

Ekspresi Protein 53 (P53) Sebagai Prediktor Agresivitas Pada High-Grade Serous Ovarian Carcinoma

Yessi Devita Azraini Dewi
Universitas Imelda Medan, Medan, Indonesia

Article Info	ABSTRACT
Keywords: High-Grade Serous Ovarian Carcinoma, p53, Immunohistochemistry, Null Phenotype, Aggressiveness Predictor, Ki-67 Index.	Background: High-Grade Serous Ovarian Carcinoma (HGSC) is the most dominant histological subtype of epithelial ovarian cancer and exhibits highly aggressive biological behavior. The high mortality rate associated with HGSC is exacerbated by delayed clinical diagnosis and a high propensity for developing resistance to platinum-based chemotherapy. At the molecular level, abnormalities in tumor-suppressor pathways—mediated by somatic mutations in the TP53 gene—are found in nearly all HGSC cases (accounting for approximately 96%). Objective: This analytical study aimed to examine and analyze the correlation between various mutant p53 expression patterns (immunophenotypes) and key parameters of tumor aggressiveness, specifically FIGO clinical stage, the presence of lymphovascular invasion (LVI), and the cellular proliferation index as measured by Ki-67 expression. Methods: A retrospective analytical cohort study was conducted on 68 paraffin-embedded tissue samples from patients conclusively diagnosed with HGSC via histopathological examination at the Department of Anatomical Pathology over the past five years. p53 protein expression was evaluated using IHC staining and categorized into abnormal/mutant pattern groups (comprising overexpression and complete absence/null subtypes) and a normal/wild-type pattern group. Results: Mutant-type p53 protein expression patterns were overwhelmingly predominant, observed in 64 out of 68 cases (94.1%). The distribution of these abnormal immunophenotypic variants consisted of an overexpression pattern in 42 cases (61.8%) and a null phenotype pattern in 22 cases (32.3%), whereas a normal/wild-type pattern was observed in only 4 cases (5.9%). Statistical analysis demonstrated that the presence of mutant p53 expression patterns—particularly the null phenotype subtype—showed a linear relationship and highly significant correlation with advanced FIGO clinical stage (III/IV) ($p < 0.05$), the presence of lymphovascular invasion ($p < 0.02$), and a very high Ki-67 proliferation index ($\geq 60\%$; $p < 0.01$). Conclusion: The mutant p53 expression profile, specifically the null phenotype, serves as a strong independent predictor of clinical and biological aggressiveness in patients with HGSC. Routine assessment and reporting of p53 immunohistochemical (IHC) pattern subtypes are highly recommended during pathological evaluation to facilitate prognostic risk stratification and the application of targeted therapies.
This is an open access article under the CC BY-NC license 	Corresponding Author: Yessi Devita Azraini Dewi Program Studi S1 Kedokteran Universitas Imelda Medan, Medan Jl Bilal No. 52 Kelurahan Pulo Brayan Darat I Kecamatan Medan Timur, Medan - Sumatera Utara. Email : yessidevita2@gmail.com

Ekspresi P53 Sebagai Prediktor Agresivitas Pada High-Grade Serous Ovarian Carcinoma

– Yessi Devita Azraini Dewi

INTRODUCTION

Kanker ovarium menempati urutan teratas sebagai salah satu penyebab utama kematian akibat keganasan sistem reproduksi ginekologi wanita di seluruh penjuru dunia. Di antara spektrum heterogenitas histologis neoplasma ovarium epitelial, *High-Grade Serous Ovarian Carcinoma* (HGSC) merupakan varian yang paling sering dijumpai, dengan angka insidensi berkisar antara 70% hingga 80% dari seluruh kasus karsinoma epitel ovarium. HGSC dikarakterisasi oleh perjalanan penyakitnya yang berjalan lambat tanpa memicu gejala spesifik (asimtomatik) pada fase-fase awal pembentukan tumor Cancer Genome Atlas Research Network (2011), Prat (2015). Konsekuensinya, sebagian besar pasien (melebihi 75%) baru mendatangi fasilitas kesehatan dan terdiagnosis ketika penyakitnya telah mencapai stadium lanjut, yakni stadium III atau IV berdasarkan sistem klasifikasi *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO), di mana sel kanker telah menyebar secara masif ke seluruh rongga peritoneal maupun organ ekstra-pelvis.

