

FAKTOR GENETIK DALAM KARSINOGENESIS YANG DIINDUKSI OLEH RADIASI PENGION*

Zubaidah Alatas
PTKMR-BATAN

ABSTRAK

FAKTOR GENETIK DALAM KARSINOGENESIS YANG DIINDUKSI OLEH RADIASI PENGION. Proses pembentukan kanker atau karsinogenesis merupakan sekumpulan perubahan pada sejumlah gen yang terlibat dan berperan dalam sistem sinyal sel, pertumbuhan, siklus sel, differensiasi, angiogenesis, dan respon atau perbaikan terhadap kerusakan pada DNA. Dalam sel kanker, lusinan gen yang berbeda mungkin mengalami perubahan baik pada struktur atau jumlah. Dan ratusan bahkan ribuan gen dapat diekspresikan secara berbeda. Data eksperimen dari laboratorium hewan mengindikasikan bahwa kerusakan DNA yang sama atau mutasi pada onkogen dan gen penekan tumor yang sama dalam individu yang berbeda menghasilkan perkembangan kanker yang berbeda. Data epidemiologi menunjukkan bahwa kepekaan terhadap kanker sporadik pada manusia dipengaruhi oleh gen inang multiple polimorfik. Makalah ini membahas mekanisme karsinogenesis dan faktor genetik yang mempengaruhi risiko kanker spontan dan kanker yang diinduksi radiasi. Pembahasan meliputi data yang terkait dengan kelainan genetik manusia yang sensitif kanker dan kepekaan materi genetik terhadap kanker yang diinduksi radiasi. Data yang relevan dengan kepekaan genetik pada kanker dan sejumlah pertimbangan tentang implikasinya untuk risiko kanker radiasi dalam populasi juga dibahas.

Kata kunci: kanker, karsinogenesis, faktor genetik, dan radiasi pengion.

ABSTRACT

GENETIC FACTORS IN RADIATION - INDUCED CARCINOGENESIS. The process of cancer development or carcinogenesis is a cluster of multiple changes in genes involved in cell signaling, growth, cell cycle, differentiation, angiogenesis, and DNA damage response or repair. In a tumor cell, dozens of different genes may be aberrant in structure or copy number, and hundreds or thousands of genes may be differentially expressed. Experimental data from laboratory animals indicate that the same DNA damage or the same mutations in oncogenes and tumor suppressor genes in different hosts result in different cancer development. Epidemiological data demonstrated that susceptibility to sporadic cancers in human is influenced by multiple polymorphic host genes. This paper discusses the mechanisms and genetic factors of carcinogenesis that affect the risks of spontaneous cancer and radiation-induced cancers. It covers the data associated to cancer-prone human genetic disorders and genetic susceptibility to radiation-induced cancer. Relevant data on genetic susceptibility to cancer and some considerations concerning their implications for radiation cancer risks in the population are also reviewed.

Key words: cancer, carcinogenesis, genetic factors, and ionizing radiation.

**Dipublikasikan dalam Prosiding Seminar Nasional Keselamatan, Kesehatan, dan Lingkungan III, Depok 1 November 2007.*

I. PENDAHULUAN

Berdasarkan kepekaannya, kanker pada manusia dapat dibedakan atas dua jenis utama yaitu kanker keluarga (*familial cancers*) dan kanker sporadis (*sporadic cancers*). Kanker keluarga membentuk sejumlah sindrom kanker yang diwariskan, antara lain retinoblastoma, *adenomatous polyposis*, *Lynch syndrome*, neurofibromatosis, kanker payudara dan ovarium, dan *Li-Fraumeni syndrome*. Sindrom ini disebabkan oleh sebuah rangkaian gen yang mengalami mutasi, biasanya gen penekan tumor. Individu pembawa gen (*gene carrier*) ini akan menderita satu atau beberapa sindrom yang spesifik kanker, biasanya pada usia lebih muda dari pada usia individu normal yang menderita kanker yang serupa. Kanker sporadis membentuk sekitar 95% semua kasus kanker yang ada, dan mempengaruhi individu secara random, tanpa pola kejadian yang jelas dalam keluarga [1]

Proses pembentukan kanker atau karsinogenesis merupakan sekumpulan perubahan pada sejumlah gen yang terlibat dan berperan dalam sistem sinyal sel, pertumbuhan, siklus sel, differensiasi, angiogenesis, dan respon atau perbaikan terhadap kerusakan pada DNA. Perubahan pada sejumlah gen ini dapat berupa (1) mutasi gen atau perubahan susunan pada DNA yang menyebabkan terjadinya perubahan fungsi suatu gen, seperti protoonkogen menjadi onkogen, dan (2) mutasi atau dilesi DNA yang menyebabkan hilangnya fungsi suatu gen, seperti gen penekan tumor (*tumor suppressor gene*) [2].

Periode laten yang panjang antara pajanan radiasi dan timbulnya kanker yang membutuhkan banyak tahap dalam karsinogenesis, menyulitkan dalam membedakan perubahan yang diinduksi oleh radiasi dengan perubahan yang terjadi akibat faktor lain. Kanker yang diinduksi radiasi tidak menunjukkan sifat yang spesifik. Mutasi pada kanker dan karakteristik pertumbuhannya tidak dapat segera dibedakan dengan kanker yang terjadi secara spontan pada tempat yang sama atau dari kanker pada tempat yang sama yang diinduksi oleh agen karsinogenik lain. Tetapi, terdapat indikasi yang mungkin menunjukkan mekanisme induksi kanker akibat radiasi yang berhasil diperoleh dari studi epidemiologi dan eksperimen [3].

