵⁻²⁰ Namun Meert dkk dalam metanalisisnya menunjukkan bahwa HER2/neu tidak menunjukkan korelasi yang signifikan terhadap resistensi maupun angka harapan hidup.²¹

Selain HER2/neu, gen *p53* mutan juga disebut sebagai salah satu prediktor kuat untuk prognosis dan resistensi kemoterapi cisplatin pada KPBSK. Protein *p53* berperan utama dalam sinyal kerusakan DNA dan pengontrol siklus sel pada *checkpoint* G1/S, perbaikan DNA serta apoptosis. Pada dasarnya *wild-type p53* akan menguatkan kemosenesitivitas melalui promosi apoptosis. Hilangnya aktivitas *wild-type p53* dan munculnya *p53* mutan diperkirakan menjadi penyebab kegagalan respon terhadap kemoterapi.²²⁻²⁵

Kesimpulan beberapa penelitian dan metaanalisis menunjukkan bahwa ekspresi *p53* mutan pada KPBSK berkorelasi dengan resistensi terhadap kemoterapi cisplatin serta buruknya prognosis.²⁶⁻³³ Namun hasil penelitian Sayar dkk dan Zhu dkk menyatakan bahwa ekspresi *p53* mutan pada KPBSK tidak dapat digunakan untuk melihat resistensi kemoterapi cisplatin maupun prognosis.^{34,35}

Adanya kontroversi hasil beberapa penelitian mengenai peranan HER2/neu dan *p53* terhadap resistensi kemoterapi cisplatin dan belum adanya prediktor yang signifikan untuk melihat hal tersebut menjadi dasar dilakukannya penelitian ini. Penelitian ini bertujuan untuk melihat korelasi antara imunoekspresi HER2/neu dan *p53* dengan respon kemoterapi cisplatin pada KPBSK sehingga diharapkan HER2/neu dan *p53* dapat digunakan sebagai

penanda immunositokimia untuk memperkirakan keberhasilan kemoterapi cisplatin pada pasien KPBSK.,

METODE PENELITIAN

Subjek Penelitian

Bahan penelitian adalah preparat sitologi Papanicolaou dari pasien yang didiagnosis baik secara klinis, histopatologi dan secara sitologi sebagai KPBSK yang mendapat kemoterapi cisplatin. Sampel adalah seluruh kasus KPBSK di Rumah Sakit dr. Hasan Sadikin dari 1 Januari 2007-31 Desember 2009 yang dianalisis secara kohort retrospektif. Pada penelitian ini dapat diteliti 26 kasus KPBSK yang mendapat kemoterapi cisplatin yang didiagnosis menggunakan 2 atau 3 parameter pemeriksaan (klinis dan sitologi atau klinis, histopatologi dan sitologi).

Kemoterapi dan Kriteria Respon Klinis

Seluruh kasus dalam penelitian ini mendapat regimen kemoterapi cisplatin sebanyak minimal 2 siklus dengan jarak setiap siklus 3 minggu. Respon klinis dinilai setelah pasien mendapat kemoterapi cisplatin sebanyak 2 siklus. Respon kemoterapi dinilai melalui pemeriksaan CT scan atau foto rontgen. Pada penelitian ini respon kemoterapi dibagi menjadi dua kelompok yaitu berespon dan tidak berespon. Disebut berespon bila terjadi penurunan ukuran tumor $\geq 50\%$ dari ukuran semula atau setara dengan respon lengkap (RL) dan respon sebagian (RS); disebut tidak berespon bila terjadi penurunan ukuran tumor $< 50\%$ dari ukuran semula atau setara dengan respon stabil (RS) dan respon progresif (P).³⁶ Selain itu digunakan pula respon klinis subjektif yaitu tanda-tanda klinis seperti berkurangnya sesak nafas, kenaikan berat badan dan perbaikan keadaan umum.³⁶

Imunositokimia

Penelitian ini menggunakan pulasan immunositokimia pada sediaan sitologi yang telah dipulas Papanicolaou seperti yang telah dilakukan oleh Gong dkk.³⁷ Pulasan immunositokimia dilakukan dengan *mouse monoclonal C-erbB2 antibody* dan *monoclonal mouse antibody p53 protein* (Biocare Medical, Biozetix) dengan

pengenceran 1:100. Hasil pulasan disebut positif jika membran sitoplasma sel tumor berwarna coklat.

