

Ekspresi Protein Telomerase pada Sediaan Blok Parafin Jaringan Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil

Heidy Agustin¹, Elisna Syahrudin¹, Faisal Yunus¹, Endarjo S²

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUP Persahabatan, Jakarta

²Departemen Patologi Anatomi, RSUP Persahabatan, Jakarta

Abstrak

Latar belakang: Kanker paru merupakan penyebab kematian utama dalam kelompok keganasan. Peran protoonkogenes dan tumor suppressor genes dalam karsinogenesis sebagian sudah diketahui misalnya peran k-ras, p53, myc dan lainnya. Faktor lain yang terlibat dalam patogenesis kanker paru adalah telomer dan enzim telomerase. Telomerase dianggap sebagai penanda keganasan yang merupakan indikator prognosis dan terapi pada kanker.

Metode: Penelitian potong lintang ini dilakukan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, RSUP Persahabatan Jakarta dan RS Kanker Dharmas Jakarta dari Oktober 2007-Juli 2008. Terdapat 33 subjek yang telah menjalani pembedahan dengan hasil biopsi menunjukkan kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK). Blok parafin subjek kemudian dicat imunohistokimia dengan pewarnaan onkoprotein telomerase menggunakan antimouse monoclonal antibody telomerase. Peneliti juga menghubungi pasien atau keluarga untuk mendapatkan data tahan hidup. Data yang dikumpulkan diolah dengan uji anova dan kruskall-wallis. Uji chi square dilakukan pada kelompok kategorik. Uji Kaplan meyer dilakukan untuk analisis tahan hidup.

Hasil: Seluruh blok parafin mengekspresikan telomerase. Hubungan ekspresi protein telomerase dengan faktor umur, jenis kelamin, riwayat merokok dan jenis histopatologi kanker paru KPKBSK tidak bermakna. Ekspresi protein telomerase bermakna secara statistik pada status N namun tidak bermakna pada status T dan M. Staging tidak berhubungan dengan ekspresi protein telomerase. Ekspresi protein telomerase tidak dapat dijadikan faktor prediktor terhadap survival. Ekspresi protein telomerase terhadap masa tahan hidup tidak bermakna secara statistik. Median survival rate adalah 14 bulan dan 1-year survival rate 63.7%.

Kesimpulan: Penelitian ini mendeskripsikan ekspresi telomerase pada kasus KPKBSK. Semua kasus KPKBSK pada penelitian ini mengekspresikan telomerase. Tidak ada variabel yang berhubungan bermakna dengan tingkat kepositifan telomerase. (*J Respir Indo. 2017; 37: 225-31*)

Keywords: Kanker paru, KPKBSK, telomerase

Expression of Protein Telomerase on Parafin Block Preparations of Non-Small Cell Lung Cancer

Abstract

Background: Lung cancer is a leading cause of death from cancer group. Protoonkogenes and tumor suppressor genes role are separately known as k-ras, p53 and myc. Other factors are telomere and telomerase enzyme. Telomerase known as a malignancy marker also an prognostic and therapy indicator.

Methods: A cross sectional study held in Pulmonology and Respiration Departement, Persahabatan Hospital and Dharmas Cancer Hospiatl, Jakarta from October 2007-July 2008. Thirty three subjects who had undergone surgery involved in this study. All of subjects diagnosed as non small cell lung cancer (NSCLC). Each parafin block of subjects got immunohistochemistry stained with antimouse monoclonal antibody telomerase. Subjects or their family contacted for providing survival data. All of data collected analyzed with anova one way, Kruskall-wallis and Kaplan Meyer for survival analysis.

Results: All of parafin blocks expressed telomerase. There were no significant correlation between telomerase protein expression with age, gender, smoking history and histopatology type. Telomerase protein expression had significant correlation with N status but not in staging, T and M status. Telomerase protein expression is not a prediction factor for survival. Median survival rate was 14 months and 1 year survival rate was 63.7%.