Berdasarkan studi eksperimen, secara umum diyakini bahwa bentuk kompleks *double strand breaks* (DSB) pada DNA adalah jenis kerusakan yang paling penting yang diinduksi oleh radiasi, dan bentuk kompleks ini nampaknya bertanggung jawab terhadap

serangkaian efek pada tingkat molekuler dan seluler. Sistem perbaikan kerusakan DSB kompleks pada DNA dipastikan akan selalu mengalami kesalahan, dan ini merupakan bukti bahwa proses perbaikan yang mudah salah (*error-prone*) dapat mengarah pada kerusakan kromosom dan mutagenesis [3].

Analisis molekuler pada mutasi yang diinduksi radiasi menunjukkan adanya suatu rentang mutasi yang besar termasuk substitusi pasangan basa, *frameshift* mutasi, dan dilesi. Mutasi yang paling umum dan penting yang diinduksi radiasi adalah dilesi dibandingkan dengan perubahan pasangan basa pada sejumlah gen (mutasi titik). Oleh karena itu, teori tentang kanker yang diinduksi radiasi umumnya telah terfokus pada inaktivasi gen penekan tumor pasca irradiasi yang akan diperkirakan terjadi melalui dilesi DNA dari pada melalui induksi mutasi titik. Aktivasi onkogen melalui bentuk spesifik translokasi kromosom juga terkait dengan radiasi, khususnya untuk leukemia dan limfoma. Oleh karena itu, mekanisme yang melibatkan perubahan susunan pada gen dan/atau kromosom dan hilangnya heterozigositas (sinyal spesifik DNA yang hilang) dianggap sebagai kontributor utama dalam pembentukan kanker [4].

Makalah ini membahas mekanisme karsinogenesis dan faktor genetik yang mempengaruhi risiko kanker spontan dan kanker yang diinduksi radiasi. Pembahasan meliputi data yang terkait dengan kelainan genetik manusia yang sensitif kanker dan pengaruh gen terhadap risiko kanker yang diinduksi radiasi. Data yang relevan dengan kepekaan genetik pada kanker dikaji pada bagian akhir dan sejumlah pertimbangan tentang implikasinya untuk risiko kanker radiasi dalam populasi.

II. MEKANISME KARSINOGENESIS

II.1. Mutasi Gen dan Kromosom pada Kanker yang Terjadi Secara Spontan

Sejumlah studi mekanisme seluler dan molekuler karsinogenesis pada beberapa tahun terakhir telah memperjelas proses banyak tahap karsinogenesis yang kompleks dan variasinya di antara jenis kanker. Sejumlah literatur tentang biologi, genetik, genomik kanker [2,5-13] telah cukup untuk menjadi dasar pengetahuan sebagai bahan pertimbangan tentang pengaruh radiasi pengion terhadap peningkatan risiko kanker pada manusia.

Perkembangan kanker secara umum dipandang sebagai proses klonal banyak tahap pada evolusi sel yang dibagi dalam sejumlah tahap yang saling tumpang tindih, yaitu:

1. Inisiasi kanker, yang menggambarkan perubahan genetik dalam sebuah sel somatik normal tunggal via mutasi dan masuk ke dalam jalur/mekanisme perkembangan abnormal yang berpotensi neoplastik. Sel target proses ini umumnya mempunyai karakteristik sel seperti sel stem dan terjadi dalam waktu singkat. Sel terinisiasi antara lain karena mutasi titik pada DNA atau kerusakan yang lebih besar pada kromosom seperti dileksi, duplikasi, translokasi atau aneuploidi.
2. Promosi kanker yang merupakan perkembangan awal sel yang terinisiasi membentuk klon melalui pembelahan; berinteraksi melalui komunikasi sel ke sel; stimulasi mitogenik, faktor diferensiasi sel, dan proses mutasi dan non mutasi (epigenetik) yang semuanya mungkin berperan dalam tahap awal pertumbuhan pra-neoplastik. Pada tahap ini sel mengalami sejumlah perubahan tambahan dalam genom yang berpotensi mengakselerasi ketidakstabilan genom sel. Promosi membutuhkan waktu beberapa tahun.
3. Transformasi malignansi yang menggambarkan perubahan genomik yang cepat dimana populasi klonal sel yang berevolusi akan mengarah pada perkembangan malignansi/keganasan jika tidak dihambat oleh lingkungan mikro dalam sel.
4. Progresi malignansi sebagai fase karsinogenik dengan perbanyakkan sel yang telah mengalami transformasi yang relatif tertunda sampai mengalami peningkatan keganasan dan mampu untuk bermigrasi ke jaringan normal di sekitarnya dan yang lebih jauh (metastasis). Kanker yang dapat dideteksi secara klinis membutuhkan waktu beberapa tahun bergantung pada perkembangan vaskularisasi kanker, proses inflamasi dan interaksi dengan lingkungan mikro dan komunitas seluler di sekitar sel transforman berada [14]. Progresi adalah tahap karsinogenesis yang paling dekat dengan data klinis.

Secara keseluruhan, hanya sebagian kecil sel yang masuk ke dalam jalur karsinogenik melalui semua urutan di atas yang pada akhirnya memberikan hasil berupa sel kanker dan semua proses membutuhkan waktu beberapa tahun [15].

Tahap inisiasi kanker adalah tahap yang paling sulit untuk dipelajari secara langsung, tetapi belakangan ini telah terbukti adanya sejumlah gen yang relatif spesifik jaringan yang disebut sebagai kelompok gen *gatekeeper* yang diyakini merupakan target utama mutasi untuk masuk ke jalur seluler neoplastik [16, 17]. *Gatekeeper* ini sering dilibatkan dalam jalur sinyal biokimia intraseluler dan sebagai subjek utama untuk menghasilkan mutasi yang menghilangkan fungsi gen. Gen ini masuk dalam kategori gen penekan tumor yang umumnya ada dalam kanker. Kehilangan fungsi somatik berkaitan dengan inaktivasi gen *gatekeeper* timbul melalui mutasi titik, dilesi intragenik, atau hilangnya seluruh bagian kromosom [2,16,18].

