

**KORELASI ANTARA EKSPRESI PROTEIN Bcl-2 DENGAN
RESPON TUMOR NASOFARING TERHADAP RADIOTERAPI
PADA PENDERITA KARSINOMA NASOFARING
JENIS *UNDIFFERENTIATED***

Boedy Setya Santoso, Widodo Ario Kentjono, Bakti Surarso

Dep/SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok
Bedah Kepala dan Leher

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar Belakang : Radioterapi sebagai *gold standard* pengobatan karsinoma nasofaring (KNF). Respon KNF terhadap radioterapi dipengaruhi faktor intrinsik dan ekstrinsik. Apoptosis merupakan salah satu dari faktor intrinsik. Ekspresi berlebihan Bcl-2 menghambat apoptosis melalui jalur intrinsik sehingga menyebabkan pertumbuhan tumor lebih cepat dan mengakibatkan respon tumor terhadap radioterapi menurun. Hubungan Bcl-2 dengan respon tumor nasofaring terhadap radioterapi masih belum jelas dan belum pernah dilakukan penelitian di Departemen THT-KL FK Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Tujuan : Membuktikan korelasi antara ekspresi protein Bcl-2 dengan respon tumor nasofaring terhadap radioterapi pada penderita karsinoma nasofaring jenis *undifferentiated*.

Metode : Diskriptif analitik dengan pendekatan kohort retrospektif. Dilakukan pemeriksaan imunohistokimia Bcl-2 dan penghitungan persentase perubahan volume tumor nasofaring (VTN) pra dan pasca radioterapi kemudian dilakukan uji korelasi *Pearson*.

Hasil : Didapatkan 10 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Rerata umur sampel $43,10 \pm 9,33$ tahun dengan perbandingan laki-laki dan perempuan 3 : 2. Semua sampel menunjukkan KNF stadium IV dan respon radioterapinya Respon Sebagian (RS). Rerata persentase perubahan Volume Tumor Nasofaring (VTN) pra dan pasca radioterapi sebesar $92,90 \pm 2,32$ %. Hasil pemeriksaan imunohistokimia ekspresi protein Bcl-2 didapatkan 50,00% skor negatif dan 50,00% skor positif. Berdasarkan uji korelasi *Pearson* (r), diperoleh hasil $p=0,557$. Berarti ekspresi protein Bcl-2 dan respon tumor nasofaring terhadap radioterapi tidak ada korelasi yang bermakna ($p>0,05$).

Kesimpulan : Pada populasi penelitian ini ekspresi protein Bcl-2 tidak mempunyai korelasi dengan respon tumor nasofaring terhadap radioterapi pada penderita KNF jenis *undifferentiated* stadium IV.

Kata kunci : KNF jenis *undifferentiated*, ekspresi protein Bcl-2, respon tumor nasofaring terhadap radioterapi

PENDAHULUAN

Radioterapi sebagai *gold standard* untuk karsinoma nasofaring (KNF) sudah dimulai sejak sekitar

tahun 1930-an, namun hasil radioterapi untuk KNF sangat bervariasi, stadium dini memberikan respon lengkap diatas 80% sedangkan stadium lanjut respon radioterapinya turun tajam.^{1,2}

Berdasarkan data di poli onkologi THT-KL RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, selama tahun 2000-2002, didapatkan kejadian KNF tertinggi pada kelompok umur 41-50 tahun, dengan rasio pria dan wanita sebesar 2-3:1.³

Berbagai penelitian telah berusaha untuk menentukan faktor prognosis penderita KNF resiko tinggi. Jenis histopatologi KNF diketahui sebagai salah satu faktor yang menentukan prognosis. KNF jenis *undifferentiated carcinoma* (WHO tipe III) mempunyai survival rates yang lebih tinggi dibanding dengan KNF WHO tipe II dan tipe I.^{4,5} *TNM-staging* juga merupakan salah satu faktor prognosis dalam KNF. Penderita dengan *staging* lebih tinggi biasanya mempunyai prognosis yang lebih jelek.⁴⁻⁶

Peningkatan pengetahuan biologi molekular kanker mempelajari berbagai petanda molekular dalam menentukan respon terapi KNF (prognosis), antara lain tumor angiogenesis, p53, *B cell Lymphoma 2* (Bcl-2), Ki67, *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), E-cadherin, c-erbB2 dan c-myc.⁶⁻⁹

Pada KNF ada 2 protein virus yang diekspresikan : EBV Nuclear Antigen (EBNA) dan Latent Membran Protein 1 (LMP 1). LMP 1 EBV adalah gen kunci dalam transformasi pertumbuhan sel yang diperantarai EBV. LMP 1 diketahui dapat merubah sifat pertumbuhan

dari sel rodent, sel epithelial, dan sel limfosit B. Pada sel epitel, LMP 1 akan memicu ekspresi epidermal *growth factor* reseptor dan menghambat diferensiasi. Disamping itu LMP 1 juga akan mencegah apoptosis melalui up-regulasi ekspresi Bcl-2, yang merupakan gen anti apoptosis. LMP 1 diikat oleh Virus onkogen (modifikasi fenotip sel EBV yang menginfeksi sel B) dan dapat diperiksa dengan pemeriksaan immunohistokimia LMP 1. Bcl-2 dapat juga meningkat melalui translokasi yang akhirnya dapat menghambat terjadinya apoptosis.^{4,9,10}

