

EKSPRESI p53 PADA AMELOBLASTOMA (Penelitian Imunohistokimiawi)

Cahaya Yustisia Hasan *, Prihartiningsih **, dan Rahardjo **

* Program Studi Ilmu Bedah Mulut Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis FKG UGM

** Bagian Bedah Mulut FKG UGM

ABSTRAK

Ameloblastoma merupakan tumor jinak odontogenik yang paling sering ditemukan secara klinis. Tumor ini secara histopatologis memperlihatkan tanda-tanda sebagai tumor jinak, tetapi secara klinis bersifat agresif, destruktif dan invasif lokal, mempunyai tingkat rekurensi yang tinggi, dan pernah dilaporkan adanya metastase. Gen p53 merupakan gen supresor tumor yang paling sering berubah pada tumor manusia, dan berperan pada mekanisme molekuler tumorigenesis. Adanya ekspresi berlebih p53 menggambarkan bahwa p53 berperan penting pada aktivitas proliferasi sel tumor.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui karakteristik ekspresi p53 pada ameloblastoma dan mencari korelasi antara imunoekspresi p53 dengan berbagai tipe histopatologis ameloblastoma. Penelitian ini dilakukan secara retrospektif pada 30 preparat ameloblastoma yang dipulas menggunakan pulasan imunohistokimia untuk melihat imunoekspresi p53 pada berbagai tipe histopatologis ameloblastoma. Analisa statistik yang digunakan Kruskal Wallis dan korelasi Spearman.

Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) pada imunoekspresi p53, dan terdapat korelasi yang bermakna ($p < 0,05$) antara imunoekspresi p53 dengan berbagai tipe histopatologis ameloblastoma. *J Ked Gi, April 2010; 1: 7-12.*

Kata kunci: ameloblastoma, ekspresi p53, imunohistokimia

ABSTRACT

Ameloblastoma is a benign odontogenic tumor that most frequently found clinically. The histopatological features of the tumor is a benign tumour, but clinically aggressive, destructive and locally invasive, with high recurrency rate, and case of metastatic has been reported. P53 is a tumor supressor gen which most frequently alters in human tumor, and plays a role on tumorigenesis molecular mecanism. Overexpression of p53 describes that p53 has a significant role in the activity of tumour cells proliferation.

The purpose of this study was to find out the characteristic expression of p53 in ameloblastoma, and to know the correlation between immunoexpression of p53 various histopatologycal types of ameloblastoma. An observational retrospective study using immunohistochemical staining method was conducted on thirty specimens of ameloblastoma to show the p53 immunoexpression in various types of ameloblastoma. Kruskal Wallis and Spearman correlation analysis were used as statistical analysis.

*The result showed that there was a significant difference ($p < 0,05$) in p53 immunoexpression, and there was a significant correlation ($p < 0,05$) between the p53 immunoexpression and various histopatologycal types of ameloblastoma. *J Ked Gi, April 2010; 1: 7-12.**

Key words: ameloblastoma, p53 expression, immunohistochemistry

PENDAHULUAN

Ameloblastoma merupakan tumor odontogenik yang paling sering ditemukan secara klinis^{1,2,3,4}, terjadi kira-kira 1% dari seluruh kista dan tumor pada rahang^{5,6,7}. Tumor ini berasal dari epitelial odontogenik yang mempunyai ciri khusus sebagai tumor jinak tetapi bersifat invasive lokal, destruktif, mempunyai tingkat rekurensi yang tinggi^{3,4,6}.

dan pernah dilaporkan mempunyai kemampuan bermetastasis^{1,8,9,10}.

Secara klinis dan radiografis ameloblastoma diklasifikasikan menjadi tiga kelompok utama, yaitu solid atau multikistik, unikistik dan periperal³. Kelompok keempat adalah tipe malignan, meskipun bentuk tersebut jarang terjadi dan bisa merupakan manivestasi dari

Ameloblastoma dapat terjadi pada setiap tingkat usia, tapi kejadian tertinggi usia 20-49 tahun dan rata-rata 34,5 tahun³⁰.