Conclusion: This research describes telomerase expression of NSCLC. All of NSCLS cases express telomerase and there are no significant correlation between variable and telomerase expression. (*J Respir Indo. 2017; 37: 225-31*)

Keywords: Kanker paru, KPKBSK, telomerase

Korespondensi: Heidy Agustin

Email: heidy_agst@yahoo.com; **Hp:** 08161147386

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan penyebab kematian utama dalam kelompok keganasan. Secara umum hanya 15% pasien kanker paru yang bertahan hidup hingga 5 tahun meski mendapat terapi multimodalitas dan kebanyakan pasien memperlihatkan prognosis yang buruk.¹ Hasil pengobatan yang belum maksimal dapat disebabkan oleh pengetahuan mengenai patogenesis kanker paru yang belum jelas. Sebagian peran *proonkogenes* dan *tumor suppressor genes* dalam karsinogenesis sudah diketahui misalnya peran gen KRAS, p53, MYC dan lainnya. Faktor lain yang terlibat dalam patogenesis kanker paru adalah telomer dan enzim telomerase.

Telomerase dianggap sebagai penanda keganasan yang dapat digunakan sebagai indikator prognosis dan terapi pada kanker. Telomerase terdiri atas kompleks ribonukleoprotein yang terdiri atas *Reverse transkriptase*, RNA dan beberapa protein. Pada sel kanker aktivitasnya meningkat. Enzim ini berperan dalam mempertahankan panjang telomer dan merupakan suatu enzim untuk pengulangan nukleotida TTAGG pada akhir kromosom DNA vertebrata (telomere), berfungsi untuk kompensasi kehilangan nukleotida yang terjadi pada setiap siklus replikasi DNA. Telomerase diperlukan untuk melanjutkan proliferasi sel dan membatasi langkah progresivitas kanker. Pada sel kanker, aktivasi abnormal telomerase yang menyebabkan sel terus membelah, dengan demikian sinyal untuk menghentikan pertumbuhan diabaikan pada tumorigenesis.^{2,3}

METODE

Penelitian ini adalah penelitian potong lintang yang dilakukan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, RSUP Persahabatan Jakarta dan instalasi laboratorium RS Kanker Dharmas Jakarta. Penelitian dilakukan sejak tanggal 1 Oktober 2007 sampai dengan 31 Juli 2008. Populasi penelitian ini adalah pasien kanker paru yang dirawat di RSUP Persahabatan sejak tahun 1997 sampai dengan bulan Juli 2008 dan telah ditegakkan diagnosis kanker paru melalui pemeriksaan patologi anatomi. Kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi:

(1) Pasien menjalani pembedahan di RSUP Persahabatan sejak tahun 1997 sampai dengan tahun 2007, (2) Jaringan operasi dalam bentuk blok parafin yang secara histopatologi menunjukkan gambaran sesuai kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK), (3) Seluruh pasien yang telah didiagnosis pasti jenis histologi, *stage*, dan rekam medis yang lengkap serta memiliki sediaan blok parafin, (4) Pasien atau keluarga menyatakan tidak keberatan *specimen* dipakai sebagai bahan penelitian, (5) Pasien atau keluarga mendapatkan *informed consent* dengan cara kontak langsung, surat atau telepon. Hal ini juga dilakukan untuk mendapatkan data hidup atau data pasien saat meninggal dunia.

Kriteria eksklusi meliputi: (1) Pasien mendapatkan kemoterapi atau radiasi sebelum operasi (*neoadjuvant*), (2) Rekam medis tidak lengkap, (3) Blok parafin tidak dapat digunakan (4) Pasien kanker paru jenis sel kecil. Besar sampel dihitung berdasarkan rumus besar sampel untuk desain potong lintang dan didapatkan 33 sampel. Cara pengambilan sampel dilakukan dengan *consecutive sampling*. Seluruh sediaan blok parafin jaringan kanker paru yang ada di instalasi patologi anatomi RSUP Persahabatan dan RS Kanker Dharmas sejak tahun 1997 sampai dengan 2007 dicatat dan dilihat kelengkapan diagnosisnya direkam medis. Pasien atau keluarga dihubungi melalui kontak langsung, telepon, surat atau faksimili untuk mendapatkan persetujuan bergabung dalam penelitian ini dan mendapatkan informasi apakah pasien masih hidup atau sudah meninggal.