Hubungannya dengan karsinogenesis secara umum, kategori gen yang kedua adalah gen *caretaker*. Gen *caretaker* adalah gen yang berperan penting dalam mempertahankan integritas genom [2,16,18]. Kehilangan fungsi suatu gen akibat mutasi dapat mengarah pada defisiensi mekanisme respon dan perbaikan terhadap kerusakan DNA, segregasi kromosom, kontrol siklus sel, dan/atau respon apoptosis [2,6]. Konsekuensi dari mutasi gen *caretaker* adalah elevasi frekuensi mutasi gen atau kromosom dalam klon neoplastik yang terlibat, dan terdapat bukti bahwa beberapa kanker fenotip ini dapat timbul relatif awal dalam pertumbuhan neoplasma [19]. Tabel 1 menunjukkan beberapa contoh gen *gatekeeper* dan *gatetaker* dan kanker yang terkait.

Mutasi gen dan kromosom yang diinduksi radiasi pengion diketahui berperan dalam seluruh perkembangan banyak tahap kanker. Hilangnya fungsi gen *gatekeeper* menjadi sangat penting dalam inisiasi kanker padat/solid yang sering terjadi, sementara kejadian pertukaran/perubahan fungsi kromosom dan hilangnya gen dapat timbul pada awal limfoma dan leukemia.

II.2. Mutasi Gen dan Kromosom pada Kanker Akibat Radiasi

Pajanan radiasi pengion berpotensi menyebabkan kanker tambahan pada manusia, paling tidak pada dosis akut lebih besar dari sekitar 0,1 Sv. [20,21]. Data utama tentang radiogenik kanker berasal dari studi sepanjang hidup (*life span study*) pada kohort korban bom atom [22,23]. Data pelengkap diperoleh dari studi pada pasien yang diradiasi untuk tujuan medis, pekerja radiasi seperti penambang uranium, dan korban kasus kecelakaan

radiasi [24,25]. Radiasi dianggap beraksi dengan mengakselerasi atau membuat lebih mungkin tahap yang dapat terjadi meskipun tanpa paparan radiasi [15].

Tabel 1. Beberapa gen penekan tumor sebagai gen *gatekeeper* dan *gatetaker* pada manusia [18.]

Gen	Jenis kanker	Fungsi
<i>Gatekeepers</i>		
<i>APC</i>	Kanker kolon	Regulator transkripsi
<i>NFI</i>	Neurofibroma	Aktivator GTPase*
<i>VHL</i>	Kanker ginjal	Regulator transkripsi
<i>WT-1</i>	Nephroblastoma	Faktor transkripsi
<i>PTCH</i>	Kanker Kulit (sel basal)	Protein sinyaling
<i>Gatetakers</i>		
<i>TP53</i>	Berbagai jenis kanker	Faktor transkripsi (kerusakan DNA)
<i>ATM</i>	Leukemia limfosit	PI-3 kinase (respon kerusakan DNA)
<i>MSH2, MLHI, PMS</i>	Kanker kolon dan Endometrium	Perbaikan <i>mismatch</i> pada DNA
<i>BRCA1/2</i>	Kanker payudara dan ovarium	Faktor transkripsi (kerusakan DNA)
<i>XPA-G</i>	Squamous, kanker sel basal, melanoma	Perbaikan nucleotida <i>excision</i>
<i>MYH</i>	<i>Family adenomatous polyposis</i>	Pemindahan adenin

GTPase : guanosine 5'triphosphatase

Data dari studi kuantitatif karsinogenesis pada hewan [26] dan studi epidemiologi pada manusia [27] mengimplikasikan bahwa radiasi pengion LET rendah beraksi secara prinsip sebagai agen yang menginisiasi (inisiator). Dosis akut tunggal radiasi LET rendah meningkatkan risiko kanker yang bergantung pada dosis, sedangkan paparan radiasi secara kronik dan fraksinasi biasanya menurunkan risiko tersebut. Selain itu, data percobaan pada hewan menunjukkan bahwa radiasi secara lemah mempromosi perkembangan kimiawi sel kanker yang sudah terinisiasi.

Data molekuler dan sitogenetik terkait induksi kanker pada manusia dan hewan oleh radiasi dibahas dalam konteks mekanisme mutagenik dan karsinogenik; khususnya pada kanker yang terkait dengan radiasi cenderung berupa dileksi atau perubahan susunan pada gen atau kromosom spesifik. Terdapat spektrum mutasi gen penekan tumor *TP53* pada manusia terkait dengan paparan radiasi UV dan bahan kimia, mutasi gen *TP53* pada kanker paru yang diderita korban bom atom dan penambang uranium yang terpajan radon,

dan mutasi gen *TP53* pada kanker hati yang terjadi pada pasien yang menerima senyawa thorotrast yang mengandung radionuklida pemancar alpha [28]. Tetapi, penemuan ini tidak dapat dikonfirmasi oleh peneliti lain [29,30]. Secara keseluruhan, dari studi yang dilakukan tidak memberikan bukti konsisten bahwa gen *TP53* adalah target utama radiasi pengion pada tubuh.

