

Hubungan Ekspresi Top 2A dengan Karakteristik Histopatologi dan Status Reseptor Hormon pada Karsinoma Payudara Her-2 Positif

Agustine Tinambunan, Henny Sulastrri, Fifie Julianita, Erial Bahar

*Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
 RSUP. Dr. Mohammad Hoesin
 Palembang*

ABSTRAK

Latar belakang

Top 2A adalah enzim inti yang berperan penting pada replikasi DNA dan merupakan terapi target banyak agen kemoterapi. Pada karsinoma payudara ekspresinya berhubungan dengan proliferasi sel dan ekspresi berlebih protein HER-2, namun hubungan ekspresi keduanya dengan karakteristik histopatologi dan status reseptor hormon masih kontroversial. Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan antara ekspresi Top 2A dengan karakteristik histopatologi yang merupakan faktor prognosis dan status reseptor hormon pada karsinoma payudara primer HER-2 positif.

Metode

Penelitian ini adalah penelitian retrospektif *cross sectional*. Tiga puluh sampel preparat karsinoma payudara HER-2 positif hasil biopsi, lumpektomi dan mastektomi diambil dari arsip di bagian Patologi Anatomi RSMH, dilakukan pulasan dengan antibodi Top 2A, diteliti hubungannya dengan derajat keganasan, invasi limfovaskular dan status reseptor hormon serta sebaran ekspresinya berdasarkan usia dan morfologi tumor. Enam belas sampel preparat hasil mastektomi diteliti untuk menilai hubungan antara ekspresi Top 2A dengan status kelenjar limfe dan ukuran tumor.

Hasil

Ekspresi Top 2A positif dijumpai 14 kasus (46,7%) seluruhnya dengan massa tumor berukuran lebih dari 2 cm, derajat keganasan tinggi (71,4%), invasi limfovaskuler (71,4%), status kelenjar limfe sebagian besar negatif (71,4%) dan hanya 50% dengan status reseptor hormon positif. Karsinoma payudara HER-2 positif dengan ekspresi berlebih Top 2A sebagian besar dengan morfologi karsinoma duktal invasif (71,4%) dan pada kategori usia 41-50 tahun (71,4%). Analisis hubungan ekspresi Top 2A dengan ukuran tumor, status kelenjar limfe, invasi limfovaskuler, derajat keganasan dan status reseptor hormon secara statistik tidak bermakna ($p > 0,05$). Rasio Odds dengan status reseptor sebesar 0,26. Terdapat hubungan bermakna antara ekspresi berlebih Top 2A dengan karakteristik usia kurang dari 50 tahun ($p < 0,05$).

Kesimpulan

Ekspresi Top 2A tidak berhubungan kuat dengan status reseptor hormon dan karakteristik histopatologi.

Kata kunci : karakteristik histopatologi, karsinoma payudara HER-2 positif, status reseptor hormon, Top 2A.

ABSTRACT

Background

Topoisomerase II α (Top 2A) is a nuclear enzyme which plays a key role in DNA replication and is a target for multiple chemo-therapeutic agents. In breast cancer Top 2A expression has been linked to cell proliferation and HER-2 protein overexpression. However, its relationship with histopathology characteristic and hormone receptor status is not well established. This study was aimed to look the relationship between Top 2A expression and histopathology characteristic and hormone receptor status in HER-2 positif breast cancer.

Material and Methods

This was a retrospective cross sectional study. Thirty specimens from biopsy, lumpectomy and mastectomy during January to August 2012 were taken from the archives of the Anatomical Pathology Department of RSMH, stained with Top 2A antibody, were used to investigate the relationship between the expression of Top 2A with tumour grade, lymph-vascular invasion, hormone receptor status and its proportion based on age and tumor morphology. Sixteen tissue samples of mastectomy specimens were used to investigate the relationship between Top 2A expression with tumour size and lymph nodes status.

Results

The Top 2A are positive in 14 cases (46.7%), all of which found in tumor size > 2 cm, and mostly with high degree of malignancy (71.4%), and with positive hormone receptor status (50%). Most of breast cancer with positive Top 2A are invasive ductal carcinoma (71.4%) and have age category 41-50 years old in 10 (71.4 %) cases. There are no significant correlation between Top 2A expression with tumour size, tumour grade, lympho-vascular invasion, lymph nodes status and hormone receptor status in HER-2 positif breast cancer. However, over-expression of Top 2A have a significant correlation with age category < 50 years old ($p < 0.05$). The odds ratio with hormone receptor status is 0.26

Conclusion

Overall, expression of Top 2A is not related to histopathological characteristics and hormone receptor status.

Key words: HER-2 positive breast cancer, histopathological characteristic, hormone receptor status, Top 2A expression.

