

**Karya Tulis Ilmiah Akhir**

**KORELASI EKSPRESI PROTEIN P53 TERHADAP  
KEJADIAN METASTASE PADA KARSINOMA  
TIROID DIFFERENSIASI BAIK**

Diujiikan tanggal 29 Maret 2006


Untuk memenuhi persyaratan mendapatkan keahlian dibidang  
Ilmu Bedah dalam Program Studi Ilmu Bedah  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
Surabaya

**Lembar Persetujuan Hasil Koreksi Penelitian**

Nama : dr. Yan Efrata Sembiring  
 P.S. : Ilmu Bedah  
 Judul : " Korelasi Ekspresi Protein P53 Terhadap Kejadian Metastase Pada Karsinoma Tiroid Differensiasi Baik"

Diuji tanggal : 29 Maret 2006

**TIM PENGUJI**

No.	NAMA	TANDA-TANGAN
1.	Prof. dr. Sunarto Reksoprawiro, FInaCS (KPS/Pembimbing)	1. 
2.	Dr. Heru Purwanto, FInaCS (Biro Penelitian)	2.  2/4 2006
3.	Dr. Urip Murtedjo, FInaCS (Divisi B Kepala & Leher)	3. 
4.	Dr. Tulus Panuwun, Sp.PA(K) (Pembimbing II)	4. 

Surabaya, 12 April 2006

Mengetahui:

KPS. Ilmu Bedah



(Prof. dr. Sunarto Reksoprawiro, FInaCS)

Peneliti



(dr. Yan Efrata Sembiring)

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa yang senantiasa melimpahkan rahmat dan karuniaNya sehingga saya dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah akhir **KORELASI EKSPRESI PROTEIN P53 TERHADAP KEJADIAN METASTASE PADA KARSINOMA TIROID DIFFERENSIASI BAIK** sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan program pendidikan dokter spesialis bidang studi Ilmu Bedah di Laboratorium Ilmu Bedah FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Laporan karya tulis ilmiah akhir ini secara garis besar berisi latar belakang masalah, rumusan masalah, tujuan penelitian dan manfaat penelitian, juga dibahas secara singkat teori yang berkaitan dengan ekspresi protein p53 pada karsinoma tiroid differensiasi baik. Diterangkan pula mengenai kerangka konseptual yang merupakan ringkasan dari konsep yang berhubungan dengan variabel-variabel yang diteliti serta metodologi penelitiannya.

Saya menyadari bahwa penulisan laporan karya tulis ilmiah akhir ini masih jauh dari sempurna, untuk itu dengan rendah hati diharapkan saran dan kritik dalam upaya perbaikan dan penyempurnaan laporan karya tulis ilmiah akhir ini.

Akhir kata saya ucapkan banyak terima kasih yang tulus dan tak terhingga kepada semua pihak yang telah ikut membantu, membimbing dan mendidik saya selama menempuh dan menyelesaikan program pendidikan spesialis saya.

Dalam kesempatan ini, saya juga menyatakan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti program pendidikan spesialis dalam bidang studi ilmu bedah.
2. Direktur Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya atas kesempatan yang diberikan kepada saya sehingga dapat bekerja sekaligus menimba ilmu di rumah sakit ini.
3. Prof. Sunarto Reksoprawiro, dr, SpB(K)Onk selaku Ketua program Studi Ilmu Bedah sekaligus pembimbing dan penguji dalam karya akhir tulis ilmiah akhir saya, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam

memberikan arahan dalam penelitian saya serta menanamkan disiplin yang tinggi kepada saya selama menempuh pendidikan.

4. Prof. Paul Tahalele, Dr, dr, SpB(K)TKV, selaku Ketua Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang dengan setia senantiasa memberikan motivasi, bimbingan serta menanamkan disiplin yang tinggi kepada saya selama dalam pendidikan.
5. Tulus Panuwun, dr,MS, Sp.PA(K), selaku pembimbing dan penguji di bidang patologi anatomi yang telah meluangkan waktunya memberikan masukan dalam penelitian saya ini.
6. Heru Purwanto,dr,SpB(K)Onk.Msc, selaku penguji pada penelitian ini yang telah meluangkan waktunya untuk menguji dan memberikan masukan serta perbaikan dalam penelitian ini.
7. Urip Murtedjo,dr,Sp.B(K)KL, selaku penguji pada penelitian ini yang telah meluangkan waktunya untuk menguji dan memberikan masukan serta perbaikan dalam penelitian ini.
8. Prof.Dr.dr.Juliati Alsega,Sp.PA(K), yang telah meluangkan waktunya untuk membantu pemeriksaan dan pembacaan imunohistokimia.
9. Budiono,dr,MKes, yang telah meluangkan waktu dan pikirannya dalam membimbing saya khususnya dalam bidang statistik dan metodologi penelitian.
10. Seluruh teman sejawat rekan residen, paramedis serta karyawan di lingkungan Laboratorium/SMF Ilmu Bedah dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah banyak membantu dan jalinan kerjasama yang baik selama masa pendidikan maupun selama menyelesaikan penelitian ini.
11. Semua pihak yang telah membantu dalam kelancaran penelitian ini serta ucapan terima kasih yang tulus saya sampaikan kepada seluruh pasien yang telah memberikan peranan besar dalam penelitian ini.
12. Terima kasih dan rasa hormat saya yang tulus dan tak terhingga saya sampaikan kepada kedua orang tua saya serta saudara-saudari saya yang dengan penuh kasih sayang dan pengorbanan telah membesarkan dan mendidik saya sejak kecil hingga dapat menempuh pendidikan dokter dan

dokter spesialis bedah, bapak dan ibu mertua saya dan seluruh keluarga yang penuh pengertian dan pengorbanannya, saya ucapkan terima kasih.

13. Istriku tercinta, Novita Damayanti,dr, dan anaku tersayang Joan Angelina Sembiring, terima kasih untuk seluruh cinta, kasih sayang, pengorbanan dan dorongan yang terus menerus diberikan selama pendidikan.

Surabaya, Maret 2006

Penulis



## DAFTAR ISI

MILITARI  
PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
Halaman

<b>KATA PENGANTAR</b> .....	i
<b>DAFTAR ISI</b> .....	iv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	vii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	viii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	ix
<b>ABSTRAK</b> .....	xi
<b>BAB I      PENDAHULUAN</b>	
1.1 Permasalahan .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB 2      TINJAUAN KEPUSTAKAAN</b>	
2.1 Kanker Tiroid	
2.1.1 Penyebab Kanker Tiroid.....	5
2.1.2 Klasifikasi Kanker Tiroid.....	6
2.1.3 Stadium Kanker Tiroid.....	9
2.2 Protein p53	
2.2.1 Definisi.....	10
2.2.2 Peranan Protein p53.....	10
2.2.2.1 Peranan p53 Dalam Menghentikan Siklus Sel.....	11
2.2.2.2 Peranan p53 Dalam Apoptosis.....	12
2.2.3 Mutasi Gen p53.....	12
2.2.4 Hubungan Gen p53 Dengan Karsinogenesis.....	13

## 2.2.5 Pemeriksaan Protein p53 Dengan Tehnik immunohistokimia ..16

<b>BAB 3</b>	<b>KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>	
	3.1 Kerangka konseptual .....	17
	3.2 Hipotesis penelitian .....	18
<b>BAB 4</b>	<b>METODE PENELITIAN</b>	
	4.1 Rancangan penelitian .....	19
	4.2 Populasi, sample, besar sample, teknik pengambilan sample, kriteria inklusi, eksklusi .....	19
	4.3 Variabel penelitian .....	20
	4.4 Definisi operasional .....	20
	4.5 Kerangka operasional .....	21
	4.6 Lokasi dan waktu penelitian .....	22
	4.7 Analisa Data .....	22
	4.8 Tahap penelitian .....	23
	4.9 Biaya penelitian .....	24
<b>BAB 5</b>	<b>HASIL PENELITIAN</b>	
	5.1 Karakteristik Sampel Penelitian .....	25
	5.2 Analisis Hasil Penelitian .....	28
<b>BAB 6.</b>	<b>PEMBAHASAN</b>	
	6.1 Gambaran Umum Hasil Penelitian .....	36
	6.2. Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan kejadian metastase kanker tiroid differensiasi baik .....	37
	6.3. Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan kejadian metastase kelenjar getah bening pada kanker tiroid differensiasi baik .....	38

6.4.	Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan kejadian metastase jauh pada kanker tiroid differensiasi baik.....	39
6.5.	Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan tipe histologi kanker tiroid differensiasi baik.....	39
6.6.	Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan faktor prognostik AMES.	
6.6.1	Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan faktor usia(A).....	40
6.6.2	Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan ekstensi kapsul(E).....	41
6.6.3	Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan ukuran tumor(S).....	42
<b>BAB 7</b>	<b>RINGKASAN.....</b>	<b>43</b>
<b>BAB 8</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>44</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>.....</b>	<b>45</b>



## DAFTAR GAMBAR

1. Peranan p53 pada sel yang mengalami kerusakan.....	11
2. Siklus Sel.....	12
3. Peranan p53 dalam menjaga integritas gen.....	15
4. Gambar-gambar hasil pemeriksaan imunohistokimia.....	34



**DAFTAR TABEL**

1. Tabel 1. Distribusi jenis kelamin dan umur pada karsinoma tiroid diferensiasi baik.....	25
2. Tabel 2. Distribusi histopatologis kanker tiroid diferensiasi baik.....	26
3. Tabel 3. Distribusi metastase kanker tiroid diferensiasi baik.....	26
4. Tabel 4. Distribusi ekspresi protein p53 dan stadium kanker tiroid diferensiasi baik antara laki-laki dan perempuan.....	29
5. Tabel 5. Korelasi antara umur, stadium penyakit, dan ekspresi protein p53 pada kanker tiroid diferensiasi baik.....	30
6. Tabel 6. Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan kejadian metastase total.	30
7. Tabel 7. Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan kejadian metastase kelenjar getah bening leher.....	31
8. Tabel 8. Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan kejadian metastase jauh.....	32
9. Tabel 9. Korelasi antara ekspresi p53 dengan invasi kapsul.....	32
10. Tabel 10. Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan tipe histologi karsinoma tiroid diferensiasi baik.....	33

## DAFTAR LAMPIRAN

1. Teknik pengecatan Hematoksin Eosin cara Meyer.....	49
2. Teknik pulasan imunohistokimia dari sediaan paraffin blok.....	50
3. Rekapitulasi data penderita .....	52
4. Hasil analisa statistik.....	53



## **CORRELATION BETWEEN EXPRESSION OF PROTEIN P53 WITH METASTASES INCIDENCE IN WELL DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA**

Yan Efrata Sembiring, Sunarto Reksoprawiro, Tulus Panuwun\*

Department of Surgery

\*Department of Pathology

Faculty of Medicine, Airlangga University/ Dr Soetomo Hospital, Surabaya

### **ABSTRACT**

**Back ground:** Mostly well differentiated thyroid carcinoma have a good prognosis. Distant metastases is one of bad prognostic factor. Epidemiological studies provided that the mutant protein p53 play a role on thyroid carcinoma oncogenesis.

**Objective:** To know whether protein p53 is expressed in well differentiated thyroid carcinoma and how is the correlation of the protein p53 expression and the metastases in well differentiated thyroid carcinoma.

**Method:** A cross sectional study, clinical datas were noted from the medical record. Thirty paraffin blocks of thyroid carcinoma patients underwent surgery at Department of Surgery Dr Soetomo Hospital during January – December 2005 were stained with p53 imunohistochemical. Correlation of protein p53 expression and metastases in well differentiated thyroid carcinoma was analyzed.

**Results:** From the 30 samples, 28 (93,3%) showed protein p53 expression and 2 (6,7%) no protein p53 expression in imunohistochemical staining. There were metastases in 17 patients (57%), 11 patients (36,7%) with lymph node metastases, 4 patients (13,2%) with distant metastases and 2 patients (6,8%) with distant and lymph node metastases.

There was a significant correlation between protein p53 expression and occurrence of distant metastases ( $p=0,027$ ), stronger expression of protein p53 showed higher occurrence of distant metastases. There was also a correlation between protein p53 expression and the patients ages ( $p>0,05$ ). No correlation between protein p53 expression and extracapsular invasion, tumor size, and lymph node metastases.

**Conclusion:** Protein p53 expression was found in almost well differentiated thyroid carcinoma (93,3%). There was a correlation between protein p53 expression and distant metastases in well differentiated thyroid carcinoma, but no correlation with lymph node metastases.

**Key words:** Protein p53 expression, well differentiated carcinoma, metastases

## KORELASI EKSPRESI PROTEIN P53 TERHADAP KEJADIAN METASTASE PADA KARSINOMA TIROID DIFFERENSIASI BAIK

Yan Efrata Sembiring, Sunarto Reksoprawiro, Tulus Panuwun\*  
Laboratorium Ilmu Bedah  
\*Laboratorium Patologi Anatomi  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSU Dr Soetomo Surabaya

### ABSTRAK

**Latar Belakang :** Sebagian besar karsinoma tiroid differensiasi baik mempunyai prognosa baik. Salah satu faktor prognostik yang jelek ialah adanya metastase jauh. Pada studi epidemiologik, ditemukan bahwa protein p53 yang mengalami mutasi memegang peranan pada karsinogenesis karsinoma tiroid.

**Tujuan:** Mengetahui apakah terdapat ekspresi p53 pada karsinoma tiroid differensiasi baik dan bagaimana korelasi ekspresi protein p53 pada kejadian metastase karsinoma tiroid differensiasi baik.

**Metodologi :** Penelitian ini merupakan *cross sectional study*. Sampel penelitian adalah blok paraffin penderita karsinoma tiroid yang mengalami metastase maupun tidak yang telah dioperasi di RSUD Dr. Soetomo Surabaya Januari - Desember 2005, yang secara klinis dan histopatologis menunjukkan karsinoma tiroid differensiasi baik (papiler dan folikuler). Data klinis diambil dari dokumen medik yang ada di poli bedah kepala leher RSUD Dr Soetomo Surabaya. Sebanyak 30 blok parafin dilakukan pemeriksaan imunohistokimia p53. Dilakukan analisa korelasi antara ekspresi protein p53 terhadap kejadian metastasis pada karsinoma tiroid differensiasi baik.

**Hasil :** Dari 30 sampel yang diteliti, didapatkan sebanyak 28 (93,3%) memperlihatkan ekspresi protein p53 dan 2 (6,7%) ekspresi p53 negatif. Kejadian metastase didapatkan pada 17 penderita (57%), 11 penderita (36,7 %) metastase kelenjar getah bening leher, 4 penderita (13,2 %) metastase organ jauh dan 2 penderita (6,8%) mengalami metastase kelenjar getah bening leher dan organ jauh. Didapatkan adanya korelasi bermakna antara ekspresi protein p53 dengan kejadian metastase jauh ( $p=0,027$ ), dimana makin kuat ekspresi protein p53, makin besar kemungkinan mengalami metastase jauh. Juga didapatkan korelasi antara ekspresi protein p53 dengan umur penderita ( $p>0,05$ ). Tidak didapatkan adanya korelasi antara ekspresi protein p53 dengan kejadian invasi ekstra kapsuler, ukuran tumor dan kejadian metastase kelenjar getah bening leher.

**Kesimpulan:** Ekspresi protein p53 didapatkan pada karsinoma tiroid differensiasi baik ( 93,3 %). Ada korelasi antara ekspresi protein p53 dengan kejadian metastase jauh kanker tiroid differensiasi baik, tetapi tidak ada korelasi antara ekspresi protein p53 dengan kejadian metastase kelenjar getah bening leher.

**Kata kunci:** Ekspresi protein p53, kanker tiroid differensiasi baik, metastase

## BAB I PENDAHULUAN

M I I I I  
PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA

### 1.1. PERMASALAHAN

Insiden kanker tiroid di dunia cenderung meningkat. Di Florida antara tahun 1990 dan tahun 2000 tercatat penderita kanker tiroid meningkat dua kali lipat yaitu sebesar 6 per 100.000 penduduk pada tahun 1990 menjadi 10,1 per 100.000 penduduk pada tahun 2000. <sup>(1)</sup> Dilaporkan 203 kasus baru setiap tahunnya atau 1,3 % dari semua kanker baru yang tercatat di Finlandia. Di Inggris kanker tiroid merupakan 0,5 % dari semua kanker dan menyebabkan kurang lebih 0,5 % dari semua kematian karena kanker. <sup>(2)</sup>

Walaupun angka kejadiannya rendah, namun kanker tiroid mempunyai sifat biologi yang bervariasi mulai dari lesi dengan differensiasi baik yang mempunyai prognosa baik sampai dengan karsinoma anaplastik yang merupakan prognosa jelek. Variasi sifat biologis kanker tiroid merupakan salah satu faktor prognostik, dan hal tersebut menjadi pertimbangan bagi para klinisi untuk menangani penderita dengan kanker tiroid. Sifat biologis ini akan menentukan jenis dan cara terapi yang akan diberikan.