Ameloblastoma tipe multikistik ditemukan pada pasien dengan rentang usia yang cukup luas, namun jarang ditemukan pada anak-anak dibawah usia 10 tahun serta relatif tidak umum ditemukan pada usia 10 sampai 19 tahun³. Pada penelitian ini ditemukan 1 kasus (3,3%) penderita dengan usia dibawah 10 tahun (7 tahun), dan 6 kasus (20%) berusia antara 10–20 tahun.

Berdasarkan jenis kelamin, penderita ameloblastoma pada penelitian ini wanita sebanyak 17 kasus (53%) dan laki-laki sebanyak 13 kasus (47%). Beberapa penelitian sebelumnya tentang ameloblastoma tidak menunjukkan adanya predileksi pada gender atau ras tertentu³. Penelitian yang dilakukan oleh Reichart, dkk., (1995) pada 3677 kasus juga menunjukkan tidak terdapat perbedaan jumlah penderita ameloblastoma laki-laki dan wanita, yaitu 47% wanita dan 53% laki-laki³¹.

Lokasi paling sering terjadi ameloblastoma adalah pada mandibula yaitu 85%, terutama paling sering adalah daerah ramus mandibula dan sebanyak 15% terjadi pada maksila, biasanya pada regio posterior³. Hasil penelitian ini, ameloblastoma terjadi pada mandibula sebanyak 93,4% dan pada maksila sebanyak 6,6%. Lokasi yang paling banyak adalah pada daerah molar-ramus mandibula sebanyak 67%, regio mentalis sebanyak 20%, dan parasimpisis mandibula sebanyak 6,7%; sedangkan pada maksila anterior dan posterior masing-masing terjadi sebanyak 3,3%. Molar-ramus mandibula merupakan daerah yang paling sering terjadi ameloblastoma karena ameloblastoma seringkali berhubungan dengan adanya gigi yang impaksi^{31,32}.

Tipe histopatologis ameloblastoma ameloblastoma yang ditemukan pada penelitian ini adalah tipe pleksiform, tipe folikuler, dan tipe akantomatosa. Tipe yang paling banyak adalah tipe pleksiform yaitu sebanyak 16 kasus (54%), tipe folikuler sebanyak 7 kasus (23%), dan tipe akantomatosa sebanyak 7 kasus (23%). Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Reichart (1995) terhadap 3677 kasus ameloblastoma, ditemukan tipe pleksiform paling banyak ditemukan, yaitu sebanyak 61,2%.³¹ Hal berbeda ditemukan

pada penelitian Kumamoto dkk., (2001) dan Adebiyi dkk., (2006), ditemukan tipe histopatologis yang paling banyak adalah tipe folikuler^{33,34}.

Ekspresi p53 dengan variasi lemah hingga sedang (+1 dan +2) tampak pada 15 kasus ameloblastoma (50%) sebagai gambaran gelap pada inti sel tumor. Ekspresi p53 dengan kriteria <5% sel imunoreaktif (+1) didapatkan sebanyak 14 kasus (47%). Pada kriteria ini yang paling banyak ditemukan adalah ameloblastoma tipe pleksiform yaitu 10 kasus dari 16 kasus (62,5%), dan tipe folikuler sebanyak 4 kasus dari 7 kasus (57%). Hanya ada 1 kasus (3%) yang menunjukkan ekspresi p53 +2 atau 5-50% sel imunoreaktif, yaitu tipe pleksiform.

Analisis statistik menggunakan uji Kruskal Wallis dengan taraf kepercayaan 95% ($\alpha < 0,005$) menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna ekspresi p53 pada ketiga tipe histopatologis ameloblastoma tersebut. Setelah didapatkan hasil perbedaan yang bermakna tersebut, dilakukan uji korelasi Spearman dengan taraf kepercayaan 95% ($\alpha < 0,005$), dan didapatkan hasil yang menunjukkan terdapat korelasi antara ekspresi p53 dan tipe histopatologis ameloblastoma.

Hasil analisis statistik ini sesuai dengan hipotesis yang diajukan, yaitu terdapat perbedaan tingkat ekspresi p53 pada berbagai tipe histopatologis ameloblastoma.

