

Artikel Penelitian

HUBUNGAN EKSPRESI TOPO2A DAN HER-2 DENGAN FAKTOR PROGNOSTIK HISTOPATOLOGIK KARSINOMA PAYUDARA INVASIF TIDAK SPESIFIK

Yessy Setiawati¹, Salmiah Agus², Aswiyanti Asri², Tofrizal²

Abstrak

Resistensi pengobatan yang ditandai dengan kekambuhan lokal-regional serta timbulnya efek samping sistemik yang hebat terhadap terapi non-bedah salah satu penyebab tingginya angka kematian pada penderita karsinoma payudara. Kemoterapi berbasis *anthracycline* diketahui lebih efektif mencegah kekambuhan lokal-regional namun berisiko terhadap kegagalan jantung sehingga dibutuhkan penanda spesifik untuk pemberian kemoterapi ini. TOPO2A merupakan molekul target direk *anthracycline*. Ekspresi protein dan kelainan gen TOPO2A diduga dapat dijadikan indikator pemberian *anthracycline* akan tetapi hasil penelitian saat ini masih ditemukan kontroversi. Kelainan gen TOPO2A selalu dikaitkan dengan amplifikasi gen HER-2 karena keduanya terletak pada kromosom yang sama dan diduga berhubungan dengan sensitifitas terhadap kemoterapi berbasis *anthracycline*. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Sampel penelitian sebanyak 50 kasus karsinoma payudara invasif tidak spesifik yang dilakukan re-evaluasi terhadap jumlah mitosis dan derajat histopatologik. Ekspresi TOPO2A dan HER-2 dinilai secara imunohistokimia masing-masing pada inti dan membran sel, kemudian dinilai hubungannya dengan jumlah mitosis dan derajat histopatologik dengan menggunakan *T-test*, *Oneway Anova* dan *Chi square test*. Uji statistik bermakna jika nilai $p < 0,05$. Overekspresi TOPO2A dan HER-2 masing-masing ditemukan pada 18 kasus (36%) dan 10 kasus (20%). Analisis statistik menunjukkan hubungan yang bermakna antara ekspresi TOPO2A dengan jumlah mitosis ($p=0.004$) dan derajat histopatologik ($p=0.006$), tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi HER-2 dengan jumlah mitosis ($p=0.72$) dan derajat histopatologik ($p=1,000$). Ekspresi protein TOPO2A secara konsisten berhubungan dengan karsinoma payudara yang agresif dibandingkan dengan ekspresi HER-2 dan dapat digunakan sebagai penanda prognostik terhadap pemberian kemoterapi berbasis *anthracycline*.

Kata kunci: Karsinoma payudara invasif tidak spesifik, TOPO2A, HER-2

Abstract

Treatment resistance characterized by local-regional recurrence and severe systemic side effects due to non-surgery therapy was one of the cause of high mortality rate in breast carcinoma. Anthracycline based chemotherapy has known more effective to reduce local-regional recurrence but has known can lead to a cardiac failure. TOPO2A is direct molecular target of anthracycline and its protein expression and gene alteration were assumed as an indicator of anthracycline administration but still there was a controversy in result. TOPO2A gene alterations was associated with HER-2 gene amplification because they both were located adjacent in the same chromosome and was assumed have correlation with sensitivity to anthracycline based chemotherapy. This was an observasional cross sectional with fifty cases of invasive carcinoma of no special type thus mitotic count and histopathological grade was reviewed. TOPO2A and HER-2 expression was evaluated immunohistochemically in nuclear dan membrane cells respectively. Their correlation with mitotic count and histopathological grade was analyzed by T-test, Oneway Anova and Chi square test with $p < 0,05$ was considered significant. TOPO2A and HER-2 expression was found 18 (36%) and 10 cases (20%), respectively. There were significant correlation between TOPO2A expression with mitotic count ($p=0.004$) and histopathological grade ($p=0.006$), but there were no significant correlation between HER-2 expression mitotic count ($p=0.72$) and histopathological grade ($p=1,000$). TOPO2A expression was consistently correlate with aggressive breast carcinoma compared than HER-2 and can be use as a prognostic indicator of anthracycline based chemotherapy administration.

Keyword: Invasive ductal carcinomas of the breast, breast cancer, TOPO2A, HER-2

Affiliasi penulis: 1. RSUP M. Djamil, Padang. 2 Departemen Patologi Anatomi FK Unand.

Korespondensi : pat_anatomik@fk.unand.ac.id Telp: (0752) 21176

PENDAHULUAN

Karsinoma payudara adalah tumor ganas yang berasal dari epitel duktus payudara.¹ Sekitar 75% karsinoma payudara merupakan jenis karsinoma invasif tidak spesifik (*invasive carcinoma of no special*

type/NST) yang sebelumnya dikenal sebagai karsinoma duktal invasif (*invasif ductal carcinoma*).²

Berdasarkan data *Global Cancer International Agency for Research on Cancer* (GLOBOCAN IARC) pada tahun 2012, jumlah kasus baru karsinoma payudara di dunia diperkirakan sebanyak 1,67 juta kasus atau 43 kasus per 100.000 penduduk. Jumlah ini menempati urutan kedua kasus keganasan terbanyak di dunia setelah paru dan merupakan 25% dari seluruh kasus keganasan baru yang didiagnosis pada perempuan. Sekitar 403,876 kasus penderita karsinoma payudara ditemukan di kawasan Asia Pasifik. Indonesia merupakan negara ketiga terbanyak setelah Cina dan Jepang dengan jumlah kasus sekitar 48.998 dan insiden kejadian sekitar 40,3 kasus per 100.000 penduduk.³