Kanker tiroid tipe papiler dan folikuler merupakan kanker dengan differensiasi baik, merupakan kasus terbanyak dari semua kanker tiroid. Prognosa untuk kanker ini biasanya baik dan kebanyakan dapat disembuhkan, tapi tetap ada kasus yang mengalami kekambuhan dan bahkan meninggal karena penyakit ini. Kanker tiroid ini dapat mengalami metastase baik melalui kelenjar getah bening maupun melalui hematogen ke organ jauh. Apabila telah mengalami metastase, maka prognosa penderita akan semakin jelek. Oleh karena itu, maka penting bagi para klinisi untuk dapat menegakkan diagnosa secara dini dan menentukan terapi yang tepat. Berbagai faktor prognostik digunakan dalam menangani kanker ini <sup>(4)</sup>

Berdasarkan data dari penelitian retrospektif yang dikumpulkan oleh National Cancer Institute mulai tahun 1973 sampai 1995, dikenal beberapa faktor prognostik kanker tiroid yang digunakan antara lain umur, jenis kelamin, ukuran tumor, tipe dan grading histologi, invasi lokal, multisentrisitas dan metastase <sup>(3)</sup> Banyak akronim yang sudah dipublikasikan mengenai faktor prognostik ini antara lain,

**AGES** yaitu Age (usia), Grading histologis, Ekstensi tumor, Size (ukuran) oleh Mayo Clinic tahun 1987, **AMES** yaitu Age (usia), Metastase, Ekstensi tumor, Size (ukuran) oleh Lahey Clinic, pada tahun 1988, **MACIS** yaitu Metastase, Age (usia), Completeness of resection (jenis reseksi), Local invasion, Size (ukuran) oleh Mayo Clinic pada tahun 1993, dan **MSKCC** (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center pada tahun 1995 yang meliputi usia, ukuran tumor, grading histologis, tipe histologi, invasi ekstratiroid dan metastase<sup>(3)</sup>

Dengan perkembangan teknik biomolekuler dan imunohistokimia saat ini, ditemukan juga bahwa ploidi DNA, aktivitas adenilatsiklase, dan mutasi gen p53 merupakan faktor prognostik yang signifikan pada pasien kanker tiroid. Pasien kanker tiroid dengan DNA yang *aneuploidy* mempunyai prognosa yang lebih jelek dibandingkan dengan penderita yang memiliki DNA *diploidy* oleh karena derajat agresifitas tumor menjadi lebih tinggi. Sedangkan pasien dengan respon adenilatsiklase yang berlebihan akan memberikan rangsangan perkembangan tumor yang semakin meningkat.<sup>(3)</sup>

Saat ini banyak dilakukan penelitian terhadap ekspresi protein p53 pada kanker tiroid, karena mutasi gen p53 memegang peran penting dalam karsinogenesis kanker tiroid dan ekspresi protein p53 dapat mencerminkan prognosis pasien<sup>(5)</sup>.

P53 merupakan gen pensupresi tumor yang bertindak sebagai "gate keeper" untuk melawan pembentukan tumor. Penghentian siklus proliferasi sel pada fase G1 dan aktivasi gen apoptosis dapat dilakukan oleh protein p53 yang normal. Pada kanker tiroid didapatkan terjadi mutasi gen p53 sehingga menyebabkan kegagalan fungsi p53, dan akumulasi protein p53 yang mengalami mutasi didalam sel kanker dapat dideteksi melalui pemeriksaan imunohistokimia karena lebih stabil dan *half time* nya lebih panjang<sup>(6)</sup>.

Beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan hasil yang berbeda-beda mengenai mutasi gen p53 dan ekspresi protein p53 pada kanker tiroid.

Kataki A (2003) melaporkan bahwa terdapat perbedaan ekspresi protein p53 yang cukup bermakna dimana ekspresi yang lebih banyak didapatkan pada kanker tiroid differensiasi jelek dan yang sudah mengalami metastase<sup>(7)</sup> Godballe (1998) menemukan bahwa ekspresi p53 mempunyai perbandingan lurus dengan umur, invasi ekstratiroid dan metastase jauh pada penderita kanker tiroid<sup>(8)</sup>.

Namun menurut Song Y(2000) dan Szybinski (2001), keberadaan ekspresi protein p53 pada kanker tiroid tidak mempunyai hubungan dengan tipe histologi, differensiasi, maupun metastase<sup>(5,9)</sup>

Berdasarkan beberapa penelitian diatas, tampak bahwa masih terdapat kontroversi dalam hal hubungan ekspresi protein p53 pada tipe histologi dan metastase kanker tiroid serta peran p53 sendiri sebagai faktor prognostik.

Dalam hal ini, penulis berminat untuk meneliti apakah terdapat perbedaan ekspresi protein p53 terhadap tipe histologi, perkembangan metastase kanker dan hubungan terhadap faktor prognostik lain yang sudah diakui oleh semua ahli.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah ekspresi protein p53 lebih kuat pada kanker tiroid differensiasi baik dengan metastase daripada kanker tiroid differensiasi baik tanpa metastase

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui korelasi antara ekspresi protein p53 dengan kejadian metasase pada kanker tiroid differensiasi baik

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- 1.3.2.1 Mengetahui korelasi antara ekspresi protein p53 dengan kejadian metasase kanker tiroid differensiasi baik
- 1.3.2.2 Mengetahui korelasi antara ekspresi p53 dengan metastase kelenjar getah bening leher pada kanker tiroid differensiasi baik
- 1.3.2.3 Mengetahui korelasi antara ekspresi p53 dengan metastase jauh pada kanker tiroid differensiasi baik
- 1.3.2.4 Mengetahui korelasi antara ekspresi protein p53 dengan tipe histologis (papiler atau folikuler) pada kanker tiroid differensiasi baik



#### 1.4. Manfaat penelitian

1. Derajat ekspresi p53 dapat digunakan sebagai parameter nilai prognostik penderita.
2. Bila didapatkan korelasi positif derajat ekspresi p53 terhadap kejadian metastase pada karsinoma tiroid differensiasi baik, maka:
  - a. tindakan pembedahan yang radikal (tiroidektomi total) perlu dipertimbangkan walaupun pada penderita dengan faktor prognostik AMES yang baik
  - b. perlu dipertimbangkan pemberian terapi ajuvan radiasi interna  $I^{131}$  post total tiroidektomi
  - c. follow up penderita perlu lebih intensif untuk deteksi kemungkinan kekambuhan



## BAB 2

### TINJAUAN KEPUSTAKAAN

#### 2.1 KANKER TIROID

Kanker tiroid ialah tumor ganas yang berasal dari sel folikel atau sel parafolikel dari glandula tiroid. Kanker tiroid merupakan tumor yang jarang. Di Inggris jumlahnya kurang dari 0,5 % semua jenis kanker yang tercatat dan menyebabkan kematian kurang dari 0,5 % dari semua kematian karena kanker<sup>(10)</sup> Dibeberapa literatur disebutkan angka kejadian sebesar 0,75-5,6/100.000 penduduk/tahun dengan angka kematian 1,01-1,9/100.000 penduduk/ tahun untuk daerah gondok endemis, 0,3-0,45/100.000 penduduk/tahun untuk daerah bukan gondok endemis<sup>(11)</sup> Kanker tiroid sebagian besar pertumbuhannya lambat dan jarang merupakan penyebab kematian, namun sebagian sangat ganas sehingga dapat menyebabkan morbiditas dan kematian dengan cepat.

##### 2.1.1 PENYEBAB KANKER TIROID

Penyebab terjadinya kanker tiroid hingga saat ini belum diketahui secara pasti, namun radiasi terhadap kelenjar tiroid, onkogen dan faktor hormonal diduga merupakan penyebab dari kanker ini.

###### a. Radiasi Tiroid

Ekspose kelenjar tiroid dengan radioaktif intensitas rendah jangka panjang dapat menyebabkan terjadinya keganasan. Hal ini sudah terbukti pada bencana di Ukraina tahun 1986 akibat kerusakan pusat nuklir di Chernobyl, setelah masa laten 10-20 tahun kemudian didapatkan lonjakan kasus kanker tiroid pada anak-anak lebih dari 100 kasus di daerah Gomel Belarus pada tahun 1989, padahal sebelumnya rata-rata hanya 1 sampai 2 kasus pertahun<sup>(12,13)</sup>

Di Israel dilaporkan terdapat 98 kanker tiroid diantara 10834 orang yang mendapat radioterapi pada kepala leher. Ada hubungan yang linier antara dosis dan angka kejadian. Radiasi dengan dosis 65 mGy secara statistik meningkatkan insiden kanker tiroid. Semakin muda usia saat exposure, semakin besar resiko terkena kanker tiroid<sup>(10)</sup> Mehta (1989) melaporkan bahwa lama rata-rata mulai mendapat radiasi sampai dengan munculnya tumor  $\pm 25,4$  tahun ( berkisar 6-55 tahun).

Mc Henry (1987) mendapatkan 5 kasus kanker tiroid pada penderita Hodgkin's dan Non Hodgkin's limfoma yang menjalani radioterapi 8-16 tahun sebelumnya.<sup>(14)</sup>

### b. Hormonal

Kanker tiroid yang disebabkan karena radiasi hanya  $\pm 9-12\%$ , sehingga sebab lainnya masih perlu penelitian. Faktor hormonal dikatakan juga mempunyai pengaruh terhadap timbulnya kanker tiroid. Didapatkan wanita lebih banyak dibandingkan pria dan wanita hamil mempunyai insiden lebih besar terkena kanker tiroid dibandingkan wanita tidak hamil. Namun hingga saat ini mekanisme pengaruh dari hormon wanita terhadap timbulnya kanker tiroid belum jelas<sup>(10,12)</sup>

### c. Onkogen

Perkembangan terbaru biomolekuler membuat pemahaman terhadap patogenesis kanker tiroid semakin jelas. Aktivasi mutasi gen RAS ditemukan meningkat tinggi pada adenoma tiroid dan karsinoma folikuler, hal ini menunjukkan mutasi gen RAS merupakan petanda awal dari tumorogenesis tiroid<sup>(15)</sup>

## 2.1.2 KLASIFIKASI KANKER TIROID

Kanker tiroid dibagi menjadi tiga bagian yaitu:

- a. kanker tiroid differensiasi baik: papiler, folikuler, sel *Hurtle*
- b. kanker tiroid tak berdeferensiasi/anaplastik ( tipe *spindle cell* dan *giant cell*)
- c. kanker tiroid tipe meduler

Diantara kanker tiroid tersebut yang paling banyak ialah tipe papiler (62%) selanjutnya disusul tipe folikuler, sedang tipe anaplastik dan meduler jarang didapat, dan yang paling jarang didapat ialah tipe sel *Hurtle*. Kanker tiroid tipe papiler dan folikuler mempunyai prognosa yang paling baik<sup>(15,16)</sup>

### a. Karsinoma Papiler

Jenis ini merupakan jenis yang terbanyak. Di *Mayo Clinic* didapatkan 62 % dari semua keganasan tiroid adalah tipe papiler<sup>(10)</sup> Klinik Universitas Michigan menemukan 80 % dari kasus kanker tiroid yang dioperasi adalah tipe papiler<sup>(10)</sup>

Kanker tiroid dibagi berdasarkan tipe histologinya menjadi dua tipe yaitu papiler dan folikuler. Tipe folikuler mempunyai agresivitas yang lebih tinggi dibandingkan

dengan tipe papiler<sup>(12,15)</sup> Sedangkan berdasarkan ukuran dan ekstensi tumor, dibagi menjadi "occult", intratiroid, dan ekstratiroid. Istilah "occult" masih perlu dibedakan dengan "minimal". WHO pada tahun 1974 memberi definisi bahwa karsinoma "occult" adalah karsinoma yang secara klinis tidak jelas kelihatan, namun dapat diketahui berdasarkan pemeriksaan patologis. Dibidang klinis, karsinoma papiler "occult" adalah tumor dengan diameter kurang atau sama dengan 1 cm<sup>(10)</sup> Karsinoma papiler intratiroid masih terbatas didalam kelenjar tiroid, sedangkan karsinoma ekstratiroid telah menembus kapsul tiroid dan menginvasi struktur sekitar seperti laring, trakea dan esofagus.

Kanker tiroid tipe papiler ini dapat berubah menjadi tipe anaplastik sesuai dengan perkembangan usia. Dan diduga bahwa semua karsinoma anaplastik merupakan kelanjutan dari keterlambatan pengobatan atau pengobatan yang tidak adekuat dari kanker tiroid differensiasi baik. Dugaan inilah yang menyebabkan beberapa ahli melakukan tindakan total tiroidektomi pada kanker tiroid papiler<sup>(16,17)</sup>

Metastase yang sering terjadi adalah metastase pada kelenjar getah bening yaitu kurang lebih 50%. Metastase ini tidak tergantung terhadap ukuran tumor, dilaporkan beberapa kasus kanker tiroid "occult" yang sudah melakukan metastase ke kelenjar getah bening leher dan bahkan metastase jauh ke organ lainnya<sup>(16)</sup> Metastase ini berhubungan dengan angka rekurensi yang tinggi, namun tidak berhubungan dengan angka kematian dan survival ratenya<sup>(16)</sup>

### **Karsinoma Folikuler**

Tipe ini mempunyai insiden antara 10-18% dari semua kanker tiroid. Kanker ini ditandai dengan differensiasi folikular tanpa perubahan inti sel seperti halnya pada tipe papiler. Tumor ini berkapsul dan soliter. Tipe folikuler ini hampir semua merupakan lesi yang tunggal, tidak multifokal, sehingga tidak akan ditemukan sel tumor secara mikroskopik pada lobus kontralateral walaupun tumor pada lobus yang satu menyerang agresif ke kontralateral<sup>(10)</sup>

Berdasarkan bentuk invasinya, tipe folikuler ini dibedakan menjadi invasi minimal (*minimal invasive*) dan invasi luas (*widely invasion*). Sedangkan berdasarkan bentuk perkembangannya dibagi menjadi differensiasi baik (*well differentiated*), differensiasi sedang (*moderate differentiated*) dan differensiasi jelek (*poorly differentiated*)<sup>(15)</sup>

Tumor ini mempunyai karakteristik berupa adanya invasi pembuluh darah, dan derajat invasi pada pembuluh darah tersebut berhubungan dengan prognose penderita. Bila angioinvasi pada kapsul hanya sedikit maka daya hidup penderita yang telah dilakukan operasi hampir sama dengan orang normal pada golongan jenis kelamin dan umur yang sama. Sebaliknya bila angioinvasi tersebut moderat atau hebat maka daya tahan hidupnya jauh dibawah orang normal<sup>(19)</sup> Cady (1979) menemukan bahwa angka kematian akan meningkat 28 % jika angioinvasi moderat atau hebat. Invasi pembuluh darah ini juga yang membedakan antara karsinoma folikuler dengan adenoma folikuler. Berbeda dengan tipe papiler, usia penderita karsinoma ini kebanyakan usia lebih tua. Metastase karsinoma ini kebanyakan melalui pembuluh darah dan yang paling sering metastase ke tulang dan paru<sup>(19)</sup>

#### **b. Karsinoma Anaplastik**

Karsinoma anaplastik atau karsinoma tak berdeferensiasi meliputi beberapa varian seperti karsinoma *spindle cell* dan karsinoma *giant cell*, merupakan 10-15% dari karsinoma tiroid, mengenai penderita usia tua, tumbuh cepat dan fatal dalam beberapa bulan. Secara dini mengadakan invasi kestruktur sekitar dan metastase secara limfogen dan hematogen. Pada saat ditemukan biasanya telah mengenai kedua lobus dengan ukuran besar, dan pada palpasi didapatkan tumor yang keras dan tidak dapat digerakkan terhadap dasar. Daya tahan hidup penderita tidak lebih dari 5 %<sup>(10,17)</sup>

#### **c. Karsinoma Meduler**

Karsinoma meduler berasal dari sel parafolikuler (sel C) tiroid yang mensekresi kalsitonin, merupakan 7 % dari seluruh karsinoma tiroid. Tumor ini sering dihubungkan dengan kelainan familial herediter yang disebut neoplasia endokrin multipel tipe 2. Karsinoma meduler yang familial biasanya bilateral, sedang yang sporadik unilateral. Makroskopik tumor ini berbatas tegas dan tidak berkapsul sedang histologis tumor terdiri dari lembaran sel-sel bulat, polihedral atau spindel, dengan stroma yang mengandung bahan amiloid<sup>(10,12)</sup>

Tumor ini mempunyai kecenderungan untuk tumbuh lambat namun cepat mengadakan metastase. Di rumah sakit Hammersmith London dijumpai kurang lebih 25 % pasien sudah mengalami metastase kelenjar getah bening leher pada saat

pertama kali dijumpai sedang di klinik Mayo didapatkan 50 % sudah mengadakan metastase pada saat dioperasi. Metastase jauh dapat mengenai paru, tulang, hepar dan jaringan lunak lainnya. <sup>(20)</sup>

### 2.1.3 Stadium

Klasifikasi kanker tiroid menurut sistem TNM merupakan cara yang paling banyak digunakan. Klasifikasi ini dapat mencakup semua jenis histologi dari kanker tiroid. Sistem ini memperhitungkan umur (dengan batas atas 45 tahun), ukuran tumor (T), metastase kelenjar getah bening (N) dan metastase jauh (M).