Hasil pengamatan ekspresi p53 pada ketiga tipe ameloblastoma tersebut menunjukkan bahwa prosentase ekspresi p53 terbesar terdapat pada tipe pleksiform, yaitu 11 dari 16 kasus (69%), sehingga bisa dikatakan bahwa tipe pleksiform lebih agresif dibandingkan dengan tipe folikuler dan akantomatosa. Ekspresi p53 pada ameloblastoma cenderung meningkatkan aktivitas proliferasi seluler daripada kematian sel³⁵.

Ameloblastoma tipe pleksiform menekan dan merusak kanalis mandibula, dan cenderung tumbuh lebih ekspansif dibandingkan dengan ameloblastoma tipe lainnya³⁶. Tipe pleksiform bersifat lebih destruktif terhadap tulang dibandingkan dengan tipe folikuler. Hal ini didukung oleh penelitian Kumamoto, dkk. Pada tahun 2004 yang menunjukkan bahwa ekspresi *osteoclast differentiation factor (ODF)/receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)* dan *osteoclastogenesis inhibitory factor*

(OCIF)/osteoprotegerin (OPG) secara bermakna lebih tinggi pada ameloblastoma tipe pleksiform dibandingkan dengan tipe folikuler³⁷.

Tipe akantomatosa 100% tidak menunjukkan ekspresi p53, menunjukkan bahwa tipe ini bersifat paling tidak progresif dibandingkan dengan tipe pleksiform dan folikuler. Reaksi apoptosis paling sering terjadi pada tipe akantomatosa dibandingkan dengan tipe ameloblastoma yang lain. Faktor-faktor yang berhubungan dengan apoptosis berhubungan dengan onkogenesis dan sitodiferensiasi tumor epitelial odontogenik³³.

Ada beberapa bukti bahwa pengendalian apoptosis dihubungkan dengan gen yang mengatur siklus sel, termasuk diantaranya p53. Gen ini berperan mencegah perkembangan tumor dengan cara stabilitas genomik, mengatur siklus sel, perbaikan DNA dan merangsang terjadinya apoptosis^{18,19,20}. Fungsi produk p53 terkait erat dengan peristiwa dalam siklus sel, mempunyai peran utama memicu kontrol-kontrol *check point* pada fase G1/S dan G2/M yang akan memperlambat atau menghentikan progresifitas kerusakan sel-sel atau menyebabkan apoptosis^{37,38,39}.

Ekspresi p53 pada penelitian ini sebagian besar merupakan akumulasi p53 yang mengalami mutasi, mengingat p53 tipe wild umurnya sangat pendek. Secara normal ekspresi p53 pada sel-sel manusia sangat sedikit, mempunyai waktu paruh yang sangat pendek (15–20 menit), sehingga biasanya tidak bisa terdeteksi pada pemeriksaan imunohistokimia^{40,41}.

Gen p53 yang mutasi mempunyai waktu paruh yang lebih panjang (4–12 hari) dan berkumpul di dalam inti sel. Oleh karena itu ekspresi yang berlebih dapat terlihat saat dilakukan pemeriksaan imunohistokimia^{40,41}. Adanya peningkatan ekspresi p53 pada pewarnaan imunohistokimia sebagian besar disebabkan akumulasi atau ekspresi berlebih p53 mutan, oleh karena itu pewarnaan imunohistokimia p53 digunakan sebagai marker neoplasia, malignansi dan progresifitas tumor²³.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna tingkat imunoekspresi p53 pada ameloblastoma tipe pleksiform, folikuler

dan akantomatosa ($p < 0,05$). Tipe Pleksiform menunjukkan tingkat imunoekspresi p53 yang lebih tinggi daripada tipe folikuler dan akantomatosa. Terdapat korelasi antara tingkat imunoekspresi p53 dengan tipe histopatologis ameloblastoma pleksiform, folikuler, dan akantomatosa ($p < 0,05$; $R = 0,449$).