Karsinoma payudara pada perempuan merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Angka kematian akibat karsinoma payudara pada perempuan menempati urutan kelima terbanyak di dunia dengan jumlah kasus sekitar 522.000 atau 13 kasus per 100.000 penduduk meskipun angka ketahanan hidup penderita di berbagai negara terutama negara maju mengalami peningkatan dalam 50 tahun terakhir. Salah satu penyebab tingginya angka kematian akibat karsinoma payudara yaitu terjadinya resistensi terhadap jenis terapi non-bedah dan munculnya efek samping sistemik yang hebat.^{3,4}

Tujuan utama penatalaksanaan karsinoma payudara saat ini adalah mencegah timbulnya kekambuhan lokal-regional setelah tindakan bedah dilakukan. Sekitar 3%-32% penderita karsinoma payudara mengalami kekambuhan lokal-regional dalam kurun waktu 10 tahun setelah tindakan mastektomi, sekitar 80% kasus ditemukan pada 5 tahun pertama. Kekambuhan lokal-regional berhubungan secara signifikan dengan prognosis yang buruk yaitu tingginya angka metastasis dan berkurangnya angka ketahanan hidup pada penderita karsinoma payudara.⁵ Konsensus St. Gallen dan *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) menganjurkan pemberian kemoterapi sistemik pada karsinoma payudara dini kategori risiko tinggi yang ditandai dengan adanya keterlibatan kelenjar getah bening (KGB) regional dan/atau subtipe *triple negative* untuk mencegah timbulnya kekambuhan lokal-regional

setelah mastektomi.⁶ Penelitian *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) 2012 menyebutkan pemberian kemoterapi berbasis *anthracycline* diketahui lebih efektif pada penderita karsinoma payudara stadium dini dibandingkan dengan regimen kemoterapi *cyclophosphamide*, *methotrexate* dan *fluorouracil* (CMF) yang sebelumnya digunakan.⁷ Akan tetapi, pemberian *anthracycline* jangka lama dapat menyebabkan kerusakan sel otot jantung yang dapat berujung pada gagal jantung sehingga diperlukannya penanda prognostik spesifik yang mengindikasikan pemberian kemoterapi sitotoksik ini.

Topoisomerase 2-alpha (TOPO2A) diketahui merupakan target molekular direk *anthracycline*.⁸ Protein TOPO2A dikode oleh gen *TOPO2A* yang terletak pada kromosom 17q12-21. Enzim pengikat DNA inti ini terutama bertanggung jawab terhadap ketepatan pemisahan kromosom selama mitosis. Secara spesifik TOPO2A bekerja mengubah topologi DNA sehingga proses metabolisme DNA seperti transkripsi, replikasi dan rekombinasi dapat berlangsung. Kadar TOPO2A mencapai puncak pada fase G2/M siklus sel dan turun hingga kadar minimum pada akhir mitosis. Abnormalitas TOPO2A berperan terhadap *chromosome instability* (CIN) dan tumorigenesis.⁹

Penelitian menunjukkan bahwa status TOPO2A mempunyai nilai prognostik dan prediktif terhadap pemberian kemoterapi berbasis *anthracycline* pada penderita karsinoma payudara, meskipun masih terdapat kontroversi mengenai hal tersebut. Sampai saat ini belum jelas apakah kelainan gen atau ekspresi protein TOPO2A yang dapat dijadikan sebagai faktor prediktif pemberian kemoterapi berbasis *anthracycline*. Hal tersebut mungkin disebabkan karena kelainan gen *TOPO2A* diketahui tidak berhubungan dengan ekspresi protein TOPO2A. Sekitar 7%-24% amplifikasi gen *TOPO2A* terdeteksi melalui pemeriksaan FISH pada karsinoma payudara sedangkan ekspresi protein TOPO2A dilaporkan sekitar 50%-80% pada pemeriksaan imunohistokimia dengan *cut off point* 10%.¹⁰

Penelitian terhadap karsinoma payudara HER-2 positif menyebutkan bahwa ko-amplifikasi gen TOPO2A dan HER-2 berhubungan dengan sensitifitas

terhadap kemoterapi berbasis *anthracycline*.¹¹ Gen HER-2 terletak pada kromosom yang sama dengan gen TOPO2A, berfungsi mengkode protein HER-2 salah satu reseptor tirosin kinase transmembran anggota keluarga *epidermal growth factor receptor* (EGFR/HER). Overekspresi HER-2 atau amplifikasi gen HER-2 ditemukan pada 15%-20% karsinoma payudara dan berhubungan dengan perilaku klinis yang agresif berupa derajat tumor yang tinggi, pertumbuhan tumor yang cepat serta tingginya angka kekambuhan dan kematian. Saat ini, status HER-2 merupakan faktor prediktif untuk pemberian terapi target anti-HER-2 (*trastuzumab*) pada karsinoma payudara.^{10,12}

Penelitian mengenai hubungan antara ekspresi TOPO2A dan HER-2 dengan faktor prognostik histopatologik karsinoma payudara invasif tidak spesifik belum pernah dilakukan di Sumatera Barat. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran ekspresi TOPO2A dan HER-2 pada penderita karsinoma payudara invasif tidak spesifik di Sumatera Barat.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Populasi dan sampel adalah kasus karsinoma payudara invasif tidak spesifik yang didiagnosis di Sentra Diagnostik Patologi Anatomik (SDPA) Fakultas Kedokteran Universitas Andalas periode Januari 2014-Desember 2015 dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi di dapatkan 50 sampel dan semuanya dilakukan pemeriksaan imunohistokimia TOPO2A dan HER-2.