Faktor yang dapat mempengaruhi respons KNF terhadap radiasi dibagi menjadi 2 yaitu faktor intrinsik dan ekstrinsik. Faktor intrinsik antara lain : sifat biologi, jenis tumor dan apoptosis. Faktor ekstrinsik yang dapat mempengaruhi respons KNF terhadap radiasi antara lain keadaan umum, kadar hemoglobin, stadium, dosis dan cara pemberian radiasi, kontinuitas radiasi, ketepatan lokasi target radiasi, alat dan teknik radioterapi serta terapi ajuvan.¹¹

Pada mekanisme apoptosis sendiri terdapat dua jalur yaitu jalur intrinsik (*mitochondrial pathway*) dan jalur ekstrinsik (*Death Receptor-Initiated Pathway*). Pada jalur intrinsik Bcl-2 dan p53 ikut berperan dalam apoptosis, namun bila apoptosis melalui jalur ekstrinsik yang berperan adalah Fas dan TNF reseptor.¹²

Secara teori Bcl-2 menyebabkan penurunan apoptosis melalui hambatan terlepasnya sitokrom c dan menghambat berubahnya pro-kaspase (Apaf 1)

menjadi kaspase aktif. Ekspresi berlebihan Bcl-2 menghambat apoptosis sehingga menyebabkan pertumbuhan tumor lebih cepat dan mengakibatkan respon tumor terhadap radioterapi menurun.¹² Penelitian terdahulu menyatakan bahwa ekspresi Bcl-2 merupakan petanda untuk memprediksikan respon radiasi, kemoterapi maupun *outcome* pasien.¹⁰

Hubungan Bcl-2 dengan respon tumor nasofaring terhadap radioterapi sampai sekarang masih belum jelas. Dan penelitian ini bertujuan hendak membuktikan korelasi antara ekspresi protein Bcl-2 dengan respon tumor nasofaring terhadap radioterapi pada penderita karsinoma nasofaring jenis *undifferentiated*.

BAHAN DAN CARA

Arsip histopatologi penderita KNF jenis *undifferentiated* yang telah selesai menjalani radioterapi pertama kali di Instalasi Radioterapi RSAL Dr. Ramelan Surabaya pada Januari 2008 – Juli 2009 dengan kriteria inklusi 1) Data dari dokumen medik disertai hasil CT *Scan* pra dan pasca radioterapi yang pertama kali (bukan *booster*). 2) Blok parafin dari biopsi tumor nasofaring pra radioterapi masih terdapat jaringan tumor yang cukup untuk pemeriksaan imunohistokimia. Dilakukan penghitungan persentase perubahan Volume Tumor Nasofaring (VTN) terhadap radioterapi yaitu besarnya persentase perubahan volume tumor primer di nasofaring pra dan pasca pemberian radioterapi yang diukur dari CT *Scan* kepala dengan tehnik Prosoma. Blok parafin yang dikumpulkan

dilakukan pemotongan dan pemeriksaan imunohistokimia metode avidin-biotin menggunakan antibodi monoklonal Bcl-2 (Dako Co Ltd, Kyoto, Japan) dilanjutkan skoring. skor 0 (negatif) bila tidak tampak sel tumor yang sitoplasmanya kecoklatan dan bergranular, skor +1 bila terwarna < 10%, skor +2 bila terwarna 10 -50%, skor +3 bila terwarna >50%. Data yang diperoleh dianalisa dengan menggunakan uji dari Pearson (r) dengan tingkat kemaknaan diperoleh apabila nilai $p \leq 0,05$.

HASIL

Selama periode penelitian bulan Agustus-Oktober 2009 didapatkan 17 penderita yang selesai menjalani radioterapi. Dari 17 penderita tersebut didapatkan 10 sampel yang memenuhi kriteria inklusi penelitian. Tujuh penderita tidak memenuhi kriteria inklusi dikarenakan tidak ditemukan blok parafin.

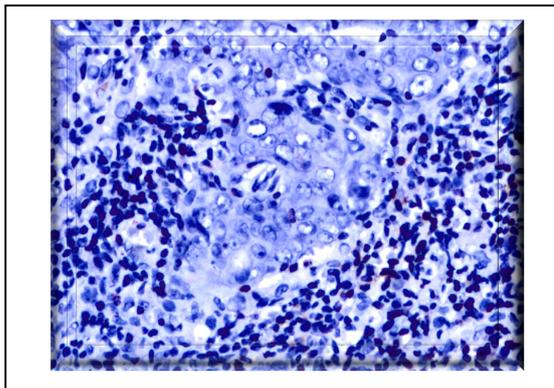
Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

No	Karakteristik	Jumlah	Persentase
1.	Rerata (mean) umur	43,10±9,33 tahun	
2.	Jenis Kelamin		
	- Laki-laki	6	60
	- Perempuan	4	40
3.	Pendidikan		
	- SD	2	20
	- SMP	2	20
	- SMA	4	40
	- PT	2	20
4.	Skor Bcl-2		
	- 0 (Negatif)	5	50
	- +1	1	10
	- +2	3	30
	- +3	1	10
5	Rerata (mean) % Perubahan VTN	92,90±2,32%	