Sebelum pelaksanaan operasi, pemeriksaan imunohistokimia p53 pada ameloblastoma perlu dipertimbangkan sebagai salah satu pemeriksaan penunjang histopatologis rutin yang dilakukan saat biopsi untuk merencanakan tindakan dan meramalkan prognosis secara tepat. Perlu disarankan kepada ahli Patologi Anatomi untuk menyertakan tipe histopatologis ameloblastoma pada saat melakukan pemeriksaan histopatologis rutin, sehingga bisa membantu ahli bedah untuk menentukan tindakan perawatan ameloblastoma yang tepat untuk mendapatkan hasil yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Laskin DM: *Oral and Maxillofacial Surgery*, 2nd vol., The C.V. Mosby Co., St. Louis, 1985: 626-636.
2. Hollows P, Fasanmade A, & Hayter JP: Ameloblastoma: a diagnostic problem, *British Dental Journal*, 2002, Volume: 188: 5.
3. Neville BW, Douglas DD, Carl MA, & Jerry EB: *Oral and Maxillofacial Pathology*, 2nd ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002.
4. Kumamoto H, Izutsu T, Ohki K, Takahashi N, & Ooya K: p53 gene Status and Expression of p53, MDM2, and p14 ARF Protein in Ameloblastomas, *J Oral Pathol Med.*, 2004, 33: 292-299.
5. Donoff RB: *Manual of Oral and Maxillofacial Surgery*, 3th ed., Mosby, St. Louis, 1997: 352-353.
6. Ciment: Malignant ameloblastoma metastatic to the lung 29 years after primary resection: a case report, *Chest J*, 2002; 121: 1359-1361.
7. Rosai J & Ackerman: *Surgical Pathology*, 9th ed., Mosby, London, 2004.
8. Campos GM: Ameloblastoma, a behavioral and histologic paradox (aphilosophical Approach), *Braz Dent Journal*, 1990; 1(1): 5-15.
9. Philip M, Morris CG, Werning JW & Mendenhall WM: Radiotherapy in the Treatment of Ameloblastoma and Ameloblastic Carcinoma, *Journal Hong Kong College of Radiologists*, 2005; 8: 157-161.
10. Gillijamse M, Leemans CR, Winters HAH, Schulten EAJM, & Wall IVD: Metastasizing ameloblastoma, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2007; 36: 462-464.

