

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Retinoblastoma (RB) merupakan neoplasma ganas intraokular berasal neurosensori retina dan sering terjadi pada masa anak-anak (Grossniklaus *et al.*, 2018). Retinoblastoma menempati 11% dari semua kanker dalam 1 tahun kehidupan pertama seorang anak (Murphree, 2005). Retinoblastoma tidak terdapat predileksi berdasarkan ras dan jenis kelamin. Insidensi retinoblastoma di dunia adalah 1 kasus per 16.000- 18.000 kelahiran hidup, dengan perkiraan 7.000-8.000 kasus baru setiap tahun. Diagnosis RB pada 80-95 % kasus dibuat pada usia 3-5 tahun. Rata-rata pasien berusia 18 bulan, dan 1- 2 bulan merupakan kasus terkait keturunan. Kasus ini jarang terjadi pada usia remaja dan dewasa (Grossniklaus *et al.*, 2018)

Jumlah penderita retinoblastoma secara keseluruhan sebanyak 43% (3452 dari 8.099 anak) tinggal di 6 negara ini: 1486 anak di India, 1.103 anak di Cina, 277 anak di Indonesia, 260 anak di Pakistan, 184 anak di Bangladesh, 142 anak di Filipina. Ledakan pertumbuhan populasi di wilayah Asia-Pasifik baru-baru ini, RB telah melebihi jumlah melanoma uveal menjadi keganasan mata yang paling umum secara global. Kasus retinoblastoma diperkirakan meningkat 100 kasus pertahun (Usmanov dan Kivelä, 2014). Jumlah RB periode Januari 2016- Desember 2020 di Unit Patologi Anatomi Instalasi Laboratorium Sentral RSUD Dr. Soetomo Surabaya sebanyak 78 kasus.

Tingkat kesintasan retinoblastoma di negara maju mencapai 95% dan >90% anak dengan penyakit ini setidaknya memiliki satu mata yang berfungsi dengan baik. Rerata kesintasan secara global hanya mencapai kurang dari 50%. Prognosis dan kelangsungan hidup tergantung pada diagnosis dini dan pengobatan yang tepat (Abramson *et al.*, 2003). Anak-anak dengan RB tinggal di negara-negara berkembang sebanyak lebih dari 90%, sebagian besar kasus meninggal karena tumor yang berpotensi dapat disembuhkan dengan tingkat kelangsungan hidup yang tinggi tidak ditangani dengan baik (Rodriguez-Galindo *et al.*, 2008). Tujuan pengobatan telah bergeser dari penyelamatan bentuk bola mata ke mempertahankan fungsi penglihatan (MacCarthy *et al.*, 2009). Tantangan utama negara-negara terbelakang adalah mencegah kematian, di mana sebagian besar kasus memiliki gambaran klinis yang lebih buruk (Goolam *et al.*, 2018).

Stadium patologi merupakan parameter penting yang dapat mempengaruhi kesintasan pada retinoblastoma. Sistem TNM AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) edisi ke-8, yang secara umum berdasarkan ekstensi lokal dari tumor primer (T), keterlibatan limfonodi regional (N), dan adanya metastasis jauh (M). Stadium T terdiri dari 4 stadium, pT1 sampai pT4, berdasarkan adanya tumor primer, invasi intraocular, invasi lokal, dan perluasan extraocular. Peningkatan stadium T juga berkaitan dengan kesintasan yang semakin buruk (Fabian, 2018).

PLK1 (*Polo Like Kinase 1*) sangat penting untuk setiap langkah mitosis melalui aktivitas pengikatan protein dan fosforilasi yang berbeda. Lokalisasi selulernya berubah sesuai dengan perkembangan mitosisnya. PLK1 berkorelasi

dengan prognosis buruk pada berbagai tumor seperti kanker kolorektal, karsinoma esofagus, karsinoma endometrium, karsinoma sel skuamosa kepala - leher dan lain-lain (Singh *et al.*, 2015).

