

Hubungan Overekspresi Topoisomerase II Alfa dengan Overekspresi Her-2/neu dan Berbagai Derajat Histologik Karsinoma Duktal Invasif Tidak Spesifik Payudara

Jane Kosasih, I Gusti Alit Artha

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
Denpasar

ABSTRAK

Latar Belakang

Peranan enzim Topoisomerase II α (TOP2A) sebagai faktor prognostik dan faktor prediktif terapi antrasiklin pada kasus karsinoma duktal invasif tidak spesifik payudara telah banyak diteliti selama satu dekade terakhir ini. Namun masih ada kontroversi mengenai hubungan antara HER-2 dan TOP2A serta TOP2A dan derajat histologik. Maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ada hubungan bermakna antara overekspresi HER-2/neu dan TOP2A, serta apakah ada hubungan bermakna antara overekspresi TOP2A dengan derajat histologik karsinoma duktal invasif tidak spesifik payudara.

Cara

Penelitian potong lintang dilaksanakan di Bagian/SMF Patologi Anatomi FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar. Sampel penelitian yaitu sediaan blok parafin dari penderita karsinoma duktal invasif tidak spesifik payudara yang telah dilakukan pemeriksaan histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi FK-UNUD/RSUP Sanglah Denpasar dari tanggal 1 Januari 2007-31 Desember 2009 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Derajat histologik dan skor semi kuantitatif imunohistokimia untuk HER-2/neu dan TOP2A di nilai oleh dua orang pengamat secara membuta. Analisis hubungan antara overekspresi HER-2/neu dengan overekspresi TOP2A dan hubungan antara overekspresi TOP2A dengan derajat histologik tumor diuji dengan menggunakan *Chi-square test* (X^2 test) menggunakan program SPSS 15.0 for windows.

Hasil

Selama periode 3 tahun (2007-2009) ditemukan sampel 93 kasus yang dapat dianalisis. Rata-rata umur penderita 47,57 tahun (rentang umur 22-81 tahun). Sebanyak 32 kasus (34,4%) menunjukkan overekspresi HER-2/neu. Dari 32 kasus dengan overekspresi HER-2/neu, 13 (40,6%) kasus menunjukkan overekspresi TOP2A. Terdapat hubungan antara overekspresi HER-2/neu dengan overekspresi TOP2A ($p=0,018$, OR=3,110, CI95% 1,189-8,132). Dari 24 kasus dengan overekspresi TOP2A, terdapat 19 (79,2%) kasus dengan derajat histologik tumor tinggi. Terdapat hubungan antara overekspresi TOP2A dengan derajat histologik tumor tinggi ($p=0,020$, OR=3,483, CI95% 1,168-10,386).

Kesimpulan

Overekspresi TOP2A memiliki hubungan bermakna dengan overekspresi HER-2/neu dan derajat histologik kasus karsinoma duktal invasif tidak spesifik pada payudara.

Kata kunci : Karsinoma duktal invasif tidak spesifik payudara, Topoisomerase II α , HER-2/neu, derajat histologik.

ABSTRACT

Background

The role of Topoisomerase II α (TOP2A) enzyme as a prognostic and predictive factor for antracycline therapy in invasive ductal carcinoma NOS of the breast has been studied since the last decade. However the relationship between HER2 and TOP2A expression and the relationship between TOP2A and histologic grade remains controversial. This study want to know if there is a correlation between HER-2/neu and TOP2A overexpression and if there is a correlation between TOP2A overexpression and histologic grade.

Method

This is a cross-sectional study conducted in the Department of Anatomical Pathology Faculty of Medicine Udayana University-Sanglah. Samples have been taken from paraffin blocks from invasive ductal carcinoma's patients diagnosed in Department of Anatomical Pathology Faculty of Medicine Udayana University-Sanglah during 1 January 2007 to 31 December 2009 that fulfill inclusion and exclusion criteria. The histologic grade were determined based on H and E slides and HER2 and TOP2A immunoscore were blindly evaluated semiquantitatively by 2 independent observers. The correlation between HER-2/neu overexpression and TOP2A overexpression, and the correlation between TOP2A overexpression and histologic grade has been tested by Chi-square test (X^2 test) and data analysis use SPSS 15.0 for windows program.

Results

During 3 years (2007-2009), there were 93 cases as samples, that can be analyzed, with mean age was 47.57 years old (range 22-81 years). Thirty two cases (34,4%) showed HER-2/neu overexpression. From 32 cases with HER-2/neu overexpression, 13 (40,6%) cases showed TOP2A overexpression. There was a correlation between HER-2/neu overexpression and TOP2A overexpression ($p=0,018$, OR=3,110, CI95% 1,189-8,132). From 24 cases with TOP2A overexpression, there were 19 (79,2%) cases with high histologic grade of tumor. There was a correlation between TOP2A overexpression and high histologic grade of tumor ($p=0,020$, OR=3,483, CI95% 1,168-10,386).