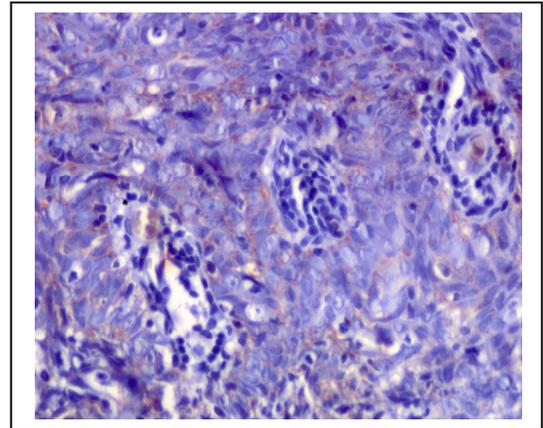
Semua sampel yang didapatkan adalah penderita KNF stadium IV. Rerata (*mean*) umur 43,10±9,33 tahun dan Rerata (*mean*) persentase perubahan VTN pra dan pasca radioterapi sebesar 92,90±2,32%.

Sebagian besar sampel berjenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 6 (60,00%) sampel, sedangkan perempuan sebesar 4 (40%) sampel. Perbandingan laki-laki dan perempuan 3 : 2. Sebagian besar sampel memiliki tingkat pendidikan SMA yaitu sebanyak 4 (40,00%) sampel, sedangkan SD, SMP dan PT mempunyai persentase yang sama yaitu masing-masing sebanyak 2 (20,00%) sampel.

Hasil pemeriksaan ekspresi protein Bcl-2 yang dinyatakan dengan skor dapat dilihat pada tabel 1. Ekspresi protein Bcl-2 dengan skor negatif (0) sebanyak 5 (50,00%) sampel, skor positif 2 sebanyak 3 (30,00%) sampel, skor positif 1 dan positif 3 masing-masing sebanyak 1 (10,00%) sampel .



Gambar 1. KNF *undifferentiated* dengan ekspresi bcl2 skor 0/negatif (Imunohistokimia, 400x)



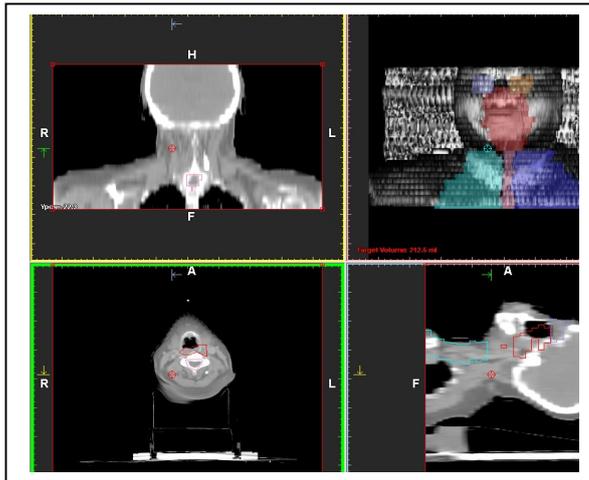
Gambar 2. KNF *undifferentiated* dengan ekspresi bcl2 pada sitoplasma (Imunohistokimia, 400x)

Pada tabel 2 dapat dilihat hasil pemeriksaan respon tumor nasofaring terhadap radioterapi dinilai dengan persentase perubahan Volume Tumor Nasofaring (VTN) dan korelasi ekspresi protein Bcl-2 dengan respon tumor nasofaring terhadap radioterapi

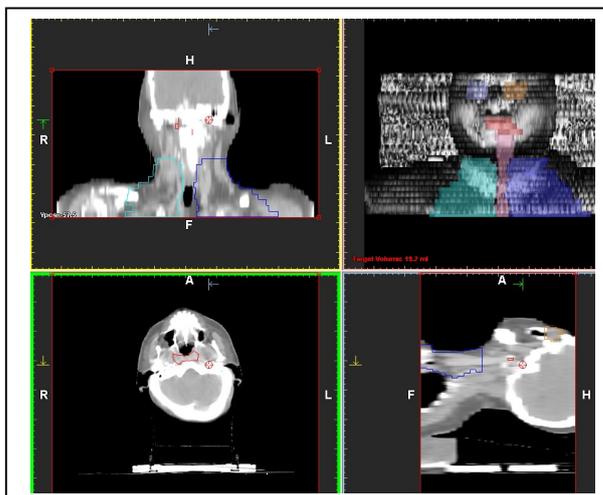
Tabel 2 Korelasi ekspresi protein Bcl-2 dengan respon tumor nasofaring terhadap radioterapi

No urut sampel	Persentase perub.VTN (%)	Ekspresi protein Bcl-2			
		0 (negatif)	+1	+2	+3
1	93,00				V
2	96,20	V			
3	87,60	V			
4	93,90	V			
5	90,90		V		
6	92,80	V			
7	94,10			V	
8	94,40			V	
9	92,50	V			
10	93,60			V	
Jumlah		5	1	3	1

Pada persentase perubahan VTN terbesar (96,20%) didapatkan ekspresi protein Bcl-2 negatif, namun pada persentase perubahan VTN terkecil (87,60%) juga negatif. Ekspresi protein Bcl-2 skor tertinggi (positif 3) terdapat pada sampel ke-1 dengan persentase perubahan VTN sebesar 93,00%.