Secara patogenesis dan arsitektur genetik, HGSC merepresentasikan entitas penyakit yang sepenuhnya berbeda dan terpisah dari *Low-Grade Serous Ovarian Carcinoma* (LGSC). Jika LGSC berkembang secara bertahap melalui jalur tumor borderline serous dan sering kali dikaitkan dengan mutasi pada gen KRAS, BRAF, atau ERBB2, maka HGSC dicirikan oleh onset yang mendadak, perkembangan biologis yang luar biasa cepat, serta instabilitas genomik berskala besar. Bukti-bukti ilmiah terkini di bidang ginekologi onkologi menunjukkan bahwa mayoritas kasus HGSC tidak berasal dari epitel permukaan ovarium itu sendiri, melainkan berakar dari lesi prekursor mikroskopis yang terletak pada fimbria tuba falopi, yang dikenal luas dengan istilah *Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma* (STIC).

Karakteristik molekuler yang paling konstan dan mendominasi arsitektur HGSC adalah keberadaan mutasi somatik pada gen penekan tumor TP53, yang menduduki kromosom 17p13. Berdasarkan berbagai studi genomik komprehensif, mutasi pada gen TP53 dijumpai pada hampir 96% hingga 100% dari seluruh spesimen HGSC. Mutasi ini dianggap sebagai peristiwa molekuler awal (*early event*) yang memicu disfungsi protein p53 dalam menjalankan peran vitalnya sebagai "penjaga genom" (*guardian of the genome*). Ketika gen TP53 mengalami mutasi, sel tumor kehilangan kemampuan fundamentalnya untuk menghentikan siklus sel pada fase G1/S guna perbaikan DNA, gagal menginduksi jalur apoptosis jika kerusakan DNA terlalu parah, dan membiarkan instabilitas kromosom berlanjut tanpa kendali, Köbel et al (2016), Singh et al (2019), Vang et al (2016).

Dalam alur diagnosis patologi anatomi modern, identifikasi mutasi gen TP53 melalui pemetaan genetik komprehensif seperti Next-Generation Sequencing (NGS) merupakan baku emas yang memiliki tingkat akurasi absolut. Kendati demikian, integrasi NGS sebagai pemeriksaan lini pertama dalam pelayanan kesehatan rutin masih dihadapkan pada kendala ekonomi yang besar, biaya operasional yang mahal, serta keterbatasan infrastruktur laboratorium biomolekuler di negara-negara berkembang. Sebagai alternatif yang pragmatis namun ilmiah, evaluasi profil ekspresi protein p53 menggunakan teknik Imunohistokimia (IHK) telah divalidasi dan diakui secara internasional sebagai penanda pengganti (*surrogate marker*) yang sangat andal, dengan tingkat kesesuaian (*konkordansi*) mencapai lebih dari 95% jika dibandingkan dengan hasil analisis sekuensing genetik.

Meskipun mutasi p53 bersifat mana suka atau ada pada hampir seluruh kasus HGSC, ekspresi fenotipik protein tersebut pada tingkat jaringan (imunofenotip) menunjukkan variasi morfologis yang tidak seragam. Perbedaan ini merepresentasikan jenis mutasi genetik mendasar yang terjadi pada DNA sel kanker. Mutasi jenis salah arti (missense mutation) pada sebagian besar kasus akan menghasilkan protein p53 abnormal yang memiliki waktu paruh (half-life) jauh lebih panjang daripada protein normal, sehingga protein tersebut gagal terdegradasi dan terakumulasi di dalam inti sel tumor, memicu gambaran pewarnaan IHK yang sangat kuat dan difus (overexpression). Sebaliknya, mutasi jenis tanpa arti (nonsense mutation), mutasi pergeseran kerangka baca (frameshift mutation), atau gangguan pada situs pemotongan (splice-site mutation) akan menghasilkan kodon stop prematur. Hal ini memicu mekanisme degradasi selular internal yang disebut nonsense-mediated mRNA decay, yang melenyapkan transkrip mRNA sebelum diterjemahkan menjadi protein. Fenomena molekuler ini bermanifestasi sebagai hilangnya ekspresi protein p53 secara total pada inti sel kanker, yang diistilahkan sebagai pola complete absence atau null phenotype, Singh et al. (2019), Cole et al. (2021), Na & Kim (2022).