Tingkat imunoekspresi HER2/neu dibagi menjadi skor 0, 1, 2, dan 3 sesuai dengan penilaian *Hercep test*.³⁸ Skor 0 jika seluruh membran sel tumor tidak terpulas, skor 1 jika $>10\%$ terpulas lemah, skor 2 jika $>10\%$ membran sel tumor yang terpulas sedang, dan skor 3 jika $> 10\%$ membran sel tumor terpulas kuat. Ekspresi HER2/neu dinyatakan positif bila skor 2 atau 3 dan dinyatakan negatif jika skor 0 atau 1.³⁸ Imunoekspresi p53 dinilai pada inti yang terpulas coklat. Tingkat ekspresi p53 dibagi menjadi skor 0, 1, 2, dan 3. Skor 0 jika seluruh sel tumor negatif; skor 1 jika $< 10\%$ sel tumor positif lemah; skor 2, jika terdapat 10-75% kelompokan multifokal dari sel-sel tumor yang terpulas seragam, dan skor 3, jika $> 75\%$ massa tumor terpulas positif. Ekspresi p53 dinyatakan positif jika skor 2 atau 3 dan dinyatakan negatif jika skor 0 atau 1.³⁹

Analisis Statistik

Korelasi antara imunoekspresi HER/neu dan p53 dengan respon klinis pada penelitian ini diuji dengan menggunakan metoda statistik X^2 atau *Fisher's exact test* dua sisi (*two-sided*) (dengan bantuan perangkat lunak SPSS versi 11,5) dengan kriteria signifikan bila $p < 0,05$.

HASIL

Dalam penelitian ini didapatkan 100 kasus KPBSK dari 1 Januari 2007 sampai dengan 31 Desember 2009 yang didiagnosis secara klinis, sitologi maupun histopatologi.. Jumlah kasus KPBSK yang didiagnosis lengkap menggunakan 3 parameter pemeriksaan (klinis, histopatologi dan sitologi) dan mendapat kemoterapi cisplatin hanya 9 kasus. Pada penelitian ini dapat diteliti 26 kasus KPBSK yang mendapat kemoterapi cisplatin yang didiagnosis menggunakan 2 atau 3 parameter pemeriksaan (klinis dan sitologi atau klinis, histopatologi dan sitologi). Dari 26 kasus KPBSK dalam penelitian ini, 2 kasus tidak dapat dipulas baik oleh pemulasan p53 maupun HER2/neu, 1 kasus hanya dapat dipulas p53 dan 1 kasus hanya bisa dipulas HER2/neu. Kasus-kasus yang tidak dapat dipulas tersebut disebabkan sel tumor

yang terlepas dari preparat karena apusannya terlalu tebal.

Dari 24 kasus KPBSK yang mendapatkan kemoterapi cisplatin, didapatkan 15 kasus (62,5%) tidak berespon dan 9 kasus (37,5%) menunjukkan respon.

Tabel 1. Hasil Imunoekspresi positif

Karakteristik	HER2/neu+ (%)	Nilai p	p53+ (%)	Nilai p
Jumlah kasus	14/23(60,9)		9/23(39,1)	
Jenis kelamin				
Laki-laki	10/14(71,4)	0,383	6/15(40)	1,000
Perempuan	4/9(44,4)		3/8(37,5)	
Umur				
< 60	11/15(73,3)	0,179	8/15(53,3)	0,086
>60	3/8(37,5)		1/8(12,5)	

Berdasarkan pengamatan pada imunoekspresi HER2/neu terlihat bahwa dari 23 kasus, terdapat 14 kasus (60,9%) positif dan 9 kasus (39,1%) negatif. Berdasarkan statistik tidak terdapat korelasi antara imunoekspresi HER2/neu dengan respon klinis pemberian kemoterapi cisplatin ($p>0,05$), (tabel 2). Nilai *odds ratio* (OR) sebesar 1,44 berarti bahwa seorang pasien KPBSK yang menunjukkan imunoekspresi HER2/neu positif bila diberikan kemoterapi cisplatin hanya mempunyai risiko 1,44 kali terjadinya respon buruk. Namun pada kasus-kasus dengan imunoekspresi HER2/neu positif (skor 3 dan skor 2) uji korelasinya dengan respon klinis pemberian kemoterapi cisplatin memperlihatkan hasil yang bermakna ($p<0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa imunoekspresi HER2/neu positif dengan skor 3 pada kasus KPBSK mempunyai korelasi yang bermakna dengan respon klinis pemberian kemoterapi cisplatin. Nilai OR menjadi sebesar 2,667 atau 2 kali lebih besar dari hasil OR sebelumnya. Hal ini berarti bahwa seorang pasien KPBSK yang menunjukkan hasil imunoekspresi HER2/neu positif dengan skor 3 bila diberikan kemoterapi cisplatin, mempunyai risiko 2,667 kali (hampir 3 kali) terjadi respon buruk (tidak berespon).