Diperoleh data molekuler dan sitogenetik pada kanker tiroid (*Papillary Thyroid Cancer*) yang timbul karena pajanan I^{131} pada anak-anak di area terkontaminasi pada kasus kecelakaan Chernobyl. Diyakini bahwa perubahan susunan dan aktivasi protoonkogen *ret* yang dimediasi secara kromosomal adalah bentuk awal dari kanker tiroid. Tiga bentuk yang berbeda dari perubahan susunan gen *RET* telah dikarakterisasi yaitu *RET/PTC1*, *RET/PTC2*, *RET/PTC3*. Spektrum mutasi *ret* pada anak-anak berbeda dengan orang dewasa. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa kejadian *RET/PTC3* pada kasus anak-anak lebih sering dari yang diperkirakan [3]. Tetapi penelitian lain memberikan bukti bahwa spektrum perubahan *RET* bergantung pada masa laten pasca irradiasi, tingkat agresi kanker, dan kemungkinan dosis radiasi pada tiroid [26].

Hasil penelitian tentang karakteristik sitogenetik *acute myeloid leukemia* pada korban bom atom [31] dan kanker mampat yang terkait tindakan radioterapi [32], tidak memberikan bukti jelas tentang mekanisme spesifik gen pada tumorigenesis radiasi. Secara umum, sejumlah studi mendukung prinsip dasar monoklonal untuk perkembangan kanker pasca irradiasi dan menunjukkan bahwa karakteristik kanker yang diinduksi serupa dengan kanker sejenis yang terjadi secara spontan [31].

III. KEPEKAAN MATERI GENETIK PADA KANKER AKIBAT RADIASI

Telah diketahui bahwa terdapat individu dan keluarga dalam populasi manusia yang membawa mutasi turunan yang dapat meningkatkan probabilitas perkembangan kanker secara spontan selama kehidupan mereka. Hubungan mekanisme **primer** antara kanker bawaan dan kanker akibat paparan karsinogen lingkungan menunjukkan kelebihan kejadian kanker kulit pada DNA yang dipapar matahari dan pada pasien *xeroderma pigmentosum* (XP) yang mengalami defisiensi mekanisme perbaikan DNA. Terdapat hubungan langsung antara kapasitas respon terhadap kerusakan DNA atau

perbaikan DNA bawaan dengan perkembangan kanker. Generalisasi hubungan ini diperkuat dengan adanya studi secara klinis, epidemiologi dan genetika molekuler. Perkembangan terutama terjadi pada dua kasus kelainan genetik kanker yang jarang terdapat pada manusia yaitu *ataxia-telangiectasia* (AT) dan *Nijmegen breakage syndrome* (NBS), dimana kekurangan/defisiensi respon perbaikan terhadap kerusakan DNA merupakan bentuk respon seluler yang utama terhadap radiasi pengion. Tetapi kepekaan genetik terhadap radiogenik kanker jauh lebih sulit dibandingkan dengan hubungan antara defisiensi respon terhadap kerusakan DNA, radiosensitivitas seluler, dan perkembangan neoplasma [18,33].

III.1. Kelainan Genetik yang Sensitif Kanker

Sekitar 6% kelainan genetik pada manusia diketahui mempunyai hubungan dengan penyakit neoplasma. Jumlah kelainan tersebut masih kecil dan cenderung terbatas pada penyakit resesif autosom yang jarang dan dominan autosom. Penyakit dominan autosom yang banyak diekspresikan biasanya sebagai kanker keluarga, sering tanpa disertai kelainan klinis utama yang lain. Penyakit resesif autosom cenderung lebih jarang, dan terjadinya kanker biasanya disertai dengan bentuk kelainan klinis yang lain. Karena manifestasi penyakit resesif autosom ini membutuhkan kontribusi genetik dari kedua orang tua, maka kelainan ini tidak spesifik sebagai kanker keluarga. Sebagian besar dari penyakit genetik manusia terkait dengan respon dan perbaikan kerusakan DNA termasuk dalam kategori kelainan resesif autosom. Sedangkan kelainan pada manusia yang dominan autosom antara lain berupa mutasi pada gen perbaikan atau respon kerusakan DNA, protoonkogen dan gen penekan tumor. Tabel 2 memberikan beberapa kelainan resesif autosom dan dominan autosom [33].

Umumnya kejadian kanker spontan dalam populasi umum adalah sekitar 30%, informasi yang ada saat ini terbatas pada mutasi untuk kanker dengan frekuensi relatif tinggi dalam pembawa gen (disebut sebagai mutasi berdaya tembus tinggi). Aspek penting untuk dikembangkan di masa mendatang adalah bahwa pengetahuan saat ini tentang kepekaan kanker bawaan pada manusia terbatas pada mutasi yang jarang dengan daya tembus tinggi [33].

Tabel 2. Beberapa kelainan resesif dan dominan autosom terhadap respon kerusakan DNA [33].

Kelainan	Gen	Kanker	Prevalensi
Resesif Autosom			
<i>Xeroderma pigmentosum</i>	<i>XP-A</i> sampai <i>XP-G, XPV</i>	Karsinoma kulit sel squamous, karsinoma sel basal, melanoma	1 / 250.000
<i>Ataxia-telangiectasia</i>	<i>ATM</i>	Limfoma	1 / 100.000
<i>Nijmegen breakage syndrome</i>	<i>NBS</i>	Limfoma	<1/ 100.000
<i>Fanconi's anemia</i>	<i>FA-A</i> sampai <i>FA-C</i>	Leukemia	1 / 300.000
Dominan Autosom			
<u>Kelainan gen penekan tumor</u>			
Retinoblastoma	<i>RBI</i>	Kanker retina, sarcoma tulang atau jaringan lunak, kanker otak, melanoma	1 / 25.000
<i>Von Hippel-Lindau disease</i>	<i>VHL</i>	Kanker ginjal	1 / 30.000
<i>Familial adenomatous Polyposis</i>	<i>APC</i>	Kanker kolon	1 / 8.000
<u>Kelainan protoonkoge</u>			
<i>Multiple endocrine neoplasia dan familial medulary thyroid cancer</i>	<i>RET</i>	Kanker tiroid atau paratiroid	?
<u>Kelainan respon atau perbaikan kerusakan DNA</u>			
<i>Li-Fraumeni syndrome</i>	<i>TP53</i>	Bervariasi	1 / 50.000
Kanker payudara atau ovarium bawaan	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	Kanker payudara atau ovarium Kanker payudara (termasuk pada pria)	1 / 1000