Pemeriksaan imunohistokimia dengan pewarnaan onkoprotein telomerase menggunakan *antimouse monoclonal antibody telomerase* dilakukan terhadap seluruh sampel untuk mengukur ekspresi protein telomerase. Hasil kepositifan dinyatakan secara semi kuantitatif berdasarkan jumlah persentase inti sel yang terpulas dan intensitas pulasannya. Kepositifan dibagi menjadi 4 kelompok yaitu negatif, positif 1, positif 2 dan positif 3. Analisis data karakteristik subjek pasien dilakukan secara deskriptif univariat. Uji Anova dilakukan terhadap variabel numerik berdistribusi normal. Terhadap variabel numerik berdistribusi tidak normal dilakukan uji *Kruskal Wallis*. Hubungan kemaknaan variabel kategorik dilakukan dengan uji χ^2 . Analisis kesintasan

dilakukan dengan menggunakan metode *Kaplan Meier*. Uji statistik dinyatakan bermakna secara statistik apabila nilai $p < 0,05$.

HASIL

Jumlah seluruh sampel adalah 33 subjek. Data karakteristik klinis subjek penelitian meliputi jenis kelamin, umur, riwayat merokok, jenis histologis dan *staging* pasca bedah. Karakteristik subjek dapat dilihat pada Tabel 1. Hubungan antara tingkat kepositifan ekspresi protein telomerase dengan berbagai karakteristik klinis subjek dapat dilihat pada Tabel 2. Seluruh subjek menunjukkan ekspresi protein telomerase pada blok parafin kanker paru yang ditandai dengan pewarnaan coklat pada sitoplasma dengan tingkat ekspresi yang berbeda. Tingkat ekspresi positif 1 sebanyak 1 subjek (3%), positif 2 sebanyak 2 subjek (6,1%) dan positif 3 sebanyak 30 subjek (90,9%). Karakteristik klinis yang dimaksud adalah jenis kelamin, kelompok umur, kebiasaan merokok, jenis histopatologi tumor, stage, status T (ukuran tumor), status N (keterlibatan kelenjar getah bening) dan status M (metastasis). Pada penelitian ini status TNM pada T status didapatkan 5 pasien T1 (15,2%), 9 pasien T2 (27,3%), 14 pasien T3 (42,4%) dan 5 pasien T4 (15,2%). Status N didapatkan 14 pasien N0 (42,4%), 7 pasien N1 (21,2%) dan 12 pasien N2 (36,4%). Status M didapatkan 32 pasien M0 (97%) dan 1 pasien M1 (3%).

Prognosis pasien KPKBSK yang layak bedah dinilai dari parameter angka tahan hidup. Pada penelitian ini dari 33 subjek yang diteliti 10 diantaranya masih hidup hingga penelitian ini selesai. Hubungan ekspresi pasien KPKBSK yang layak dibedah dinilai dari parameter angka tahan hidupnya. Masa tengah tahan hidup (*median survival time*) pada penelitian ini adalah 14 bulan dengan rentang 2-39 bulan. Masa tahan hidup 1 tahun (*1-years survival rate*) pada penelitian ini adalah 63,7%. Dua puluh enam subjek mendapat terapi adjuvant. Pada kelompok yang mendapat terapi *adjuvant* masa tengah tahan hidup adalah 14 bulan dan masa tahan hidup 1 tahun sebesar 48,4%. Pada kelompok yang tidak mendapat *adjuvant* masa tengah tahan hidup adalah 18 bulan dan masa tahan hidup 1 tahun 33,3%.