Klasifikasi berdasarkan sistem TNM adalah sebagai berikut <sup>(21)</sup>

T : tumor primer

T0 : tidak ada tumor

T1 : tumor < 1 cm, terbatas dalam kelenjar tiroid

T2 : tumor > 1 cm tapi < 4 cm, terbatas dalam kelenjar tiroid

T3 : tumor > 4 cm, terbatas dalam kelenjar tiroid

T4 : tumor tumbuh keluar kapsul tiroid

N : metastase kelenjar getah bening

N1a : metastase kelenjar getah bening leher ipsilateral

N1b : metastase kelenjar getah bening leher bilateral/ kontralateral/ mediastinum

M : metastase jauh

M0 : tidak ada metastase jauh

M1 : ada metastase jauh

#### a. Tipe papiler atau folikuler

	Usia < 45 tahun	Usia > 45 tahun
Stadium I	Tiap T, tiap N, M0	T1 N0 M0
Stadium II	Tiap T, tiap N, M1	T2,3 N0 M0
Stadium III		T4,N0,M0 atau Tiap T N1a M0
Stadium IV		Tiap T N1b M0
		Tiap T tiap N M1

## b. Tipe meduler

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2,3,4	N0	M0
Stadium III	tiap T	N1	M0
Stadium IV	tiap T	tiap N	M1

## c. Tipe anaplastik

Stadium IV tiap T tiap N tiap M

Klasifikasi ini juga dapat menjelaskan resiko dan prognosis pasien. Didapatkan angka ketahanan hidup (survival rate) 20 tahun adalah 100 % pada stadium I, menurun menjadi 85 % dan 74 % untuk stadium II dan III<sup>(2)</sup>

## 2.2 Protein p53

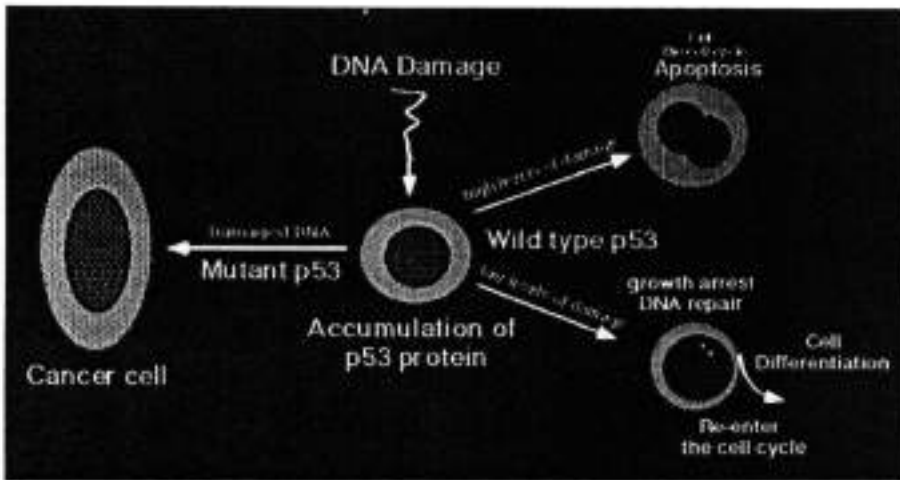
## 2.2.1 Definisi

p53 merupakan singkatan dari protein dengan berat molekul 53 kilo Dalton yang merupakan *tumor supressor gene* yang berlokasi di kromosom 17p13.1 dan merupakan target tersering perubahan genetik pada tumor manusia<sup>(6,22)</sup>

## 2.2.2 Peranan Protein p53

Protein p53 adalah *DNA-binding protein* yang terletak pada inti, dipanggil beraksi pada saat darurat bagi sel, yaitu bila ada kerusakan DNA karena irradiasi, ultraviolet, bahan kimia mutagenik, genotoksik dan aktivasi onkogen.

Proses yang terjadi kemudian adalah terjadinya peningkatan cepat pada level p53 dan aktifasi p53 sebagai faktor transkripsi. *Wild type* p53 (p53 yang normal) terakumulasi dan kemudian berikatan dengan DNA serta menstimulasi transkripsi beberapa gen yang kemudian mempengaruhi dua hal pokok yang merupakan efek mayor dari p53, yaitu berhentinya siklus sel dan apoptosis<sup>(6,22,23)</sup>



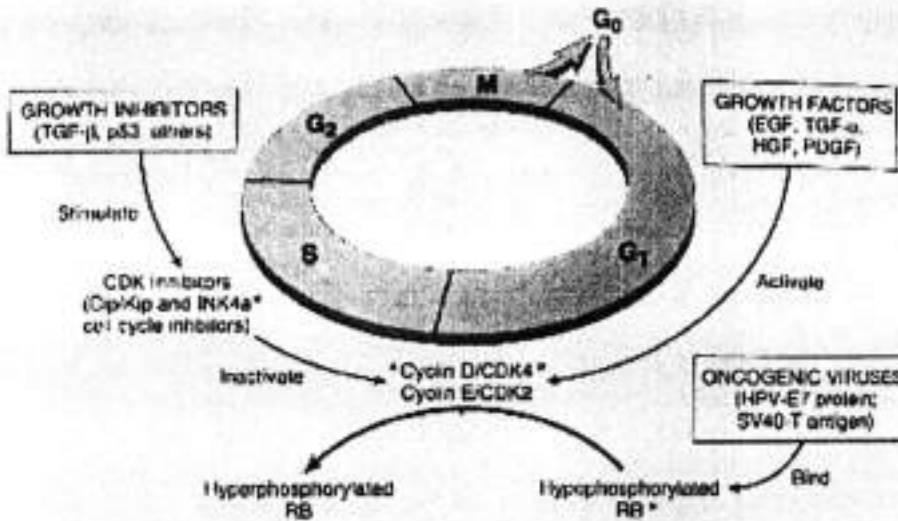
Gbr 1. Peranan p53 pada sel yang mengalami kerusakan DNA (dikutip dari Stratton M.R. The p53 gene in human cancer. In Yamold J.R, Stratton MR, Mc Millian T.J. Molecular Biology for Oncologists, 2th ed. Great Britain: Chapman 7 Hall 1996: 92-101)

### 2.2.2.1 Peranan p53 dalam menghentikan siklus sel

p53 menginduksi berhentinya siklus sel pada fase G1, yang disebabkan karena rangsangan p53 terhadap CDK (cyclin dependent kinase) inhibitor p21 sehingga mencegah fosforilasi pRb yang diperlukan untuk masuk ke fase penghentian sementara siklus sel. Berhentinya siklus sel memberikan waktu yang cukup terhadap sel untuk memperbaiki DNA yang rusak oleh bahan mutagenik.

Setelah kerusakan DNA berhasil diperbaiki, gen MDM2 akan teraktivasi dan berikatan dengan p53. MDM2 yang berikatan dengan p53 akan menginaktivasi fungsi p53 sebagai faktor transkripsi serta mendorong p53 dari inti ke sitoplasma untuk didegradasi dengan perantara *ubiquitin*, dengan demikian bloking terhadap siklus sel hilang. Pada kondisi fisiologis, p53 mempunyai waktu paruh yang pendek (sekitar 20 menit) oleh karena terjadi proteolisis oleh *ubiquitin*<sup>(23)</sup>





Gbr 2. Siklus Sel (dikutip dari Kumar, Abbas, Fausto. Neoplasia. In : Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran editors. Pathologic Basic of Disease. 7<sup>th</sup> ed Philadelphia: Elsevier Inc;2005: 288-339)

#### 2.2.2.2 Peranan p53 dalam Apoptosis

Apoptosis merupakan kematian sel yang terprogram yang dapat terjadi pada sel normal maupun neoplasma. Apabila selama masa berhentinya siklus sel tadi kerusakan DNA tidak dapat diperbaiki, maka p53 akan menginduksi gen BAX yang merupakan gen penginduksi apoptosis. BAX akan berikatan dengan BCL-2 dan bekerja antagonis terhadap BCL-2 ( BCL-2 adalah gen penghasil protein yang menghambat apoptosis).<sup>(23)</sup>

#### 2.2.3 Mutasi gen p53

Mutasi gen p53 mengenai domain pengikatan DNA (DNA binding) sehingga transkripsi gen-gen yang bergantung pada p53 tidak terjadi. Suatu studi melaporkan bahwa 85,6 % dari mutasi pada gen p53 adalah mutasi *missense* (missense mutation) yang memproduksi protein yang berubah atau salah sehingga protein mutan dari p53 memiliki konsentrasi tinggi di sel tumor. Mutasi lain yang dapat terjadi adalah delesi (8,1%) atau insersi (sekitar 17 % nya adalah pada *reading frame*, yang dapat memproduksi protein yang salah), 5,5 % adalah *nonsense* (chain termination) atau

yang lain seperti *frameshift mutation*, dan 0,8 % adalah *silent mutation*, yang tidak mengakibatkan terjadinya perubahan asam amino<sup>(22)</sup>

Kurang lebih 50 % neoplasma manusia mengandung mutasi p53. Mutasi yang mengenai kedua *allele* p53 terjadi pada sel somatik, namun ada beberapa individu yang secara menurun mempunyai *allele* p53 yang mutan. Pewarisan dari satu *allele* yang mutan menjadikan individu itu punya predisposisi menderita tumor ganas karena hanya membutuhkan satu tambahan "hit" untuk menginaktivasi *allele* kedua yang masih normal (teori multihit).<sup>(6,22,23)</sup>

#### 2.2.4 Hubungan Gen p53 dengan Karsinogenesis

Kanker terjadi karena banyak faktor, hal ini dikenal dengan multifaktorial karsinogenesis. Dalam proses karsinogenesis dapat terjadi perubahan pada protoonkogen, gen pensupresi tumor (anti onkogen), gen pengatur apoptosis dan gen perbaikan DNA. Gen-gen tersebut merupakan pengatur pertumbuhan sel normal<sup>(23)</sup>

Fakta bahwa mutasi p53 sering didapatkan pada berbagai tumor manusia menimbulkan dugaan bahwa protein p53 berperan sebagai penjaga pintu (gate keeper) melawan pembentukan kanker. Apabila terjadi mutasi gen p53, atau hilangnya homozygous dari p53, maka akan terjadi perubahan pada protein produknya yang disebut protein p53 mutan. Protein p53 mutan mempunyai waktu paruh yang lebih lama dari protein p53 *wild type*. Protein p53 mutan tidak menghambat pertumbuhan atau siklus sel pada fase G1 sehingga kerusakan DNA tidak dapat diperbaiki, dan mutasi akan menetap dalam sel yang membelah diri, sehingga sel menuju transformasi maligna.<sup>(22,23)</sup>

Sel tumor yang mengandung gen p53 yang mengalami mutasi akan resisten terhadap apoptosis sehingga sel tumor yang kekurangan p53 normal ini akan lebih progresif tumbuhnya<sup>(23)</sup>

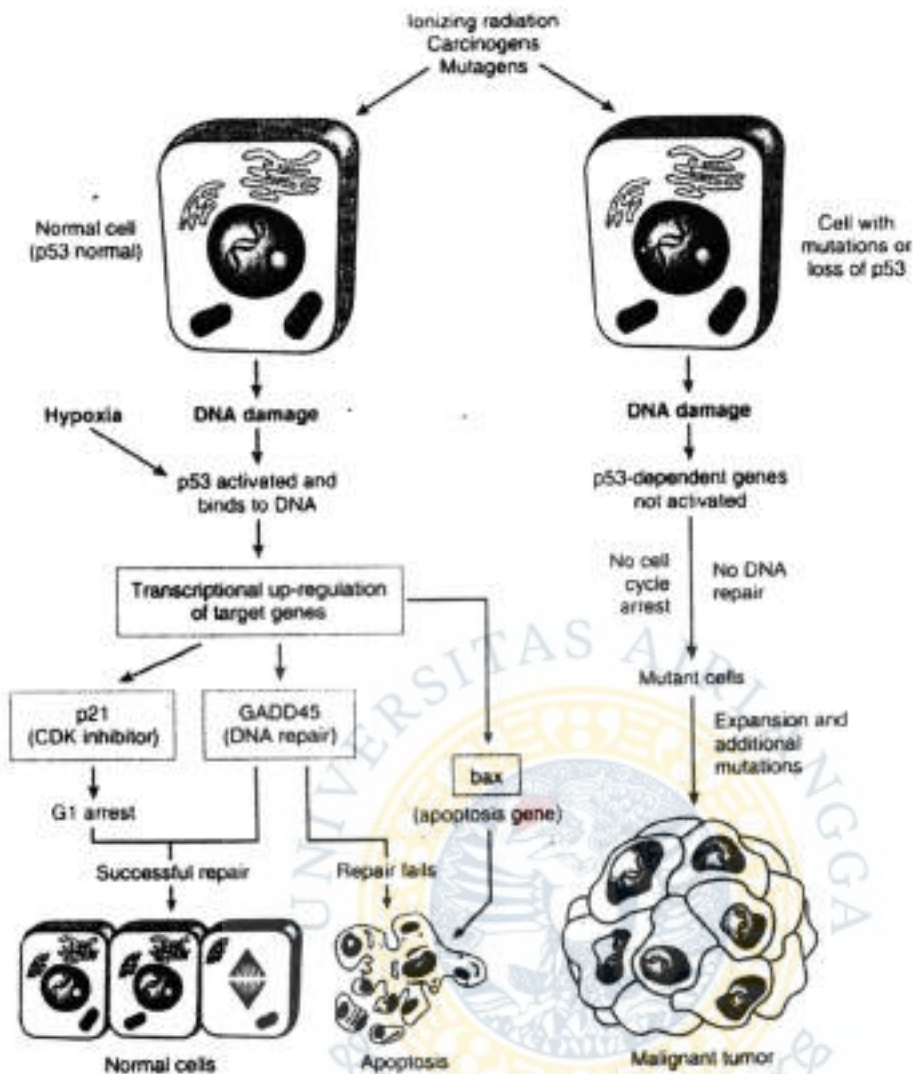
Kemampuan p53 untuk mengontrol apoptosis sebagai respon terhadap kerusakan DNA juga mempunyai implikasi praktis dalam terapi kanker. Radiasi dan kemoterapi yang merupakan bagian dari terapi kanker, berefek menginduksi kerusakan DNA dan apoptosis. Sel tumor yang tetap memiliki gen p53 normal lebih berespon terhadap terapi dari pada tumor yang mengandung p53 mutan<sup>(22,23)</sup>

Pada kanker tiroid juga didapatkan bahwa ekspresi p53 lebih tinggi dibandingkan dengan adenoma tiroid. Dan kanker tiroid yang tidak mengalami

deferensiasi mempunyai ekspresi protein p53 mutan yang tinggi bila dibandingkan dengan kanker tiroid yang berdeferensiasi<sup>(24)</sup>. Beberapa penelitian juga menemukan bahwa ekspresi protein p53 mutan mempunyai hubungan langsung dengan agresivitas tumor dan metastase kanker tiroid terhadap kelenjar getah bening maupun metastase jauh<sup>(7,8)</sup>. Mutasi dari protein p53 akan membuat agresivitas tumor semakin tinggi dan angka metastasis akan semakin tinggi juga, dimana kedua hal ini akan memberikan prognosis yang jelek pada penderita<sup>(16)</sup>

Hubungan p53 dengan kejadian metastasis sendiri hingga saat ini belum diketahui secara pasti patofisiologinya. Diduga bahwa protein p53 yang mengalami mutasi akan mengakibatkan adhesi antar sel akan semakin lemah sehingga mempermudah terjadinya perpindahan sel kanker baik secara hematogen maupun limfogen<sup>(16,19)</sup>.