III.2. Mekanisme Genetik Penentu Respon Terhadap Radiasi

Dalam menentukan respon individu sensitif kanker terhadap radiasi, sangat perlu untuk mempertimbangkan pengharapan teori tentang mekanisme seluler yang terlibat dalam kepekaan terhadap kanker. Mutasi pada gen respon atau perbaikan kerusakan DNA, gen penekan tumor, dan proto onkogen akan dibahas berikut ini.

Gen Respon dan Perbaikan Kerusakan DNA

Bentuk kerusakan DNA yang berbeda akan dideteksi dan diproses pada sel mamalia dengan jalur biokimia yang berbeda pula, dengan kontribusi faktor genetik. Tidak terdapat harapan tentang hubungan global antara defisiensi respon atau perbaikan kerusakan DNA dengan sensitivitas terhadap efek karsinogenik radiasi. Yang penting adalah defisiensi gen yang terlibat dalam mekanisme pendeteksian atau perbaikan kerusakan seluler akibat radiasi (yaitu DSB pada DNA) secara nyata akan menjadi lebih besar untuk risiko kanker akibat radiasi. Dengan demikian, kelainan resesif autosom AT dan NSB mungkin dapat mengalami peningkatan risiko kanker setelah pajanan radiasi pengion, sementara XP tidak. Secara sederhana, defisiensi *germline* dalam pendeteksian dan/atau perbaikan kerusakan DNA dengan bentuk spesifik diperkirakan meningkatkan jumlah kerusakan genom pada sel somatik jaringan tubuh. Penting untuk diketahui bahwa kelainan resesif autosom, khususnya *Li-Fraumeni syndrome (TP53^{+/-})*, ditentukan oleh sejumlah gen yang berperan umum dalam mengatur respon terhadap tekanan, apoptosis, dan/atau koordinasi siklus reproduksi sel. Respon seluler abnormal atau risiko kanker pada kelainan tersebut berpotensi pada sejumlah besar agen perusak DNA termasuk radiasi pengion [18,33].

Gen Penekan Tumor

Gen penekan tumor seperti *VHL* dan *NF1* tidak terkait secara spesifik dengan gen respon atau perbaikan kerusakan DNA. Ini berarti tidak akan ada peningkatan sensitivitas terhadap efek mutagenik radiasi terhadap kedua gen ini. Di sisi lain, terdapat bukti bahwa beberapa jenis gen penekan tumor beraksi sebagai *gatekeeper* spesifik jaringan terhadap pembentukan neoplasma. Karena hilang atau terjadinya mutasi pada kedua kopi gen seperti itu pada sel tunggal diyakini akan membatasi laju inisiasi pembentukan neoplasma, maka inisiasi kanker pada individu normal diperkirakan sebagai kejadian seluler yang jarang terjadi [34].

Individu pembawa gen penekan tumor yang mengalami mutasi berupa hilangnya fungsi sebuah kopi dari gen tersebut, akan kehilangan "pelindung" terhadap kopi kedua pada semua target sel somatik. Risiko sepanjang hidup terhadap mutasi atau hilang spontan dari kopi kedua pada sel target akan tinggi, yang berarti akan meningkatkan risiko kanker spesifik organ [33].

Protoonkogen

Terdapat rangkaian gen yang diketahui sebagai protoonkogen yang sangat berpotensi mengalami mutasi menjadi gen yang memperoleh fungsi baru terkait dengan pembentukan kanker. Sebagai contoh adalah deret mutasi gen *RET* yang meningkatkan risiko kanker tiroid. Seperti pada kasus hilang fungsi gen penekan tumor, mutasi gen *RET* dapat dipandang sebagai pemindahan satu tahap awal yang jarang dalam multistap karsinogenesis tiroid sedemikian rupa sehingga individu pembawa berisiko tinggi terhadap pembentukan neoplasma melalui akumulasi mutasi lanjutan pada gen lain [33].

IV. DATA SELULER RADIOSENSITIVITAS BAWAAN

Bukti menunjukkan bahwa kanker sporadis juga terjadi pada individu yang sensitif secara genetik. Kenyataan ini berdasarkan pada studi model kanker pada hewan dan studi kejadian kanker pada keluarga dan populasi manusia. Gen yang terlibat dalam sensitivitas terhadap kanker sporadis adalah 'lebih lemah' dari gen yang terlibat dalam kanker keluarga karena mempunyai daya tembus yang lebih rendah, artinya bahwa tidak setiap individu yang membawa sebuah gen tersebut akan menderita kanker. Perbedaan kepekaan atau sensitivitas terhadap kanker tidak disebabkan oleh sebuah gen tunggal tetapi lebih disebabkan oleh sekumpulan aksi dari banyak gen yang sebagian besar saat ini belum diketahui, dan setiap gen tersebut mempunyai efek yang relatif terbatas [1].

Bukti yang ada tentang radiosensitivitas kromosom manusia menunjukkan bahwa kelainan AT dan NBS mungkin sekitar 10 kali lebih sensitif terhadap radiasi dibandingkan dengan kromosom individu normal. Beberapa ketidakpastian terdapat pada radiosensitivitas kromosom pada kelainan lain yang rentan terhadap kanker, tetapi peningkatan sensitivitas yang ada tidak akan lebih dari dua sampai tiga kali. Secara umum dapat diasumsikan bahwa peningkatan radiosensitivitas kromosom yang diwariskan akan berhubungan dengan peningkatan risiko kanker akibat radiasi [33].