Tabel 1. Karakteristik sampel

Karakteristik	N	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	20	60,6
Perempuan	13	39,4
Umur		
Rerata	56,15 ± 8,791	
Mean	56,15	
Range	39-67	
Kelompok umur		
<40 tahun	1	3,0
40-60	28	84,8
>60 tahun	4	12,2
Riwayat merokok		
Tidak	9	27,31
Ya	24	72,7
IB ringan	4	12,1
IB sedang	11	33,3
IB berat	9	27,3
Jenis Sel kanker		
Adenokarsinoma	20	60,6
Karsinoma sel skuamosa	13	39,4
T Pasca bedah		
T1	5	15,2
T2	9	27,3
T3	14	42,4
T4	5	15,2
N Pasca bedah		
N0	14	42,4
N1	7	21,2
N2	12	36,4
M Pasca bedah		
M0	32	97
M1	1	3
Stage pasca bedah		
IA	4	12,1
IB	2	6,1
IIA	1	3,0
IIB	12	36,4
IIIA	8	24,2
IIIB	4	12,1
IV	2	6,1

PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian pertama di Indonesia yang menganalisis ekspresi protein telomerase pada 33 sampel jaringan parafin blok. Pada pelaksanaannya dilakukan beberapa tehnik pengenceran reagen telomerase agar ekspresi telomerase dapat dibaca. Ekspresi telomerase mulai terlihat pada stage awal proses karsinogenesis yaitu pada fase hiperplasia sampai fase invasif karsinoma Hiyama dkk⁴ melakukan penelitian blok parafin pasien KPKBSK menggunakan *polymerase chain reaction* (PCR) dengan metode *telomeric repeat amplification protocol* (TRAP) terhadap 136 kasus di Jepang dan mendapatkan ekspresi telomerase sebanyak 80,1%. Ekspresi telomerase pada penelitian tersebut lebih tinggi pada pasien kanker paru bila dibandingkan dengan tumor jinak ($p=0.011$).⁴

Tabel 2. Hubungan tingkat kepositifan ekspresi protein telomerase dengan karakteristik klinis subyek

Variabel	Ekspresi protein telomerase				p
	Negatif	Positif 1	Positif 2	Positif 3	
Jenis Kelamin					
Laki-laki	0/0	1/3,03	1/3,03	18/54,5	0,688
Perempuan	0/0	0/0	1/3,03	12/36,3	
Kelompok umur					
<40	0/0	0/0	0/0	1/3,03	0,964
40-60	0/0	1/3,03	2/6,06	25/75,7	
>60	0/0	0/0	0/0	4/12,1	
Kebiasaan merokok					
Tidak	0/0	0/0	1/3,03	8/24,2	0,590
Ringan	0/0	0/0	0/0	4/12,1	
Sedang	0/0	0/0	0/0	11/33,3	
Berat	0/0	1/3,03	1/3,03	7/21,2	
Jenis Histopatologi					
Adenokarsinoma	0/0	1/3,03	2/6,06	17/51,5	0,342
Karsinoma sel skuamosa	0/0	0/0	0/0	13/39,4	
Stage					
IA	0/0	0/0	0/0	4/12,1	0,521
IB	0/0	0/0	0/0	2/4,06	
IIA	0/0	0/0	0/0	1/3,03	
IIB	0/0	0/0	2/6,06	10/33,3	
IIIA	0/0	0/0	0/0	8/24,2	
IIIB	0/0	1/3,03	0/0	3/9,09	
IV	0/0	0/0	0/0	2/6,06	
Status T					
T1	0/0	0/0	0/0	5/15,2	0,078
T2	0/0	0/0	2/6,06	7/21,2	
T3	0/0	0/0	0/0	14/42,2	
T4	0/0	1/3,03	2/6,06	4/12,1	
Status N					
N0	0/0	0/0	1/3,03	23/69,7	0,507
N1	0/0	0/0	1/3,03	5/15,1	
N2	0/0	0/0	0/0	1/3,03	
Status M					
M0	0/0	1/3,03	2/6,06	29/87,9	0,950
M1	0/0	0/0	0/0	1/3,03	