Tabel 3 memperlihatkan bahwa dari 23 kasus KPBSK pada penelitian ini, 9 kasus (39,1%) menunjukkan p53 positif dan 14 kasus

lainnya (60,9%) negatif. Berdasarkan statistik, terdapat korelasi yang bermakna antara imunoekspresi p53 dengan respon klinis pemberian kemoterapi cisplatin ($p<0,05$). Didapatkan OR sebesar 2,8. Hal ini berarti bahwa bila seorang pasien KPBSK yang menunjukkan imunoekspresi p53 positif bila diberikan kemoterapi cisplatin mempunyai risiko 2,8 kali terjadi respon buruk (tidak berespon).

Tabel 2. Respon Kemoterapi dan Imunoekspresi HER2/neu

HER2/neu (%)	Respon Klinis (%)		Nilai p	Odds Ratio (95% Confidence interval)
	Tidak berespon	Berespon		
Positif 14/23 (60.9)	9/14 (64.3)	5/14 (35.7)	1.000	1.440
Negatif 9/23 (60.9)	5/9 (55.6)	4/9 (44.4)		(0.260-7.96)

Tabel 3. Respon Kemoterapi dan Imunoekspresi p53

p53	Respon Klinis		Nilai p	Odd Ratio (95% Confident interval)
	Tidak berespon	Berespon		
Positif 9/23 (39.1)	9/9 (100)	0/9 (0)	0.003	2.800
Negatif 14/23 (60.9)	5/14 (35.7)	9/14 (64.3)		(1.387-5.654)

DISKUSI

Pemeriksaan imunositokimia (ISK) di Bagian Patologi Anatomi Rumah Sakit Hasan Sadikin belum menjadi protokol baku. ISK pada preparat sitologi yang dipulas Papanicolaou belum pernah dilakukan sebelumnya, sehingga dengan penelitian ini, untuk kali pertama ISK pada preparat Papanicolaou dilakukan di Bagian Patologi Anatomi Rumah Sakit Hasan Sadikin. Pada penelitian ini dilakukan seleksi pemilihan sediaan Papanicolaou yang paling baik, untuk memastikan bahwa sediaan sitologi yang digunakan untuk ISK mempunyai sebaran sel tumor yang cukup merata, sehingga diharapkan dapat mengurangi kemungkinan didapatkannya hasil positif palsu.

Puncak angka kejadian karsinoma paru terjadi antara umur 55-65 tahun, namun adenokarsinoma sering didapatkan pada pasien dengan umur kurang dari 45 tahun.² Rasio laki-laki:perempuan adalah 2:1.² Pada penelitian ini

didapatkan hasil rata-rata umur 55,6 tahun dengan rentang umur 38-86 tahun, sedangkan perbandingan pasien laki-laki dan perempuan sesuai dengan literatur yaitu 2:1.

Pada penelitian ini didapatkan imunoekspresi HER2/neu positif ditemukan sebanyak 14 kasus (60,9%) dan imunoekspresi HER2/neu negatif ditemukan sebanyak 9 kasus (39,1%). Hasil ini sesuai dengan literatur bahwa ekspresi berlebih HER2/neu pada KPBSK tercatat antara 6%-72%^{14,23}, walaupun kurang sejalan dengan hasil penelitian dari Meerta dkk dan juga dua penelitian lainnya yaitu sekitar 20%-30%.^{20,22,40} Besarnya perbedaan angka tersebut sebagian besar berkorelasi dengan perbedaan metodologi, kriteria dalam menilai tingkat imunoekspresi dan populasi yang berbeda.

Pada penelitian ini pemberian skor positif HER2/neu menggunakan panduan skor *Hercep Test kit*. Oleh karena *Hercep Test kit* terutama dikembangkan pada evaluasi kasus kanker payudara, kemungkinan kriteria yang digunakan tidak mudah diterapkan untuk evaluasi kasus KPBSK, karena biasanya ekspresi HER2/neu pada kanker paru lebih rendah daripada pada kanker payudara.^{20,40} Walaupun demikian *Hercep Test kit* secara optimal bisa digunakan dalam penelitian ini.