Gambar 3 . Peranan p53 dalam menjaga integritas gen.

(dikutip dari Kumar, Abbas, Fausto. Neoplasia. In : Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran editors. Pathologic Basic of Disease. 7<sup>th</sup> ed Philadelphia: Elsevier Inc;2005: 288-339)

### 2.2.5 Pemeriksaan Protein p53 dengan Teknik Imunohistokimia

P53 pada sel yang normal mempunyai kadar yang rendah dan waktu paruh yang pendek (20 menit) sehingga tidak dapat dideteksi. Hanya p53 yang mengalami mutasi yang mempunyai waktu paruh yang lebih lama dan konsentrasi yang lebih tinggi pada inti sel kanker dapat dideteksi dengan pemeriksaan imunohistokimia<sup>(22)</sup>

Beberapa antibodi yang dapat mendeteksi adanya produk p53 adalah :

a. Antibodi p53 BP53-12

Monoklonal antibodi ini mengenali epitop yang resisten terhadap fiksasi, dari protein p53 mutan maupun *wild type*. Antibodi ini berikatan dengan sekuen asam amino diantara residu 1 dan 45

b. Anti p53 DO7

Monoklonal antibodi ini mengenali protein mutan maupun *wild type* dari p53, dan dapat mendeteksi overekspresi p53 pada jaringan yang telah difiksasi. Daerah yang diikat oleh antibodi ini secara pasti tidak diketahui.

c. Anti p53 1801

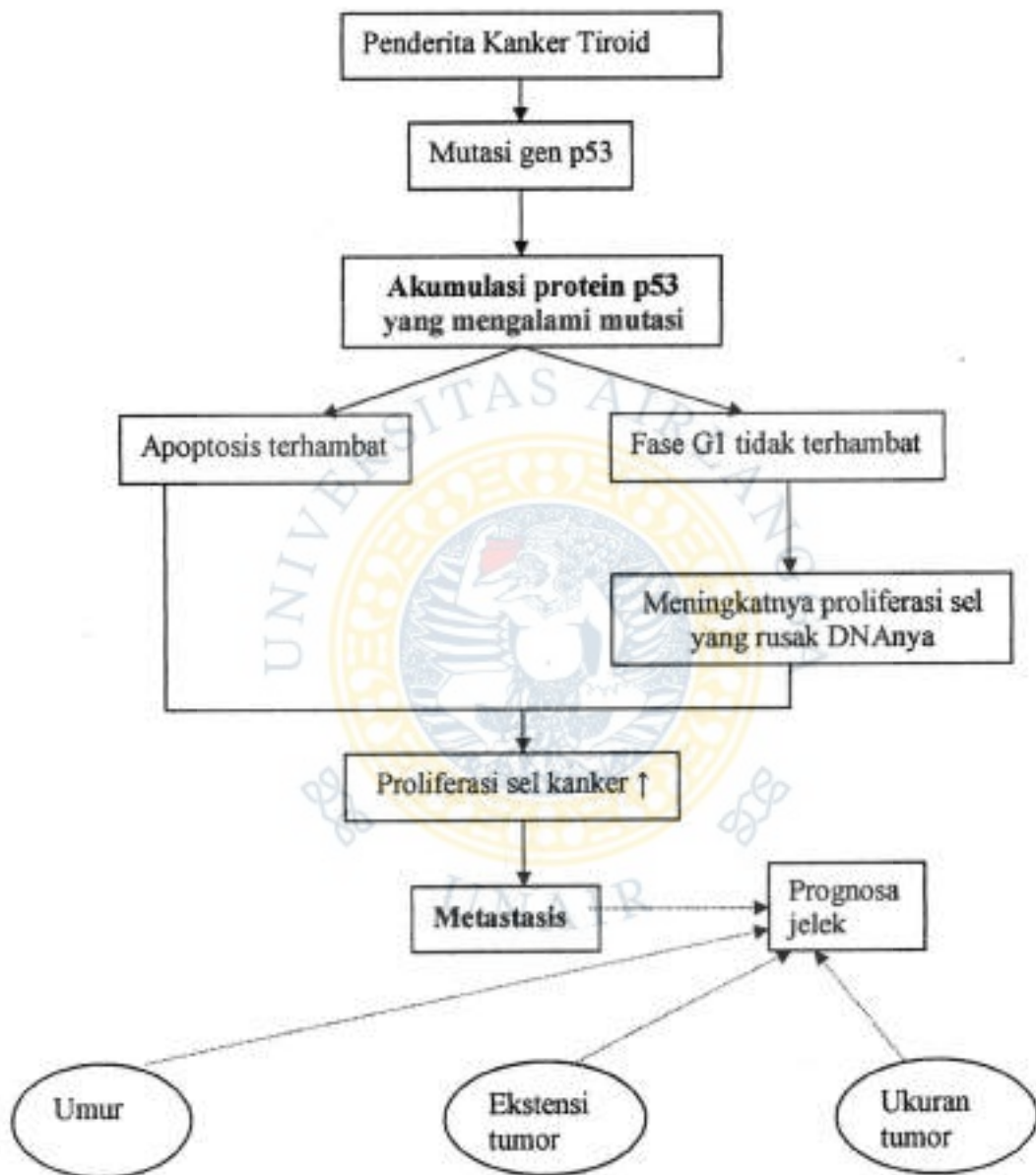
Antibodi monoklonal ini mengenali epitop protein mutan dan *wild type* dari p53, dengan lokasi ikatan diantara asam amino 32-79

Sel yang positif mengandung protein mutan dari p53 akan menunjukkan pewarnaan inti yang tajam dan homogen. Inti yang positif akan tercat coklat dengan kromogen DAB ( Diaminobenzidine) dan tercat merah bila menggunakan *krogen fast red*.<sup>(22,25)</sup>

**BAB 3**

**KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN**

**3.1 KERANGKA KONSEPTUAL**



### 3.2 Hipotesis

Pada karsinoma tiroid differensiasi baik, makin kuat ekspresi p53 maka makin besar kemungkinan terjadinya metastasis



## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi ekspresi protein p53 terhadap terjadinya metastasis pada kanker tiroid differensiasi baik.

Pengamatan dilakukan dengan sesaat pada variabel-variabel yang peristiwanya sudah terjadi. Rancangan penelitian yang digunakan adalah observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*

#### 4.2 POPULASI, SAMPLE, BESAR SAMPLE, TEKNIK PENGAMBILAN SAMPLE, KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI

##### 4.2.1 POPULASI

Populasi penelitian adalah semua blok paraffin penderita karsinoma tiroid baik yang mengalami metastasis maupun tidak, yang tersimpan di Laboratorium Patologi Anatomi yang secara klinis dan histopatologis menunjukkan gambaran kanker tiroid differensiasi baik ( papiler maupun folikuler).

##### 4.2.2 SAMPEL

Sampel penelitian adalah blok paraffin penderita karsinoma tiroid yang mengalami metastase maupun tidak, yang telah dioperasi di RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang secara klinis dan histopatologis menunjukkan kanker tiroid diiferensiasi baik (papiler dan folikuler) serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi



#### 4.2.3 BESAR SAMPEL

Disebabkan karena jumlah kasus kanker tiroid baik yang differensiasi baik maupun jelek sedikit ( kurang lebih 45 kasus/tahun), maka sampel diambil secara *total sampling*

#### 4.2.4 PENGAMBILAN SAMPEL

Sampel dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi dan diambil secara *total sampling*

#### 4.2.5 KRITERIA INKLUSI

1. Hasil pemeriksaan PA menunjukkan kanker tiroid differensiasi baik
2. Tersedia lengkap blok parafin dan rekam mediknya

#### 4.2.6 KRITERIA EKSKLUSI

1. Didapatkan keganasan pada organ lain.
2. Penderita yang telah mendapat terapi radiasi dan atau kemoterapi sebelum operasi

### 4.3 VARIABEL PENELITIAN

Pada penelitian ini variabel penelitian yang diteliti adalah :

1. Variabel independen : metastasis
2. variabel dependen : ekspresi protein p53

### 4.4 DEFINISI OPERASIONAL VARIABEL PENELITIAN

#### 1. Ekspresi p53

Merupakan ekspresi protein p 53 yang mengalami mutasi dimana ekspresinya dapat dilihat dengan menggunakan pemeriksaan imunohistokimia metode *Labelled Avidin Biotin (LAB)*. Dihitung berdasarkan prosentase sel tumor yang

intinya tercat positif (berwarna coklat homogen) dari 100 sel tumor.

Ekspresi ini digolongkan menjadi 4 bagian yaitu :

- a. negatif (0) : jika hasilnya 0-10%
- b. ringan (mild ) (1) : jika hasilnya 11-30%
- c. sedang (moderate) (2) : jika hasilnya 31-50%
- d. berat (severe) (3) : jika hasilnya >50%

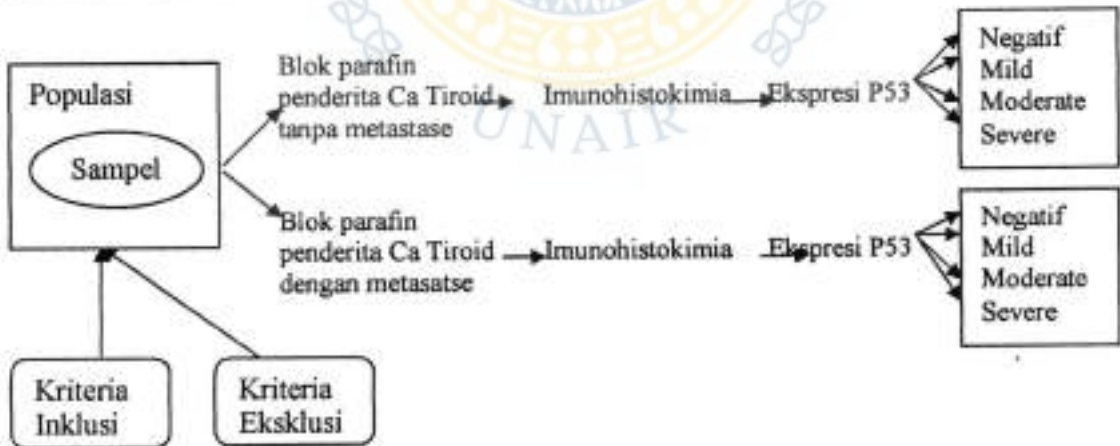
2. Diagnosis histopatologi

Diagnosis yang didapat dari hasil pemeriksaan sediaan / preparat kanker tiroid dengan pulasan Hemotoksilin Eosin.

3. Metastasis

Didapatkannya anak sebar karsinoma tiroid differensiasi baik pada kelenjar getah bening dan atau organ lain

4.5 KERANGKA OPERASIONAL



## **4.6 LOKASI DAN WAKTU PENELITIAN**

### **4.6.1 Lokasi**

Bagian/SMF Ilmu Bedah dan Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas  
Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr Soetomo

### **4.6.2 Waktu penelitian**

Selama 6 bulan mulai bulan Agustus 2005 - Maret 2006

## **4.7 ANALISA DATA**

Untuk mengetahui hubungan antara metastase dengan ekspresi p53 dilakukan uji regresi logistik sederhana oleh karena ekspresi p53 merupakan data rasio sedangkan metastase adalah data nominal



MILI  
PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA

#### 4.8 TAHAP PENELITIAN

Tahap I

Penentuan sample dilakukan dengan review DMK penderita karsinoma tiroid

Tahap II

Seleksi sample sesuai kriteria inklusi dan eksklusi

Tahap III

Spesimen operasi diperiksa histopatologis

Tahap IV

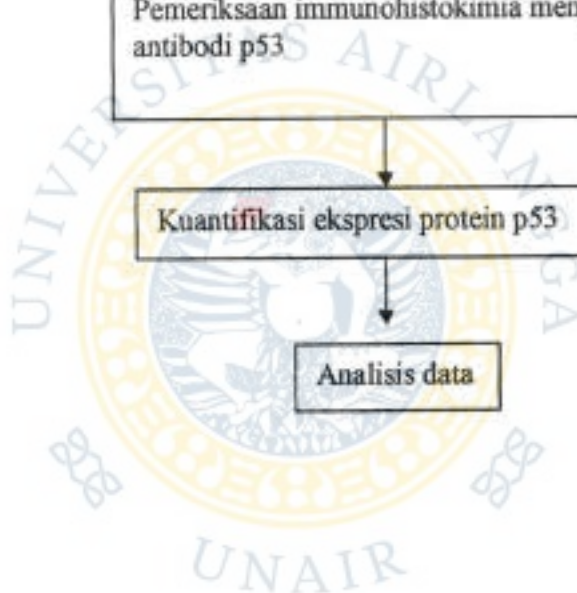
Pemeriksaan immunohistokimia menggunakan antibodi p53

Tahap V

Kuantifikasi ekspresi protein p53

Tahap VI

Analisis data



**4.9 BIAYA PENELITIAN**

1. Alat tulis	Rp. 500.000,-
2. Biaya penelusuran kepustakaan	Rp. 500.000,-
3. Penyusunan proposal dan hasil penelitian	Rp. 1.000.000,-
4. Biaya Konsultasi statistik	Rp. 500.000,-
5. Biaya pemeriksaan imunohistokimia	Rp. 9.000.000,-
6. Biaya tak terduga	Rp. 500.000,-

Total Rp 12.000.000,-



## BAB 5 HASIL DAN ANALISIS DATA

### 5.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Sampel diambil secara total (*total sampling*) pada seluruh blok paraffin beserta catatan medik penderita di RSUD Dr. Soetomo Surabaya bulan Januari – Desember 2005 yang secara klinis dan histopatologis menunjukkan kanker tiroid berdiferensiasi baik (papiler dan folikuler). Sampel yang memenuhi syarat terkumpul sebanyak 30. Delapan puluh persen dari sampel penelitian adalah perempuan atau 4 kali lebih banyak dibanding laki-laki. Penderita kanker tiroid yang didapat meliputi hampir semua umur yaitu antara 8 – 86 tahun dengan rerata  $39,2 \pm 18,2$  tahun. Separuh penderita berumur 20 – 49 tahun (tabel 5.1).

Tabel 5.1 Distribusi jenis kelamin dan umur pada karsinoma tiroid diferensiasi baik

Umur (tahun)	Jenis Kelamin		Jumlah (%)
	Laki-laki(%)	Perempuan(%)	
<20	1 (3,4)	3 (10,0)	4 (13,4)
20 – 49	2 (6,6)	13 (43,4)	15 (50,0)
50 – 69	2 (6,6)	8 (26,6)	10 (33,2)
≥ 70	1 (3,4)	0	1 (3,4)
Jumlah	6(20,0)	24(80,0)	30 (100)

Hasil pemeriksaan histopatologis menunjukkan tipe papiler lebih banyak (70%) dibanding folikuler (30%)(tabel 5.2). Lebih dari separuh spesimen menunjukkan adanya invasi kapsul (56,7%).

Tabel 5.2 Distribusi histopatologis kanker tiroid differensiasi baik

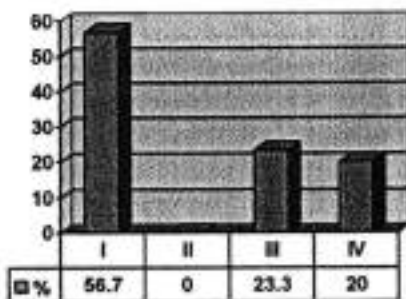
Tipe histologi	Invasi kapsul		Jumlah(%)
	+	-	
Papiler	11(36,7)	10(33,3)	21(70)
Folikuler	6(20,0)	3(10,0)	9(30)
Jumlah	17 (56,7)	13(43,3)	30(100)

Lebih dari separuh penderita telah terjadi metastase (56,7%) baik metastase kelenjar getah bening leher (regional) maupun metastase jauh (tabel 5.3).