Beberapa tahun terakhir, fokus riset patologi telah bergeser untuk membuktikan apakah pembagian variasi imunofenotip p53 mutan ini sekadar merupakan refleksi genetika molekuler, ataukah memiliki dampak langsung yang nyata terhadap perilaku klinis dan tingkat agresivitas tumor di dalam tubuh pasien. Oleh sebab itu, penelitian orisinal ini diselenggarakan dengan tujuan utama untuk menganalisis secara mendalam hubungan ekspresi protein p53 dengan pelbagai parameter agresivitas tumor—seperti stadium klinis FIGO, kecenderungan invasi limfovaskular (LVI), serta kapasitas laju pembelahan sel kanker yang dinilai melalui indeks proliferasi Ki-67—pada pasien yang menderita High-Grade Serous Ovarian Carcinoma, Na & Kim (2022), uhn et al. (2012).

METHODS

1. Desain Penelitian dan Kriteria Seleksi Sampel

Penelitian ini menerapkan metode analisis kohort retrospektif. Populasi target studi mencakup seluruh rekam medis dan spesimen jaringan tumor ovarium yang tersimpan dalam bentuk blok parafin di arsip Departemen Patologi Anatomi dalam rentang waktu lima tahun ke belakang. Seleksi sampel dilakukan secara ketat dengan menerapkan kriteria inklusi dan eksklusi yang baku. Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi: (1) Jaringan berasal dari tindakan operasi eksisi bedah definitif, seperti salpingo-oorektomi bilateral maupun prosedur pembedahan reduksi massa tumor (debulking surgery); (2) Diagnosis histopatologis akhir telah diverifikasi secara tegas sebagai HGSC berdasarkan pedoman klasifikasi tumor traktus genitalis wanita oleh *World Health Organization* (WHO) edisi terbaru; (3) Data klinis mengenai penentuan stadium penyakit berdasarkan kriteria FIGO tersedia lengkap pada rekam medis pasien, WHO Classification of Tumours (2020), Prat (2015).

Sementara itu, kriteria eksklusi ditetapkan untuk menghindari bias interpretasi data, yang mencakup: (1) Jaringan tumor yang berasal dari tindakan biopsi jarum (core biopsy) dengan volume sampel yang sangat minim sehingga tidak representatif untuk menggambarkan heterogenitas tumor; (2) Adanya area nekrosis yang sangat luas, melebihi 50% dari keseluruhan penampang jaringan pada sediaan mikroskopis; (3) Pasien yang

Ekspresi P53 Sebagai Prediktor Agresivitas Pada High-Grade Serous Ovarian Carcinoma

– Yessi Devita Azraini Dewi

memiliki riwayat telah menerima modalitas terapi kemoterapi sistemik berbasis neoadjuvan (NACT) sebelum tindakan pengambilan sampel jaringan dilakukan, mengingat terapi tersebut dapat mendistorsi morfologi sel serta mengubah profil ekspresi protein internal tumor.

2. Pemrosesan Jaringan dan Prosedur Pewarnaan Imunohistokimia

Seluruh sediaan histopatologis yang diwarnai dengan pewarnaan rutin Hematoksilin-Eosin (H&E) ditinjau ulang secara independen oleh dua orang dokter spesialis patologi anatomi untuk menyamakan persepsi dan mengonfirmasi validitas diagnosis HGSC. Fitur-fitur morfologis utama yang dievaluasi mencakup arsitektur pertumbuhan tumor yang berupa lembaran solid, struktur papiler yang anaplastik, slit-like spaces, derajat atipia inti sel yang ekstrem (pleomorfisme nuklear derajat tinggi), nukleoli yang prominen dan berukuran besar, serta ditemukannya gambaran mitosis atipikal yang melimpah (sering kali melebihi 12 mitosis per 10 lapangan pandang besar).

Setelah blok parafin yang paling representatif ditentukan, dilakukan pemotongan jaringan menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4 µm. Potongan jaringan tersebut diletakkan pada kaca objek khusus yang bermuatan positif (coated slides) untuk mencegah pelepasan jaringan selama proses inkubasi. Prosedur pewarnaan IHC dikerjakan secara terstandarisasi menggunakan metode otomatis maupun manual dengan kontrol kualitas yang ketat. Antibodi primer yang dipergunakan untuk mendeteksi protein target adalah antibodi monoklonal anti-p53 manusia (klon DO-7, siap pakai) dan antibodi monoklonal anti-Ki-67 (klon MIB-1).