Conclusion

TOP2A overexpression showed significant correlation with HER-2/neu overexpression and histologic grade in Invasive Ductal Carcinoma NOS.

Keywords : Invasive Ductal Carcinoma NOS, Topoisomerase II α , HER-2/neu, histologic grade.

PENDAHULUAN

Karsinoma duktal invasif payudara *Invasive Ductal Carcinoma not otherwise specified* (IDC NOS) termasuk dalam kelompok keganasan yang paling sering terjadi pada wanita, meliputi 22% dari semua tumor ganas wanita¹. Kelompok karsinoma duktal invasif tidak spesifik payudara menempati porsi terbesar dari seluruh kasus karsinoma duktal invasif payudara¹.

Beberapa regimen obat kemoterapi lini pertama yang telah luas digunakan adalah trastuzumab sebagai terapi target dan kemoterapi berbasis antrasiklin. Antrasiklin berinteraksi dengan enzim TOP2A pada sel kanker². Suatu studi metaanalisis mengemukakan adanya peningkatan *survival rate* yang signifikan pada sekelompok penderita karsinoma duktal invasif payudara yang mendapat kemoterapi adjuvan berbasis antrasiklin, dibandingkan regimen lain.³ Tetapi tidak semua pasien akan mendapatkan manfaat dari terapi antrasiklin, karena itu sangat dibutuhkan biomarker prediktif⁴.

HER-2/neu telah lama dipelajari dan menunjukkan overekspresi dan amplifikasi pada kurang lebih 25% kasus karsinoma duktal invasif payudara.⁵ Dari studi 10 tahun terakhir, tumor dengan overekspresi HER-2/neu lebih responsif dengan terapi antrasiklin.⁶ Hal tersebut terjadi kemungkinan karena letak gen HER-2/neu yang berdekatan dengan gen TOP2A di kromosom 17q12-q21. Adanya amplifikasi gen HER-2/neu akan mengakibatkan amplifikasi gen TOP2A, yang merupakan molekul target terapi berbasis antrasiklin, sehingga tumor akan lebih memberikan respon terapi yang baik.³ Ada suatu studi penelitian yang menyatakan bahwa amplifikasi TOP2A hanya terdapat pada 38% tumor dengan amplifikasi HER-2/neu.² Jadi data status ekspresi protein HER-2/neu dan TOP2A pada sampel tumor payudara masih kontroversial.

Karsinoma duktal invasif payudara memiliki derajat histologik yang bertingkat. Derajat histologik berkaitan dengan tingkat proliferasi sel tumor. Tingkat proliferasi berkaitan dengan ekspresi protein TOP2A, dimana tumor dengan overekspresi TOP2A menunjukkan peningkatan tingkat proliferasi dan derajat histologik yang lebih tinggi, tetapi tumor akan lebih berespon terhadap kemoterapi antrasiklin.^{2,4,7,8}

Status TOP2A masih belum rutin dikerjakan walaupun TOP2A telah banyak terbukti sebagai molekul target yang sebenarnya dari kemoterapi berbasis antrasiklin. Dengan hasil penelitian ini diharapkan untuk dapat menge-

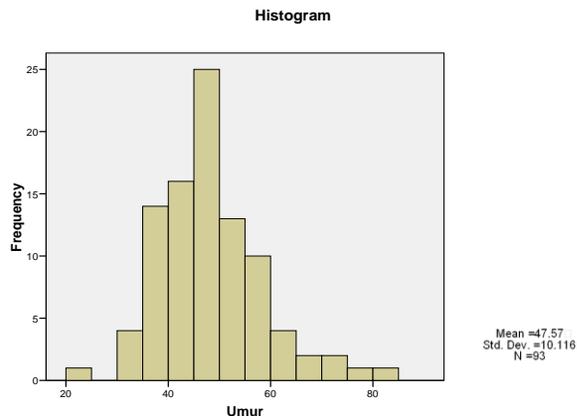
tauhi apakah ada hubungan bermakna antara overekspresi HER-2/neu dengan overekspresi TOP2A dan apakah ada hubungan bermakna antara overekspresi TOP2A dengan derajat histologik karsinoma duktal invasif tidak spesifik payudara.