Data kasus karsinoma payudara invasif tidak spesifik yang telah didiagnosis periode Januari 2014-Desember 2015 berupa lembar status, slaid HE dan blok parafin dikumpulkan. Pemeriksaan ulang mikroskopik slaid dan analisis data dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Pewarnaan imunohistokimia TOPO2A dan HER-2 dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomik RSUD Sardjito, Yogyakarta. Metode yang digunakan dalam pewarnaan imunohistokimia TOPO2A dan HER-2 adalah dengan menggunakan metode *Labeled Streptavidin Biotin Complex (LSAB)*. Hasil pewarnaan imunohistokimia TOPO2A dinilai

pada inti. Ekspresi TOPO2A dianggap positif apabila inti sel tumor terpulas $\geq 10\%$. Ekspresi HER-2 dinilai berdasarkan pedoman *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists 2013*. Ekspresi HER-2 dianggap positif (+3) didefinisikan apabila pewarnaan membran kuat dan komplit pada $>10\%$ sel tumor invasif. Hasil positif (+2) didefinisikan apabila pewarnaan membran tidak komplit dan/atau lemah/moderat pada $>10\%$ sel tumor invasif atau pewarnaan membran komplit dan kuat pada $\leq 10\%$ sel tumor invasif. Hasil positif (+1) apabila pewarnaan membran tidak komplit dan pucat pada $>10\%$ sel tumor invasif. Hasil negatif (0) didefinisikan tidak adanya pewarnaan atau pewarnaan membran tidak komplit dan pucat pada $\leq 10\%$ sel tumor invasif. Faktor prognostik histopatologik yang dinilai pada penelitian ini adalah jumlah mitosis dan derajat histopatologik. Analisis statistik bivariat yang digunakan untuk mencari hubungan antara ekspresi TOPO2A dan HER-2 dengan faktor prognostik histopatologik tersebut adalah dengan *T-test*, *Oneway Anova* dan *Chi square test*. Uji statistik dianggap bermakna apabila nilai $p < 0,05$.

HASIL

Berdasarkan data sekunder yang diperoleh dari Sentra Diagnostik Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas pada periode Januari 2014-Desember 2015 didapatkan sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berjumlah 50 kasus. Penilaian hasil penelitian dan re-evaluasi slaid dilakukan oleh penulis dan didampingi oleh dua orang ahli patologi.

Tabel 1 menunjukkan karakteristik sampel penelitian. Rata-rata umur penderita karsinoma payudara invasif tidak spesifik yaitu 49,76 tahun. Penderita karsinoma payudara invasif tidak spesifik terbanyak ditemukan pada kelompok umur 50-59 tahun. Rata-rata mitosis per 10 lapangan pandang besar (LPB) yaitu 22,58. Sebagian besar kasus merupakan derajat histopatologik tinggi sebanyak 29 kasus (58%). Ekspresi TOPO2A positif ditemukan pada 18 kasus (36%) sedangkan ekspresi HER-2 positif berjumlah 10 kasus (20%).

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik	F (n=50)	%
Umur (tahun)		
Rata-rata	49,76 (SD	
Range	11,039)	
	28-69	
Kelompok Umur		
<30	2	4%
30-39	8	16%
40-49	13	26%
50-59	16	32%
>59	11	22%
Jumlah mitosis (per 10 LPB)		
Rata-rata	22,58 (SD	
Range	10,919)	
	4-51	
Derajat histopatologik		
Rendah	21	42%
Tinggi	29	58%
Ekspresi TOPO2A		
Positif	18	36%
Negatif	32	64%
Ekspresi HER-2		
Positif	10	20%
Equivocal	8	16%
Negatif	32	64%

Tabel 2. Perbedaan rata-rata jumlah mitosis karsinoma payudara invasif tidak spesifik berdasarkan ekspresi TOPO2A

Ekspresi TOPO2A	Jumlah mitosis (Rata-rata ± Standar Deviasi)	Total
Positif	28,39 ± 9,069	18
Negatif	19,31 ± 10,618	32

p=0,004

Tabel 2 menunjukkan bahwa rata-rata jumlah mitosis lebih tinggi pada kasus karsinoma payudara invasif tidak spesifik dengan ekspresi TOPO2A positif yaitu sebesar 28,39. Secara statistik perbedaan rata-rata jumlah mitosis pada ekspresi TOPO2A menunjukkan hubungan yang bermakna dengan nilai *p*= 0,004.

Tabel 3. Hubungan ekspresi TOPO2A dengan derajat histopatologik pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik

Ekspresi TOPO2A	Derajat Histopatologik				Total	
	Derajat rendah		Derajat tinggi		F	
	F	%	F	%	F	%
Positif	3	16,7	15	83,3	18	100
Negatif	18	56,3	14	43,8	32	100

p=0,006

Tabel 3 menunjukkan sebanyak 83,3% (15 kasus) karsinoma payudara invasif tidak spesifik yang mempunyai ekspresi TOPO2A positif merupakan karsinoma derajat tinggi. Secara statistik, ekspresi TOPO2A dengan derajat histopatologik menunjukkan hubungan yang bermakna dengan nilai *p*= 0,006.

Tabel 4. Perbedaan rata-rata jumlah mitosis karsinoma payudara invasif tidak spesifik berdasarkan tingkat ekspresi HER-2

Ekspresi HER-2	Jumlah mitosis (Rata-rata ± Standar Deviasi)	Total
Positif	20,30 ± 7,334	10
Equivocal	21,88 ± 10,829	8
Negatif	23,47 ± 11,989	32

p=0,720

Tabel 4 menunjukkan bahwa rata-rata jumlah mitosis paling tinggi ditemukan pada kasus karsinoma payudara invasif tidak spesifik dengan ekspresi HER-2 negatif yaitu sebesar 23,47. Secara statistik perbedaan rata-rata jumlah mitosis pada ekspresi HER-2 menunjukkan hubungan yang tidak bermakna dengan nilai *p*= 0,720.