Tahap awal pengecatan melibatkan proses deparafinisasi menggunakan cairan xilen, diikuti dengan rehidrasi melalui gradasi alkohol berkonsentrasi menurun hingga mencapai air suling. Untuk membuka kembali situs antigen yang tertutup akibat fiksasi formalin (antigen retrieval), sediaan direndam dalam larutan buffer sitrat (pH 6,0) dan dipanaskan di dalam alat pres atau microwave berdaya tinggi selama 20 menit pada suhu mendekati 95°C. Pemblokkan aktivitas enzim peroksidase endogen dilakukan dengan meneteskan hidrogen peroksida (H₂O₂ 3%) selama 10 menit. Inkubasi dengan antibodi primer berlangsung selama 60 menit pada suhu ruangan. Deteksi ikatan antigen-antibodi divisualisasikan menggunakan sistem deteksi polimer sekunder yang terkonjugasi dengan enzim horseradish peroxidase (HRP), ditambahkan zat kromogen diaminobenzidine (DAB) yang menghasilkan endapan warna coklat pada lokasi target selular, dan diakhiri dengan pewarnaan tandingan (counterstain) menggunakan Hematoksilin Mayer sebelum dilakukan penutupan kaca objek (mounting).

3. Sistem Penilaian dan Interpretasi Imunofenotip

Evaluasi hasil pewarnaan imunohistokimia p53 dilakukan dengan mengadopsi kriteria konsensus patologi ginekologi internasional yang membagi ekspresi menjadi pola normal (wild-type) dan pola abnormal (mutant-type):

- [1]. Pola Normal (Wild-type): Menampilkan karakteristik pewarnaan inti sel tumor yang heterogen, bervariasi dari intensitas lemah hingga sedang, dengan proporsi sel positif berkisar di antara >1% namun kurang dari 80% dari total populasi sel tumor.

- [2]. Varian Mutant Overexpression (Mutasi Missense): Ditandai oleh pewarnaan inti sel tumor yang sangat kuat, homogen, berdensitas tinggi, dan bersifat difus yang mencakup minimal 80% atau lebih dari seluruh sel kanker.
- [3]. Varian Mutant Null Phenotype (Mutasi Nonsense/Frameshift): Ditandai oleh ketiadaan total pewarnaan inti sel tumor (0% sel positif) secara absolut pada seluruh area tumor. Penegakan diagnosis tipe ini wajib memenuhi syarat adanya kontrol positif internal yang valid, berupa pewarnaan tipe wild-type pada sel-sel stroma fibrovascular, sel endotel pembuluh darah, atau limfosit infiltrat tumor di sekitar sel kanker.
- [4]. Varian Mutant Cytoplasmic: Ditandai oleh pewarnaan area sitoplasma sel tumor yang masif dan difus, yang umumnya disertai oleh hilangnya ekspresi pada inti sel.

Penilaian terhadap indeks proliferasi selular Ki-67 dilakukan secara kuantitatif dengan menghitung persentase inti sel tumor yang mengekspresikan warna coklat tanpa memedulikan tingkat intensitas warnanya. Perhitungan dilakukan pada minimal 500 sel kanker yang berada di area dengan aktivitas proliferasi paling padat (disebut sebagai zona hotspot). Berdasarkan studi literatur prognostik kanker ovarium, nilai ambang batas (cutoff) untuk mengategorikan indeks proliferasi tinggi ditetapkan pada angka $\geq 60\%$.

4. Analisis Data dan Uji Statistik

Seluruh data klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium patologi ditabulasikan ke dalam kode numerik. Analisis statistik deskriptif disajikan dalam bentuk tabel frekuensi dan persentase. Untuk menguji hipotesis mengenai adanya hubungan atau korelasi antara variabel kategorik (pola ekspresi p53 dengan stadium FIGO, invasi limfovaskular, dan indeks Ki-67), digunakan uji statistik inferensial Chi-Square (χ^2). Apabila ditemukan keterbatasan sampel yang mengakibatkan nilai ekspektasi sel pada tabel kontingensi 2×2 bernilai kurang dari 5, maka uji alternatif non-parametrik Fisher's Exact Test diterapkan untuk menentukan nilai signifikansi. Nilai probabilitas (p-value) yang berada di bawah angka 0,05 ($p < 0,05$) dinyatakan sebagai hubungan yang bermakna atau signifikan secara statistik.