METODE PENELITIAN

Penelitian potong lintang dilaksanakan di Bagian /SMF Patologi Anatomi FK-UNUD/RSUP Sanglah Denpasar. Sampel penelitian adalah sediaan blok parafin dari penderita karsinoma duktal invasif tidak spesifik payudara yang telah diperiksa di Laboratorium Patologi Anatomi FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar dari tanggal 1 Januari 2007-31 Desember 2009 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel dipilih dengan cara *consecutive sampling*. Blok parafin yang terkumpul kemudian dievaluasi derajat histologiknya menurut metode *Elston-Ellis/Nottingham grading system*. Setelah ditentukan derajat histologik 1, 2 dan 3, penulis menggolongkan sampel menjadi derajat histologik rendah (derajat histologik 1 dan 2) dan derajat histologik tinggi (derajat histologik 3). Kemudian dibuat sediaan slide imunohistokimia untuk HER-2/neu dan TOP2A dengan memakai metode Avidin-Biotin Complex. Untuk HER-2/neu dipakai antibodi monoklonal dari kelinci anti c-erbB-2/HER-2/neu (Clone SP3) dari Labvision dengan pengenceran 1:100. Sedangkan untuk TOP2A dipakai antibodi monoklonal dari tikus Topoisomerase II alpha Ab-4 (Clone Ki-S1) dari Labvision, dengan pengenceran 1:40. Penilaian skor imunohistokimia dihitung secara semikuantitatif, dilakukan oleh dua orang pengamat secara bersamaan dan tanpa mengetahui data klinikopatologik pasien. HER-2/neu positif bila terpulas coklat pada membran sitoplasma secara komplit pada >30% sel tumor (menurut Herceptest) dan TOP2A positif bila terpulas coklat pada inti sel tumor pada >25% sel tumor.^{5,15} Semua data yang terkumpul diolah secara deskriptif. Hubungan antara overekspresi HER-2/neu dengan TOP2A dan hubungan antara overekspresi TOP2A dengan derajat histologik tumor diuji dengan menggunakan *Chisquare test* (X^2 test) dan dianalisa secara bivariat menggunakan tabel 2x2 (*Odds ratio*, CI 95%). Kemaknaan ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Analisis menggunakan program SPSS 15.0 for windows.

HASIL

Selama periode Januari 2007 sampai Desember 2009, sampel yang dapat dianalisis adalah sebanyak 93 sampel. Umur rata-rata pasien yang sampelnya dipakai dalam penelitian ini adalah 47,57 tahun, dengan umur termuda 22 tahun dan umur tertua adalah 81 tahun. Distribusi umur terbanyak pada dekade keempat (Gambar 1).



Gambar 1. Grafik distribusi sampel pasien berdasar-kan kelompok umur.

Dari pemeriksaan histopatologi, didapatkan sampel dengan derajat histologik tumor rendah/low grade sebanyak 38 sampel (40,9%) dan derajat histologik tumor tinggi/high grade sebanyak 55 sampel (59,1%). (Tabel 1)

Tabel 1. Karakteristik pasien karsinoma duktal invasif payudara.

Karakteristik	N	%
Umur	< 30 th	1, 1,1
	31-40 th	22, 23,7
	41-50 th	41, 44,1
	51-60 th	20, 21,5
	> 60 th	9, 9,7
Derajat histologik tumor	Low-grade	38, 40,9
	High-grade	55, 59,1
Ekspresi HER-2/neu	Negatif	61, 65,6
	Positif	32, 34,4
Ekspresi TOP2A	Negatif	69, 74,2
	Positif	24, 25,8

Pemeriksaan imunohistokimia (IHK) terhadap HER-2/neu yang dikerjakan pada sampel blok parafin didapatkan sebanyak 61 (65,6%) sampel dengan HER-2/neu negatif dan sebanyak 32 (34,4%) sampel dengan HER-2/neu positif. Pemeriksaan IHK terhadap TOP2A yang dikerjakan pada sampel blok parafin didapatkan 69 (74,2%) sampel dengan TOP2A negatif dan 24 (25,8%) sampel dengan TOP2A positif.

Dari 61 sampel dengan ekspresi HER-2/neu negatif, sebanyak 50 (82%) sampel dengan ekspresi TOP2A negatif, dan 11(18%) sampel dengan ekspresi TOP2A positif. Sedangkan dari 32 sampel dengan ekspresi HER-2/neu positif, sebanyak 19 (59,4%) sampel dengan ekspresi TOP2A negatif, dan 13 (40,6%) sampel dengan ekspresi TOP2A positif (Tabel 2). Didapatkan adanya hubungan yang bermakna antara overekspresi HER-2/neu dengan overekspresi TOP2A ($p=0,018$). Sampel dengan ekspresi HER-2/neu positif mempunyai kecenderungan memiliki ekspresi TOP2A positif 3,110 kali lebih besar dibandingkan sampel dengan ekspresi HER-2/neu negatif .