Seratus persen kasus kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK) memiliki ekspresi telomerase sedangkan pada KPKBSK ekspresi telomerase ditemukan sekitar 80%. Pada awalnya perkembangan KPKBSK tidak immortal dan secara berkala mengalami krisis pemendekan, beberapa sel yang dapat melewati krisis akan menerima aktivitas telomerase dan menjadi imortal. Yashusi dkk⁵ melakukan penelitian blok parafin terhadap 64 pasien KPKBSK yang mengalami pembedahan dan mendapatkan ekspresi telomerase sebanyak 89,1%.⁵ Penelitian Yashusi dkk⁵ menggunakan

metode yang berbeda dengan penelitian ini yaitu menggunakan PCR dengan TRAP.⁵ Perbedaan penelitian Hiyama dkk⁴ dan Yashusi dkk⁵ adalah pada penelitian Hiyama selain menggunakan PCR dan TRAP, untuk membedakan sel normal dengan sel preneoplastik digunakan metode *in situ hybridization* (ISH).^{4,5} Ekspresi telomerase pada penelitian ini lebih tinggi dibanding penelitian penelitian lain. Perbedaan hasil ini mungkin disebabkan perbedaan metode yang digunakan. Penelitian Hiyama dkk⁴ dan Yashusi dkk⁵ menggunakan pemeriksaan imunohistokimia dan pemeriksaan TRAP dan PCR untuk melihat

telomerase pada RNA sehingga hasil yang didapatkan lebih spesifik. Penelitian ini menggunakan pemeriksaan imunohistokimia yang bersifat semi kuantitatif, mudah, murah dan sering digunakan untuk melihat ekspresi protein.^{4,5}

Penelitian ini mendapatkan hasil tidak terdapat kemaknaan secara statistik pada ekspresi telomerase kelompok laki-laki dibanding perempuan ($P=0,688$). Jungg dkk⁶ melakukan penelitian blok parafin pasien KPKBSK terhadap 179 kasus yang dibedah dan mendapatkan ekspresi telomerase tertinggi pada laki-laki 82/132 (62,1%) dengan uji statistik yang bermakna ($P=0,000$).⁶ Yashusi dkk⁵ mendapatkan ekspresi telomerase pada laki-laki lebih tinggi dibanding perempuan tetapi perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ($P=0,1479$).⁵ Perbedaan hasil penelitian diduga timbul karena proporsi kasus KPKBSK pada laki-laki yang lebih banyak dibandingkan dengan perempuan sedangkan peran telomerase dalam karsinogenesis kanker paru tidak berhubungan dengan jenis kelamin.^{5,6}

Penelitian Jung dkk⁶ mendapatkan umur termuda 19 tahun dan tertua 89 tahun dengan median 66.32 tahun, dalam penelitian tersebut umur tidak mempunyai korelasi terhadap ekspresi telomerase.⁶ Hal ini sesuai dengan hasil penelitian ini yaitu tidak ada kemaknaan secara statistik terhadap kelompok umur. Penelitian Yashusi dkk⁵ membagi subjek dalam dua kelompok umur yaitu umur <65 tahun dan > 65 tahun, tidak ada kemaknaan secara statistik pada perbandingan kedua kelompok umur ($P=0,235$).⁵ Pada penelitian ini ekspresi telomerase terkuat pada kelompok indeks Brinkman sedang sampai berat. Peran telomerase dalam karsinogenesis kanker paru terutama pada proses proliferasi tidak hanya berhubungan dengan banyaknya rokok tetapi diduga berhubungan juga dengan jenis rokok.^{5,6}

Taga dkk⁸ melakukan penelitian terhadap 105 kasus KPBSK dan membagi kebiasaan merokok berdasarkan indeks Brinkman yaitu < 800 dan > 800.⁸ Pada kelompok indeks Brinkmann < 800 terdapat ekspresi telomerase sebanyak 38/105 (36,3%) dan kelompok indeks Brinkmann > 800 sebanyak 33/105 (31,5%). Tidak terdapat kemaknaan secara statistik antara ekspresi telomerase dengan kebiasaan merokok ($P=0,091$). Dutu

dkk⁹ melakukan penelitian terhadap 190 kasus KPBSK dan mendapatkan kelompok perokok (bekas merokok dan perokok) sebanyak 147/190 (77,6%) sedangkan kelompok bukan perokok sebanyak 43/190 (22,4%).⁹