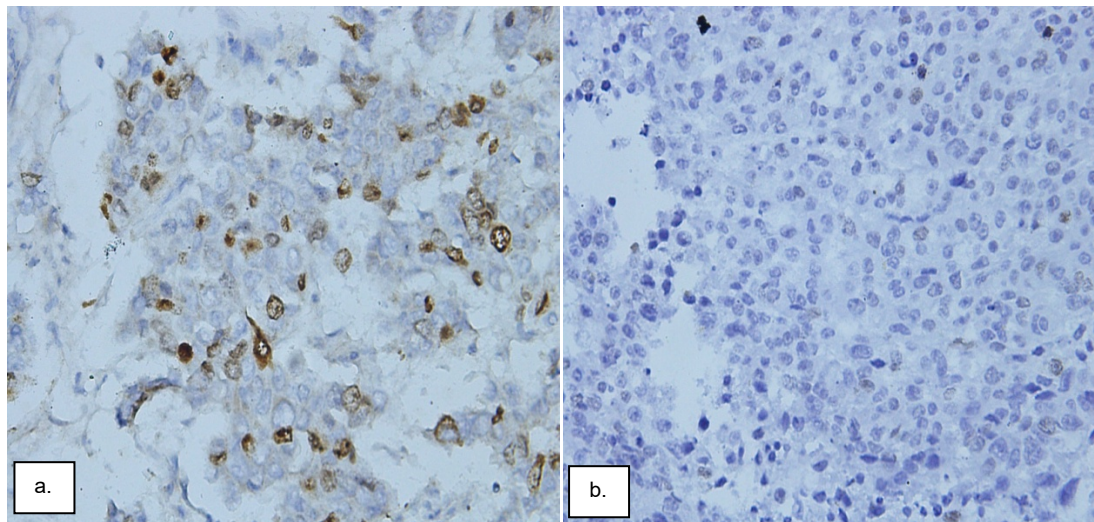
Tabel 5. Hubungan ekspresi HER-2 dengan derajat histopatologik pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik

Ekspresi HER-2	Derajat Histopatologik				Total	
	Derajat rendah		Derajat tinggi		F	
	F	%	F	%	F	%
Positif	5	50,0	5	50,0	10	100
Equivocal	2	25,0	6	75,0	8	100
Negatif	14	43,8	18	56,3	32	100

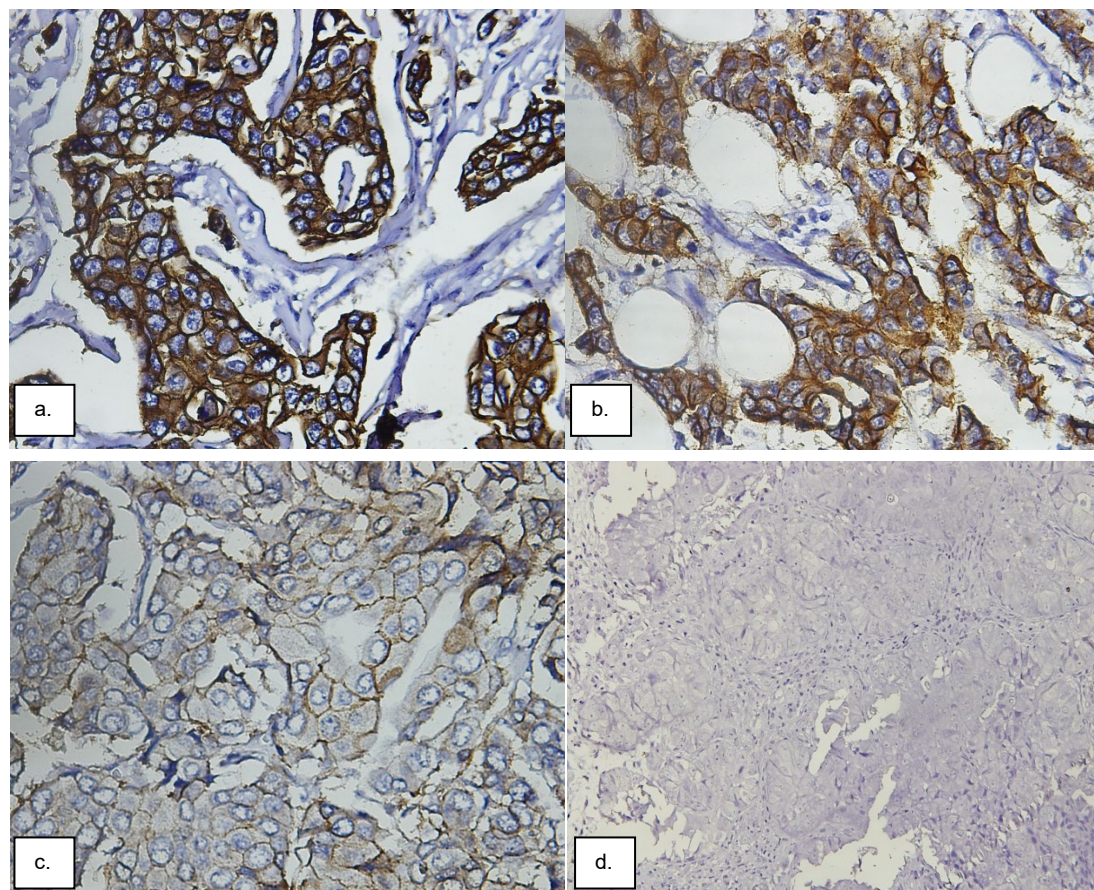
p=1,000

PEMBAHASAN

Rata-rata umur penderita karsinoma payudara invasif tidak spesifik adalah 49,76 tahun dengan umur termuda adalah 28 tahun dan tertua 69 tahun. Secara umum, rata-rata umur penderita karsinoma payudara invasif tidak spesifik pada penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian karsinoma payudara lain di Indonesia. Khambri (2015) melaporkan rata-rata umur penderita karsinoma payudara di Sumatera Barat adalah 48,59 tahun.¹³ Karsinoma payudara terjadi pada umur yang lebih muda di negara kawasan Asia. Rata-rata umur penderita karsinoma payudara di Asia adalah sekitar umur 50 tahun, lebih muda apabila dibandingkan dengan negara Barat yang mempunyai umur median sekitar umur 60 tahun.¹⁴