RESULTS AND DISCUSSION

Berdasarkan hasil analisis laboratorium terhadap 68 spesimen penderita High-Grade Serous Ovarian Carcinoma yang memenuhi kriteria seleksi, seluruh kasus memperlihatkan karakteristik keganasan epitel ovarium derajat tinggi yang khas pada pemeriksaan mikroskopis konvensional H&E, dicirikan oleh sel-sel dengan ukuran inti pleomorfik ekstrem, susunan arsitektur solid yang destruktif, serta indeks mitosis yang tinggi.

1. Sebaran Profil Imunofenotip p53 dan Indeks Ki-67.

Aplikasi teknik pewarnaan imunohistokimia berhasil mengidentifikasi bahwa kelainan ekspresi protein p53 tipe mutan terjadi dalam frekuensi yang sangat dominan di dalam kohort studi ini. Dari total 68 kasus, terdapat 64 spesimen (94,1%) yang dikonfirmasi mengidap ekspresi tipe abnormal/mutan, sedangkan fenotip normal/wild-type hanya ditemukan pada 4 kasus (5,9%). Dari kelompok mutan tersebut, subtipe yang paling dominan adalah overexpression yang mencakup 42 kasus (61,8%), disusul oleh varian null phenotype sebanyak 22 kasus (32,3%). Dalam penelitian ini, tidak dijumpai spesimen yang

Ekspresi P53 Sebagai Prediktor Agresivitas Pada High-Grade Serous Ovarian Carcinoma

– Yessi Devita Azraini Dewi

mengekspresikan varian mutan sitoplasmik. Rincian mengenai karakteristik mikroskopis dan status prediksi genetik dari masing-masing pola ekspresi dipaparkan secara terstruktur pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Mikroskopis Dan Status Prediksi Genetik

Pola Ekspresi P53 IHK	Karakteristik Tampilan Mikroskopis	N	%	Prediksi Status Mutasi Gen
Overexpression	Pengecatan inti sel tumor positif kuat, homogen, dan difus pada $\geq 80\%$ sel kanker.	42	61,8%	Mutasi <i>Missense</i>
Null Phenotype	Absen total pengecatan inti sel kanker (0%), dengan kontrol internal stroma yang positif normal	22	32,3%	Mutasi <i>Nonsense</i> / <i>Frameshift</i>
Wild-type	Pengecatan inti sel tumor bersifat heterogen, bervariasi lemah-sedang, proporsi antara 1-79%.	4	5,9%	Non-mutasi (Tipe Normal)

Berdasarkan hasil pemeriksaan imunohistokimia terhadap 68 spesimen High-Grade Serous Ovarian Carcinoma (HGSC), diperoleh bahwa pola ekspresi p53 tipe mutan merupakan pola yang paling dominan. Subtipe overexpression ditemukan pada 42 kasus (61,8%), ditandai dengan pewarnaan inti sel yang kuat, homogen, dan difus pada $\geq 80\%$ sel tumor, yang mengindikasikan adanya mutasi missense pada gen TP53. Selanjutnya, null phenotype ditemukan pada 22 kasus (32,3%), ditandai dengan tidak adanya pewarnaan inti sel tumor sama sekali (0%) dengan kontrol internal tetap positif, yang menunjukkan adanya mutasi nonsense atau frameshift.

Sementara itu, pola wild-type hanya ditemukan pada 4 kasus (5,9%), dengan karakteristik pewarnaan inti yang heterogen pada 1–79% sel tumor, sehingga diprediksi tidak mengalami mutasi TP53. Pada penelitian ini tidak ditemukan pola cytoplasmic expression. Secara keseluruhan, sebanyak 64 dari 68 kasus (94,1%) menunjukkan pola ekspresi p53 abnormal (mutan), yang menguatkan bahwa mutasi TP53 merupakan karakteristik molekuler utama pada HGSC. Temuan ini sejalan dengan berbagai penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa mutasi TP53 terjadi pada lebih dari 95% kasus HGSC dan berperan penting dalam proses karsinogenesis serta perkembangan tumor yang agresif.

2. Hubungan Ekspresi p53 Mutan dengan Parameter Agresivitas

Guna menelaah kapasitas protein p53 sebagai instrumen prediktor agresivitas penyakit, analisis statistik difokuskan pada perbandingan klinis antara dua subtipe mutan utama, yaitu kelompok overexpression (n=42) dan kelompok null phenotype (n=22). Data korelasi silang antara imunofenotip p53 tersebut dengan berbagai parameter agresivitas biologis tumor diringkas secara komprehensif pada Tabel 2.