Tidak seperti pada kasus karsinoma payudara, pemeriksaan imunositokimia HER2/neu pada KPBSK terutama yang menggunakan preparat sitologi masih belum banyak dilakukan. Penelitian di Colorado memperlihatkan beberapa tumor menunjukkan gambaran positif kuat pada bagian basolateral sel, namun tampak gambaran yang tidak lengkap pada membran sel.⁴⁰ Hung dkk, dalam penelitiannya menemukan sebagian besar hasil positif adalah pada bagian sitoplasma²³, seperti yang terjadi pada penelitian ini, sehingga agak sulit membedakan antara membran sel yang immunoreaktif dengan sitoplasma yang reaktif.^{20,40}

Beberapa penelitian sebelumnya menyatakan bahwa ekspresi berlebih HER2/neu menunjukkan prognosis yang buruk baik pada kasus KPBSK resektabel ataupun pada KPBSK stadium lanjut seperti halnya yang terjadi pada kasus karsinoma payudara.⁴⁰ Nakamura dkk dalam hasil metaanalisis yang melibatkan 2.579 pasien menyimpulkan bahwa pada pasien KPBSK dengan ekspresi berlebih HER2/neu

mempunyai angka ketahanan hidup (*survival rate*) 3 dan 5 tahun yang lebih buruk.⁴¹

Beberapa hipotesis yang berbeda menerangkan penyebab buruknya prognosis pada pasien-pasien KPBSK dengan ekspresi berlebih HER2/neu. Diduga salah satu penyebabnya adalah resistensi intrinsik sel tumor dengan ekspresi berlebih HER2/neu terhadap agen sitotoksik. Karsinoma payudara dengan ekspresi berlebih HER2/neu menunjukkan resistensi terhadap kemoterapi ajuvan serta mempunyai prognosis yang lebih buruk.⁴⁰ Penelitian Calikusu dkk dan Tsai dkk memperlihatkan korelasi antara ekspresi berlebih HER2/neu dengan resistensi kemoterapi cisplatin pada KPBSK.^{14, 20}

Penelitian ini mendapatkan tidak ada korelasi bermakna ($p=1,000$) antara imunoekspresi HER2/neu dengan respon kemoterapi cisplatin. Bagaimanapun juga terdapat korelasi yang bermakna antara imunoekspresi HER2/neu positif 3 dengan respon klinis pemberian kemoterapi cisplatin ($p=0,031$). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Pusat Kanker Universitas Colorado yang menyatakan bahwa tidak terdapat korelasi antara imunoekspresi HER2/neu pada berbagai tingkatan ekspresi dengan respon terapi pasien, namun khusus pada hasil positif 3 menunjukkan korelasi yang bermakna.⁴⁰

Pada penelitian ini, ketidakbermaknaan korelasi antara imunoekspresi HER2/neu pada seluruh tingkatan imunoekspresi dengan respon kemoterapi dapat disebabkan oleh kecilnya jumlah sampel, kriteria respon terapi dan definisi hasil HER2/neu positif yang kurang konsisten, serta preparasi sediaan sitologi yang kurang memadai.

Imunohistokimia merupakan metoda yang paling umum digunakan untuk mendeteksi HER2/neu di berbagai jenis tumor. Metoda lain yang dapat digunakan adalah *Fluorescence in situ Hybridization* (FISH). FISH digunakan untuk mengevaluasi status HER2/neu dan menentukan adanya *gene copy number*.⁴² Pada karsinoma payudara pemeriksaan status HER2/neu lebih spesifik menggunakan FISH daripada IHC, oleh karena itu pemeriksaan HER2/neu pada karsinoma payudara disarankan menggunakan FISH.⁴² Pada KPBSK masih belum dapat ditentukan teknik yang paling optimal

dalam memeriksa status HER2/neu.¹⁴ Tidak seperti pada karsinoma payudara, ekspresi berlebih HER2/neu pada KPBSK disebabkan duplikasi kromosom dan bukan karena amplifikasi gen. Kuyama dkk meneliti korelasi antara ekspresi HER2/neu dengan hasil terapi pada karsinoma paru stadium lanjut dengan menggunakan dua metode yaitu IHK dan FISH. Hasil ekspresi HER2/neu dari FISH menunjukkan kesesuaian yang bervariasi dengan hasil IHK, namun hanya data HER2/neu dari pemeriksaan FISH yang menentukan buruknya prognosis dalam pemberian kemoterapi cisplatin pada KPBSK.²⁰