Gambar 1. Pulasan imunohistokimia TOPO2A pada kasus karsinoma payudara invasif tidak spesifik, (a) ekspresi positif ditandai dengan pulasan positif kuat dan moderat pada inti $\geq 10\%$ sel tumor, (b) ekspresi negatif ditandai dengan pulasan $< 10\%$, lemah atau negatif (pembesaran 40x10).



Gambar 2. Pulasan imunohistokimia HER-2 pada kasus karsinoma payudara invasif tidak spesifik, (a) pulasan kuat, komplit mengelilingi membran $> 10\%$ sel tumor (+3/positif), (b) pulasan moderat, tidak komplit $> 10\%$ sel tumor (+2/*equivocal*) (c) pulasan pucat, tidak komplit $> 10\%$ (+1/negatif) (d) tidak ada pulasan (negatif/0) (a.b.c pembesaran 40x10, d. pembesaran 20x10).

Kepustakaan menyebutkan bahwa rata-rata umur penderita karsinoma payudara yang lebih muda di negara Asia dapat dijelaskan dengan struktur piramida populasi. Pada negara Asia, populasi

penduduk umur reproduktif (muda) lebih banyak apabila dibandingkan dengan negara Barat. Selain itu, kurva insiden spesifik umur karsinoma payudara berbeda diantara kedua kawasan. Kurva insiden

spesifik umur penderita karsinoma payudara di negara Asia cenderung mendatar setelah umur menopause yang mengindikasikan tidak adanya peningkatan insiden. Sementara itu, kurva insiden spesifik umur karsinoma payudara setelah menopause di negara Barat masih menunjukkan adanya kenaikan insiden secara perlahan.¹⁴ Struktur piramida populasi dan kurva insiden spesifik umur yang berbeda inilah yang diduga menjadi penyebab lebih mudanya umur penderita karsinoma payudara di negara Asia termasuk Indonesia.

Jumlah penderita karsinoma payudara invasif tidak spesifik terbanyak ditemukan pada kelompok umur 50-59 tahun yaitu sebanyak 32,0%. Hasil penelitian ini berbeda dengan sebagian besar penelitian yang dilaporkan di Indonesia. Khambri (2015) melaporkan kelompok umur penderita karsinoma payudara terbanyak di Sumatera Barat adalah 40-49 tahun.¹³ Hasil yang diperoleh pada penelitian ini serupa dengan penelitian Kamarlis (2017) di Medan Indonesia yang melaporkan bahwa penderita karsinoma payudara TNBC terbanyak ditemukan pada kelompok umur 50-59 tahun.¹⁵ Begitu juga dengan penelitian Devi *et al* (2012) di Malaysia yang melaporkan bahwa kelompok umur penderita karsinoma payudara terbanyak pada etnis Cina di Asia Tenggara adalah 50-59 tahun.¹⁶ Hal ini menunjukkan adanya kaitan perbedaan etnis dan kelainan molekular dengan kelompok umur pada karsinoma payudara.

Nilai *median* mitosis pada penelitian ini adalah 21,50. Sebagian besar kasus karsinoma payudara invasif tidak spesifik pada penelitian ini adalah kelompok derajat tinggi sebanyak 58,0% (29 kasus). Hasil penelitian ini serupa dengan sebagian besar penelitian lain di Indonesia. Hutagalung *et al* (2014) melaporkan bahwa jumlah karsinoma payudara invasif tidak spesifik derajat tinggi lebih banyak ditemukan dibandingkan dengan karsinoma payudara invasif derajat rendah.¹⁷ Hasil yang berbeda dilaporkan oleh Widodo *et al* (2014) di Yogyakarta yang menyebutkan bahwa karsinoma payudara invasif derajat rendah merupakan kelompok derajat histopatologik yang paling banyak ditemukan.¹⁸ Ng *et al* (2011) juga melaporkan bahwa karsinoma payudara invasif derajat 2 merupakan kelompok derajat

histopatologik terbanyak yang ditemukan di Indonesia dan Malaysia.¹⁴

Penyebab lebih banyaknya kelompok karsinoma payudara derajat tinggi ditemukan pada penelitian ini kemungkinan besar disebabkan oleh keterlambatan penderita datang berobat ke rumah sakit. Banyak laporan menyebutkan bahwa sebagian besar penderita karsinoma payudara di Indonesia cenderung datang berobat saat penyakit telah berada pada stadium lanjut. Data registrasi karsinoma payudara Divisi Onkologi Bagian Bedah RSUP Dr. M. Djamil Padang menunjukkan bahwa pada tahun 2013 sebanyak 77,2% penderita karsinoma payudara yang datang berobat telah berada pada stadium IIIB dan IV.¹³ Begitu juga dengan penelitian Widodo *et al* (2014) di Yogyakarta yang melaporkan bahwa stadium terbanyak penderita karsinoma payudara yang datang berobat ke RSU Sardjito adalah stadium III (54,8%).¹⁸