Gambar 3. Volume tumor penderita KNF *undifferentiated* yang tampak pada CT scan pra radioterapi dengan menggunakan program perangkat lunak ProSoma.



Gambar 4. Volume tumor penderita KNF *undifferentiated* yang tampak pada CT scan pasca radioterapi dengan menggunakan program perangkat lunak ProSoma.

Hasil analisis statistik terhadap data tabel 2 dengan menggunakan uji korelasi Pearson didapatkan $p = 0,557$. Berarti, ekspresi protein Bcl-2 dan respon tumor primer nasofaring tidak ada perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$). Jadi tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi protein Bcl-2 dengan respon tumor nasofaring terhadap radioterapi pada penderita karsinoma nasofaring jenis *undifferentiated*.

PEMBAHASAN

Selama periode Januari 2008-Juni 2009 jumlah penderita KNF jenis *undifferentiated* yang telah selesai menjalani radioterapi di Instalasi Radioterapi RSAL Dr. Ramelan Surabaya, sebanyak 17 penderita dan yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 10 sampel. Tujuh penderita KNF dieksklusi karena blok parafin tidak ditemukan. Semua (10) sampel yang didapatkan pada penelitian ini adalah penderita KNF jenis *undifferentiated* stadium IV yang datang ke RSUD Dr. Soetomo dan RSAL Dr. Ramelan. Kenyataan tersebut sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa kebanyakan penderita KNF datang ke rumah sakit sudah stadium lanjut (stadium III dan IV) dengan keluhan utama benjolan di leher.^{5,13,14} (Bailet, et al., 1992; De Vita, 2001; Mulyarjo, 2003). Beberapa kepustakaan juga menyatakan bahwa lebih dari 40% penderita KNF pada saat diagnosis ditegakkan, sudah ditemukan metastasis jauh apabila dilakukan pemeriksaan penunjang lain seperti CT scan toraks dan abdomen, bone scan dan aspirasi sumsum tulang.^{5,9}

Dibandingkan dengan keganasan pada saluran pernapasan yang lain, KNF mempunyai potensi yang tinggi untuk mengadakan metastasis regional maupun metastasis jauh, sehingga pertumbuhannya cepat mencapai stadium lanjut.^{5,14}

Keterlambatan tersebut disebabkan gejala dini KNF yang sulit dikenali oleh penderita maupun dokter umum. Pada KNF stadium lanjut gejala klinik lebih jelas sehingga pada umumnya sudah dirasakan oleh penderita sebagai penyakit yang serius.¹⁴ Penderita KNF di China Selatan dan Hongkong 70% datang dengan stadium III-IV.¹⁵ Chong pada 1997 melakukan skrining di China, menemukan proporsi KNF yang didiagnosis pada stadium I kurang dari 10%.¹⁶ Berbagai publikasi di beberapa kota di Indonesia juga melaporkan bahwa sebagian besar penderita KNF datang pada stadium lanjut. Hal inilah yang sampai saat ini menjadi kendala penting yang dihadapi dalam penanganan KNF.¹⁴

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi hal di atas, antara lain faktor pasien yang lebih percaya terhadap berbagai terapi alternatif. Kondisi sosial ekonomi serta tingkat pendidikan juga dapat berpengaruh. Faktor lain adalah dari tenaga medis, yaitu dokter umum (Puskesmas) sebagai ujung tombak dalam pelayanan kesehatan tingkat pertama. Keluhan dan gejala dini yang tidak khas sering menyebabkan keterlambatan diagnosis. Faktor-faktor lain mungkin masih banyak ditemukan dan hal ini perlu penelitian tersendiri untuk mencari solusi terbaik sehingga penanganan

menjadi lebih baik dan memberikan hasil yang memuaskan.

Pada tabel 1 dapat dilihat bahwa rerata (*mean*) umur sampel adalah 43,1±9,34 tahun. Hasil tersebut sesuai jika dibandingkan dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa KNF lebih sering terjadi pada umur dekade keempat.¹⁷⁻

²⁰ Insiden KNF pada kelompok umur di bawah 20 tahun adalah rendah, sekalipun dilaporkan banyak kasus ditemukan penderita dengan umur dibawah 5 tahun. Insiden KNF mulai meningkat pada dekade umur kedua dan mencapai puncak pada kelompok dekade keempat.¹⁶ Penelitian di bagian onkologi Departemen THT-KL RSU Dr. Soetomo Surabaya selama tahun 2000-2002, mendapatkan kejadian KNF tertinggi pada kelompok umur 41-50 tahun.¹⁴ Akan tetapi jika melihat rata-rata penderita, maka sesuai dengan kepustakaan.¹⁸⁻²⁰ Hal ini kemungkinan terkait dengan aktifitas dan mobilitas yang tinggi, sehingga peluang dan resiko paparan bahan-bahan karsinogenik lebih tinggi. Sebagaimana diketahui bahwa salah satu etiologi KNF adalah faktor lingkungan termasuk paparan bahan-bahan karsinogenik.¹