Penelitian ini menggunakan pemeriksaan imunositokimia dalam menentukan status HER2/neu. Walaupun pemeriksaan HER2/neu pada karsinoma payudara lebih baik hasilnya dengan menggunakan FISH, namun selama masih belum jelas dan belum dapat ditentukan metoda yang paling tepat untuk menentukan status HER2/neu pada KPBSK, maka IHK/ISK masih merupakan metoda yang cukup baik untuk digunakan, karena lebih sederhana dan lebih murah dibandingkan FISH.¹⁴

Beberapa mekanisme resistensi pada suatu keganasan terhadap obat anti kanker dapat terjadi karena berbagai mekanisme antara lain hal-hal yang berkorelasi dengan kemampuan apoptosis, transportasi dan detoksifikasi obat di dalam tubuh. Apoptosis dapat diinduksi oleh berbagai hal, salah satunya adalah gen *p53* sebagai faktor transkripsi dan diekspresikan dalam pengaturan siklus sel serta *apoptosis-related genes*. Perubahan gen *p53* merupakan penyebab tersering perubahan biologi molekular pada berbagai kanker termasuk pada kanker paru. Imunoekspresi *p53* positif merepresentasikan akumulasi *p53* mutan.⁴³

Penelitian ini memperlihatkan bahwa 39,1% kasus menunjukkan hasil imunoekspresi *p53* positif. Hal ini sejalan dengan penelitian pada KPBSK yang dilakukan oleh Harada dkk, Kawasaki dkk, Gregorc dkk, dan Kawasaki dkk, yang mendapatkan imunoekspresi *p53* positif berkisar antara 43%-55%.²⁹⁻³² Pada penelitian ini terdapat 14 kasus (60,9%) hasil imunoekspresi *p53* negatif. Krishnamurty dkk dalam penelitiannya menyebutkan bahwa hasil negatif pada pemeriksaan ISK yang menggunakan preparat Papanicolaou, tidak seluruhnya menun-

jukkan hasil negatif yang sebenarnya. Hal ini mungkin disebabkan oleh epitop yang hilang dari permukaan sel tumor akibat pemrosesan sebelumnya, sehingga hal tersebut harus dipertimbangkan dalam melakukan pemeriksaan ISK pada preparat Papanicolaou.⁴⁴

Walaupun telah banyak ditentukan target sel yang menjadi sasaran obat antikanker, namun mengenai mekanisme bagaimana sel kanker menjadi target kematian yang terseleksi masih sangat minimal. Penelitian menunjukkan adanya program kematian melalui apoptosis yang menjadi mekanisme utama sel tumor bersifat kemosensitif atau kemoresisten.³⁷

Efek *p53* mutan terhadap respon kemoterapi pada KPBSK masih kontroversial. *p53* mutan akan menekan fungsi *p53 wild-type* yang disebut dengan istilah efek *dominant-negative*. Lebih dari 50% kasus KPBSK memperlihatkan abnormalitas pada *p53*, sebagian besar mengalami mutasi. Mutan *p53* akan mengakibatkan mempunyai daya hidup lebih lama sehingga dapat dilihat melalui pewarnaan imunohistokimia. Walaupun korelasi antara mutasi gen *p53* dengan akumulasi protein *p53* tidaklah sempurna, namun imunoreaktivitas dapat menunjukkan indikasi suatu tumor mengalami perubahan gen *p53*.

Terdapat kriteria yang cukup bervariasi untuk menentukan imunoreaktivitas *p53*. Penelitian ini menggunakan kriteria yang umum digunakan yaitu positif bila terdapat lebih dari 10% inti sel tumor yang terpulas. Pada penelitian ini, terdapat korelasi yang bermakna antara imunoekspresi *p53* dengan respon kemoterapi cisplatin pada pasien KPBSK ($p=0,003$). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kawasaki dkk,³² dan Gregorc dkk³¹. Dalam penelitian mereka disebutkan bahwa ekspresi dari *p53* abnormal berkorelasi dengan resistensi kemoterapi cisplatin pada KPBSK. Hal ini menunjukkan bahwa status *p53* cukup penting dalam memperkirakan kemoresistensi cisplatin pada KPBSK. Imunoekspresi *p53* harus dipertimbangkan dan kemungkinan sangat berguna dalam memprediksi respon kemoterapi, sehingga diharapkan dapat dihindari pemberian kemoterapi yang kemungkinan tidak efektif.³⁷

Namun demikian, pada penelitian ini interval kepercayaan 95% masih rendah baik antara imunoekspresi HER2/neu positif 3 (1.090-

6.542) maupun imunoekspresi p53 (1,387-5,654) dengan respon kemoterapi cisplatin pada KPBSK, walaupun OR dari kedua marker tersebut sebesar 2,667 dan 2,800 kali (hampir 3 kali). Hal ini disebabkan karena jumlah kasus yang kecil dan kriteria respon klinis yang kurang konsisten. Oleh karena itu penelitian yang bersifat prospektif dengan jumlah kasus yang lebih besar dan kriteria klinis yang lebih baku perlu dilakukan untuk melihat keeratan korelasi yang lebih kuat antara imunoekspresi HER2/neu dan p53 dengan respon kemoterapi cisplatin pada KPBSK.