Pada penelitian ini ekspresi telomerase terkuat pada jenis adenokarsinoma sehingga diduga sifat agresif jenis sel adenokarsinoma lebih tinggi bila dibandingkan dengan karsinoma sel skuamosa. Jung dkk mendapatkan ekspresi telomerase tertinggi 59/86 (68.6%) pada karsinoma sel skuamosa yang secara statistik bermakna ($P=0,000$).⁶ Yashusi dkk⁵ mendapatkan ekspresi telomerase tertinggi pada jenis karsinoma sel skuamosa dan secara statistik bermakna ($P=0,0010$).⁵ Ekspresi protein telomerase positif 3 ditemukan terbanyak pada kelompok T3 dan T4. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa ekspresi protein telomerase menggambarkan proses proliferasi sel yang terutama terjadi pada awal karsinogenesis namun pada penelitian ini sebagian besar tumor ditemukan pada ukuran besar (> 3 cm) karena kurangnya upaya deteksi dini. Hasil serupa didapatkan pada penelitian Yashusi dkk⁵ yang mendapatkan ekspresi telomerase tertinggi berhubungan dengan T ($P=0,0340$).^{5,6}

Hiyama dkk melaporkan tumor dengan ekspresi telomerase positif memiliki ukuran lebih besar bila dibandingkan dengan tumor yang memiliki ekspresi telomerase negatif.⁴ Yashima dkk⁷ menyatakan aktivitas telomerase dapat terlihat pada lesi prekanker yang menggambarkan awal keterlibatan molekul dalam proses karsinogenesis.⁷ Penelitian Taga dkk⁸ mendapatkan ekspresi telomerase meningkat pada T2 sebanyak 80,9% yang secara statistik tidak terdapat hubungan yang bermakna ($p=0,086$) sehingga disimpulkan tidak ada hubungan antara besarnya tumor dengan ekspresi telomerase. Besarnya tumor tidak menunjukkan agresivitas penyakit.⁸ Ekspresi protein telomerase positif 3 ditemukan terbanyak pada kelompok N0 tetapi secara statistik tidak bermakna ($P=0,507$). Hasil ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa ekspresi protein telomerase menggambarkan kerja proses proliferasi terutama pada kanker primer, bukan pada metastasis kanker pada kelenjar getah bening. Yashusi dkk⁵ mendapatkan ekspresi telomerase tertinggi ber-

hubungan dengan N dan terdapat kemaknaan dengan jenis sel tumor secara statistik ($p=0,0129$).⁵ Taga dkk⁸ mendapatkan ekspresi telomerase tertinggi berhubungan dengan N2 sebanyak 80,8% dan terdapat kemaknaan secara statistik ($p=0,021$).^{4,5,7,8}

Ekspresi protein telomerase positif 3 ditemukan terbanyak pada kelompok M0 tetapi secara statistik tidak berhubungan ($p=0,950$). Hasil ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa ekspresi protein telomerase menggambarkan kerja proses proliferasi terutama pada kanker primer, bukan pada metastasis kanker. Hiyama dkk⁴ menyatakan ekspresi telomerase lebih meningkat pada tumor stage awal. Bila terdapat banyak ekspresi telomerase pada fase lanjut diperlukan analisis terutama faktor T dan N.⁴ Pada penelitian ini stage dengan tingkat ekspresi telomerase terkuat adalah stage IIB sehingga diduga proses proliferasi yang agresif terjadi pada stage IIB. Taga dkk⁸ melaporkan terdapat kemaknaan secara statistik ekspresi telomerase pada 79,3% pasien stage IA-III A ($P=0,035$) dan 18,4% pasien stage IIB-IV ($P=0,035$).^{4,8}