Tabel 1 menunjukkan bahwa sebagian besar sampel berjenis kelamin laki-laki sebesar 6 (60 %) sampel, dengan perbandingan laki-laki : perempuan sebesar 3 : 2. Dari berbagai publikasi dilaporkan KNF menyerang penderita laki-laki lebih banyak daripada perempuan dengan perbandingan 2-3 : 1.²¹ Penderita baru KNF di Poli Onkologi THT-KL RSU Dr Soetomo Surabaya tahun 2000-2002 dilaporkan sebanyak 597 laki-laki dan 258 perempuan.¹⁴

Sementara itu menurut laporan dari instalasi radioterapi RSUD Dr Soetomo, penderita KNF yang menjalani radioterapi antara Juli-Desember 2005 didapatkan 39 orang penderita laki-laki dan 15 perempuan.²² Di beberapa negara, penderita laki-laki lebih banyak dibanding perempuan dengan perbandingan 2,5:1.¹⁶ Kepustakaan lain juga menyebutkan angka kejadian KNF lebih tinggi pada laki-laki jika dibandingkan dari pada perempuan.¹⁸⁻²⁰ Laki-laki diduga lebih rentan terkena keganasan karena aktifitasnya yang lebih banyak berada di luar rumah, sehingga lebih besar kemungkinan untuk terpapar bahan-bahan karsinogen. Faktor-faktor etiologi yang banyak dikaitkan memiliki keterlibatan dengan timbulnya KNF adalah faktor genetik, lingkungan dan virus Epstein-Barr.²³

Tabel 1 menunjukkan bahwa sebagian besar sampel 4 (40,00%) sampel memiliki tingkat pendidikan SMA, sedangkan tingkat pendidikan lainnya mempunyai persentase yang sama masing-masing sebesar 2 (20,00%) sampel. Tingkat pendidikan tidak ada hubungan dengan resiko dan kejadian KNF, tetapi hanya mempengaruhi pemahaman akan penyakit dan ketaatan penderita dalam menjalani pengobatan yang akhirnya akan berpengaruh terhadap keberhasilan pengobatan.²⁴

Dari tabel 1 didapatkan ekspresi protein Bcl-2 berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia didapatkan sebanyak 5 sampel (50,00%) skor negatif (0) dan, sebanyak 5 sampel (50,00%) skor positif yang terdiri dari 1 sampel

(10,00%) positif 1(+1), 3 sampel (30,00%) positif 2 (+2), dan 1 sampel (10,00%) positif 3 (+3). Hasil penelitian ini tidak sama dengan penelitian di China tahun 2003 yang meneliti 11 sampel didapatkan 2 sampel (18,18%) skor negatif dan 9 sampel (81,82%) skor positif.¹⁰ Hal tersebut di atas disebabkan oleh karena penelitian Yu, *et al.* merupakan penelitian prospektif sehingga faktor-faktor yang mempengaruhi hasil radioterapi bisa dikendalikan. Selain itu Bcl-2 juga dipengaruhi oleh LMP1 dimana LMP1 merupakan membran protein yang ada pada EBV. Di China EBV berperan utama untuk timbulnya KNF sedang di negara kita belum ada data yang jelas.

Hasil terapi dinilai sebagai respon tumor primer yang meliputi persentase selisih volume tumor nasofaring (VTN) pra dan pasca radioterapi. VTN diukur dari hasil CT scan kepala dengan dan tanpa kontras. Metode pengukuran menggunakan program (software) ProSoma, yaitu pengukuran secara langsung hasil CT scan irisan demi irisan yang menghasilkan ukuran volume tumor tiga dimensi dengan satuan mm³. Selanjutnya persentase pengecilan tumor diklasifikasikan sebagai 4 tingkat respon terapi, yaitu respon lengkap (RL) bila tumor menghilang (100%), respon sebagian (RS) bila tumor mengecil lebih dari 50%, tidak ada respon (TR) bila tumor mengecil kurang dari 50% atau tetap dan progresif (P) bila tumor makin besar atau timbul lesi baru yang sebelumnya tidak ada.^{15,25,26} Pada saat pendataan sampel yang diperoleh pada penelitian ini homogen dimana

semua sampel menunjukkan respon sebagian (RS), sehingga tidak dilakukan klasifikasi sesuai tingkat respon terapi agar data dapat dianalisa secara statistik. Penilaian respon tumor primer yang digunakan adalah persentase selisih volume tumor nasofaring (VTN) pra dan pasca radioterapi.