Tabel 5.3 Distribusi metastase kanker tiroid differensiasi baik

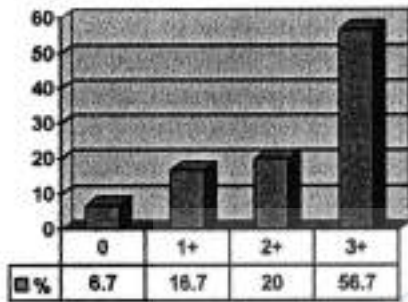
Tipe histologis	Tanpa metastasis (%)	Metastasis			Jumlah (%)
		Regional (%)	Jauh (%)	Regional + Jauh(%)	
Papiler	7(23,3)	11(36,7)	2(6,6)	1(3,4)	21(70)
Folikuler	6(20,0)	0	2(6,6)	1(3,4)	9(30)
Jumlah	13(43,3)	11(36,7)	4(13,2)	2(6,8)	30(100)

Stadium penyakit yang terbanyak adalah stadium I (56,7%), tidak ada penderita dengan stadium II, stadium III sebanyak 23,3% dan 20% penderita dengan stadium IV (gambar 5.1).



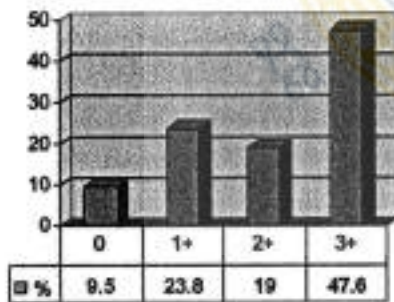
Gambar 5.1 Stadium kanker tiroid differensiasi baik

Hasil pemeriksaan ekspresi protein p53 dikelompokkan menjadi 4 kategori yaitu kategori 0 bila ekspresi protein p53 kurang dari 10%, ekspresi antara 11-30% adalah kategori 1+, ekspresi 31-50% adalah kategori 2+, dan ekspresi di atas 50% adalah kategori 3+ (gambar 5.2). Pada penelitian ini kami dapatkan lebih dari separuh adalah positif 3 (56,7%) dan ekspresi negative didapatkan pada 6,7 %.



Gambar 5.2 Ekspresi protein P53 kanker tiroid differensiasi baik

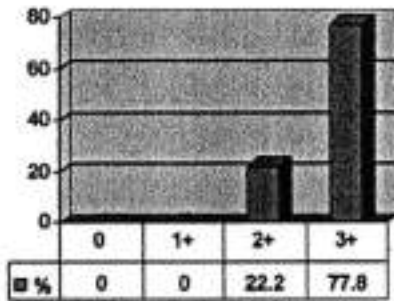
Pada kanker tiroid tipe papiler didapatkan ekspresi p53 kategori 3+ sebanyak 10 kasus (47,6), kategori 2+ sebanyak 4 kasus (19%), kategori 1+ sebanyak 5 kasus (23,8%) dan 2 kasus (9,5%) menunjukkan ekspresi kategori 0 (gambar 5.3)



Gambar 5.3 Ekspresi protein P53 kanker tiroid tipe papiler



Pada kanker tiroid tipe folikuler didapatkan ekspresi p53 yang menunjukkan kategori 3+ sebanyak 7 kasus (77,8%), kategori 2+ sebanyak 2 kasus (22,2%) dan tidak didapatkan kasus yang menunjukkan kategori 1+ dan 0(gambar 5.4)



Gambar 5.4 Ekspresi protein P53 kanker tiroid tipe folikuler

## 5.2 Analisis Hasil Penelitian

Rerata ekspresi protein p53 pada karsinoma tiroid differensiasi baik antara laki-laki dan perempuan ternyata hampir sama. Hasil analisis statistik dengan uji t 2 sampel bebas didapatkan  $p > 0,05$  yang berarti tidak ada perbedaan yang bermakna rerata ekspresi protein p53 antara laki-laki dan perempuan. Stadium IV sebanyak 25 % didapatkan pada hanya penderita perempuan dan tidak ada pada penderita laki-laki. Untuk mengetahui perbedaan sebaran stadium antara penderita laki-laki dan perempuan dilakukan analisis statistik dengan uji Mann-Whitney. Hasil analisis didapatkan  $p > 0,05$  yang berarti tidak ada perbedaan sebaran stadium penyakit antara penderita laki-laki dan perempuan (tabel 5.4).

Tabel 5.4 Distribusi ekspresi protein P53 dan stadium kanker tiroid differensiasi baik antara laki-laki dan perempuan

Jenis Variabel	Jenis Kelamin		Uji Statistik	Harga p
	Laki-laki N=6	Perempuan n=24		
Ekspresi p53	55,0±34,5	55,3±25,4	t 2 sampel t=-0,23	0,981
Stadium			Mann-Whitney Z=-0,870	0,384
I	4 (66,7%)	13 (54,2%)		
II	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
III	2 (33,3%)	5 (20,8%)		
IV	0 (0,0%)	6 (25,0%)		

Hasil analisis korelasi didapatkan bahwa umur, stadium penyakit, dan ekspresi protein p53 saling berkorelasi. Ada korelasi yang bermakna antara umur dengan stadium penyakit (harga  $p > 0,05$ ) dengan kuat korelasi 0,734 yang artinya makin tinggi umur makin tinggi stadium penyakit kanker tiroid differensiasi baik yang diderita. Ada korelasi yang bermakna antara umur dengan ekspresi protein p53 ( $p > 0,05$ ) dengan kuat korelasi 0,674 yang artinya makin tua umur makin tinggi ekspresi protein p53 penderita kanker tiroid differensiasi baik. Ada korelasi yang bermakna antara stadium penyakit dengan ekspresi protein p53 ( $p > 0,05$ ) dengan kuat korelasi 0,551 yang artinya makin tinggi stadium penyakit makin tinggi ekspresi p53. Tidak ada korelasi yang bermakna antara ukuran tumor dengan ekspresi protein p53 ( $p > 0,05$ ) (tabel 5.5).

Tabel 5.5 Korelasi antara umur, stadium penyakit, dan ekspresi protein P53 pada kanker tiroid differensiasi baik

Jenis Variabel	Ekspresi P53	Stadium Penyakit
Umur	$r = 0,674$ $p = 0,0001$	$r = 0,734$ $p = 0,0001$
Stadium Penyakit	$r = 0,551$ $p = 0,002$	-
Ukuran Tumor	$r = 0,252$ $p = 0,179$	-

Untuk mengetahui korelasi antara metastase dengan ekspresi protein p53 dilakukan uji regresi logistik sederhana. Rerata ekspresi protein p53 pada penderita yang mengalami metastase adalah  $61,2 \pm 27,2$  %, lebih tinggi dibanding yang tidak mengalami metastase yaitu  $47,4 \pm 24,9$  %. Hasil uji regresi logistik sederhana didapatkan  $p=0,163$  dengan kuat korelasi  $0,067$  yang berarti tidak ada korelasi yang bermakna antara ekspresi protein p53 dengan metastase.

Tabel 5.6 Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan kejadian metastase total

Ekspresi p53	Metastase total		Total n (%)
	Positif n (%)	Negatif n (%)	
0	1 (5,9)	1 (7,7)	2 (6,7)
+1	2 (11,8)	3 (23,1)	5 (16,7)
+2	3 (17,6)	3 (23,1)	6 (20,0)
+3	11 (64,7)	6 (42,6)	17 (56,7)
<b>Total</b>	17 (100,0)	13 (100,0)	30 (100,0)

Kejadian metastase dapat dipilah menjadi metastase pada kelenjar getah bening (KGB) leher dan metastase jauh. Rerata ekspresi protein p53 pada penderita

yang mengalami metastase kelenjar getah bening leher sebesar  $55,5 \pm 28,9$  %, yang hampir sama dengan penderita yang tidak mengalami metastase yaitu  $55,1 \pm 25,9$  %. Hasil uji regresi logistik sederhana didapatkan  $p=0,967$  dengan kuat korelasi 0,0001 yang berarti tidak ada korelasi yang bermakna antara ekspresi protein p53 dengan metastase kelenjar getah bening leher (tabel 5.7).

Tabel 5.7 Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan kejadian metastase kelenjar getah bening leher

Ekspresi p53	Metastase KGB leher		Total n (%)
	Positif n (%)	Negatif n (%)	
0	1 (7,7)	1 (5,9)	2 (6,7)
+1	2 (15,4)	3 (17,6)	5 (16,7)
+2	3 (23,1)	3 (17,6)	6 (20,0)
+3	7 (53,8)	10 (58,8)	17 (56,7)
<b>Total</b>	<b>13 (100,0)</b>	<b>17 (100,0)</b>	<b>30 (100,0)</b>

Rerata ekspresi protein p53 pada penderita yang mengalami metastase jauh sebesar  $83,3 \pm 5,2$  %, yang hampir dua kali lipat dibanding penderita yang tidak mengalami metastase jauh yaitu  $48,2 \pm 25,3$  %. Hasil uji regresi logistik sederhana didapatkan  $p=0,027$  dengan kuat korelasi 0,370 yang berarti ada korelasi yang bermakna antara ekspresi protein p53 dengan metastase jauh (tabel 5.8).

Tabel 5.8 Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan kejadian metastase jauh

Ekspresi p53	Metastase jauh		Total n (%)
	Positif n (%)	Negatif n (%)	
0	0 (0,0)	2 (8,3)	2 (6,7)
+1	0 (0,0)	5 (20,8)	5 (16,7)
+2	0 (0,0)	6 (25,0)	6 (20,0)
+3	6 (100,0)	11 (45,8)	17 (56,7)
<b>Total</b>	6 (100,0)	24 (100,0)	30 (100,0)

Rerata ekspresi protein p53 pada gambaran histopatologi adanya invasi kapsul sebesar  $51,8 \pm 28,5$  %, yang sedikit lebih rendah dibanding tidak adanya invasi kapsul yaitu  $59,1 \pm 24,7$  %. Hasil uji regresi logistik sederhana didapatkan  $p=0,420$  dengan kuat korelasi 0,022 yang berarti tidak ada korelasi yang bermakna antara ekspresi protein p53 dengan invasi kapsul (tabel 5.9).

Tabel 5.9 Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan invasi kapsul

Ekspresi p53	Invasi kapsul		Total n (%)
	Positif n (%)	Negatif n (%)	
0	2 (11,8)	0 (0,0)	2 (6,7)
+1	3 (17,6)	2 (15,4)	5 (16,7)
+2	4 (23,5)	2 (15,4)	6 (20,0)
+3	8 (47,1)	9 (69,2)	17 (56,7)
<b>Total</b>	17 (100,0)	13 (100,0)	30 (100,0)

Rerata ekspresi protein p53 pada gambaran histopatologi tipe folikuler sebesar  $70,0 \pm 17,3$  %, yang lebih tinggi dibanding tipe papiler yaitu  $48,9 \pm 27,9$  %. Hasil uji regresi logistik sederhana didapatkan  $p=0,062$  dengan kuat korelasi 0,141

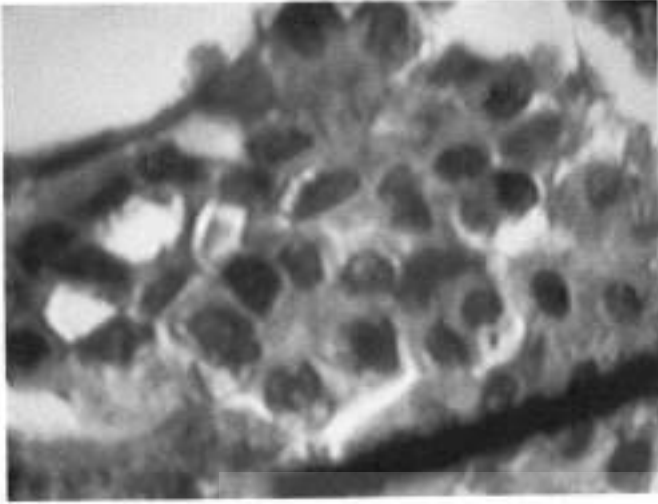
yang berarti tidak ada korelasi yang bermakna antara ekspresi protein p53 dengan tipe histologi karsinoma tiroid differensiasi baik (tabel 5.10).

Tabel 5.10. Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan tipe histologi karsinoma tiroid differensiasi baik

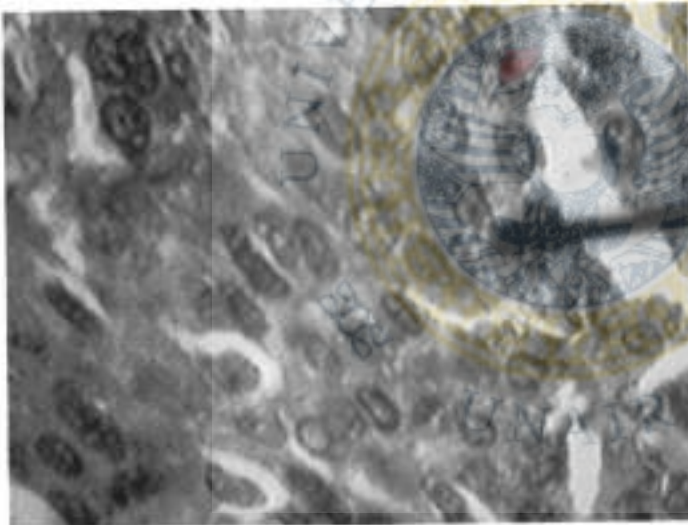
Ekspresi p53	Tipe Histologi		Total n (%)
	Papiler n (%)	Folikuler n (%)	
0	2(9,5)	0 (0,0)	2(6,7)
+1	5(23,8)	0 (0,0)	5(16,7)
+2	4(19,0)	2(22,2)	6(20,0)
+3	10(47,6)	7(77,8)	17(56,7)
<b>Total</b>	21(100)	9(100)	30(100)



## Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia p53

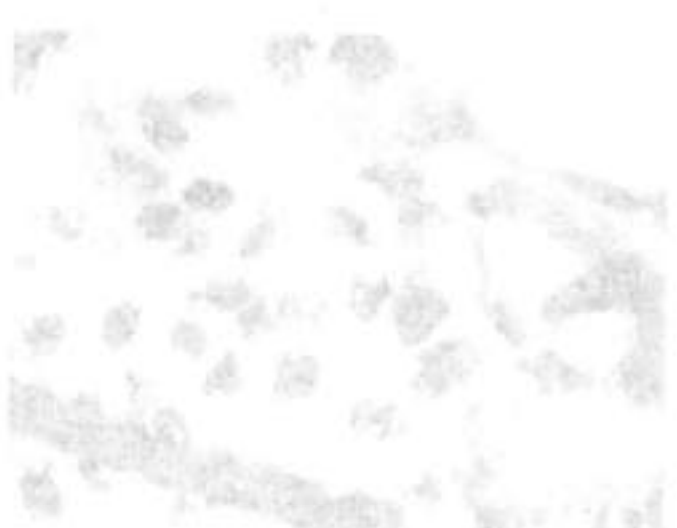


**Gambar 1. Ekspresi p53 negative (0) pada kanker tiroid tipe papiler**



**Gambar 2. Ekspresi p53 1+ pada kanker tiroid tipe papiler**

UNIVERSITAS AIRLANGGA

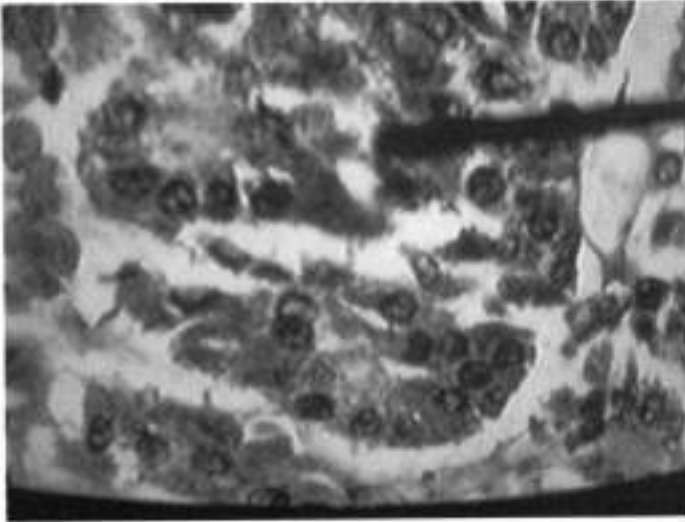


UNIVERSITAS AIRLANGGA

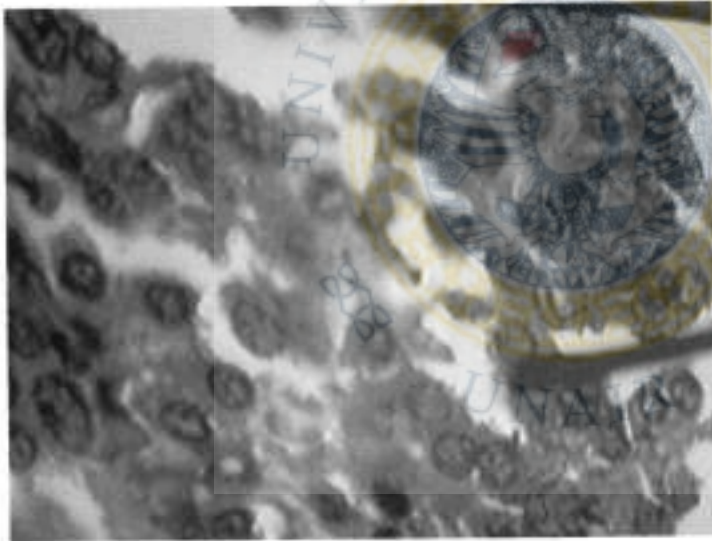


UNIVERSITAS AIRLANGGA





**Gambar 3. Ekspresi 2+ pada kanker tiroid tipe folikuler**



**Gambar 4. Ekspresi 3+ pada kanker tiroid tipe folikuler**



## BAB 6

### PEMBAHASAN

#### 6.1 Gambaran Umum Hasil Penelitian

Dari 30 blok paraffin kanker tiroid berdiferensiasi baik yang diperiksa pada penelitian ini, didapatkan tipe papiler dan folikuler masing-masing sebanyak 21 (70%) dan 9 (30%). Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa kanker tiroid tipe papiler merupakan jenis terbanyak dan disusul oleh tipe folikuler pada urutan kedua dari semua karsinoma tiroid<sup>(10)</sup> Usia penderita yang terbanyak pada penelitian ini yaitu kelompok rentang usia 20-49 tahun (50%). Didapatkan 3 penderita (10%) yang berusia <20 tahun.

Dari jenis kelamin, kanker tiroid differensiasi baik didapatkan lebih banyak pada wanita (80%) daripada laki-laki (20%). Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan bahwa wanita lebih banyak menderita karsinoma tiroid , khususnya disebabkan oleh karena faktor hormonal yang merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya karsinoma tiroid<sup>(10,12)</sup>

Dari 30 penderita yang diteliti, didapatkan metastase pada 17 orang (57%) dan yang terbanyak adalah tipe papiler sebanyak 14 orang (82%). Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa kanker tiroid tipe papiler lebih sering memberikan metastase dan 63-80% dari pasien kanker tiroid tipe papiler telah mengalami mikrometastase<sup>(16)</sup>

Enam penderita yang mengalami metastase didapatkan 3 penderita (10%) dengan kanker tiroid papiler dan 3 penderita (10%) dengan kanker tiroid folikuler. Dan dari 3 penderita kanker tiroid papiler, semuanya merupakan kanker tiroid papiler tipe folikuler. Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa kanker tiroid papiler tipe

folikuler mempunyai aggresivitas yang lebih besar dibandingkan kanker tiroid tipe papiler murni.<sup>(12,15)</sup>

Seluruh blok paraffin diperiksa ekspresi protein p53 dengan menggunakan teknik imunohistokimia dan didapatkan hasil ekspresi positif 3 (severe) sebanyak 17(56,7%), positif 2 (moderate) sebanyak 6(20%) dan positif 1 (mild) sebanyak 5(16,7%). Hanya didapatkan 2 kasus (6,7%) yang menunjukkan ekspresi protein p53 negatif (no). Hal ini menunjukkan bahwa pada hampir semua kanker tiroid diferensiasi baik terjadi mutasi dari protein p53 yang mengakibatkan fungsinya sebagai *suppressor gen* tidak berjalan dengan baik. Protein p53 yang mengalami mutasi memegang peranan dalam proses karsinogenesis karsinoma tiroid<sup>(23,24)</sup>.

## 6.2. Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan kejadian metastase kanker tiroid diferensiasi baik

Pada penelitian ini didapatkan 17 (56,7%) penderita kanker tiroid yang sudah mengalami metastase baik metastase kelenjar getah bening leher maupun metastase jauh. Hal ini menunjukkan bahwa pasien kanker tiroid yang datang berobat ke RS Dr Soetomo kebanyakan stadium lanjut. Naguib(1992) melaporkan dari 1599 pasien yang datang ke kliniknya selama lebih kurang 50 tahun, didapatkan bahwa 58% pasien sudah mengalami metastase baik kelenjar getah bening leher maupun organ jauh<sup>(26)</sup>.

Dari penelitian ini didapatkan pada 11 kasus (64,7%) menunjukkan ekspresi protein p53 positif 3, positif 2 pada 3 kasus (17,6%), positif 1 pada 2 kasus(11,8%) dan 0 pada 1 kasus(5,9%). Hasil uji regresi logistik sederhana didapatkan  $p=0,163$  dengan kuat korelasi 0,067 yang berarti tidak ada korelasi yang bermakna antara ekspresi p53 dengan metastase. Hasil ini sesuai dengan penelitian Song Y(2000) dan

Szybinski (2001), mereka tidak menemukan adanya korelasi bermakna antara metastase dan ekspresi protein p53<sup>(5,9)</sup> Hal ini dapat terjadi karena banyak faktor lain yang dapat menyebabkan terjadinya metastase seperti aktivitas adenilatsiklase, DNA yang *aneuploidy*, dan yang lainnya<sup>(3)</sup>

### **6.3. Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan kejadian metastase kelenjar getah bening leher pada kanker tiroid differensiasi baik.**

Pada penelitian ini didapatkan 13 pasien(43,3%) mengalami metastase kelenjar getah bening leher . JD Lin (1999) melaporkan selama 18 tahun, dari 910 pasien kanker tiroid differensiasi baik mendapatkan 134(14,7%) pasien mengalami metastase kelenjar getah bening leher . Sementara beberapa peneliti lainnya yang melakukan profilaksis diseksi leher mendapatkan bahwa 27-82% pasien kanker tiroid differensiasi baik sudah mengalami *micro* metastase kelenjar getah bening leher<sup>(16)</sup> Rerata ekspresi p53 pada penderita yang mengalami metastase kelenjar getah bening leher sebesar  $55,5 \pm 28,9$  %, yang hampir sama dengan penderita yang tidak mengalami metastase yaitu  $55,1 \pm 25,9$  %. Hasil uji regresi logistik sederhana yang dilakukan didapatkan  $p=0,967$  dengan kuat korelasi 0,0001 yang berarti tidak ada korelasi yang bermakna antara ekspresi p53 dengan metastase kelenjar getah bening leher. Hal ini menunjukkan bahwa walaupun ekspresi protein p53 semakin tinggi tidak berarti insiden terjadinya metastase kelenjar getah bening leher akan semakin tinggi pula. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Song Y(2000) , Szybinski(2001), dimana tidak ada korelasi antara ekspresi protein p53 dengan kejadian metastase kelenjar getah bening leher pada penderita karsinoma tiroid differensiasi baik<sup>(5,9)</sup> Pengaruh prognostik dari metastase kelenjar getah bening leher hingga saat ini masih belum jelas. Beberapa penelitian mengatakan bahwa metastase

kelenjar getah bening leher tidak mempengaruhi angka ketahanan hidup namun berpengaruh terhadap angka rekurensi tumor<sup>(16)</sup>

#### **6.4.Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan kejadian metastase jauh pada kanker tiroid differensiasi baik.**

Pada penelitian ini didapatkan 6 pasien(20%) yang mengalami metastase jauh pada organ lain, yaitu pada paru (3 pasien), tulang iliaka (1 pasien) dan tulang frontal (2 pasien). Dari 6 penderita yang mengalami metastase didapatkan 3 penderita (10%) dengan kanker tiroid papiler tipe folikuler dan 3 penderita (10%) dengan kanker tiroid folikuler.

Rerata ekspresi p53 pada penderita yang mengalami metastase jauh sebesar  $83,3 \pm 5,2$  % yang hampir dua kali lipat dibanding penderita yang tidak mengalami metastase yaitu  $48,2 \pm 25,3$  %. Hasil uji regresi logistik sederhana didapatkan  $p=0,027$  dengan kuat korelasi 0,370 yang berarti ada korelasi yang bermakna antara ekspresi p53 dengan metastase jauh. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Godballe(1998) yaitu didapatkan korelasi antara ekspresi protein p53 dengan metastase jauh kanker tiroid differensiasi baik. Semakin besar ekspresi protein p53 maka semakin besar pula kemungkinan kanker tiroid tersebut mengalami metastase jauh<sup>(8)</sup>. Adanya metastase jauh ini juga menunjukkan bahwa prognosa pasien kanker tiroid akan semakin buruk dan mempertinggi angka mortalitas<sup>(26)</sup> Berdasarkan hasil penelitian diatas, kami mengusulkan untuk dapat dipertimbangkan pemeriksaan ekspresi protein p53 sebelum operasi, dengan tujuan apabila didapatkan ekspresi protein p53 yang mengalami mutasi tinggi walaupun penderita dengan faktor prognostik AMES baik, dapat dipertimbangkan untuk dilakukan tindakan operasi total tiroidektomi. Selain itu perlu dipertimbangkan untuk pemberian terapi ajuvan

berupa internal radiasi pada penderita pasca operasi total tiroidektomi yang memiliki ekspresi protein p53 mutasi yang tinggi untuk mencegah terjadinya metastase jauh.

#### **6.5. Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan tipe histologi kanker tiroid differensiasi baik.**

Pada penelitian ini didapatkan 21 penderita (70%) kanker tiroid tipe papiler dan 9 penderita (30%) tipe folikuler. Dari 21 penderita dengan kanker tiroid papiler didapatkan 3 penderita (14,2%) merupakan kanker tiroid papiler tipe folikuler dan seluruhnya memiliki ekspresi protein p53 3+. Rerata ekspresi p53 pada kanker tiroid tipe folikuler sebesar  $70,0 \pm 17,3$  %, yang lebih tinggi dibanding tipe papiler yaitu  $48,9 \pm 27,9$  %. Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa kanker tiroid tipe folikuler mempunyai mutasi protein p53 yang lebih besar dari papiler<sup>(8,24)</sup> Namun dari hasil uji regresi logistik sederhana yang dilakukan didapatkan  $p=0,062$  dengan kuat korelasi 0,141 yang berarti tidak ada korelasi yang bermakna antara ekspresi p53 dengan tipe histologi karsinoma tiroid differensiasi baik.

#### **6.6. Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan faktor prognostik AMES.**

Di Bagian Ilmu Bedah RS Dr Soetomo Surabaya, untuk menentukan prognosa penderita kanker tiroid differensiasi baik digunakan faktor prognostik menurut kriteria AMES yang terdiri dari usia(Age), metastase jauh(Metastasis), ekstensi kapsul(Extention) dan ukuran tumor(Size). Dikatakan faktor prognostik baik apabila usia penderita < 40 tahun bagi pria dan < 50 tahun bagi penderita perempuan, tidak mengalami metastase jauh, tumor berukuran < 5 cm dan tumor tidak mengadakan ekstensi keluar kapsul tiroid. Faktor prognostik ini selain menentukan prognosa, dapat juga digunakan untuk menentukan jenis operasi yang

akan dilakukan. Pada penderita kanker tiroid differensiasi baik dengan faktor prognostik baik semua, tidak perlu dilakukan total tiroidektomi, cukup dilakukan hemitiroidektomi sehingga penderita tidak perlu meminum preparat hormon tiroid seumur hidupnya. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilaporkan oleh Hay ID(1998) pada karsinoma tiroid differensiasi baik dengan faktor prognostik baik yang dilakukan hemitiroidektomi tidak menunjukkan angka kekambuhan yang berbeda dengan yang dilakukan total tiroidektomi.<sup>(18)</sup>

#### 6.6.1. Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan faktor usia (Age)

Usia merupakan salah satu faktor prognostik yang penting pada kanker tiroid differensiasi baik. Banyak penelitian menunjukkan bahwa ada hubungan langsung antara usia penderita dengan mortalitas pada kanker tiroid differensiasi baik<sup>(10,19)</sup> Pada penelitian ini didapatkan 15 penderita(50%) berada pada rentang usia 20-49 tahun dan penderita yang berusia diatas 50 tahun sebanyak 11 orang(36,6%). Beberapa tulisan menyebutkan bahwa usia < 40 tahun pada pria dan < 50 tahun pada wanita memiliki prognosa yang baik<sup>(10)</sup>

Hasil uji korelasi Spearman menunjukkan korelasi yang bermakna antara umur dengan ekspresi p53 ( $p > 0,05$ ) dengan kuat korelasi 0,674 yang artinya makin tua umur penderita makin tinggi ekspresi p53 penderita kanker tiroid. Godballe(1998) juga melaporkan bahwa dari 211 penderita kanker tiroid differensiasi baik didapatkan korelasi yang bermakna antara p53 dengan usia penderita<sup>(8)</sup>

#### 6.6.2. Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan ekstensi kapsul (Extension)

Adanya ekstensi tumor keluar dari kapsul tiroid menunjukkan agresivitas yang tinggi dari tumor tersebut, oleh karena itu invasi keluar kapsul mempengaruhi prognosis terhadap penderita kanker tiroid differensiasi baik. Invasi keluar kapsul ini



akan lebih bermakna apabila tumor juga melakukan invasi terhadap pembuluh darah (angioinvasi).<sup>(3)</sup>

Pada penelitian ini didapatkan tumor dari 17 penderita(56,7%) telah mengalami invasi kapsul. Rerata ekspresi protein p53 pada gambaran histopatologi adanya invasi kapsul sebesar  $51,8 \pm 28,5$  %, yang sedikit lebih rendah dibanding dengan tidak adanya invasi kapsul yaitu  $59,1 \pm 24,7$  %. Hasil uji regresi logistik sederhana didapatkan  $p=0,420$  dengan kuat korelasi 0,022 yang berarti tidak ada korelasi yang bermakna antara ekspresi protein p53 dengan invasi kapsul. Hasil ini menunjukkan bahwa invasi tumor menembus kapsul tidak dipengaruhi oleh besarnya protein p53 yang mengalami mutasi pada kanker tiroid differensiasi baik.

### 6.6.3. Korelasi antara ekspresi protein p53 dengan ukuran tumor(Size).

Beahrs(1984) menemukan bahwa ukuran tumor mempengaruhi prognosis penderita kanker tiroid differensiasi baik. Penderita dengan ukuran tumor yang kecil dikatakan mempunyai prognosis yang baik karena tumor ini mempunyai sifat agresivitas yang rendah, demikian sebaliknya pada kanker tiroid dengan tumor besar mempunyai agresivitas yang tinggi<sup>(28)</sup> Pada kriteria AMES sebagai *cut off* ukuran tumor adalah sebesar 5 cm. Berbeda dengan hasil yang kami dapatkan, pada penelitian ini kami menemukan 9 penderita(30%) dengan ukuran tumor < 5cm, namun telah mengalami metastase baik metastase kelenjar getah bening leher maupun metastase organ jauh. Bahkan 1 penderita dengan kanker tiroid "occult" telah mengalami metastase jauh ke tulang frontal. Davies(1993) mengemukakan bahwa 13-28% penderita yang mengalami metastase kanker tiroid differensiasi baik ternyata mempunyai tumor primer yang "occult". Kanker tiroid yang berukuran

besar akan memberikan komplikasi lokal seperti obstruksi jalan nafas yang akan menimbulkan mortalitas terhadap penderita<sup>(10,17)</sup>

Hasil uji korelasi Spearman menunjukkan tidak didapatkan ada korelasi yang bermakna antara ukuran tumor dengan ekspresi protein p53 ( $p > 0,05$ ).