Banyak faktor yang menyebabkan keterlambatan penderita karsinoma payudara datang berobat di negara Asia. Faktor tersebut terutama adalah kurangnya pengetahuan sebagian besar masyarakat mengenai karsinoma payudara. Mayoritas penduduk Asia cenderung mencari pengobatan secara tradisional terlebih dahulu untuk mengobati penyakitnya. Faktor lain yaitu tingkat sosial ekonomi yang rendah, kultur dan kepercayaan sebagian besar penduduk di Asia disamping fasilitas kesehatan yang belum memadai pada sebagian besar negara Asia akibat pendapatan rata-rata negara yang rendah.¹⁴

Pada penelitian ini overekspresi atau ekspresi TOPO2A positif ditemukan pada sebanyak 18 kasus (36,0%) karsinoma payudara invasif tidak spesifik. Overekspresi TOPO2A mempunyai rentang antara 20%-80% pada berbagai penelitian karsinoma payudara di luar negeri.^{8,19} Adanya rentang yang luas ekspresi TOPO2A positif dapat disebabkan karena perbedaan metode penghitungan skor dan nilai *cut of point*. Sampai saat ini belum ada kesepakatan mengenai nilai *cut of point* dari ekspresi TOPO2A.¹⁰ Beberapa penelitian yang ada menggunakan *cut of point* 5%¹¹, 10%¹⁰, 20%²⁰ dan 30%.¹⁹ Sementara itu, ekspresi TOPO2A juga ditemukan berbeda pada berbagai subtipe karsinoma payudara. Romero *et al* (2011) melaporkan ekspresi TOPO2A positif pada karsinoma payudara dilaporkan lebih rendah pada

subtipe karsinoma payudara *luminal A*. Ekspresi TOPO2A positif tinggi pada karsinoma payudara subtipe *non-luminal A*. Romero *et al* (2011) menemukan ekspresi TOPO2A positif paling tinggi pada subtipe *basal-like*.²⁰

Pada penelitian ini *cut of point* yang digunakan untuk ekspresi TOPO2A positif adalah $\geq 10\%$. Penelitian terhadap ekspresi TOPO2A pada karsinoma payudara dengan menggunakan *cut of point* $>10\%$ menemukan bahwa ekspresi TOPO2A positif berada antara rentang 50%-80%,¹⁰ mengindikasikan bahwa ekspresi TOPO2A positif pada penelitian ini jauh lebih rendah dengan penelitian yang telah ada.

Overekspresi atau HER-2 positif pada penelitian ditemukan sebanyak 20,0% (10 kasus). Hasil penelitian ini serupa dengan sebagian besar penelitian lain terhadap ekspresi HER-2 yang telah ada. Overekspresi HER-2 dilaporkan antara 15%-20% kasus karsinoma payudara.¹²

Pada penelitian ini, ekspresi TOPO2A mempunyai hubungan yang bermakna dengan jumlah mitosis ($p= 0,004$) dan derajat histopatologik ($p= 0,006$). Hasil pada penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah ada. Ekspresi TOPO2A positif secara konsisten menunjukkan hubungan yang bermakna dengan derajat histopatologik karsinoma payudara dan indeks Ki-67 yang tinggi. Fountzilias *et al* (2012) melaporkan ekspresi TOPO2A positif menunjukkan hubungan bermakna dengan derajat histopatologik dan indeks Ki-67 yang tinggi pada karsinoma payudara stadium dini risiko tinggi.¹¹ Romero *et al* (2011) juga melaporkan bahwa ekspresi TOPO2A positif pada karsinoma lokal lanjut berhubungan dengan derajat histopatologi dan indeks Ki-67 yang tinggi serta tidak berhubungan dengan ukuran tumor, tipe histologik dan status reseptor hormon.²⁰ Selanjutnya, An *et al* (2018) melaporkan bahwa pada karsinoma payudara subtipe luminal stadium dini, ekspresi TOPO2A positif berhubungan dengan derajat histopatologik dan indeks Ki-67 yang tinggi serta tidak berhubungan dengan faktor klinikopatologik lain seperti umur, status menopause, jenis tindakan operasi, ukuran tumor, keterlibatan KGB dan tipe histologik.¹⁹

Beberapa penelitian ditemukan melaporkan hasil yang berbeda. Qiao *et al* (2015) menyebutkan bahwa ekspresi TOPO2A tidak berhubungan dengan derajat histopatologik dan Yao *et al* (2017) menemukan bahwa ekspresi TOPO2A berhubungan dengan derajat histopatologik yang rendah.^{8,10} Mukherjee *et al* (2010) menemukan tidak ada hubungan antara ekspresi TOPO2A dengan indeks proliferasi Ki-67. Perbedaan hasil ini dapat disebabkan oleh karakteristik sampel seperti jumlah sampel, stadium klinis, tipe histologik yang berbeda dan bias dalam menyeleksi penderita.²¹

Tidak ada penelitian yang menghubungkan ekspresi TOPO2A dengan jumlah mitosis pada karsinoma payudara. Penelitian yang ada melihat hubungan ekspresi TOPO2A dengan penanda proliferasi seperti Ki-67. Pemeriksaan imunohistokimia dengan Ki-67 dinilai lebih mudah dilakukan apabila dibandingkan dengan hitung mitosis.²² Sama dengan Ki-67, TOPO2A dianggap sebagai penanda proliferasi karena diekspresikan kuat pada sel yang sedang berproliferasi. *Topoisomerase-2 alpha* dianggap lebih baik dibandingkan dengan Ki-67 dikarenakan merupakan molekul target kemoterapi berbasis *anthracycline* serta diduga dapat menjadi alternatif Ki-67 dalam membedakan subtipe karsinoma payudara *luminal A* dan *B*.¹⁹