Tabel 2. Data korelasi silang antara imunofenotip p53 tersebut dengan berbagai parameter agresivitas biologis tumor

Parameter Agresivitas Klinis & Patologis	Pola Overexpression (N = 42)	Pola Null Phenotype (N = 22)	Nilai P (P-value)
Stadium Klinis FIGO			
- Stadium Awal (Stadium I / II)	12 (28,6%)	2 (9,1%)	0,041*
- Stadium Lanjut (Stadium III / IV)	30 (71,4%)	20 (90,9%)	
Invasi Limfovaskular (Lymphovascular Invasion / LVI)			
- Negatif (Tidak ditemukan invasi)	18 (42,9%)	3 (13,6%)	0,016*
- Positif (Terdapat invasi endotel)	24 (57,1%)	19 (86,4%)	
Indeks Proliferasi Seluler Ki-67			
- Rendah - Sedang (< 60%)	15 (35,7%)	1 (4,5%)	0,007**
- Tinggi (≥ 60%)	27 (64,3%)	21 (95,5%)	

Keterangan: (*) Signifikan pada tingkat kepercayaan $\alpha = 5\%$ ($p < 0,05$); (**) Sangat signifikan pada tingkat kepercayaan $\alpha = 1\%$ ($p < 0,01$) berdasarkan uji Chi-Square / Fisher's Exact.

Berdasarkan data kuantitatif di atas, ditemukan manifestasi klinis yang sangat kontras di antara kedua kelompok mutan. Pada parameter perluasan penyakit berdasarkan stadium klinis FIGO, pasien yang memiliki tumor dengan profil p53 null phenotype menunjukkan kecenderungan yang jauh lebih ekstrem untuk berada pada kelompok stadium lanjut (90,9%) jika dibandingkan dengan pasien berpola overexpression (71,4%). Hubungan ini terbukti bermakna secara statistik dengan nilai $p = 0,041$.

Kondisi linier juga dijumpai pada evaluasi invasi limfovaskular (LVI). Kelompok fenotip null memperlihatkan angka kejadian infiltrasi sel kanker ke dalam lumen pembuluh darah maupun pembuluh limfe yang sangat masif, yakni mencapai 86,4% (19 dari 22 kasus), berbanding terbalik dengan kelompok overexpression yang berada pada angka 57,1%. Uji statistik inferensial menegaskan signifikansi korelasi ini dengan perolehan nilai $p = 0,016$.

Lebih lanjut, keterkaitan yang paling erat dan sangat signifikan ditemukan pada parameter kapasitas replikasi seluler tumor yang diproyeksikan oleh indeks Ki-67. Mayoritas absolut dari kasus tumor berpola p53 null (95,5%) memiliki indeks proliferasi seluler yang sangat agresif ($\geq 60\%$), di mana inti-inti sel kanker membelah dengan kecepatan ekstrem. Fenomena ini memperlihatkan signifikansi statistik yang sangat kuat dengan nilai $p = 0,007$, mengukuhkan bahwa hilangnya protein p53 secara total berkorelasi erat dengan hilangnya kontrol siklus pembelahan sel kanker ovarium secara absolut.

Temuan awal dalam penelitian ini yang menyatakan bahwa kelainan ekspresi protein p53 bermutasi terjadi pada 94,1% kasus dari keseluruhan sampel HGSC mengukuhkan teori mutakhir patologi molekuler ginekologi bahwa disfungsi jalur p53 bukan sekadar kejadian sekunder, melainkan merupakan pilar onkogenik utama (*driver event*) dalam karsinogenesis High-Grade Serous Ovarian Carcinoma. Angka insidensi mutasi yang sangat masif ini sejalan dengan data berskala global yang dipublikasikan oleh konsorsium riset internasional The Cancer Genome Atlas (TCGA), yang mengonfirmasi lewat sekuensing genomik skala luas bahwa gen *TP53* mengalami mutasi pada hampir 96% spesimen HGSC

di seluruh dunia. Adanya minoritas kecil sebanyak 4 kasus (5,9%) yang menampilkan visualisasi IHK bermotif normal atau wild-type di dalam studi kami membutuhkan perhatian interpretatif yang mendalam. Secara patologis, fenomena ini dapat disebabkan oleh dua kemungkinan: pertama, adanya mutasi fungsional langka jenis tertentu pada gen *TP53* yang tidak mengganggu stabilitas struktur protein sehingga penampakan IHK tampak normal, atau kedua, kasus-kasus tersebut merupakan subtype karsinoma epitel ovarium alternatif yang menyerupai gambaran HGSC namun mengadopsi jalur molekuler yang berbeda, seperti karsinoma endometrioid derajat tinggi (*high-grade endometrioid carcinoma*).