Tabel 2. Hubungan Overekspresi HER-2/neu dengan TOP2A pada karsinoma duktal invasif tidak spesifik payudara.

Ekspresi HER-2/neu	Ekspresi TOP2A		Jumlah
	Negatif	Positif	
Negatif	50 (82,0%)	11 (18,0%)	61 (100%)
Positif	19 (59,4%)	13 (40,6%)	32 (100%)
Jumlah	69 (74,2%)	24 (25,8%)	93 (100%)

($\chi^2=5,595$, $df=1$, $p=0,018$, $OR=3,110$, $CI_{95\%}$ 1,189-8,132)

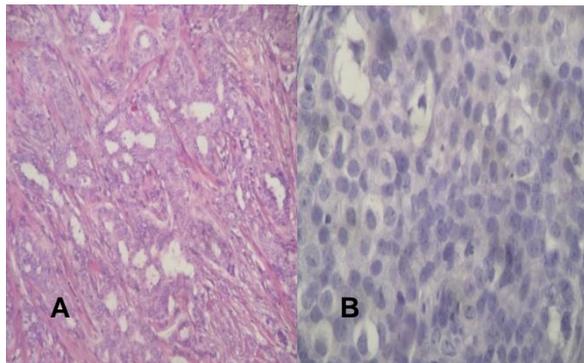
Dari 69 sampel dengan ekspresi TOP2A negatif, sebanyak 33 (47,8%) sampel dengan derajat histologik rendah, dan 36 (52,2%) sampel dengan derajat histologik tinggi. Sedangkan dari 24 sampel dengan ekspresi TOP2A positif, sebanyak 5 (20,8%) sampel dengan derajat histologik rendah, dan 19 (79,2%) dengan derajat histologik tinggi (Tabel 3). Didapatkan adanya hubungan yang bermakna antara overekspresi TOP2A dengan derajat histologik tinggi ($p=0,020$). Sampel dengan ekspresi TOP2A positif mempunyai kecenderungan memiliki derajat histologik tinggi 3,483 kali lebih besar dibandingkan sampel dengan ekspresi TOP2A negatif .

Tabel 3. Derajat histologik pada berbagai ekspresi TOP2A Karsinoma duktal invasif payudara.

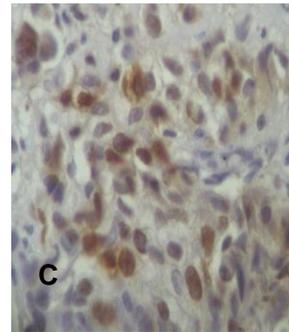
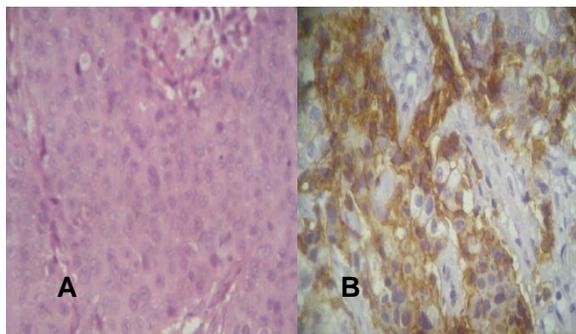
Ekspresi TOP2A	Derajat differensiasi		Jumlah
	Low-grade	High-grade	
Negatif	33 (47,8%)	36 (52,2%)	69 (100%)
Positif	5 (20,8%)	19 (79,2%)	24 (100%)
Jumlah	38 (40,9%)	55 (59,1%)	93 (100%)

($\chi^2=5,369$, $df=1$, $p=0,020$, $OR=3,483$, $CI95\%$ 1,168-10,386).

Gambaran mikroskopis kasus karsinoma duktal invasif tidak spesifik payudara dengan pulasan H&E dan pemeriksaan IHK HER-2/neu dan TOP2A dapat dilihat pada gambar berikut :



Gambar 2. Kasus No.37 (0206PP08). Kasus karsinoma duktal invasif tidak spesifik payudara, derajat histologik rendah/low grade, ekspresi HER-2/neu negatif, ekspresi TOP2A negatif (A.H&E, B.IHK HER-2/neu, C.IHK TOP2A; 100X).



Gambar 3. Kasus No. 19 (2817PP07). Kasus karsinoma duktal invasif tidak spesifik payudara, derajat histologik tinggi/high grade, ekspresi HER-2/neu positif, ekspresi TOP2A positif (A.H&E, B.IHK HER-2/neu, C.IHK TOP2A; 100X).