## BAB 7

### RINGKASAN

- Ekspresi protein p53 yang mengalami mutasi didapatkan pada kanker tiroid differensiasi baik (tipe papiler dan tipe folikuler)
- Tidak didapatkan korelasi antara ekspresi protein p53 dengan kejadian invasi ekstra kapsuler dan ukuran tumor pada kanker tiroid differensiasi baik
- Ada korelasi antara ekspresi protein p53 dengan umur penderita kanker tiroid differensiasi baik. Makin tua umur, makin tinggi ekspresi protein p53 yang mengalami mutasi.
- Tidak didapatkan korelasi antara ekspresi protein p53 dengan kejadian metastase kelenjar getah bening leher kanker tiroid differensiasi baik
- Ada korelasi antara ekspresi protein p53 dengan kejadian metastase jauh kanker tiroid differensiasi baik. Semakin kuat ekspresi protein p53 yang mengalami mutasi, makin besar kemungkinan kanker tiroid differensiasi baik mengalami metastase jauh.
- Kanker tiroid tipe folikuler menunjukkan frekwensi ekspresi protein p53 kategori 3+ lebih besar dibandingkan kanker tiroid tipe papiler (77,8% vs 47,6%)

## BAB 8

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### KESIMPULAN

- Ada korelasi antara ekspresi protein p53 dengan kejadian metastase jauh kanker tiroid differensiasi baik. Semakin kuat ekspresi protein p53 yang mengalami mutasi, makin besar kemungkinan kanker tiroid differensiasi baik mengalami metastase jauh.

#### SARAN

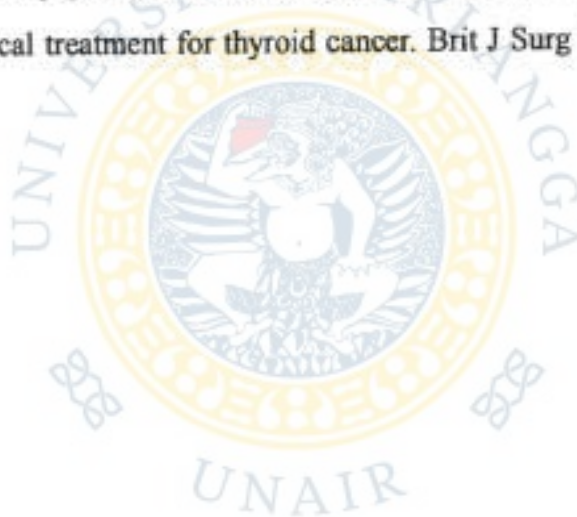
- Diharapkan adanya penelitian mengenai ekspresi protein p53 yang pemeriksaannya dilakukan sebelum operasi dengan pengambilan bahan melalui *Fine Needle Aspiration* (FNA).
- Diharapkan adanya penelitian lanjutan mengenai *cut off* kadar ekspresi p53 yang berhubungan dengan metastase pada kanker tiroid differensiasi baik

## DAFTAR PUSTAKA

1. Hodgson NC, Button J. Thyroid cancer : Is the incidence still increasing ?. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:1093-1097
2. Arja Jukkola, Risto Bloigu, Tapani Ebeling. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma and their implications for current staging classifications. *Endocrine Related Cancer* 2004; 11:571-579.
3. Diana SD, Ian DH, Hay MB. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control* 2000; 7: 229-239
4. Shah JP, Loree TR, Dharker D, et al. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg* 1992; 164 : 658-61.
5. Szybinski P, Nowak W, Stachura J et al. Expression of protein p53: the marker of low neoplastic cell differentiation in thyroid carcinoma. *Wiad Lek* 2001; 54 Suppl 1 :88-94
6. Pattiata R. The p53- tumor supressor gene. In : *Indon J Pathol Vol 6*. Jakarta : P.T. Repro International ; 1996.p. 7-12
7. Katakai A, Sotirianakos S, Memos N et al. P53 and C-FOS overexpression in patients with thyroid cancer: an imunohistochemical study. *Neoplasma* 2003 ; 50 :26-30.
8. Godballe C, Asschenfeldt P, Jørgensen KE, et al. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinomas: p53 expression is a significant indicator of prognostic. *Laryngoscope* 1998; 108 : 243-9.
9. Song Y, Wang L, Huang G, Yuan S, Xiao L. Relationship of p53 gene mutation with pathological characteristics and prognosis of thyroid carcinoma. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2000; 31: 298-299, 314
10. Davies C. Surgery of Thyroid Cancer. In : Lynn J, Bloom SR (eds). *Surgical Endocrinology*. Oxford: Butterworth-Heinemann;1993. p. 240-257
11. Reksoprawiro S. Karsinoma Tiroid. Deteksi Dini dan Penanganannya. *Warta Ikabi* 1997;10:140-154.

12. Fraker DL, Skarulis M, Livolsi V. Thyroid tumors. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, (eds), *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p 1740-1762
13. Kazakov VS, Demidchik EP. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 1992;359:21
14. Mc Henry C, Jarosz H, Calandra D. Thyroid neoplasia following radiation therapy for Hodgkin's lymphoma. *Arch Surg* 1987;122:684-686.
15. Martin Jean. Review Articles : Papillary and follicular thyroid carcinoma. *New Engl J Med*. 1998; 338: 297-306
16. JD Lin, MJ Liou, TC Chao. Prognostic variables of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with lymph node metastases and without distant metastases. *Endocrine Related Cancer* 1999; 6: 109-115.
17. Goldman JM, Goren EN, Cohen MH, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: long-term survival after radical surgery. *J Surg Oncol* 1980; 14 : 389-394.
18. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, et al. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 1998; 124 : 958-64; discussion 964-6.
19. Cady B, Sedgwick CE, Meissner W. Risk Factor analysis in differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1979;43: 810-820
20. Giuffrida D, Gharib H. Current diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 1998; 9 : 695-701
21. Thyroid. In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer; 2002. p 77-87.
22. Stratton M.R. The p53 gene in human cancer. In: Yamold J.R, Stratton MR, Mc Millian T.J.(eds) *Molecular Biology for Oncologists*, 2th ed. Great Britain: Chapman 7 Hall :1996. p. 92-101.
23. Kumar, Abbas, Fausto. Neoplasia. In : Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Robbins and Cotran (eds). Pathologic Basic of Disease. 7<sup>th</sup> ed Philadelphia: Elsevier Inc;2005.p. 288-339.*

24. Soares P, Camaselle TJ, Sobrinho SM. Immunohistochemical detection of p53 in differentiated, poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the thyroid. *Histopathology* 1994; 24 :205-210
25. Gown AM, Leong A. Immunohistochemistry of "solid" tumor : poorly differentiated round cell and spindle cell tumors II. In : Leong AS, (ed). *Applied Immunohistochemistry for surgical pathologist*. Great Britain: Edward Arnold ; 1993.p. 97-98
26. Naguib AS, Pamela NS, Robert CH. The Results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: A Retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:714-720.
27. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N. Extraxcapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma. *Cancer* 1997;80:2268-72.
28. Beahrs,OH. Surgical treatment for thyroid cancer. *Brit J Surg* 1984; 71:976-979.



## Lampiran 1

### TEKNIK PENGECATAN HEMATOKSISLIN EOSIN CARA MEYER

- Sediaan dicelup dalam larutan silol bak I selama 5 menit
- Pindahkan dalam larutan silol bak II selama 5 menit dan ke dalam larutan silol bak III selama 5 menit
- Masukkan dalam alkohol 96% bak I dan II masing-masing 2 menit, kemudian kedalam alkohol 80% selama 2 menit
- Cuci dalam air yang mengalir selama  $\pm$  10 menit
- Masukkan dalam larutan *Mayer's hematoxylin* selama 15 menit
- Cuci kembali dengan air mengalir selama 20 menit
- Dimasukkan bak eosin 1% selama 1 menit
- Masukkan dalam alkohol 80% selama 2 menit kemudian alkohol 96% bak II dan III masing-masing 2 menit
- Terakhir dimasukkan dalam silol bak I, II dan III masing-masing 5 menit
- Ditutup dengan entelan

(Prosedur Tetap Pembuatan Sediaan Histopatologi Instalasi Patologi Anatomi  
FK Unair Surabaya, 1997)

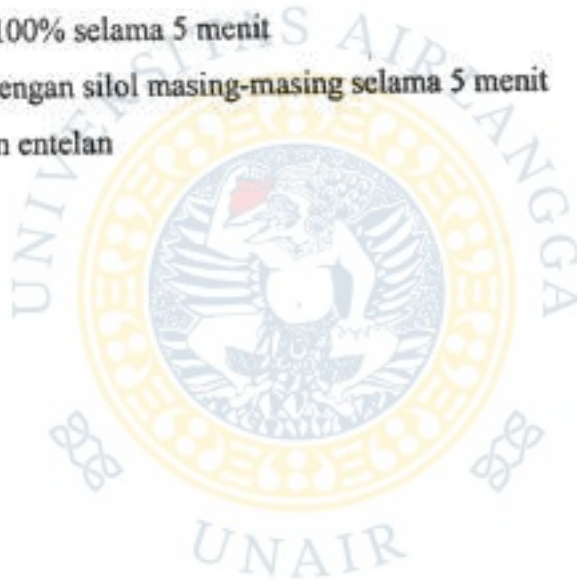


## Lampiran 2

## TEKNIK PULASAN IMUNOHISTOKIMIA DARI SEDIAAN PARAFFIN BLOK

1. Slide ditempatkan dalam rak pengecatan, dan dilakukan *dewax* (deparafinisasi) dengan silol, sebanyak 3 kali masing-masing selama 5 menit
2. Hidrasi dengan :
  - Alkohol absolut 100% selama 5 menit
  - Alkohol 95% selama 5 menit
  - Alkohol 80% selama 5 menit
3. Cuci dengan *aquadest* selama 10 menit
4. Masukkan sediaan kedalam cairan *retrieval* (DAKO) 1:10, kemudian masukkan ke dalam *microwave*:
  - Dengan temperatur tinggi (high) sampai mendidih (3-4 menit)
  - Dengan temperatur rendah (low) selama 27 menit
5. Keluarkan sediaan dari *microwave*, biarkan sampai larutan *retrieval* jernih dan dingin (antara 45-60 menit)
6. Cuci dengan *aquadest* selama 10 menit
7. Cuci dengan Tris HCl *buffer* pH 7,6 sebanyak 3 kali, masing-masing selama 5 menit
8. Inkubasi dengan *antibody primer* (Monoclonal mouse, Anti Human p53 protein) yang telah diencerkan 1:20 dengan NSS (Normal Swine Serum) 3 % selama 1 malam, pada temperatur kamar.
9. Cuci dengan Tris HCl *buffer* pH 7,6 sebanyak 3 kali, masing-masing selama 5 menit
10. Inkubasi dengan *enzyme conjugated biotinylated secondary antibody* (Rabbit Anti Mouse Immunoglobulin, E 0354) yang telah diencerkan 1:400 dengan NSS 3% selama 1 jam pada temperature kamar
11. Cuci dengan Tris HCl *buffer* pH 7,6 sebanyak 3 kali, masing-masing selama 5 menit
12. Inkubasi dengan Streptavidin (DAKO) yang telah diencerkan 1:1000 dengan NSS 3% selama 1 jam, pada temperature kamar

13. Cuci dengan Tris HCl *buffer* pH 7,6 sebanyak 3 kali, masing-masing selama 5 menit
14. Tetesi dengan larutan substrat *peroxydase* yaitu :DAB (Diamono Benzidine tetrahydrochloride) 10 mg (1 tablet) dalam 10 ml Tris HCl *buffer* pH 7,6 dan 10 l H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (hydrogen Peroxyde) 30% selama 10 menit
15. Cuci dengan *aquadest* selama 10 menit
16. Counter stain dengan *Mayer's Haematoxylin* selama 2 menit
17. Cuci dengan air mengalir selama 10 menit
18. Cuci dengan *aquadest* selama 5 menit
19. Dehidrasi dengan :
  - Alkohol 80% selama 5 menit
  - Alkohol 95% selama 5 menit
  - Alkohol absolut 100% selama 5 menit
20. Clearing 3 kali dengan silol masing-masing selama 5 menit
21. Mounting dengan entelan



REKAPITULASI DATA PENDERITA  
HASIL PEMERIKSAAN IMUNOHISTOKIMIA EKSPRESI PROTEIN P53 PADA KANKER TIROID DIFFERENSIASI BAIK

No	Nama	Sex	Umur	No Reg	Tgl Op	No PA	Diagnosa	Ukuran Tumor	Invasi kapsul	Met KGB	Met Jauh	Stadium	Ekspresi p53
1	P	L	28 th	10433259	5/1/2005	T 035/05	Papillary Ca	5x3 cm	+	+	-	T4N1aM0(I)	20%
2	S	L	9 th	17788470	14/1/05	T 174/05	Papillary Ca	5x2 cm	+	+	-	T4N1aM0(I)	<10%
3	A R	P	20 th	10434808	17/1/05	T 193/05	Papillary Ca	2x2 cm	-	-	-	T2N0M0(I)	15%
4	U S	P	17 th	10443632	25/1/05	T 341/05	Papillary Ca	3,5x2 cm	-	+	-	T2N1aM0(I)	11%
5	N F	L	27 th	10429177	27/1/05	T 401/05	Papillary Ca	3x2 cm	+	+	-	T4N1aM0(I)	50%
6	M L	P	8 th	10447306	21/2/05	T 705/05	Papillary Ca	2x2 cm	+	-	-	T4N0M0(I)	11%
7	A M	L	55 th	10451473	2/3/2005	T 872/05	Follicular Ca	10x8cm	+	-	-	T4N0M0(I)	90%
8	E	P	33 th	10451246	8/3/2005	T 978/05	Follicular Ca	5x2cm	-	-	-	T3N0M0(I)	70%
9	U	P	64 th	10445814	8/3/2005	T 987/05	Papillary Ca	8x5cm	+	+	-	T4N1aM0(III)	40%
10	S	P	67 th	10227981	30/3/05	T 1349/05	Papillary Ca*	10x15cm	+	+	+	T4N1aM1(IV)	90%
11	A M L	P	27 th	10462087	31/3/05	T 1363/05	Papillary Ca	3x2cm	-	-	-	T4N0M0(I)	<10%
12	P	P	33 th	10458632	31/3/05	T 1364/05	Papillary Ca	5x3cm	+	+	-	T4N1aM0(I)	50%
13	L	P	35 th	10362037	19/4/05	T 1702/05	Papillary Ca	3x5cm	-	-	-	T3N0M0(I)	70%
14	K	P	46 th	10435801	25/4/05	T 1749/05	Papillary Ca*	6mm	-	-	+	TisNOM1(IV)	80
15	I M	L	86 th	10485458	30/5/05	T 2363/05	Papillary Ca	4x2cm	-	+	-	T2N1aM0(III)	90%
16	N	P	17 th	10481114	7/6/2005	T 2530/05	Papillary Ca	2x2cm	-	-	-	T2N0M0(I)	60
17	J	P	54 th	10489998	1/7/2005	T 2932/05	Follicular Ca	8x12cm	+	-	-	T4N0M0(III)	50%
18	W	P	36 th	10491009	8/7/2005	T 3059/05	Papillary Ca	4x3cm	+	+	-	T4N1aM0(I)	80%
19	S	P	54 th	10495519	15/7/05	T 3154/05	Follicular Ca	4x2cm	+	-	-	T4N0M0(III)	60%
20	I	P	25 th	10495234	18/7/05	T 3183/05	Follicular Ca	5x5cm	-	-	-	T3N0M0(I)	40%
21	S	P	55 th	10492895	28/7/05	T 3389/05	Papillary Ca	5x2cm	+	+	-	T4N1aM0(III)	60%
22	E Y	P	46 th	10495513	12/8/2005	T 3672/05	Follicular Ca	8x6cm	+	-	-	T4N0M0(III)	30%
23	T R	L	52 th	10518365	25/8/05	T 3897/05	Papillary Ca	2x2cm	-	+	-	T2N1aM0(III)	70%
24	P	P	49 th	10516782	9/9/2005	T 4188/05	Follicular Ca	1,5x2cm	-	-	+	(iliac) T2N0M1(IV)	80%
25	Y	P	52 th	10477041	13/9/05	T 4257/05	Papillary Ca*	10x8cm	+	-	+	(frontal) T3N0M1(IV)	80%
26	W	P	28 th	10305705	13/9/05	T 4225/05	Papillary Ca	4x3cm	+	-	-	T4N0M0(I)	60%
27	A S	P	24 th	10522899	4/10/2005	T 4829/05	Papillary Ca	3x2cm	-	+	-	T2N1aM0(III)	60%
28	S	P	34 th	10520306	25/10/05	T 5006/05	Papillary Ca	8x4cm	-	-	-	T3N0M0(I)	50%
29	S	P	55 th	10528605	27/10/05	T 5121/05	Follicular Ca	4x4 cm	+	+	+	T4N2M1(IV)	90%
30	D B	P	46 th	10528291	7/12/2005	T 5706/05	Follicular Ca	10x8 cm	+	-	+	T4N0M1(IV)	80%