11. Gardner DG: A Pathologist's Approach to The Treatment of Ameloblastoma, *Asian J. Oral Max. Surg.*, 1984; 161-166.
12. Trokel Y, Himmelfarb R, Schneder W, & Hou R: *An Update on The Management of a recurrent Ameloblastoma: A Case Report and Review of Literature*, 1995.
13. Paikkatt, Sreedharan S, & Kannan VP: Unicystic ameloblastoma of the Maxilla: A Case Report, *J. Indian Soc Pedod Prev Dent.*, 2007; 25: 106-110.
14. Wood NK & Goaz PW: *Differential Diagnosis of Oral and Maxillofacial Lesions*, 5th ed., Mosby, St. Louis, 1997: 285-340.
15. Kruger GO: *Oral and Maxillofacial Surgery*, 6th ed., The C.V. Mosby Co., St. Louis, 1994: 644-649.
16. Sukardja IGD: *Onkologi klinik*, 2th ed., Airlangga University Press, 2000.
17. Yanamoto S, Kawasaki G, & Mizuno A: Expression of p21, p53, and Ki-67 Proteins in Malignant ameloblastomas and ameloblastomas, *Asian J Oral Maxillofac Surg*, 2002; 14(3): 155-160.
18. King RJB: *Cancer Biology*, 2nd ed., Pearson Education, London, 2000.
19. Husain SP & Harris CC: p53 Biological Network: Chronic Inflammation and Cancer, *AACR Education Book*, 2006: 249-254.
20. Partridge M, Costae DE, & Huang X: The Changing Face of p53 in Head and Neck Cancer, *J. OralMaxillofac. Surg.*, 2007; 36: 1123-1138.
21. Etebary M, Jahanzad I, Mohagheghi MA, & Azizi E: Immuno-histochemical Analysis of p53 and its Correlation to The Other Prognostic Factors in Breast Cancer *Acta Medica Iranica*, 2002; 40(2): 88-94.
22. Todd R, Hinds PW, Munger K, Rutsgi AK, Opitz OG, Suliman Y, & Wong DT: Cell Cycle Dysregulation in Oral Cancer, *Crit Rev Oral Biol Med.*, 2002; 13(1): 51-61.
23. Ozveren A, Tuskan C, Yaltirik M, Atalay B & Erseven G: Expression of The Tumour Suppressor Gene p53 in Odontogenic Cysts, *Turk J Med Sci*, 2003, 33: 243-247.
24. El-Sissy NA: Immunohistochemical Detection of p53 Protein in ameloblastoma Types, *Eastern Mediterranean Health journal*, 1999, vol. 5, Issue 3, 478-489.
25. Siegel S: *Statistik Non Parametrik*, PT. Gramedia, Jakarta, 1988.
26. Sudjana: *Metoda Statistika*, edisi 5, Tarsito Bandung, 1992.
27. Chandra B: *Pengantar Statistika Kesehatan*, EGC, Jakarta, 2007.
28. Dahlan MS: *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan*, Salemba Medika, Jakarta, 2009.
29. Gungum S & Hosgoren B: Clinical and Radiologic Behaviour of Ameloblastoma in 4 Cases, *J Can Dent Assoc*, 2005; 71(7): 481-4.
30. Eversole LR: Benign Tumors of The Oral Cavity in *Burket's Oral Medicine. Diagnosis and Treatment*, 10th ed. Spain, B.C. Decker Inc., 1994: 137-93.
31. Reichart PA, Philipsen HP, & Sonner S: Ameloblastoma: Biological Profile of 3677 Cases, *Oral Oncol, Eur J Cancer*, 1995, Vol 31B, No 2, pp. 86-99.
32. Navarro CM: Maxillary unicystic ameloblastoma, Case Report: *British Institute of Radiology, Dentomaxillofacial Radiology*, 2004; 33: 60-62.
33. Kumamoto H, Kimi K, & Ooya K: Immunohistochemical Analysis of Apoptosis-related factors (Fas, Fas Ligand, Caspase-3 an Single-stranded DNA) in Ameloblastomas, *J Oral Pathol Med.*, 2001, 30: 596-602.
34. Adebisi KE, Ugboko VI, Omoniyi-Esan GO, Ndukwe KC, & Oginni FO: Clinicopathological Analysis of Histological Variants of Ameloblastoma in Suburban Nigerian Population, *Head and Face Medicine*, 2006, 2: 42doi: 10.1186/1746-160X-2-42.
35. Kumamoto H: Detection of Apoptosis-related factors and Apoptotic Cells in Ameloblastoma: Analysis by Immunohistochemistry and an insitu DNA nick end-labelling Methode. *J Oral Pathol Med*, 1997, 26:419-25.
36. Nakamura N, Mitsuyasu T, Higuchi Y, Sandra F, & Ohishi M: Growth Characteristics of Ameloblastoma involving the Inferior Alveolar nerve: A Clinical and Histopathologic Study, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2001, 91: 557-62.
37. Kumamoto H & Ooya K: Expression of Osteoclast Differentiation Factor (ODF)/receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) and Osteoclastogenesis Inhibitory factor (OCIF)/osteoprotegerin (OPG) in Ameloblastoma, *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 2004, 33(1): 46.
38. Kumar V, Abbas AK, & Fauston N: *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 7th ed., Philadelphia, W.B.Saunders Co., 2005.
39. Kresno SB: *Disregulasi Apoptosis pada Keganasan: Telaah Khusus pada Astrocytoma*, Simposium Apoptosis Charming to Death, Jakarta, 9-10 Desember 2006.
40. Mahjoub S, Zahrei M, Karami F, Mohagheghi MA, & Zareati H: Overexpression of p53 Protein in Malignan Breast Tumors: an Immunohistochemical Study, *Acta Medica Iranica*, 1999, 37(1): 5-10.
41. Reibel J: Prognosis Oral Premalignant Lesions: Significance of Clinical, Histopatological, and Molecular Biological Characteristics, *Cit Rev Oral Biol Med Int and American Association for Dental Research*, 2003, 14(1): 47-6