Secara umum karsinoma paru non sel kecil menunjukkan karakteristik yang kurang sensitif terhadap tingkat sitotoksitas regimen kemoterapi sehingga sulit menentukan respon klinis terhadap kemoterapi dalam dosis dan jenis tertentu.⁴⁵ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penanda p53 dan penanda HER2/neu bisa digunakan untuk memperkirakan kegagalan atau keberhasilan kemoterapi cisplatin. Beberapa penelitian lain yang menggunakan teknik imunohistokimia sebagai parameternya menunjukkan bahwa penggunaan *multimarker* akan menunjukkan gambaran yang lebih akurat.^{15,21,46}

Penanda Her2/neu dapat dikaitkan dalam penggunaan regimen kemoterapi alternatif selain cisplatin, yaitu jenis inhibitor sinyal reseptor faktor pertumbuhan (golongan trans-tuzumab, gefitinib, cetuximab) Berdasarkan penelitian pada karsinoma payudara dan penelitian-penelitian galur sel terhadap respon regimen ini cukup menjanjikan^{17,40,47-50}

Dae Ho Lee⁴⁸ dalam penelitiannya menyebutkan bahwa penggunaan gefitinib pada pasien-pasien KPBSK jenis adenokarsinoma paru, yang tidak merokok, sangat menggembirakan Bahkan penelitian tersebut menyatakan bahwa jenis regimen ini bisa digunakan sebagai *first-line therapy*.⁴⁸ Penelitian lain menunjukkan bahwa kombinasi antara regimen antibodi monoklonal dan cisplatin atau regimen-regimen lain yang berpengaruh dalam jalur tumorigenesis yang berhubungan sinyal reseptor faktor pertumbuhan hasilnya sangat menggembirakan^{40,49}

KESIMPULAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa imunoekspresi HER2/neu dengan hasil

penilaian skor +3 dan imunoekspresi p53 dapat digunakan untuk memperkirakan keberhasilan kemoterapi cisplatin pada pasien KPBSK. Penelitian sejenis dengan menggunakan sampel yang lebih besar diperlukan untuk menentukan regimen kemoterapi cisplatin maupun regimen selain cisplatin untuk terapi KPBSK.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rosai J. Respiratory Tract. Dalam: Surgical Pathology. Ninth ed. London: Mosby Elsevier; 2004.pp.387-424.
2. Parkin M, Tyczynski J, Boffetta P, Sarnet J, Shields P, Caporaso N. Tumor of the lung. Dalam: Travis W, Brambilla E, Muller-Hermelink, C H, Kleihues P, Sobin LH, editors. Pathology and genetics tumours of the lung, pleura, thymus and heart (World Health Organization classification of tumours) Lyon, France: IARC Press;2004.pp 9-122.
3. Husain A. The Lung. Dalam: Kumar V, Abb K, Fausto N, Austo J, editors. Pathologic basis of disease. Eight ed. Philidphi: Saunder Elsevier; 2010:721-34.
4. Rasyid R, Kamso S, Suratman E, Bestral. The Characteristics and two-year survival rate of lung cancer patients at Dharmais Cancer Hospital in periode January 1998-November 2001. Jakarta.2002.p.1-6.
5. Pohan M, Hanafiah Y. Akurasi pemeriksaan sitologi dan histopatologi pada pasien kanker paru di beberapa Rumah Sakit Jakarta tahun 2000-2005;Jakarta.2006.p. Abstrak.
6. Gridelli C. Histology-based treatment: a new scenario in the management of advanced nonsmall cell lung cancer. Current opinion in oncology. 2009;21:97-8.
7. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilenbaum R. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. Chest.2003;123:226S-43S.
8. Bepler G, Begum M, Simon GR. Molecular analysis-based treatment strategies for non-small cell lung cancer. Cancer Control. 2008;15:130-9.
9. Stinchcombe TE, Fried D, Morris DE, Socinski MA. Combined modality therapy for stage III non-small cell lung cancer. Oncologist. 2006;11:809-23.