Pertanyaan apakah reaksi jaringan terhadap tindakan radioterapi berpotensi meningkatkan risiko kanker sekunder yang terinduksi akibat terapi dapat dijawab melalui studi epidemiologi. Pengamatan pasca tindakan radioterapi pada pasien kanker yang

spesifik mengungkapkan informasi yang sangat bernilai mengenai hubungan antara faktor genetik dengan risiko kanker sekunder [35]. Data penelitian terhadap risiko kanker sekunder pada pasien pasca radioterapi dirangkum dalam Tabel 3. Terdapat bukti peningkatan kanker yang terkait tindakan radioterapi pada manusia yang rentan terhadap kanker bawaan retinoblastoma, *neroid basal cell carcinoma syndrome* (NBCCS), dan *Li-Fraumeni syndrome* (LFS), dan juga pada anak-anak dari keluarga dengan sejarah kejadian kanker lebih awal. Selain itu terdapat laporan yang menunjukkan bahwa neurofibromatosis adalah sebuah faktor positif untuk karsinogenesis terkait radioterapi [36]. Sebaliknya, sejumlah studi yang berbeda yang telah dikaji oleh Mark dkk [37] tidak berhasil memberikan bukti yang jelas bahwa faktor genetik penting terhadap kejadian kanker payudara yang terkait tindakan radioterapi. Studi lain juga tidak dapat memberikan bukti bahwa status gen *BRCA* mempengaruhi dampak dari tindakan radioterapi lima tahun kemudian [38].

Tabel 3. Pengamatan risiko kanker sekunder pada pasien radioterapi [33].

Kelainan genetik atau kelompok studi	Kanker primer	Pengamatan
Retinoblastoma	retinoblastoma	Peningkatan kanker tulang dan sarkoma jaringan lunak
NBCCS	medulloblastoma	Peningkatan Exceso neoplasma kulit sel basal, fibroma ovarium
LFS dan kondisi terkait	bervariasi	Anak-anak menderita sarkoma jaringan lunak, kanker tulang, leukemia akut terkait dengan sejarah kanker dalam keluarga
Studi kasus-kontrol kanker kedua pasca radioterapi	bervariasi	Peningkatan kanker pada anak-anak dari keluarga non LFS dengan sejarah kejadian kanker lebih awal

Meskipun data klinis dan epidemiologi dari pasien radioterapi masih terbatas, tetapi cukup untuk konfirmasi pendapat yang berkembang tentang mekanisme karsinogenesis dan studi eksperimental bahwa sensitivitas genetik pada genom manusia terhadap tumorigenesis spontan sering disertai dengan peningkatan risiko absolut kanker setelah pajanan radiasi pengion. Diperkirakan bahwa risiko kanker sekunder pada pasien retinoblastoma meningkat sekitar 5 kali lebih besar dibandingkan individu normal [33].

Faktor Genetik untuk Deteksi Dini Kanker

Identifikasi bertambahnya risiko kanker secara individual dapat dikomplementasikan dengan teknik deteksi dini kanker. Kombinasi dua set data akan memungkinkan untuk mengkaji risiko yang lebih nyata dan untuk menentukan strategi yang paling sesuai dalam mengatasi risiko tersebut. Perkembangan biomarker yang dapat digunakan sebagai indikator keberadaan kanker pada tahap awal telah mendapat perhatian yang disertai dengan teknologi yang semakin canggih.

Studi tentang biomarker ini mengindikasikan bahwa tahapan awal dari setiap kanker sangat bervariasi dan bahwa hanya sejumlah kecil dari tahap awal kanker tersebut yang akhirnya akan tumbuh dan berkembang menjadi kanker. Ketidakpastian tentang manajemen yang tepat terhadap pasien dengan indikasi awal keberadaan kanker menyebabkan sejumlah besar tindakan pembedahan yang telah dilakukan sebenarnya tidak diperlukan, dan sebagian bahkan menimbulkan efek yang merugikan. Ini terjadi secara nyata pada kasus kanker prostat, dimana manfaat skrining diperdebatkan [39]. Hal serupa pada sejumlah besar individu dalam populasi (sampai 50%) yang menunjukkan adanya pertumbuhan nodul-nodul dalam kelenjar tiroid mereka, yang ternyata hanya sebagian kecil saja dari mereka yang menderita kanker tiroid. Kesulitan dalam mengkaji potensi malignansi beberapa nodul tiroid mengarah pada sejumlah tindakan pembedahan yang tidak perlu yang sering tidak lepas/bebas dari komplikasi yang serius [40]. Oleh karena itu, hal yang lebih penting dibandingkan dengan biomarker kanker adalah melakukan evaluasi terhadap probabilitas progresi atau perkembangan kerusakan dari praneoplasma menjadi kanker.

Progresi kerusakan praneoplasma menjadi kanker adalah proses yang sangat kompleks yang dipengaruhi oleh sejumlah besar faktor dari dalam dan luar sel. Biomarker kanker merefleksikan reaksi inang yang tidak spesifik terhadap kanker yang dideritanya dan lebih terkait dengan peradangan atau respon lain dalam tubuh inang. Beberapa biomarker tidak mengindikasikan adanya kerusakan/luka praneoplasma tetapi lebih pada paparan agen yang berpotensi menimbulkan kanker.