Yashima dkk⁷ mendapatkan hasil ekspresi telomerase yang meningkat berhubungan dengan peningkatan proliferasi sel pada KPKBSK. Ekspresi telomerase yang meningkat sering ditemukan pada lesi karsinoma insitu yang menggambarkan perkembangan awal proses karsinogenesis pada kanker paru. Hubungan ekspresi protein telomerase terhadap masa tahan hidup secara statistik menunjukkan tidak bermakna ($P=0,264$).⁷ Pada penelitian ini subjek penelitian yang masih hidup hingga akhir penelitian adalah subjek dengan ekspresi telomerase positif 1 dan 2 pada stage awal. Hasil ini sesuai dengan penelitian lain yang mendapatkan prognosis lebih baik pada kelompok telomerase negatif dan stage awal.

Menurut Taga dkk⁸ KPKBSK dengan ekspresi telomerase positif masuk pada kelompok tumor berdiferensiasi buruk, prognosis terutama tergantung pada stage saat diagnosis ditegakkan. Ekspresi telomerase positif mempunyai prognostik lebih buruk dibanding dengan ekspresi telomerase negatif. Pada penelitian ini pasien stage IA memiliki masa tahan hidup 5 tahun sekitar 60%, sedangkan pada stage II-IV memiliki

masa tahan hidup 5 tahun sekitar 40-50%. Pasien dengan ekspresi telomerase positif mempunyai masa tahan hidup lebih pendek dibanding grup dengan ekspresi telomerase negatif ($P=0,0058$). Analisis multivariat dengan *cox's proportional hazards regression* mendapatkan ekspresi telomerase adalah faktor prognostik yang independen pada stage tumor (RR 8.62, $P= 0.035$).^{8,9}

KESIMPULAN

Seluruh pasien KPKBSK pada penelitian ini mengekspresikan telomerase pada sediaan blok parafin. Secara statistik tidak terdapat hubungan bermakna antara ekspresi protein telomerase dengan umur, jenis kelamin, riwayat merokok dan jenis histopatologi kanker paru. Ekspresi protein telomerase bermakna secara statistik pada status N namun tidak bermakna pada status T dan M. *Staging* tidak berhubungan dengan ekspresi protein telomerase. Ekspresi protein telomerase tidak dapat dijadikan faktor prediktor terhadap *survival*. Ekspresi protein telomerase terhadap masa tahan hidup tidak bermakna secara statistik. *Median survival rate* adalah 14 bulan dan *1-year survival rate* 63.7%.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hill RP, Tannock IF. Cancer as a cellular disease. In: The basic sciences of oncology 2nd ed. New York: McGraw-Hill Inc; 1992.p.1-6.
2. Perkins AS, Stern DF. Molecular biology of cancer: Oncogenes. In: deVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles and practice. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ; 1997.p.79-102.
3. Counter CM. Telomeres and telomerase in cancer. *Science & Med.* 1999;39:8-17.
4. Hiyama E, Hiyama K. Clinical utility of telomerase in cancer. *Onkogene.*2002;21:643-9.
5. Yashushi O, Aoe M, Andou A, Shimizu N. Telomerase activity and Bcl-2 expression in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Rese.* 2000;6:2980-7.
6. Jung JH, Jung C, Lee A, Park G, Yoo J, Lee KY. The expression of Telomerase Reverse Transcriptase Protein is an independent prognostic marker in early stage NSCLC. *Korean J Pathol.* 2007;41:95-102.

7. Yashima K, Litzky LA, Kaiser L, Rogers T, Lam S, Wistuba II, et al. Telomerase expression in respiratory epithelium during the multistage pathogenesis of lung carcinomas. *Cancer Res.* 1997;57:2373-7.
8. Taga S, Osakit T, Ohgami A, Imoto H, Yasumoto K. Prognostic impact of telomerase activity in non-small cell lung cancers. *Chin J Cancer Res.* 2004.p.279-8
9. Dutu T, Michiels S, Fouret P, Penault-Liorca F, Validire P, Benhamou S, Taranchon E, et al. Differential expression of biomarkers in lung adenocarcinoma: a comparative study between smokers and never-smokers. *Ann Oncol.* 2005;16:1906-14.