DISKUSI

Dari penelitian ini, didapatkan penderita karsinoma duktal invasif payudara terbanyak pada usia kurang dari 50 tahun (68,8%), dan terdapat 23,7% penderita mempunyai usia kurang dari 40 tahun. Sampel penelitian menunjukkan bahwa penderita karsinoma duktal invasif payudara paling banyak berada pada rentang usia 41-50 tahun. Rata-rata usia penderita pada penelitian ini adalah 47 tahun, relatif muda dibandingkan dengan negara-negara maju yang 80-90% penderitanya berada pada usia diatas 60 tahun.^{9,10} Karsinoma duktal invasif payudara yang terjadi pada usia muda dihubungkan dengan sifat tumor yang lebih agresif, derajat histologik yang lebih tinggi, dan prognosis yang lebih buruk. Faktor resiko terjadinya karsinoma duktal invasif payudara pada usia muda adalah adanya riwayat di keluarga, menstruasi di usia dini, paparan radiasi, dan pemakaian tablet kontrasepsi.¹¹ Pada penelitian ini belum diketahui resiko terjadinya karsinoma duktal invasif payudara pada usia muda.

Pada penelitian ini, karsinoma duktal invasif tidak spesifik payudara dengan derajat histologik rendah ditemukan pada 38 kasus (40,9%) dan karsinoma duktal invasif tidak spesifik payudara dengan derajat histologik tinggi ditemukan pada 55 kasus (59,1%). Derajat histologik tumor yang lebih tinggi berhubungan dengan sifat tumor yang lebih agresif dan prognosis yang lebih buruk.¹² Derajat histologik merupakan salah satu faktor prognostik pada karsinoma duktal invasif payudara, terutama setelah digunakannya sistem standar dari Scarff-Bloom Richardson oleh Elston-Ellis (*The Nottingham Combined Histologic Grade*) yang menilai derajat histologik berdasarkan gambaran formasi tubulus, atipia inti sel tumor dan aktivitas mitosis. Makin tinggi derajat histologik dihubungkan juga dengan tingkat proliferasi yang lebih

tinggi pula, sehingga tidak lepas dari peranan TOP2A yang lebih aktif pada proses pembelahan sel tumor.¹³

Pada kasus karsinoma duktal invasif payudara, mekanisme genetik yang dominan terjadi adalah aktivasi onkogen melalui amplifikasi suatu gen. *HER-2/neu* adalah onkogen yang paling sering teramplifikasi pada karsinoma duktal invasif payudara, dan overekspresi proteinnya berhubungan dengan perkembangan klinis yang buruk. Potensi onkogenik dari *HER-2/neu* dapat teraktivasi melalui beberapa macam mekanisme genetik yaitu *point mutation*, pemotongan protein, atau amplifikasi dari proto-onkogen yang tidak termutasi. Dari macam-macam mekanisme tersebut, amplifikasi gen adalah mekanisme yang sejauh ini paling umum terjadi pada karsinoma duktal invasif payudara dan menimbulkan overekspresi dari protein *HER-2/neu* tersebut¹⁴.

Selain peranan pentingnya dalam pertumbuhan dan perkembangan tumor, *HER-2/neu* juga berperan dalam sensitivitas tumor terhadap berbagai kemoterapi sitotoksik konvensional, khususnya *topoII-inhibitors*. Hal tersebut berkaitan dengan gen *TOP2A* yang letaknya bersebelahan dengan *HER-2/neu* di kromosom 17q12-21.¹⁵ Pada kasus karsinoma duktal invasif payudara, TOP2A tidak hanya berfungsi sebagai penanda proliferasi, tetapi TOP2A di inti sel juga mengatur proses replikasi dan transkripsi. Amplifikasi dari *TOP2A* akan mengakibatkan terjadinya overekspresi dari enzim TOP2A dan meningkatkan sensitivitas sel tumor terhadap antrasiklin/*top-II inhibitors*. Hal tersebut didukung dengan penelitian dari Tanner dkk pada tahun 2006 yang menemukan adanya hubungan antara amplifikasi *TOP2A* terhadap respon kemoterapi berbasis antrasiklin¹⁶.