10. Network NCC. Non Small Cell Lung Cancer. Practice Guidelines in Oncology [serial on the Internet]. 2009; 2: Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
11. Cepeda V, Fuertes MA, Castilla J, Alonso C, Quevedo C, Perez JM. Biochemical mechanisms of cisplatin cytotoxicity. *Anticancer Agents Med Chem.*2007;7:3-18.
12. Boulikas T. Molecular Mechanisms of Cisplatin and its liposomally encapsulated form, Lipoplatin™. Lipoplatin™ as a chemotherapy and antiangiogenesis drug. *Cancer Therapy.*2007;5:351-76.
13. Danesi R, de Braud F, Fogli S, de Pas TM, Di Paolo A, Curigliano G, et al. Pharmacogenetics of anticancer drug sensitivity in non-small cell lung cancer. *Pharmacol Rev.* 2003;55:57-103.
14. Calikusu Z, Yildirim Y, Akcali Z, Sakalli H, Bal N, Unal I, et al. The effect of HER2 expression on cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *J Exp Clin Cancer Res.*2009;28:97.
15. Koutsopoulos AV, Mavroudis D, Dambaki KI, Souglakos J, Tzortzaki EG, Drositis J, et al. Simultaneous expression of c-erbB-1, c-erbB-2, c-erbB-3 and c-erbB-4 receptors in non-small-cell lung carcinomas: correlation with clinical outcome. *Lung Cancer.*2007; 57:193-200.
16. Kuyama S, Hotta K, Tabata M, Segawa Y, Fujiwara Y, Takigawa N, et al. Impact of HER2 gene and protein status on the treatment outcome of cisplatin-based chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.*2008; 3:477-82.
17. Cappuzzo F, Ligorio C, Toschi L, Rossi E, Trisolini R, Paioli D, et al. EGFR and HER2 gene copy number and response to first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.*2007;2:423-9.
18. Meert AP, Martin B, Verdebout JM, Noel S, Ninane V, Sculier JP. Is there a relationship between c-erbB-1 and c-erbB-2 amplification and protein overexpression in NSCLC? *Lung Cancer.*2005;47:325-36.
19. Brabender J, Danenberg KD, Metzger R, Schneider PM, Park J, Salonga D, et al. Epidermal growth factor receptor and HER2-neu mRNA expression in non-small cell lung cancer is correlated with survival. *Clin Cancer Res.*2001;7:1850-5.
20. Tsai CM, Chang KT, Li L, Perng RP, Yang LY. Interrelationships between cellular nucleotide excision repair, cisplatin cytotoxicity, HER-2/neu gene expression, and epidermal growth factor receptor level in non-small cell lung cancer cells. *Jpn J Cancer Res.*2000;91:213-22.
21. Meert AP, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Mascaux C, Verdebout JM, et al. The role of HER-2/neu expression on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature. *Br J Cancer.*2003;89:959-65.
22. Sekido Y, Fong KM, Minna JD. Molecular genetics of lung cancer. *Annu Rev Med.* 2003;54:73-87.
23. Hung TL, Chen FF, Liu JM, Lai WW, Hsiao AL, Huang WT, et al. Clinical evaluation of HER-2/neu protein in malignant pleural effusion-associated lung adenocarcinoma and as a tumor marker in pleural effusion diagnosis. *Clin Cancer Res.*2003;9:2605-12.
24. Lai SL, Perng RP, Hwang J. p53 gene status modulates the chemosensitivity of non-small cell lung cancer cells. *J Biomed Sci.* 2000;7:64-70.
25. Weller M. Predicting response to cancer chemotherapy: the role of p53. *Cell Tissue Res.*1998;292:435-45.
26. Fukuyama Y, Mitsudomi T, Sugio K, Ishida T, Akazawa K, Sugimachi K. K-ras and p53 mutations are an independent unfavourable prognostic indicator in patients with non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 1997;75:1125-30.
27. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, Lau D, Liu N, Sakurada A, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.*2007;25:5240-7.
28. Burke L, Flieder DB, Guinee DG, Brambilla E, Freedman AN, Bennett WP, et al. Prognostic implications of molecular and immunohistochemical profiles of the Rb and p53 cell cycle regulatory pathways in