Tabel 1 menunjukkan bahwa rerata (*mean*) persentase perubahan VTN adalah sebesar $92,90 \pm 2,32$ %. Hasil penelitian di atas menunjukkan bahwa semua sampel menunjukkan Respon Sebagian (rerata persentase perubahan VTN sebesar $92,90 \pm 2,32$ %). Temuan ini hampir sama dengan penelitian sebelumnya bahwa didapatkan RL 13%, RS 74%, TR 0% dan P 13 %.²² (Nyoman, 2006). Pada penelitian lain menunjukkan rata-rata respons secara keseluruhan (*overall response rate*) berkisar antara 25% - 65 %. Respons KNF terhadap radioterapi dilaporkan sebesar seperti berikut : RL 43%-65%, RS 24-30%, TR 3,5%-20% dan P 0-15%.²⁶ Penelitian yang dilakukan Suwitodihardjo (1997) di RS Adi Husada Surabaya terhadap 26 penderita yang diberikan dosis radiasi 60-70 Gy dengan 200 cGy 5 kali per minggu, didapatkan RL 61 % dan RS 39 %.²⁶ Penelitian di China didapatkan 73,7 % mencapai respons komplit, 19,6 % respons parsial, 0,6 % tak respons dan 1,1 % progresif.²⁷

Dari hasil penelitian ini dapat dikatakan bahwa radioterapi masih merupakan pilihan utama pengobatan KNF jenis *undifferentiated* karena memberikan efek penurunan volume tumor nasofaring lebih dari 90%. Hal ini karena radiasi mempunyai efek langsung maupun tidak langsung

terhadap kematian sel tumor, sedangkan sisanya yang tidak mati oleh radioterapi dilakukan berbagai upaya untuk meningkatkan respons KNF terhadap radiasi antara lain pemberian kemoterapi atau *radiosensitizer* sel hipoksik, kombinasi terapi hipertermi, oksigenasi hiperbarik, hiperfraksinasi dan pengembangan pesawat radioterapi.²⁸

Tabel 2 menunjukkan bahwa persentase perubahan VTN terbesar (96,20%) didapatkan ekspresi protein Bcl-2 negatif, namun pada persentase perubahan VTN terkecil (87,60%) juga negatif. Ekspresi protein Bcl-2 skor tertinggi (positif 3) terdapat pada sampel ke-1 dengan persentase perubahan VTN sebesar 93,00%.

Uji statistik yang digunakan adalah korelasi Pearson dan dilanjutkan uji regresi linier bila hasilnya bermakna, hal ini dikarenakan variabel tergantung penelitian bersifat numerik. Hasil dari uji korelasi Pearson (r) yang dilakukan, diperoleh hasil $p = 0,557$ yang artinya tidak ada perbedaan yang bermakna karena $p > 0,05$. Jadi tidak ada korelasi antara ekspresi protein Bcl-2 dengan respon tumor nasofaring terhadap radioterapi pada karsinoma nasofaring jenis *undifferentiated*. Dengan demikian, hipotesis penelitian ini ditolak.

Hal ini disebabkan karena yang mempengaruhi respon tumor terhadap radioterapi sangatlah kompleks dan tidak hanya oleh Bcl-2 melalui jalur intrinsik apoptosis.

Faktor yang dapat mempengaruhi respons KNF terhadap radiasi dibagi menjadi 2 yaitu faktor intrinsik dan ekstrinsik. Faktor intrinsik antara lain : sifat

biologi, jenis tumor dan apoptosis. Faktor ekstrinsik yang dapat mempengaruhi respons KNF terhadap radiasi antara lain keadaan umum, kadar hemoglobin, stadium, dosis dan cara pemberian radiasi, kontinuitas radiasi, ketepatan lokasi target radiasi, alat dan teknik radioterapi serta terapi adjuvan.¹¹ Pada mekanisme apoptosis sendiri terdapat dua jalur yaitu jalur intrinsik (*mitochondrial pathway*) dan jalur ekstrinsik (*Death Receptor-Initiated Pathway*). Pada jalur intrinsik Bcl-2 dan p53 ikut berperan dalam apoptosis, namun bila apoptosis melalui jalur ekstrinsik yang berperan adalah Fas dan TNF reseptor.¹²

Pada faktor intrinsik jenis tumor dapat dikendalikan karena semua sampel adalah KNF jenis *Undifferentiated*, namun sifat biologi tumor dan apoptosis melalui jalur ekstrinsik tidak bisa dikendalikan.

Perubahan ukuran tumor terhadap radioterapi, tidak hanya dipengaruhi oleh apoptosis, tetapi juga dipengaruhi sifat biologi tumor yang menjadikan lebih radiosensitif dari jaringan normal di sekitarnya. Sifat tersebut adalah reparasi, redistribusi, reoksigenisasi dan repopulasi.²⁹

Reparasi adalah proses sel normal untuk melakukan perbaikan kerusakan DNA akibat radiasi. Pada kebanyakan sel tumor ganas terdapat gangguan melakukan proses ini sehingga pada radiasi ulangan akan terjadi kematian atau kerusakan sel-sel tumor yang lebih banyak dari pada jaringan normal di sekitarnya. Pada sel normal telah mengalami proses reparasi secara sempurna saat waktu interval radiasi.²⁹

Dalam sel tumor terdapat kelompok sel yang sedang aktif melakukan proliferasi. Dalam kelompok ini sel berada dalam beberapa fase proliferasi yang berbeda yaitu, fase S adalah fase sel sedang melakukan sintesa DNA, fase G2 adalah fase setelah sintesa DNA, fase M adalah fase sel melakukan pembelahan sel atau mitosis dan fase G adalah fase set mempersiapkan dan melakukan sintesa DNA. Sel yang sensitif terhadap radiasi adalah sel dalam fase G2 dan M. Karena kebanyakan sel tumor mempunyai aktifitas proliferasi lebih tinggi dari sel normal, maka sifat ini lebih dimiliki oleh sel tumor.²⁹