Adanya hubungan yang bermakna antara ekspresi TOPO2A positif dengan derajat histopatologik dan indeks Ki-67 yang tinggi pada penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi protein ini merupakan faktor prognosis yang buruk pada karsinoma payudara.¹⁹ Karsinoma payudara derajat tinggi serta indeks Ki-67 yang tinggi sensitif terhadap pemberian kemoterapi.⁶ Konsistensi antara ekspresi TOPO2A dengan derajat histopatologik dan indeks Ki-67 yang tinggi menunjukkan ekspresi TOPO2A dapat dijadikan penanda terhadap pemberian kemoterapi sistemik pada penderita karsinoma payudara. Akan tetapi, diperlukan penelitian lebih lanjut terhadap *cut of point* ekspresi TOPO2A serta hubungannya dengan *cut of point* ekspresi Ki-67 yang telah ditetapkan oleh St. Gallen.

Oncotype Dx merupakan salah satu pemeriksaan *gen profiling* yang menilai tingkat rekurensi karsinoma payudara tanpa pemberian

kemoterapi pada karsinoma payudara ER positif. Pemeriksaan molekular ini belum tersedia di negara berkembang dikarenakan biaya pemeriksaan yang sangat mahal. An *et al* (2018) menemukan ekspresi TOPO2A merupakan penanda kekambuhan pada karsinoma payudara subtipe *luminal*.¹⁹ Ekspresi TOPO2A diharapkan dapat menjadi alternatif *Oncotype Dx* dengan biaya yang lebih murah di negara dengan anggaran kesehatan rendah seperti Indonesia.

Pada penelitian ini, ekspresi HER-2 mempunyai hubungan yang tidak bermakna dengan jumlah mitosis ($p= 0,720$) dan derajat histopatologik ($p= 1,000$). Banyak penelitian yang telah mencari hubungan antara ekspresi HER-2 dengan parameter histopatologik karsinoma payudara. Akan tetapi, tidak ada penelitian yang secara spesifik meneliti hubungan ekspresi HER-2 dengan jumlah mitosis. Penelitian yang ada sebagian besar menghubungkan ekspresi HER-2 dengan ekspresi Ki-67 sebagai penanda proliferasi. Payandeh *et al* (2016) melaporkan terdapat hubungan secara signifikan ekspresi HER-2 dengan Ki-67 ($p= 0,006$).²³ Sementara itu, penelitian Soliman *and* Yussif (2016) melaporkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara jumlah mitosis dengan subtipe molekular *luminal A*, *luminal B*, HER-2 dan TNBC pada karsinoma payudara ($p= 0,3$).²⁴ Tidak adanya penelitian yang secara spesifik meneliti hubungan ekspresi HER-2 dengan jumlah mitosis mungkin disebabkan karena hitung mitosis membutuhkan waktu yang lebih lama dan hasil yang diperoleh tidak konsisten bahkan diantara patolog yang telah terlatih.²²

Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara ekspresi HER-2 dengan jumlah mitosis menandakan bahwa proliferasi sel tidak hanya dipengaruhi oleh jalur yang diaktivasi oleh HER-2. Pensinyalan HER-2 mengaktivasi 3 jalur sinyal yaitu *MAPK*, *PI3K/Akt* dan *PLCy* yang masing-masing mempunyai fungsi yang sangat luas terhadap perkembangan sel tumor tidak hanya terhadap mitosis saja. Selain proliferasi sel, aktivasi ketiga jalur ini dapat menyebabkan invasi vaskular, metastasis dan angiogenesis.¹²

Penelitian mengenai ekspresi HER-2 dengan derajat histopatologik telah banyak dilakukan di dalam

maupun luar negeri. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Hutagalung *et al* (2014) di Denpasar dan Payandeh *et al* (2016) di Iran yang melaporkan adanya hubungan yang signifikan antara ekspresi HER-2 dengan derajat histopatologik.^{17,23} Hasil penelitian ini sama dengan Rahman *et al* (2014) yang meneliti hubungan ekspresi HER-2 pada penderita karsinoma payudara perempuan berumur muda (<40 tahun). Rahman *et al* (2014) menemukan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara ekspresi HER-2 dengan derajat histopatologik ($p=0,506$).²⁵ Hal ini menjelaskan bahwa karakteristik sampel mempunyai pengaruh terhadap hasil yang diperoleh. Ada kemungkinan faktor geografis, etnis dan kelompok umur ikut mempengaruhi hubungan ekspresi HER-2 dengan derajat histopatologik.

Kelemahan penelitian ini adalah penelitian ini masih dilakukan pada satu laboratorium saja dan dengan sampel yang terbatas.

SIMPULAN

Ekspresi protein TOPO2A secara konsisten berhubungan dengan karsinoma payudara yang agresif dibandingkan dengan ekspresi HER-2. Ekspresi TOPO2A positif pada penelitian ini lebih rendah dibandingkan dengan penelitian yang telah ada. Hal ini mengindikasikan bahwa pemberian kemoterapi berbasis *anthracycline* bukan merupakan pilihan yang tepat pada sebagian besar penderita karsinoma payudara di Sumatera Barat. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungan status protein TOPO2A dengan respon kemoterapi berbasis *anthracycline*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pinder SE, Lee AHS, Ellis IO. The Breasts. In: Herrington CS ed. *Muir's Textbook of Pathology*, 15th ed. Boca Raton: Taylor and Francis Group; 2014. pp. 451-60.
2. Hoda SA. Invasive Ductal Carcinoma: Assessment of Prognosis with Morphologic and Biologic Markers. In Hoda SA, Brogi E, Koerner FC, Rosen PP, eds. *Rosen's Breast Pathology*, 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014. pp. 413-67.
3. Youlden DR, Cramb SM, Yip CH, Baade PD. Incidence and Mortality of Female Breast Cancer