- primary non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res.*2005;11:232-41.
29. Harada T, Ogura S, Yamazaki K, Kinoshita I, Itoh T, Isobe H, et al. Predictive value of expression of P53, Bcl-2 and lung resistance-related protein for response to chemotherapy in non-small cell lung cancers. *Cancer Sci.* 2003;94:394-9.
30. Kawasaki M, Nakanishi Y, Kuwano K, Yatsunami J, Takayama K, Hara N. The utility of p53 immunostaining of trans-bronchial biopsy specimens of lung cancer: p53 overexpression predicts poor prognosis and chemoresistance in advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.*1997; 3:1195-200.
31. Gregorc V, Ludovini V, Pistola L, Darwish S, Floriani I, Bellezza G, et al. Relevance of p53, bcl-2 and Rb expression on resistance to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.*2003;39:41-8.
32. Kawasaki M, Nakanishi Y, Kuwano K, Takayama K, Kiyohara C, Hara N. Immunohistochemically detected p53 and P-glycoprotein predict the response to chemotherapy in lung cancer. *Eur J Cancer.* 1998;34:1352-7.
33. Steels E, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lemaitre F, Mascaux C, et al. Role of p53 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2001;18:705-19.
34. Sayar A, Turna A, Kilicgun A, Solak O, Urer N, Gurses A. Prognostic significance of surgical-pathologic multiple-station N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg.*2004;25:434-8.
35. Zhu CQ, Shih W, Ling CH, Tsao MS. Immunohistochemical markers of prognosis in non-small cell lung cancer: a review and proposal for a multiphase approach to marker evaluation. *J Clin Pathol.*2006; 59:790-800.
36. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.*1981;47:207-14.
37. Gong Y, Symmans WF, Krishnamurthy S, Patel S, Sneige N. Optimal fixation conditions for immunocytochemical analysis of estrogen receptor in cytologic specimens of breast carcinoma. *Cancer.*2004;102:34-40.
38. Potti A, Willardson J, Forseen C, Kishor Ganti A, Koch M, Hebert B, et al. Predictive role of HER-2/neu overexpression and clinical features at initial presentation in patients with extensive stage small cell lung carcinoma. *Lung Cancer.*2002;36:257-61.
39. Lai RS, Wang JS, Hsu HK, Chang HC, Lin CH, Lin MH. Prognostic evaluation of the expression of p53 and bcl-2 oncoproteins in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.*2002; 32:393-7.
40. Hirsch FR, Langer CJ. The role of HER2/neu expression and trastuzumab in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 2004;31:75-82.
41. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Survival impact of epidermal growth factor receptor overexpression in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax.*2006;61:140-5.
42. Sneige N. Utility of cytologic specimens in the evaluation of prognostic and predictive factors of breast cancer: current issues and future directions. *Diagn Cytopathol.*2004; 30:158-65.
43. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Cappuzzo F. Predictive value of EGFR and HER2 overexpression in advanced non-small-cell lung cancer. *Oncogene.*2009;28:S32-7.
44. Krishnamurthy S, Dimashkieh H, Patel S, Sneige N. Immunocytochemical evaluation of estrogen receptor on archival Papanicolaou-stained fine-needle aspirate smears. *Diagn Cytopathol.*2003;29:309-14.
45. Haura EB, Cress WD, Chellappan S, Zheng Z, Bepler G. Antiapoptotic signaling pathways in non-small-cell lung cancer: biology and therapeutic strategies. *Clin Lung Cancer.*2004;6:113-22.
46. Kim YC, Park KO, Kern JA, Park CS, Lim SC, Jang AS, et al. The interactive effect of Ras, HER2, P53 and Bcl-2 expression in predicting the survival of non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer.*1998;22:181-90.

47. Behera D. New approach to the treatment of lung cancer: The Molecular Targeted Therapy. *Indian Journal Chest Disease Allied Science*.2007;49:149-58.
48. Dae HoLee J-YH, Hong Gi Lee, JaeJin Lee, Eun Kyoung Lee, HyaeYoung Kim, Hark Kyun Kim, Eun Kyung Hong, Jin Soo Lee. Gefitinib as a first-lineTherapy of advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung in never-smokers. *Clin Cancer Res* 2005;11:3032-7.
49. Rafael Rosell ICdO, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain. Toward Customized Trastuzumab in HER-2/neu-Overexpressing non-small-cell lung cancers. *Clin Onco*.2004;22:1171-3.
50. Sun S, Schiller JH, Spinola M, Minna JD. New molecularly targeted therapies for lung cancer. *Clin Investi*.2007;117:2740–50.