Pada populasi sel tumor terdapat derajat oksigenisasi yang berbeda-beda. Kematian sel akibat radiasi akan terjadi lebih dulu pada sel dengan tingkat oksigenisasi yang baik. Kelompok sel yang belum mengalami kematian setelah perbaikan oksigenisasi akan mengalami kematian pada radiasi, ulangan yang diberikan. Hal ini terkait dengan vaskularisasi terhadap jaringan tumor.²⁹

Pada jaringan normal terdapat mekanisme homeostatik yang menjamin keseimbangan antara sel yang rusak dan pembentukan sel baru. Dengan demikian apabila terdapat penurunan jumlah sel secara berlebihan terjadilah kompensasi dengan cara mempertinggi produksi sel. Proses keseimbangan tersebut tidak terjadi pada sel tumor.²⁹

Pertumbuhan masa tumor oleh proliferasi klonal sel kanker merupakan suatu proses yang kompleks yang dipengaruhi berbagai faktor, tidak hanya apoptosis.¹²

Berbagai faktor yang mempengaruhi pertumbuhan masa tumor yang selanjutnya menentukan ukuran tumor antara lain : *growth factor*, kinetik pertumbuhan sel tumor, tumor *angiogenesis*, progresifitas tumor, dan heterogenitas.¹²

Tumor dengan *doubling time* yang cepat dan mempunyai *growth fraction* yang tinggi akan mempunyai pertumbuhan yang cepat. Kecepatan pertumbuhan tumor tergantung dari *growth fraction* dan keseimbangan antara produksi sel dan sel yang hilang. *Growth fraction* adalah proporsi sel dalam populasi tumor yang berada dalam *proliferative pool*.¹²

Faktor penting lain yang mempengaruhi pertumbuhan ukuran tumor adalah tumor *angiogenesis*. Pertumbuhan tumor sangat tergantung pada *angiogenesis*. Kepustakaan menyebutkan bahwa tumor tidak dapat membesar 1-2 mm tanpa ada vaskularisasi. Pada pertumbuhan tumor, vaskularisasi baru (neovaskularisasi) mempunyai dua fungsi yaitu menyalurkan nutrisi dan oksigen, dan sel endotel yang baru terbentuk akan merangsang pertumbuhan sel tumor sekitarnya melalui sekresi polipeptida seperti PDGF, GM-CSF, dan IL-1. Selain itu, *angiogenesis* tidak hanya diperlukan dalam pertumbuhan tumor tetapi juga dalam proses metastasis tumor.¹²

Adapun faktor ekstrinsik yang mempengaruhi respon radioterapi pada penelitian ini sudah dapat dikendalikan dimana penderita sebelum dilakukan radioterapi keadaan umum semua sampel berdasarkan skala ECOG kategori 1

(penderita dapat beaktivitas normal), kadar Hb>10 gr/dl, tumor nasofaring stadium IV, menggunakan telecobalt-60 dengan radiasi ekterna dosis 5 kali 2 Gy perminggu sampai dosis total sebesar 70Gy.

KESIMPULAN

Pada populasi penelitian ini ekspresi protein Bcl-2 tidak mempunyai korelasi dengan respon tumor nasofaring terhadap radioterapi pada penderita KNF jenis *undifferentiated* stadium IV.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wee JTS, Khoo-Tan HS, Chua ET, *et al.* Radiotherapy. In : Chong VWH, Tsao SY. Nasopharyngeal Carcinoma. Amour Publishing Pte Ltd, Singapore. 1997 : 90-102.
2. Kentjono WA. Penatalaksanaan karsinoma nasofaring masa kini. Dalam : Kentjono WA dan Lunardi JH. Naskah Lengkap Simposium Kanker Nasofaring dan Demo Biopsi Nasofaring dengan Teknik Aspirasi Jarum Halus. Surabaya. 2003 : 24-44
3. Mulyarjo. Diagnosis dan penatalaksanaan karsinoma nasofaring. Dalam : Mulyarjo, Sardjono Soedjak, Wisnubroto, Sri Harmadji, Reffendi Hasanusi, Artono. Naskah Lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan III Ilmu Kesehatan THT-KL. Surabaya. 2002 : 38-48
4. Gallo, Bianchi S, Giannini A, *et al.* Correlation between histopathological and biological findings. In Nasopharyngeal Carcinoma and Its Prognostic Significance. Laryngoscope. 1991 ; 101: 487-93.
5. De Vita VT. Cancer of The Head and Neck. In Cancer, Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 2001 : 824-32
6. Shi W, Pataki I, MacMillan C, *et al.* Molecular pathology parameters in human nasopharyngeal carcinoma. In Cancer. 2002 ; 94: 1997-2006.
7. Porter MJ, Field JK, Leung SF, *et al.* The Detection of the c-myc and ras oncogenes in Nasopharyngeal Carcinoma by Immunohistochemistry. Acta Otolaryngology. 1994 ; 114 : 105-109.
8. Rhoichowdury DF, Tseng A, Fu KK, *et al.* New prognostic factors in nasopharyngeal carcinoma. In Cancer. 1996 ; 77 : 1419-26.
9. Shnayder Y, Kuriakose A, Yee H, *et al.* Adhesion molecules as prognostic factors in nasopharyngeal carcinoma. Laryngoscope. 2001 ; 111: 1842-46
10. Yu Y, Dong W, Li X, *et al.* Significance of c-Myc and Bcl-2 protein expression in nasopharyngeal carcinoma. Arch Otolaryngol Head and Neck Surgery. 2003 ; vol. 129:1322-1326.
11. Bomford CK, Kunkler IH and Sherriff SB. Principles of Radiobiology. In Walter and Miller's Textbook of Radiotherapy : Radiation Physics, Therapy and Oncology 6th ed. Churchill Livingstone. New York. 1995 : 253-74.
12. Cotran RS, Kumar V and Collins T. Neoplasia. In Robins Pathologic Basis of Disease 7th ed. W.B. Saunders. Philadelphia. 2004 : 260-327.
13. Bailet JW, Mark RJ, Abemayor E, *et al.* Nasopharyngeal carcinoma: Treatment Results with Primary Radiation Therapy. Laryngoscope. 1992 ; 102: 965-71.
14. Mulyarjo. Epidemiologi dan Gambaran Klinik Karsinoma Nasofaring. Dalam : Naskah