- in The Asia Pacific Region. *Cancer Biol Med*. 2014; 11 (2):101-15.
4. Martin HL, Smith L, Tomlinson DC, 2014. Multidrug-resistant Breast Cancer: Current Perspectives. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2014; 6:1-13.
 5. Wapnir IL, Tsai J, Aebi S. Locoregional Recurrence After Mastectomy. In Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ, eds. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*, 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. pp. 808-13.
 6. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. NCCN Guidelines[®] Insights Breast Cancer, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15(4): 433-51.
 7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons Between Different Polychemotherapy Regimens for Early Breast Cancer: Meta-analyses of Long-term Outcome Among 100.000 Women in 123 Randomised Trials. *Lancet*. 2012; 379(9814):432-44.
 8. Yao D, Dong BQ, Xu XL, Xu WZ, Zou DH. TOP2A is An Independent Prognostic Factor in Patients with Operable Invasive Breast Cancer: A Large-scale Study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017; 10(3):3344-52.
 9. Chen T, Sun Y, Ji P, Kopetz S, Zhang W. Topoisomerase II α in Chromosome Instability and Personalized Cancer Therapy. *Oncogene*. 2015; 34(31):4019-31.
 10. Qiao JH, Jiao DC, Lu ZD, Yang S, Liu ZZ. Clinical Significance of Topoisomerase 2A Expression and Gene Change in Operable Invasive Breast Cancer. *Tumour Biol*. 2015; 36(9):1-6.
 11. Fountzilias G, Valavanis C, Kotoula V. HER2 and TOP2A in High-risk Early Breast Cancer Patients Treated with Adjuvant Epirubicin-based Dosedense Sequential Chemotherapy. *J Transl Med*. 2012; 10(10):1-21.
 12. Dey N, Leyland-Jones B, De P. HER2 Signaling Network in Advanced Breast Cancer: Opportunities for Combination Therapies. In Dey N, De P, Leyland-Jones B eds. *PI3K-mTOR in Cancer and Cancer Therapy*. New York: Springer Science+Business Media; 2016. pp. 231-61.
 13. Khambri D. Hubungan Ekspresi *Androgen Receptor* dengan Faktor Prognostik Karsinoma Payudara di Sumatera Barat. Disertasi. Indonesia: Universitas Andalas; 2015.
 14. Ng CH, Pathy NB, Taib NA, Teh YC, Mun KS, Amiruddin A, et al. Comparison of Breast Cancer in Indonesia and Malaysia-A Clinicopathological Study Between Dharmais Cancer Centre Jakarta and University Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011; 12(11):2943-6.
 15. Kamarlis RK. Analisa Korelasi SOX2 dan *p63* dalam Penentuan Gambaran Histopatologik Kanker Payudara Jenis *Basal-like* dan *Non Basal-like*. Disertasi. Indonesia: Universitas Sumatera Utara; 2017.
 16. Devi CRB, Tang TS, Corbex M. Incidence and Risk Factors for Breast Cancer Subtypes in Three Distinct South-East Asian Ethnic Groups: Chinese, Malay and Natives of Sarawak, Malaysia. *Int J Cancer*. 2012; 131(12):2869-77.
 17. Hutagalung SB, Mulyadi IK, Artha IGA. Ekspresi Ki-67 dan HER-2/neu Berhubungan dengan Derajat Histopatologik Karsinoma Payudara Invasif *No Special Type* (NST). *Majalah Patologi Indonesia*. 2014;23(2):45-50.
 18. Widodo I, Dwianingsih EK, Triningsih E, Utoro T, Soeripto. Clinicopathological Features of Indonesian Breast Cancers with Different Molecular Subtypes. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(15):6109-13.
 19. An X, Xu F, Luo R, Zheng Q, Lu J, Yang Y, et al. The Prognostic Significance of Topoisomerase II Alpha Protein in Early Stage Luminal Breast Cancer. *BMC Cancer*. 2018; 18(331):1-10.
 20. Romero A, Martin M, Cheang MCU, Antonio J, García-Asenjo L, Oliva B, et al. Assessment of Topoisomerase II Status in Breast Cancer by Quantitative PCR, Gene Expression Microarrays, Immunohisto-chemistry and Fluorescence In Situ Hybridization. *Am J Pathol*. 2011;178(4): 1453-60.

21. Mukherjee A, Shehata M, Moseley P, Rakha E, Ellis I, Chan S. Topo2a Protein Expression Predicts Response to Anthracycline Combination Neo-adjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Primary Breast Cancer. *Br J Cancer*. 2010; 103(12):1794-800.
22. Lee LH, Yang H, Bigras G. Current Breast Cancer Proliferative Markers Correlate Variably Based on Decoupled Duration of Cell Cycle Phases. *Scientific Reports*. 2014; 4(5122):1-8.
23. Payandeh M, Shahriari-Ahmadi A, Sadeghi M, Sadeghi E. Correlations Between HER-2 Expression and Other Prognostic Factors in Breast Cancer: Inverse Relations with The Ki-67 Index and P53 Status. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(3):1015-18.
24. Soliman NA, Yussif SM. Ki-67 as A Prognostic Marker According to Breast Cancer Molecular Subtype. *Cancer Biol Med*. 2016;13(4):496-504.
25. Rahman A, Sampepajung D, Hamdani W. Correlation Between HER-2/neu and Hormonal Receptor with Histopathology Grading on Young Women Breast Cancer. 2014. pp. 1–12. Diakses pada tanggal 29 Mei 2018. Available from <http://pasca.unhas.ac.id/jurnal/>