Perkembangan kerusakan praneoplasma dan kanker berada dalam kontrol genetik, tetapi setiap tahap karsinogenesis dikontrol oleh rangkaian gen yang berbeda (yang mungkin sebagian saling tumpang tindih). Sekumpulan gen menentukan kecenderungan

untuk perkembangan kerusakan awal dan juga kapasitas dari kerusakan awal untuk progres ke arah perkembangan kanker. Setiap tahap progresi kanker pada individu melibatkan perubahan seluler dan molekuler yang berbeda, yang berarti dimodifikasi oleh gen yang berbeda pula. Secara jelas, nilai prediksi dari sebuah biomarker kerusakan awal praneoplasma adalah cukup berbeda pada seseorang dengan kecenderungan tinggi untuk mengalami proses yang mengarah pada tahap lebih lanjut dibandingkan dengan orang yang tendensi kecenderungannya rendah.

IV. PENUTUP

Meskipun masih banyak yang harus dipelajari tentang suseptibilitas atau kerentanan genetik terhadap efek karsinogenik radiasi, tetapi masih memungkinkan untuk membuat kesimpulan mengenai informasi dalam menentukan risiko kanker radiasi pada individu dan populasi. Kanker adalah kelainan poligenik atau penyakit dengan multifaktor. Ini berarti bahwa terdapat interaksi yang sangat kompleks antara rangkaian gen multipel dan dengan sejumlah faktor lain yang terkait lingkungan dan tubuh. Data yang ada, meskipun jauh dari sempurna, cenderung mendukung pendapat di atas.

Pada saat ini perhatian difokuskan pada interaksi gen dengan radiasi dan implikasinya terhadap risiko populasi dari pada risiko terhadap individu. Perbaikan yang rentan salah terhadap kerusakan kompleks DSB DNA adalah mekanisme dominan untuk kerusakan gen atau kromosom yang diinduksi radiasi dalam proses karsinogenesis, dengan demikian tidak akan ada batas ambang radiasi dosis rendah sebagai komponen yang mutagenik risiko kanker.

Kajian terhadap studi seluler dan epidemiologi tentang peran faktor genetik dalam karsinogenesis radiasi menunjukkan bahwa kelainan genetik pada manusia yang sensitif/cenderung kanker nampaknya memperlihatkan peningkatan risiko kanker yang diinduksi radiasi, kemungkinan besar pada yang spesifik organ. Telah terbukti bahwa defisiensi utama pada respon terhadap kerusakan DNA dan jenis gen penekan kanker dapat menyebabkan peningkatan risiko kanker akibat radiasi.

Studi molekuler genetik manusia harus, bila memungkinkan, diselaraskan dengan penelitian epidemiologi. Di masa mendatang, pertumbuhan kapasitas teknik skrining

molekuler untuk mendeteksi genotip yang peka terhadap kanker dalam masyarakat secara prinsip akan memungkinkan risiko radiasi pada genotip tersebut dapat dikaji dalam sejumlah kohort populasi manusia yang sesuai. Hasil yang diperoleh akan dapat diaplikasikan dalam identifikasi sub grup manusia yang mempunyai potensi dan besaran peningkatan risiko kanker setelah terpajan radiasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. DEMANT, P. The genetic Factors in cancer Development and Their Implications for Cancer prevention and Detection. *Radiat. Res.* 164, 462-466, 2005.
2. KINZLER, K.W. and VOGELSTEIN, B. Landscaping the cancer Terrain. *Science* 280, 1036-1037. 1998.
3. UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION. Sources and effects of ionizing Radiation. UNSCEAR Report to the General Assembly, Vol II: Effects. United Nations, New York. 2000.
4. UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION. Hereditary Effects of Radiation. The 2002 Report to the General Assembly with Scientific Annex. United Nations, New York 2001.
5. BISHOP, J.M. Molecular Themes in Oncogenesis. *Cell* 64, 235-248. 1991.
6. LOEB, L.A. Mutation Phenotype may Be Required for Multistage Carcinogenesis. *Cancer Res.* 51, 3075-3079, 1991.
7. HARTWELL, L. Defects in A Cell Cycle Checkpoint may Be Responsible for the Genomic Instability of Cancer Cells. *Cell* 71, 543-546, 1992.
8. LEVINE, A.J. p53, the Cellular Gatekeeper for Growth and Division. *Cell* 88, 323-331. 1997.
9. VOGELSTEIN, B. And KINZLER, K.W. The Multistep Nature of Cancer. *Trends Genet.* 9, 138-141. 1993.
10. KARP, J.E. and BRODER, S. Molecular Foundation of Cancer: New Targets for Intervention. *Nat. Med* 1, 309-320. 1995.
11. SKUSE, G.R. and LUDLOW, J.W. Tumor Suppressor Genes in Disease and Therapy. *Lancet* 345, 902-906. 1995.
12. KHANNA, K.K. and JACKSON, S.P. DNA Double-Strand Breaks: Signaling, Repair and the Cancer Connection. *Nat Genet* 27, 247-254. 2001.
13. BAMAIN, A., GRAY, J., and PONDER, B. The Genetics and Genomics of Cancer. *Nat. Genet.* 33 (Suppl), 238-244, 2003.
14. CAUSSENS, L.M. and WERB, Z. Inflammation and Cancer. *Nature* 420, 860-867. 2002.
15. SACHS, R.K., CHAN, M., HLATKY, L., and HAHNFELDT, P. Modeling Intercellular Interactions during Carcinogenesis. *Radiat. Res.* 164, 324-331, 2005.
16. KINZLER, K.W. and VOGELSTEIN, B. Cancer-Susceptibility Genes: Gatekeepers and Caretakers. *Nature* 386, 761-763. 1997.
17. LENGAUER, C., KINZLER, K.W., and VOGELSTEIN, B. Genetic Instability in Human Cancers. *Nature* 396, 643-649. 1998.
18. HALL, E.J. and GIACCIA, A.J. Radiobiology for the Radiologist. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2006.
19. SCHMUTTE, C. and FISHEL, R. Genomic Instability: First Step to Carcinogenesis. *Anticancer Res.* 19, 4665-4696. 1999.
20. KELLERER, A.M. Radiation Risk-Historical Perspective and Current Issues. *J. Radiol. Prot.* 22, A1-10. 2002.