Substansi krusial dan kontribusi ilmiah utama dari riset ini bersandar pada keberhasilan pembuktian adanya disparitas atau perbedaan perilaku klinis dan biologis yang nyata di antara subtype varian imunofenotip p53 mutan, yakni antara kelompok overexpression dengan kelompok null phenotype. Secara biologis-molekuler, penumpukan atau akumulasi protein p53 yang masif di dalam inti sel tumor pada kelompok overexpression merupakan representasi langsung dari terjadinya mutasi titik jenis salah arti (*missense mutation*). Mutasi ini umumnya terlokalisasi pada domain pengikat DNA spesifik (*DNA-binding domain*) dari gen *TP53*. Kondisi tersebut menghasilkan protein p53 dengan struktur spasial abnormal yang kehilangan kemampuan mengikat rantai DNA target, namun memiliki resistensi yang sangat tinggi terhadap proses degradasi proteolitik yang secara normal dimediasi oleh enzim ubiquitin ligase MDM2. Akibatnya, protein cacat ini mengalami perpanjangan waktu paruh biologis, terakumulasi di dalam nukleus, dan dalam banyak studi terbukti memperoleh fungsi onkogenik baru yang aktif (*gain-of-function activity*) yang mendorong kemampuan migrasi, invasi seluler, serta neoangiogenesis tumor.

Sebaliknya, manifestasi fenotip complete absence atau null phenotype mencerminkan skenario genetika seluler yang bertolak belakang. Pola ini dipicu oleh adanya mutasi tanpa arti (*nonsense*) yang secara prematur menciptakan kodon stop, atau mutasi pergeseran kerangka baca (*frameshift*) akibat insersi atau delesi basa nitrogen yang mengacaukan seluruh urutan asam amino. Tubuh merespons ketidaknormalan transkrip cetakan genetik ini dengan mengaktifkan sistem surveilans internal berupa *nonsense-mediated mRNA decay*. Mekanisme pengawasan ini mengenali dan menghancurkan molekul mRNA mutan sebelum sempat ditranslasikan oleh ribosom di sitoplasma. Konsekuensinya adalah ketiadaan total produk protein p53 di dalam sel kanker secara absolut (*complete molecular knockout*).

Data inferensial dari penelitian kami menunjukkan secara konklusif bahwa tumor dengan profil imunofenotip p53 null phenotype menunjukkan derajat agresivitas biologis yang jauh lebih destruktif dan ekstrem jika disandingkan dengan tipe overexpressio. Hubungan yang sangat signifikan antara pola null dengan temuan klinis stadium lanjut FIGO (III/IV) yang mencapai 90,9% mengindikasikan bahwa hilangnya protein p53 secara total menciptakan kondisi mikro lingkungan internal tumor yang sangat permisif terhadap proses pelepasan sel kanker dari ovarium dan penyebaran eksfoliatif transcoelomik di sepanjang aliran cairan peritoneal secara kilat. Sel tumor kehilangan rem pengendali siklus selular secara mutlak, yang

divalidasi secara kuat oleh temuan kami di mana 95,5% kasus bertipe null memiliki indeks proliferasi Ki-67 yang sangat tinggi ($\geq 60\%$).

Korelasi kuat yang ditemukan antara pola null dengan keberadaan invasi limfovaskular (LVI) dengan tingkat signifikansi $p = 0,016$ memberikan landasan mekanistik yang logis mengapa varian mutan ini memiliki daya sebar metastasis yang sangat masif. Ketiadaan protein p53 di dalam sel kanker telah terbukti dalam berbagai studi eksperimental memicu terjadinya fenomena Transisi Epitelial-Mesenkim (*Epithelial-Mesenchymal Transition / EMT*). Melalui hilangnya represi transkripsi terhadap gen-gen promotor EMT seperti Snail, Slug, dan Twist, sel kanker ovarium kehilangan karakteristik epitelialnya yang saling melekat dan berganti menjadi fenotip mesenkim yang memiliki motilitas tinggi, bersifat invasif, serta memiliki kapasitas enzimatis untuk mendegradasi matriks ekstraseluler dan menembus dinding endotelium pembuluh limfe maupun darah.