Hellems dkk meneliti 63 sampel tumor karsinoma duktal invasif payudara dengan potongan cryostat dan imunoreaktivitas inti TOP2A dihitung dari paling tidak 500 sel dari lapangan pandang yang berbeda dan menunjukkan bahwa tingkat ekspresi TOP2A yang semakin tinggi memiliki hubungan kuat dengan derajat histologik tumor yang lebih tinggi, ukuran tumor yang lebih besar, status kelenjar getah bening, dan adanya metastase jauh saat diagnosis. Jadi adanya overekspresi TOP2A berkaitan dengan faktor prognostik yang lebih buruk.¹⁷

Jarvinen dkk pada tahun 2000 mengemukakan suatu studi *in vitro* yang telah membuktikan bahwa sensitivitas terhadap kemoterapi

berbasis antrasiklin tergantung dari tingkat ekspresi TOP2A. Sel tumor dengan overekspresi TOP2A akan lebih sensitif dibandingkan sel tumor dengan tingkat ekspresi TOP2A kurang. Overekspresi TOP2A disebabkan amplifikasi dari gen *TOP2A*, sedangkan delesi dari gen *TOP2A* akan mengakibatkan penurunan bermakna dari ekspresi protein TOP2A. Hal tersebut menginduksi kemoresistensi primer terhadap obat kemoterapi berbasis antrasiklin/topoII-inhibitor.¹⁴

Penelitian ini memberikan gambaran overekspresi *HER-2/neu* pada 34,4% jumlah sampel. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Jarvinen dkk yang menemukan amplifikasi *HER-2/neu* pada kurang lebih 20-35% kasus karsinoma duktal invasif payudara dengan pemeriksaan FISH dan penelitian dari Usaha dkk pada tahun 2008 yang mendapatkan amplifikasi *HER-2/neu* pada 25% kasus. Tumor payudara dengan amplifikasi *HER-2/neu* memiliki karakteristik keganasan yang lebih tinggi, derajat histologik yang lebih buruk, prognosis lebih buruk, persentase sel yang berproliferasi lebih tinggi, aneuploid DNA, dan reseptor hormonal yang lebih sedikit (reseptor estrogen dan progesteron).^{5,14}

Hasil penelitian ini juga menemukan overekspresi TOP2A pada 40,6% sampel dengan *HER-2/neu* positif. Tetapi, tidak selamanya tumor dengan *HER-2/neu* negatif akan menunjukkan TOP2A negatif pula, karena hasil penelitian ini mendapatkan dari 61 sampel dengan ekspresi *HER-2/neu* negatif, terdapat 11(18%) sampel dengan ekspresi TOP2A positif. Hasil tersebut sejalan dengan hasil penelitian Knoop dkk tahun 2005 yang mengidentifikasi adanya amplifikasi *TOP2A* pada 56,9% tumor dengan *HER-2/neu* positif dan 7,6% tumor dengan *HER-2/neu* negatif. Hal itu juga sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang menyatakan adanya koamplifikasi antara *HER-2/neu* dan *TOP2A* pada 44% sel tumor dan terjadi 4,4% amplifikasi/ overekspresi TOP2A pada karsinoma duktal invasif payudara dengan *HER-2/neu* negatif¹⁴.

Adanya perbedaan ekspresi tersebut kemungkinan karena walaupun terletak pada kromosom yang sama, antara *HER-2/neu* dan *TOP2A* memiliki ampikon yang berbeda¹⁵. Ampikon *HER-2/neu* dilaporkan memiliki relevansi dengan gen lain di kromosom lokus 17q12-q21 yang ikut mengalami koamplifikasi maupun delesi. Gen-gen lain tersebut dapat

menyebabkan dampak yang signifikan pada sifat biologi tumor saat teramplifikasi (atau terdeslesi) bersama dengan HER-2/neu. Salah satu gen tersebut adalah *TOP2A*. Hampir 90% tumor karsinoma duktal invasif payudara dengan amplifikasi *HER-2/neu* juga menunjukkan perubahan gen *TOP2A* secara simultan, yaitu 40% kasus akan mengalami amplifikasi *TOP2A* dan 40% kasus mengalami delesi *TOP2A*. Sayangnya, regulasi dari ekspresi *TOP2A* yang demikian pada sel tumor masih banyak yang belum diketahui.¹⁴

Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara overekspresi *HER-2/neu* dengan *TOP2A*. Hal tersebut sejalan dengan penelitian dari Kalogeraki dkk yang juga menyatakan hal yang sama.¹⁸ Tetapi menurut Piccart dkk, tidak semua tumor dengan overekspresi *HER-2/neu* akan menunjukkan juga adanya amplifikasi *TOP2A*.² Perbedaan-perbedaan hasil tersebut dapat terjadi karena perbedaan design penelitian, perbedaan jumlah sampel, teknik pemeriksaan yang digunakan dan perbedaan *interobserver*.