\* = Papillary Ca Follicular type

- Kriteria:
- 0-10% : Negatif 0
  - 11-30% : Mild 1
  - 31-50% : Moderate 2
  - >50% : Severe 3

Lampiran Hasil Analisis Statistik

Ekspresi p53 \* Jenis kelamin Crosstabulation

			Jenis kelamin		Total
			L	P	
Ekspresi p53	0-10	Count	1	1	2
		% within Jenis kelamin	16.7%	4.2%	6.7%
	11-30	Count	1	4	5
		% within Jenis kelamin	16.7%	16.7%	16.7%
	31-50	Count	1	5	6
		% within Jenis kelamin	16.7%	20.8%	20.0%
	>50	Count	3	14	17
		% within Jenis kelamin	50.0%	58.3%	56.7%
Total	Count	6	24	30	
	% within Jenis kelamin	100.0%	100.0%	100.0%	

T-Test

Group Statistics

Jenis kelamin		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Ekspresi p53	L	6	55.0000	34.4964	14.0831
	P	24	55.2917	25.3626	5.1771

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Ekspresi p53	Equal variances assumed	1.412	.245	-.023	28	.981	-.2917	12.4239	-25.7408	25.1575
	Equal variances not assumed			-.019	6.417	.985	-.2917	15.0045	-36.4355	35.8527

STADIUM \* Jenis kelamin Crosstabulation

			Jenis kelamin		Total
			L	P	
STADIUM I	Count	4	13	17	
	% within Jenis kelamin	66.7%	54.2%	56.7%	
III	Count	2	5	7	
	% within Jenis kelamin	33.3%	20.8%	23.3%	
IV	Count		6	6	
	% within Jenis kelamin		25.0%	20.0%	
Total	Count	6	24	30	
	% within Jenis kelamin	100.0%	100.0%	100.0%	

**NPar Tests  
Mann-Whitney Test**

**Ranks**

Jenis kelamin	N	Mean Rank	Sum of Ranks
STADIUM L	6	13.00	78.00
P	24	16.13	387.00
Total	30		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	STADIUM
Mann-Whitney U	57.000
Wilcoxon W	78.000
Z	-.870
Asymp. Sig. (2-tailed)	.384
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.462 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Jenis kelamin

**Ekspresi p53 \* STADIUM Crosstabulation**

			STADIUM			Total
			I	III	IV	
Ekspresi p53	0-10	Count	2			2
		% within STADIUM	11.8%			6.7%
	11-30	Count	4	1		5
		% within STADIUM	23.5%	14.3%		16.7%
	31-50	Count	4	2		6
		% within STADIUM	23.5%	28.6%		20.0%
	>50	Count	7	4	6	17
		% within STADIUM	41.2%	57.1%	100.0%	56.7%
Total	Count	17	7	6	30	
	% within STADIUM	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

**Nonparametric Correlations**

**Correlations**

			Ekspresi p53	STADIUM	Umur
Spearman's rho	Ekspresi p53	Correlation Coefficient	1.000	.551**	.673**
		Sig. (2-tailed)	.	.002	.000
		N	30	30	30
	STADIUM	Correlation Coefficient	.551**	1.000	.734**
		Sig. (2-tailed)	.002	.	.000
		N	30	30	30
	Umur	Correlation Coefficient	.673**	.734**	1.000
		Sig. (2-tailed)	.000	.000	.
		N	30	30	30

\*\* . Correlation is significant at the .01 level (2-tailed).

**Correlations****Correlations**

		Ekspresi p53	Umur
Ekspresi p53	Pearson Correlation	1.000	.674**
	Sig. (2-tailed)	.	.000
	N	30	30
Umur	Pearson Correlation	.674**	1.000
	Sig. (2-tailed)	.000	.
	N	30	30

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

**Correlations****Correlations**

		Ekspresi p53	Ukuran tumor (cm)
Ekspresi p53	Pearson Correlation	1.000	.252
	Sig. (2-tailed)	.	.179
	N	30	30
Ukuran tumor (cm)	Pearson Correlation	.252	1.000
	Sig. (2-tailed)	.179	.
	N	30	30

**Ekspresi p53 \* Metastase Crosstabulation**

			Metastase		Total
			+	-	
Ekspresi p53	0-10	Count	1	1	2
		% within Metastase	5.9%	7.7%	6.7%
	11-30	Count	2	3	5
		% within Metastase	11.8%	23.1%	16.7%
	31-50	Count	3	3	6
		% within Metastase	17.6%	23.1%	20.0%
	>50	Count	11	6	17
		% within Metastase	64.7%	46.2%	56.7%
Total		Count	17	13	30
		% within Metastase	100.0%	100.0%	100.0%

**Metastase total****Descriptives**

## Ekspresi p53

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
+	17	61.2353	27.2432	10.00	90.00
-	13	47.3846	24.9284	10.00	90.00
Total	30	55.2333	26.7462	10.00	90.00

## Logistic Regression

### Case Processing Summary

Unweighted Cases <sup>a</sup>		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	30	100.0
	Missing Cases	0	.0
	Total	30	100.0
Unselected Cases		0	.0
Total		30	100.0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

### Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
-	0
+	1

### Block 0: Beginning Block

Classification Table<sup>a,b</sup>

Observed		Predicted		Percentage Correct
		Metastase -	Metastase +	
Step 0	Metastase -	0	13	.0
	Metastase +	0	17	100.0
Overall Percentage				56.7

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is .500

### Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	.268	.368	.530	1	.467	1.308

### Variables not in the Equation

	Score	df	Sig.
Step 0 Variables P53	2.044	1	.153
Overall Statistics	2.044	1	.153

**Block 1: Method = Enter**

**Omnibus Tests of Model Coefficients**

	Chi-square	df	Sig.
Step 1 Step	2.071	1	.150
Block	2.071	1	.150
Model	2.071	1	.150

**Model Summary**

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	38.983	.067	.089

**Classification Table<sup>a</sup>**

Observed		Predicted		Percentage Correct
		Metastase -	Metastase +	
Step 1	Metastase -	5	8	38.5
	Metastase +	4	13	76.5
Overall Percentage				60.0

a. The cut value is .500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 P53	.021	.015	1.949	1	.163	1.021
Constant	-.860	.889	.937	1	.333	.423

a. Variable(s) entered on step 1: P53.

**Ekspresi p53 \* Metastase KGB Crossstabulation**

			Metastase KGB		Total
			+	-	
Ekspresi p53	0-10	Count	1	1	2
		% within Metastase KGB	7.7%	5.9%	6.7%
	11-30	Count	2	3	5
		% within Metastase KGB	15.4%	17.6%	16.7%
	31-50	Count	3	3	6
		% within Metastase KGB	23.1%	17.6%	20.0%
	>50	Count	7	10	17
		% within Metastase KGB	53.8%	58.8%	56.7%
Total		Count	13	17	30
		% within Metastase KGB	100.0%	100.0%	100.0%



**Metastase KGB**

**Descriptives**

Ekspresi p53

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
+	13	55.4615	28.9154	10.00	90.00
-	17	55.0588	25.8734	10.00	90.00
Total	30	55.2333	26.7462	10.00	90.00

**Logistic Regression**

**Case Processing Summary**

Unweighted Cases <sup>a</sup>		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	30	100.0
	Missing Cases	0	.0
	Total	30	100.0
Unselected Cases		0	.0
Total		30	100.0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

**Dependent Variable Encoding**

Original Value	Internal Value
-	0
+	1

**Block 0: Beginning Block**

**Classification Table<sup>a,b</sup>**

Observed			Predicted		
			Metastase KGB		Percentage Correct
			-	+	
Step 0	Metastase KGB	-	17	0	100.0
		+	13	0	.0
Overall Percentage					56.7

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is .500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-.268	.368	.530	1	.467	.785

**Variables not in the Equation**

			Score	df	Sig.
Step 0	Variables	P53	.002	1	.967
	Overall Statistics		.002	1	.967

**Block 1: Method = Enter**

**Omnibus Tests of Model Coefficients**

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	.002	1	.967
	Block	.002	1	.967
	Model	.002	1	.967

**Model Summary**

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	41.052	.000	.000

**Classification Table<sup>a</sup>**

Observed		Predicted		Percentage Correct
		Metastase KGB -	+	
Step 1	Metastase KGB -	17	0	100.0
	+	13	0	.0
Overall Percentage				56.7

a. The cut value is .500

**Variables in the Equation**

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1	P53	.001	.014	.002	1	.967	1.001
	Constant	-.300	.858	.123	1	.726	.740

a. Variable(s) entered on step 1: P53.

**Ekspresi p53 \* Metastase jauh Crosstabulation**

			Metastase jauh		Total
			+	-	
Ekspresi p53	0-10	Count		2	2
		% within Metastase jauh		8.3%	6.7%
	11-30	Count		5	5
		% within Metastase jauh		20.8%	16.7%
	31-50	Count		6	6
		% within Metastase jauh		25.0%	20.0%
	>50	Count	6	11	17
		% within Metastase jauh	100.0%	45.8%	56.7%
Total	Count	6	24	30	
	% within Metastase jauh	100.0%	100.0%	100.0%	

**Metastase jauh**

**Descriptives**

Ekspresi p53

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
+	6	83.3333	5.1640	80.00	90.00
-	24	48.2083	25.2724	10.00	90.00
Total	30	55.2333	26.7462	10.00	90.00

**Logistic Regression**

**Case Processing Summary**

Unweighted Cases <sup>a</sup>		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	30	100.0
	Missing Cases	0	.0
	Total	30	100.0
Unselected Cases		0	.0
Total		30	100.0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

**Dependent Variable Encoding**

Original Value	Internal Value
-	0
+	1

**Block 0: Beginning Block**

**Classification Table<sup>a,b</sup>**

Observed			Predicted		
			Metastase jauh		Percentage Correct
			-	+	
Step 0	Metastase jauh	-	24	0	100.0
		+	8	0	.0
Overall Percentage					80.0

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is .500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-1.386	.456	9.224	1	.002	.250

**Variables not in the Equation**

	Score	df	Sig.
Step 0 Variables P53	8.563	1	.003
Overall Statistics	8.563	1	.003

**Block 1: Method = Enter**

**Omnibus Tests of Model Coefficients**

	Chi-square	df	Sig.
Step 1 Step	13.842	1	.000
Block	13.842	1	.000
Model	13.842	1	.000

**Model Summary**

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	16.182	.370	.584

**Classification Table<sup>a</sup>**

Observed			Predicted		
			Metastase jauh		Percentage Correct
			-	+	
Step 1	Metastase jauh	-	22	2	91.7
		+	4	2	33.3
Overall Percentage					80.0

a. The cut value is .500

**Variables in the Equation**

Step		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
1	P53	.143	.064	4.922	1	.027	1.153
1	Constant	-11.658	5.121	5.183	1	.023	.000

a. Variable(s) entered on step 1: P53.

**Ekspresi p53 \* Invasi kapsul Crosstabulation**

			Invasi kapsul		Total
			+	-	
Ekspresi p53	0-10	Count	2		2
		% within Invasi kapsul	11.8%		6.7%
	11-30	Count	3	2	5
		% within Invasi kapsul	17.6%	15.4%	16.7%
	31-50	Count	4	2	6
		% within Invasi kapsul	23.5%	15.4%	20.0%
	>50	Count	8	9	17
		% within Invasi kapsul	47.1%	69.2%	56.7%
Total	Count	17	13	30	
	% within Invasi kapsul	100.0%	100.0%	100.0%	

**Invasi kapsul**

**Descriptives**

Ekspresi p53

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
+	17	51.8235	28.4654	10.00	90.00
-	13	59.6923	24.7062	11.00	90.00
Total	30	55.2333	26.7462	10.00	90.00

**Logistic Regression**

**Case Processing Summary**

Unweighted Cases <sup>a</sup>		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	30	100.0
	Missing Cases	0	.0
	Total	30	100.0
Unselected Cases		0	.0
Total		30	100.0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

**Dependent Variable Encoding**

Original Value	Internal Value
-	0
+	1

**Block 0: Beginning Block**

**Classification Table<sup>a,b</sup>**

Observed		Predicted		
		Invasi kapsul		Percentage Correct
		-	+	
Step 0	Invasi kapsul	0	13	.0
		0	17	100.0
Overall Percentage				56.7

- a. Constant is included in the model.
- b. The cut value is .500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	.268	.368	.530	1	.467	1.308

**Variables not in the Equation**

	Score	df	Sig.
Step 0 Variables P53	.660	1	.417
Overall Statistics	.660	1	.417

**Block 1: Method = Enter**

**Omnibus Tests of Model Coefficients**

	Chi-square	df	Sig.
Step 1 Step	.669	1	.414
Block	.669	1	.414
Model	.669	1	.414

**Model Summary**

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	40.385	.022	.030

**Classification Table<sup>a</sup>**

Observed			Predicted		
			Invasi kapsul		Percentage Correct
			-	+	
Step 1	Invasi kapsul	-	4	9	30.8
		+	5	12	70.6
Overall Percentage					53.3

a. The cut value is .500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 P53	-.012	.014	.649	1	.420	.988
Constant	.919	.899	1.046	1	.306	2.507

a. Variable(s) entered on step 1: P53.

**Ekspresi p53 \* Diagnosis Crosstabulation**

			Diagnosis		Total
			Papillary Ca	Follicular Ca	
Ekspresi p53	0-10	Count	2		2
		% within Diagnosis	9.5%		6.7%
	11-30	Count	5		5
		% within Diagnosis	23.8%		16.7%
	31-50	Count	4	2	6
		% within Diagnosis	19.0%	22.2%	20.0%
>50	Count	10	7	17	
	% within Diagnosis	47.6%	77.8%	56.7%	
Total	Count	21	9	30	
	% within Diagnosis	100.0%	100.0%	100.0%	

**Diagnosis Histopatologis**

**Descriptives**

Ekspresi p53

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Papillary Ca	21	48.9048	27.8763	10.00	90.00
Follicular Ca	9	70.0000	17.3205	40.00	90.00
Total	30	55.2333	26.7462	10.00	90.00

## Logistic Regression

### Case Processing Summary

Unweighted Cases <sup>a</sup>		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	30	100.0
	Missing Cases	0	.0
	Total	30	100.0
Unselected Cases		0	.0
Total		30	100.0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

### Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
Papillary Ca	0
Follicular Ca	1

### Block 0: Beginning Block

Classification Table<sup>a,b</sup>

Observed			Predicted		
			Diagnosis		Percentage Correct
			Papillary Ca	Follicular Ca	
Step 0	Diagnosis	Papillary Ca	21	0	100.0
		Follicular Ca	9	0	.0
Overall Percentage					70.0

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is .500

### Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-.847	.398	4.523	1	.033	.429

### Variables not in the Equation

	Score	df	Sig.
Step 0 Variables P53	4.054	1	.044
Overall Statistics	4.054	1	.044



**Block 1: Method = Enter**

**Omnibus Tests of Model Coefficients**

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	4.572	1	.033
	Block	4.572	1	.033
	Model	4.572	1	.033

**Model Summary**

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	32.080	.141	.200

**Classification Table<sup>a</sup>**

Observed		Predicted		
		Diagnosis		Percentage Correct
Step 1	Diagnosis	Papillary Ca	Follicular Ca	
	Papillary Ca	19	2	90.5
	Follicular Ca	7	2	22.2
Overall Percentage				70.0

a. The cut value is .500

**Variables in the Equation**

Step		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1	P53	.038	.021	3.471	1	.062	1.039
1	Constant	-3.162	1.409	5.041	1	.025	.042

a. Variable(s) entered on step 1: P53.