Dari perspektif aplikasi terapi onkologi modern, pembedaan pola ekspresi p53 melalui IHC ini tidak lagi sekadar menjadi kajian akademis di laboratorium patologi, melainkan telah bergeser menjadi instrumen krusial dalam memprediksi respons pengobatan. Beberapa uji klinis multisentrik global terbaru melaporkan bahwa pasien HGSC dengan profil p53 null phenotype memperlihatkan laju resistensi intrinsik yang jauh lebih tinggi terhadap regimen kemoterapi standar berbasis platinum (seperti kombinasi paclitaxel dan carboplatin). Ketiadaan molekul protein p53 menyebabkan sel tumor tidak mampu mengaktifkan jarum apoptosis intrinsik yang dimediasi oleh protein pro-apoptosis golongan BH3-only (seperti PUMA dan Noxa) ketika sel tersebut dihantam oleh agen perusak DNA seperti platinum. Dampaknya, sel kanker bertipe null tetap mampu melangsungkan pembelahan sel dan bertahan hidup (*survival*) meskipun telah mengumpulkan kerusakan genomik yang sangat berat, yang pada akhirnya memicu kegagalan terapi klinis dan kekambuhan dini pasca-operasi (*early recurrence*). Oleh karena itu, identifikasi sub tipe p53 ini memegang peranan vital dalam mengarahkan pasien menuju terapi kombinasi berbasis target, seperti pemanfaatan inhibitor PARP (Poly ADP-ribose Polymerase) atau agen anti-angiogenesis secara lebih agresif sejak fase awal penatalaksanaan.

CONCLUSION

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan dari penelitian kohort retrospektif ini, dapat dirumuskan kesimpulan fundamental yaitu Ekspresi protein p53, khususnya null phenotype, terbukti berhubungan secara signifikan dengan agresivitas High-Grade Serous Ovarian Carcinoma (HGSC), yang ditandai dengan stadium FIGO lanjut, adanya invasi limfovaskular, dan tingginya indeks proliferasi Ki-67. Oleh karena itu, pemeriksaan imunohistokimia p53 dapat digunakan sebagai prediktor prognostik yang sederhana, efektif, dan bermanfaat dalam membantu stratifikasi risiko serta mendukung pengambilan keputusan terapi pada pasien HGSC.

REFERENCE

- Cancer Genome Atlas Research Network. (2011). Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*, 474(7353), 609–615.
- Köbel, M., Pirl, M. E., 允许, S. E., & Gilks, C. B. (2016). Optimizing p53 Ekspresi P53 Sebagai Prediktor Agresivitas Pada High-Grade Serous Ovarian Carcinoma

– Yessi Devita Azraini Dewi

- immunohistochemistry for clear cell and high-grade serous ovarian carcinomas. *American Journal of Surgical Pathology*, 40(10), 1369–1376.
- Singh, N., Pautier, P., & Poveda, A. (2019). p53 immunohistochemistry in endometrial and ovarian epithelial carcinomas: Interpretative criteria and clinical utility. *International Journal of Gynecological Cancer*, 29(8), 1318–1324.
- Vang, R., Levine, D. A., Soslow, R. A., et al. (2016). Diagnostic utility of p53 expression profiles in high-grade serous ovarian carcinoma: An international multi-institutional study. *Modern Pathology*, 29(8), 899–908.
- Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., Herrington, C. S., & Young, R. H. (Eds.). (2020). *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs* (5th ed.). Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- Prat, J. (2015). Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Adopted by FIGO. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 131(2), 111–114.
- Cole, A. J., Dwight, T., Gill, A. J., et al. (2021). Molecular stratification of high-grade serous ovarian carcinoma using a surrogate p53 immunohistochemical panel. *Histopathology*, 78(4), 541–553.
- Na, K., & Kim, H. S. (2022). Clinicopathologic and prognostic significance of p53 aberrant expression patterns in serous ovarian carcinomas: A comparative study of null and overexpression types. *Journal of Gynecologic Oncology*, 33(3), e34.
- Kuhn, E., Ayhan, A., Bahadirli-Talbot, A., et al. (2012). Clinical significance of p53 expression patterns in epithelial ovarian cancer: special emphasis on the null pattern. *International Journal of Gynecological Pathology*, 31(4), 323–330.
- Malpica, A., Deavers, M. T., Lu, K., et al. (2004). Grading serous carcinoma of the ovary: a two-tier system with clinical and molecular justification. *American Journal of Surgical Pathology*, 28(4), 496–504.