Sel dalam tubuh dapat berada dalam keadaan sedemikian terhistologik sehingga tidak dapat membelah diri lagi (postmitotik) atau masih dalam keadaan pembelahan yang teratur dan berada dalam keadaan antara dua pembelahan (intermitotik) atau dalam keadaan pembelahan (mitotik). Kebanyakan sel tubuh berada dalam keadaan intermitotik. Fase intermitotik disebut fase G0 dari siklus sel. Pada keadaan normal terdapat keseimbangan antara pembuatan jaringan dan kerusakan jaringan. Sedangkan pada pertumbuhan tumor terjadi pembentukan sel-sel yang lebih banyak daripada sel-sel yang rusak/apoptosis (terjadi kenaikan aktivitas pembelahan dan penurunan apoptosis yang relatif).¹⁹

Sel-sel di dalam tumor berbeda morfologinya dari sel normal. Sel tumor kerap kali tidak memiliki histologik yang tinggi dan susunan yang teratur antara satu sama lain yang menjadi karakteristik jaringan normal. Tumor terjadi karena perubahan sel-sel cadangan yang tidak berhistologik atau *stem cell*. Sel tumor dapat berhistologik dalam berbagai tingkat/derajat, dari derajat ringan, sedang sampai berat.

Pada kasus karsinoma duktal invasif payudara, derajat histologik ditentukan dengan melihat gambaran histologik yang menunjukkan pola pertumbuhan mikroskopis karsinoma duktal invasif payudara. Penentuan derajat histologik

ini penting sebagai faktor prognostik dan prediktif keberhasilan respon tumor terhadap kemoterapi. Tingkat kegagalan respon terhadap kemoterapi terlihat lebih tinggi pada tumor dengan derajat histologik yang lebih tinggi. Selain itu, derajat histologik juga signifikan berhubungan dengan frekuensi kekambuhan dan kematian karsinoma duktal invasif payudara, *disease-free interval & overall length of survival* setelah mastektomi tanpa memandang staging klinis. Tsuda dkk juga menemukan hubungan antara derajat histologik dan perubahan genetik karena LOH (*loss of heterozygosity*) dari IDC. Perubahan genetik paling banyak yaitu pada tumor derajat tiga.²⁰

Enzim *TOP2A* di mamalia adalah enzim nuklear yang berperan penting pada replikasi DNA, pembentukan lekukan kromosom, pembentukan kromatin, memelihara stabilitas genomik, rekombinasi DNA, dan mungkin ikut terlibat pada transkripsi dan perbaikan DNA. *TOP2A* tidak terdeteksi pada fase G0 siklus sel, tetapi aktivitasnya meningkat secara dramatis selama fase S, memuncak pada fase G2-M, dan kemudian menurun. Peningkatan ekspresi *TOP2A* berhubungan dengan tumor yang paling agresif dan memiliki tingkat proliferasi tinggi.¹⁷

Pada penelitian ini, dari 24 sampel dengan *TOP2A* positif, sebanyak 19 (79,2%) sampel menunjukkan derajat histologik tinggi. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian *in vitro* dari Jarvinen dkk yang menyatakan adanya korelasi antara overekspresi *TOP2A* dengan tingkat proliferasi sel tumor yang lebih tinggi daripada tumor tanpa overekspresi *TOP2A*.¹⁴

Selain itu, hasil penelitian kami menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara tingkat ekspresi *TOP2A* dengan derajat histologik. Hal tersebut mungkin dikarenakan *TOP2A* berperan dalam siklus sel dan proses proliferasi, terutama pada fase G2/M dari siklus sel. Semakin tinggi tingkat ekspresi *TOP2A* maka akan semakin tinggi pula tingkat pembelahan/proliferasi sel tumor, semakin tinggi pula derajat histologik tumor dan agresifitas biologi tumor karsinoma duktal invasif payudara. Hal tersebut dinyatakan dalam penelitian dari Nakopoulou dkk, yang memakai 88 sampel tumor karsinoma duktal invasif payudara dan mendeteksi overekspresi *TOP2A* pada 22 sampel tumor. Secara statistik, status imunohistokimia tersebut berhubungan dengan histologik tumor yang lebih buruk, tidak adanya reseptor hormon, ekspresi Ki-67 yang tinggi, akumulasi protein p53 dan

overekspresi dari HER-2/neu.²¹ Penelitian Bhargava dkk dan Kalogeraki dkk juga menunjukkan hasil yang sepadan, dimana dikatakan bahwa ekspresi TOP2A berhubungan dengan tingkat proliferasi sel dan sudah diusulkan untuk menjadi penanda proliferasi.^{15,18}

KESIMPULAN

Overekspresi TOP2A memiliki hubungan bermakna dengan overekspresi HER-2/neu dan derajat histologik pada kasus karsinoma duktal invasif tidak spesifik payudara.