21. HALL, E.J., Henry S. Kaplan Distinguished Scientist Award 2003. The Crooked Shall Be Made Straight; Dose-Response Relationship for Carcinogenesis. *Int. J. Radiat. Biol.* 80, 327-337. 2004.
22. PRESTON, D.L., PIERCE, D.A., SHIMIZU, Y., RON, E., and MABUCHI, K. Dose Response and Temporal Patterns of Radiation-Associated Solid Cancer Risks. *Health Phys.* 85, 43-46. 2003.
23. WALSH, L., RUHM, W., and KELLERER, A.M. Cancer Risk Estimates for Gamma Rays with Regard to Organ-Specific Doses. Part I: all Solid Cancers Combined. *Radiat. Environ. Biophys.* 43, 145-151. 2004.
24. RON, E. Cancer Risks from Medical Radiation. *Health Phys.* 85, 47-59. 2003.
25. BOICE, J. D. and LUBIN, J. H. Occupational and Environmental Radiation and Cancer. *Cancer Causes Control* 8, 309-322. 1997.
26. RABES, H.M., DEMIDCHIK, E.P., SIDOROW, J.D., LENGFELDER, E., BEIMFOHR, C., HOELZEL, D., and KLUGBAUER, S. Pattern of Radiation-Induced RET and NTRKI Rearrangements in 191 Post-Chernobyl Papillary Thyroid Carcinomas: Biological, Phenotypic, and Clinical Implications. *Clin. Cancer Res.* 6, 1093-1103. 2000.
27. UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION. Sources and effects of ionizing Radiation. 1994 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex B Adaptive Response to Radiation in Cells and Organism. United Nations, New York. 1994.
28. IWAMOTO, K.S., FUJII, S., KURATA, A., SUZUKI, M., HAYASHI, T., OHTSUKI, Y., OKADA, Y., NARITA, M., TAKASHI, M., HOSOBÉ, S., DOISHITA, K., MANABÉ, T., HATA, S., MURAKAMI, I., ITOYAMA, S., AKATSUKA, S., OHARA, N., IWASAKI, K., AKABANE, H., FUJIHARA, M., SEYAMA, T., and MORI, T. p53 Mutations in Tumor and Non-Tumor Tissues of Thorotrast Recipients: A Model for Cellular Selection during Radiation Carcinogenesis in the Liver. *Carcinogenesis* 20, 1283-1291. 1999.
29. BASTCH, H., HOLLSTEIN, M., MUSTONEN, R., SCHMIDT, SPIETHOFF, A., WESCH, H., WIETHEGE, T., and MULLER, K.M. Screening for Putative Radon-Specific p53 Mutation Hotspot in German Uranium Miners. *Lancet* 346, 121-135. 1995.
30. LO, Y.M., DARBY, S., NOAKES, L., WHITLEY, E., SILCOCKS, P.B., FLEMING, K.A., and BELL, J.I. Screening for Codon 249 p53 Mutation in Lung Cancer Associated with Domestic Radon Exposure. *Lancet* 345, 60-69. 1995.
31. NAKANISHI, M., TANAKA, K., SHINTANI, T., and KAMADA, N. Chromosomal Instability in Acute Myelocytic Leukemia and Myelodysplastic Syndrome Patients among Atomic Bomb Survivors. *J. Radiat. Res.* 40, 159-167. 1999.
32. CHAUVEINC, L., RICOUL, M., SABATIER, L., GABORIAUD, G., SROUR, A., BERTAGNA, X., and DUTRILLAUX, B. Dosimetric and Cytogenetic Studies of Multiple Radiation-Induced Meningiomas for A Single Patient. *Radiother. Oncol.* 43, 285-288. 1997.
33. BIOLOGICAL EFFECTS OF IONIZING RADIATION . Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. BEIR VII Phase 2. The National Academy Press, Washington, DC. 2006
34. TANNOCK, I.F. and HILL, R.P. The Basic Science of Oncology. 2nd ed. McGraw Hill Inc., New York. 1992.
35. MEADOWS, A.T. Second Tumors. *Eur. J. Cancer* 37, 2074-2079. 2001.
36. ROBINSON, L.L. and MERTENS, A. Second Tumors after treatment of Childhood Malignancies. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 7, 401-415. 1993.
37. MARK, R.J., BAILET, J.W., POEN, J., TRAN, L.M., CALCATERRA, T.C., ABENMAYOR, E., FU, Y.S., and PARKER, R.G. Post Irradiation Sarcoma of the Head and Neck. *Cancer* 72, 887-893. 1993.
38. PIERCE, D.A. and PRESTON, D.L. Radiation-Related cancer Risks at Low Doses among Atomic Bomb survivor. *Radiat. Res.* 154, 178-186. 2000.

39. RANSOHOFF, D.F., COLLINS, M.M, and FOWLE, F.J. Why is Prostate Cancer Screening so Common When the Evidence is so Uncertain? A System without Negative Feedback. *Am. J. Med.* 113, 663-667. 2002.
40. TYLER, D.S., SHAHA, A.R., UDELSMAN, R.A., SHERMAN, S.I., THOMPSON, N.W., MOLEY, J.F., and EVANS, D.B. Evaluation of Solitary Thyroid Nodules. *Ann. Surg. Oncol.* 7, 376-398. 2004.