- Lengkap Simposium Kanker Nasofaring dan Demo Biopsi Nasofaring dengan Teknik Aspirasi Jarum Halus. Surabaya. 2003 : 1-7.
15. Ma J, Mai HQ, Hong MR, et al. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Journ of Clini Oncol.* 2001 ; vol 19 no. 5 : 1350-7.
 16. Chia KS and Lee HP. Epidemiologi. In : Chong VFH, Tsao SY. *Nasopharyngeal Carcinoma.* Armour Publishing. Singapore. 1999 : 1-5.
 17. Shanmugaratnam K. Nasopharyngeal carcinoma : epidemiologi and aetiology. Dalam Bambang SS, Hoedijono R, Sugondo T. *Kumpulan Naskah Seminar Kanker Nasofaring.* Wonogiri offset. Semarang. 1988 : 1-15.
 18. Ballenger JJ, *The Nasopharynx.* In *Disease of The Nose, Throat, Ear, Head and Neck.* 14th ed. Lea and Febiger. Philadelphia. 1991 : 294-98.
 19. Vasef MA, Ferlito A and Weiss LM. Nasopharyngeal carcinoma with emphasis on its relationship to Epstein Barr Virus. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997 ; 06:348-56.
 20. Chu CC and Jen CC. Epidemiology and Etiology of Nasopharyngeal Carcinoma : Gene-Environment Interaction. *Cancer Reviews : Asia-Pasific.* 2003 ; 1: 1-19.
 21. Affandi Y. Evaluasi hasil radioterapi pada karsinoma nasofaring di Lab/UPF THT FK UNPAD/RS Dr Hasan Sadikin Bandung (Periode 1 Januari 1989) sampai dengan 31 Desember 1989). *Otorhinolaryngol.* 1992 ; vol.23 : 113-4.
 22. Nyoman Satya. Evaluasi Respon Terapi dan Toksisitas terhadap Radiasi dengan dosis 70 Gy Penderita Karsinoma Nasofaring di Rumah Sakit Umum Dr Soetomo Surabaya'. Laporan Penelitian. Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Radiologi. FK Universitas Airlangga. Surabaya. 2006.
 23. Pathmanathan R and Raab-Traub N. Epstein-Barr Virus. In : Chong VWH, Tsao SY. *Nasopharyngeal Carcinoma.* Amour Publishing Pte Ltd. Singapore. 1997 : 14-23.
 24. Harun SR, Putra ST, Wiharta AS, dkk. Uji Klinis. Dalam : S. Sastroasmoro, S. Ismail. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis.* CV. Sagung Seto. Jakarta. 2002 : 144-65.
 25. James K, Eisenhauer E, Christian M, et al. Measuring response in solid tumors : Unidimensional VerSUDs Bidimensional Measurement. *Journal of The National Cancer Institute.* vol. 9 no. 6, March 17. Oxford University Press. 1999 : 523-28.
 26. Kentjono WA. Pengaruh vaksinasi BCG dalam meningkatkan respon T Helper 1 (Th1) dan respons tumor terhadap radiasi pada karsinoma nasofaring. Disertasi. Program Pascasarjana Universitas

- Airlangga. Surabaya. 2001 : 150-229.
27. Lin JC and Jan JS. Locally advanced nasopharyngeal cancer. Long-term ourcomes of radiation therapy. Journal Radiology. 1999 : 211:513-18.
28. Suhartati G. Terapi radiasi dalam penanganan penyakit keganasan. Dalam : Kursus penyegaran ke-V dan lokakarya Pencegahan, deteksi dini penyakit keganasan. FKUI Jakarta. 1999 : 19-29.
29. Susworo dan Makes D. Karsinoma nasofaring aspek radiodiagnostik dan radioterapi. FKUI Percetakan Dragon. Jakarta. 1987 : 3-15 dan 51-63.