DAFTAR PUSTAKA

- 1 Ellis, Schnitt SJ, Cornelisse CJ, Sasco AJ, Pisani P, Goldgar DE, *et al.* Invasive breast carcinoma. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. *WHO* 2003:13-59.
- 2 Piccart MJ, Wood WC, Hung CM, Solin LJ, Cardoso F. Early breast cancer (stage I and stage II): Tailored systemic therapy for endocrine-resistant breast cancer. In: *Breast Cancer and Molecular Medicine* 2006:309-26.
- 3 Tanner M, Isola J, Wiklund T, Erikstein B, Lehtinen PK, Malmstorm P, *et al.* Topoisomerase II α gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated Anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER-2/neu-amplified breast cancer. In: Scandinavian breast group trial 9401. *J Clin Onc* 2006;24:2428-34.
- 4 Conforti R, Boulet T, Tomosic G, Taranchon E, Arriagada R, Spielman M, *et al.* breast cancer molecular subclassification and estrogen receptor expression to predict efficacy of adjuvant Anthracyclines-based chemotherapy: a biomarker study from two randomized trials. *Annals of Oncology* 2007;18:1477-83.
- 5 Usha L, Tabesh B, Morrison LE, Rao RD, Jacobson K, Zhu A, *et al.* Topoisomerase II alpha gene copy loss has adverse prognostic significance in ERBB2-amplified breast cancer: a retrospective study of paraffin-embedded tumor specimens and medical charts. *Journal of Hematology & Oncology* 2008;1:1-10.
- 6 Pritchard KI, Messersmith H, Elavathil L, Trudeau M, O'Malley F. HER-2 and Topoisomerase II As predictors of response to chemotherapy. *J Clin Onc* 2008;26:736-43.
- 7 Fritz P, Cabrera CM, Dippon J, Gerteis A, Simon W, Aulitzky WE, *et al.* C-erbB2 and Topoisomerase IIa protein expression independently predict poor survival in primary human breast cancer: a retrospective study. *Breast Cancer Research* 2005:374-84.
- 8 Paik S, Taniyama Y, Geyer CE. Anthracyclines in the treatment of HER2-negative breast cancer, *JNCI* 2008;100:2-3.
- 9 Vogel VG. Epidemiology of breast cancer. The breast. Comprehensive management of benign and malignant disorders. Saunders, missouri 2004;3:341-54.
- 10 Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, *et al.* Cancer statistic. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
- 11 Chang JC, Hilsenbeck SG. Prognostic and predictive markers. *Disease of the breast* 2010;31:443-57.
- 12 Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Locally advanced breast cancer. *Disease of the breast* 2010;61:745-61.
- 13 Wood WC, Styblo TM. Clinically established prognostic factors in breast cancer. In: The breast. *Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorders*. 2004;21:447-54.
- 14 Jarvinen TAH, Liu ET. Topoisomerase II-alpha gen (*TOP2A*) amplification and deletion in cancer-more common than anticipated. *Cytopathology* 2003;14:309-13.
- 15 Bhargava R, Lal P, Chen B. HER-2/neu and Topoisomerase II (gene amplification and protein expression in invasive breast carcinomas). *Am J Clin Pathol* 2005;123: 889-95.
- 16 Villman K, Sjostrom J, Heikkila R, Hultborn R, Malmstorm P, Bengtsson NO, *et al.* TOP2A and HER-2 gene amplification as predictors of response to Anthracycline treatment in breast cancer. *Acta Oncologica* 2006;45:590-6.
- 17 Hellems P, Van Dam PA, Geyskens M, Oosterom AT, Buytaert P, Marck EV, *et al.* Immunohistochemical study of topoisomerase II-alpha expression in primary ductal carcinoma of the breast. *Clinical Pathology* 1995;48:147-50.
- 18 Kalogeraki A, Ieromonachou P, Kafousi M, Giannikaki E, Vrekoussis T, Zoras O, *et al.* Topoisomerase II alpha expression in breast

Hubungan Overekspresi Topoisomerase II Alfa dengan-
Jane Kosasih, I Gusti Alit Artha

- ductal invasive carcinomas and correlation with clinicopathological variables. *In Vivo* 2005;19:837-40.
- 19 Rosen PP. Invasive Duct Carcinoma: Assessment of prognosis, morphologic prognostic markers, and tumor growth rate. *Rosen's Breast Pathology* 2003:341-60.
- 20 Velde CJH, Bosman FT, Wagener DJ. Aspek-aspek fundamental kanker. In: Onkologi. *Panitia Kanker RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta*
- 21 Nakopoulou L, Lazaris AC, Kavantzias N, Alexandrou P, Athanassiadou P, Keramopoulos A, *et al.* DNA Topoisomerase II-Alpha immunoreactivity as a marker of tumor aggressiveness in invasive breast cancer. *Pathobiology* 2000;68:137-43.