Ekspresi protein PLK1 telah diusulkan sebagai penanda prognostik baru untuk banyak kanker, dan penghambatan fungsi PLK1 dapat menjadi aplikasi penting untuk terapi kanker. Penelitian menggunakan *microarray* menunjukkan bahwa deregulasi jalur PLK mungkin terlibat dalam tumor retinoblastoma. Inaktivasi jalur RB dalam sel yang dikultur menghasilkan deregulasi ekspresi PLK1 dan dapat menyebabkan kesalahan dalam pemisahan kromosom. Ada beberapa uji klinis yang sedang berlangsung menggunakan inhibitor PLK1 yang membuat protein ini menjadi target menarik untuk manajemen kanker. Penghentian mitosis dan penghambatan proliferasi, apoptosis dan penghambatan pertumbuhan tumor telah diamati dalam studi praklinis menggunakan *RNA* pengganggu kecil (*siRNA*) atau molekul kecil yang menghambat protein PLK1 (Singh *et al.*, 2015).

Gen supresor tumor protein 53 (p53) memainkan peran penting dalam transkripsi *DNA*, pertumbuhan dan proliferasi sel, perbaikan *DNA* dan berbagai proses metabolisme. Abnormalitas p53 seperti mutasi dan depleksi gen dapat menyebabkan perubahan jalur transduksi sinyal intraseluler serta hilangnya regulasi pertumbuhan sel, apoptosis, dan perbaikan *DNA*, yang bertanggung jawab atas karsinogenesis (Saxena, 2012).

Gen supresor tumor p53 terletak di kromosom 17q13.1, yang dapat menginduksi apoptosis sel. Protein p53 menghambat proliferasi sel, menghentikan pembelahan sel di fase G1, dan memfasilitasi perbaikan *DNA* yang rusak. Protein

p53 dapat menginduksi apoptosis sel untuk mencegah perjalanan *DNA* yang bermutasi ke generasi berikutnya jika terjadi kegagalan perbaikan *DNA*. p53 mutasi jarang dilaporkan pada Rb (Saxena, 2012). Retinoblastoma adalah salah satu dari sedikit tumor di mana mutasi genetik awal diketahui. Laurie *et al.*, (2006) menyarankan bahwa retinoblastoma melewati jalur supresor tumor p53 karena muncul dari sel yang resisten terhadap kematian secara intrinsik (Laurie *et al.*, 2006).

Terapi kombinasi dengan target menghambat PLK1 dan memperbaiki jalur p53 sudah mulai diteliti. PLK1 dan p53 terjalin dan saling menekan dalam banyak jalur sinyal. Terapi yang menargetkan PLK1 sebenarnya berdampak pada semua sel yang membelah dengan cepat terlepas dari sel tumor atau sel normal, yang sejalan dengan peran penting PLK1 dalam mitosis. Sel tumor dengan p53 fungsional menunjukkan apoptosis yang lebih kuat daripada sel tumor dengan p53 yang tidak aktif. Kombinasi penghambat PLK1 dapat menyebabkan kerusakan yang berat pada fase mitosis dan diikuti oleh apoptosis, perbaikan fungsi p53 dapat menekan proliferasi sel kanker (Louwen dan Yuan, 2013).

Penelitian ini bertujuan untuk melihat korelasi antara PLK1 dan p53 terhadap berbagai stadium pT pada retinoblastoma. Penelitian tersebut belum pernah dilakukan di Unit Patologi Anatomi Instalasi Laboratorium Sentral RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan ekspresi PLK1 pada berbagai stadium pT Retinoblastoma?

2. Apakah terdapat perbedaan ekspresi p53 pada berbagai stadium pT Retinoblastoma?
3. Apakah terdapat korelasi antara ekspresi PLK1 dan p53 pada berbagai stadium pT Retinoblastoma?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Untuk menjelaskan korelasi antara ekspresi PLK1 dan p53 pada berbagai stadium pT retinoblastoma.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis perbedaan ekspresi PLK1 pada berbagai stadium pT Retinoblastoma.
2. Menganalisis perbedaan ekspresi p53 pada berbagai stadium pT Retinoblastoma.
3. Menganalisis korelasi antara ekspresi PLK1 dan p53 pada berbagai stadium pT Retinoblastoma.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Tambahan informasi ilmiah mengenai peran PLK1 dan p53 pada berbagai stadium tertentu retinoblastoma.

1.4.2 Manfaat praktis

Menjadi acuan prognosis dan modalitas terapi target baru pada stadium pT tertentu Retinoblastoma.