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan keganasan terbanyak di dunia setelah kanker leher rahim dan merupakan penyebab kematian tersering yaitu 28% dari semua kanker pada wanita setelah karsinoma paru dan bronkus (26%). Negara dengan insiden terbanyak adalah Amerika Utara, Eropa dan Australia dimana, 6% wanita terserang karsinoma payudara invasif sebelum usia 75 tahun.^{1,2,3}

Di Indonesia karsinoma payudara merupakan kanker dengan nomor urut kedua terbanyak setelah kanker leher rahim.⁴ Kasus kanker payudara wanita di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang dalam kurun waktu 2001-2010 adalah sebanyak 1343 (17,3%) dari seluruh kasus kanker. Insiden tersering pada wanita usia 55 tahun ke bawah, meningkat lebih dua kali lipat bila dibandingkan jumlah kasus tahun 2001. Hal ini menunjukkan bahwa karsinoma payudara merupakan masalah yang sangat krusial pada wanita di Indonesia.

Karsinoma payudara merupakan kelompok keganasan yang heterogen dengan berbagai gambaran klinis, patologi, molekuler serta memiliki prognosis, klinis dan respon terapi yang bervariasi. Salah satu penanda yang mempunyai nilai prognostik adalah ekspresi HER-2 dan Topoisomerase II α . Ekspresi HER-2 dan Top 2A yang tinggi berhubungan dengan karakteristik histopatologi yaitu derajat keganasan, ukuran tumor, status limfonodus dan metastasis saat didiagnosis, dan perjalanan penyakit yang lebih buruk. HER-2 dan Top 2A merupakan faktor prediktif terhadap ajuvan terapi golongan antrasiklin. Ekspresi Top 2A selalu disertai ekspresi HER-2, sangat jarang terjadi Top 2A tereksresi tanpa ekspresi HER-2. Ekspresi HER-2 menurut penelitian terdahulu mempunyai hubungan asosiasi terbalik dengan ekspresi reseptor hormon, namun tetap dijumpai karsinoma payudara dengan ekspresi keduanya.^{5,6,7}

Paparan hormon merupakan faktor risiko perkembangan kanker payudara dengan status reseptor hormon positif. Kanker payudara sebagian besar mengekspresikan reseptor hormon, yaitu kurang lebih 70%. Status reseptor hormon ER dan PR merupakan target biologik yang sangat efektif untuk terapi dan pence-

gahan kanker payudara, yaitu dengan terapi target tamoksifen. Resistensi terhadap tamoksifen seringkali terjadi. Data dan penelitian lebih lanjut tentang karakteristik histopatologi dan molekuler masih sangat diperlukan untuk memberikan target terapi yang tepat dan adekuat.^{5,6,7}

Topoisomerase II α adalah enzim inti yang mempengaruhi proses kondensasi kromosom dan membebaskan tekanan yang timbul saat proses replikasi dan transkripsi. Gen ini terletak pada kromosom yang sama dengan gen HER-2 yaitu 17q12-17q21.²² Gen Top 2A diduga bertindak sebagai penanda prognostik bersama dengan informasi kliniko-patologis dapat menyeleksi kanker payudara derajat tinggi dan seleksi pasien yang akan mendapat terapi antrasiklin. Hubungan antara enzim dan obat dapat dilihat *in vitro* pada sel kanker dengan ko-amplifikasi gen Top 2A dan HER-2, dan overekspresi protein Top 2A, sehingga menimbulkan dugaan bahwa sensitivitas terhadap obat ini cenderung meningkat dengan meningkatnya ekspresi protein gen Top 2A yang teramplifikasi.^{20,21}

Topoisomerase II α merupakan target selular yang penting untuk obat-obatan sitotoksik pada terapi kanker. Faktor prognostik dan prediktif yang relevan dengan HER-2 dan Top 2A sampai sekarang masih menjadi perdebatan. Pada studi sebelumnya, adanya amplifikasi HER-2 dan ko-amplifikasi Top 2A pada kanker payudara memperlihatkan perjalanan penyakit yang lebih buruk dan bukan merupakan faktor prediktif untuk terapi antrasiklin.^{6,7} Penelitian terbaru dengan analisis amplifikasi gen, level RNA dan ekspresi protein menyatakan bahwa level RNA Top 2A merupakan faktor prognosis yang kuat dan juga mempunyai hubungan respon terapi terhadap antrasiklin.⁸

Penelitian ini disusun berdasar banyak telaah penelitian sebelumnya maupun telaah pustaka mengenai ekspresi kedua gen tersebut pada karsinoma payudara. Sejauh ini belum ada penelitian mengenai gambaran tingginya tingkat ekspresi Top 2A dan hubungannya dengan status reseptor hormon ER dan PR pada karsinoma payudara primer di RSUD. dr. Mohammad Hoesin/Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang. Penelitian ini mencoba untuk menyajikan data dan informasi baru serta menguatkan hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya oleh peneliti lainnya.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional/cross-sectional, menggunakan arsip preparat dari blok parafin dan catatan rekam medik kasus karsinoma payudara HER-2 positif di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP. Dr. Mohammad Hoesin Palembang, periode Januari 2012 sampai Agustus 2012. Sampel sebanyak 30 kasus karsinoma payudara HER-2 positif. Data HER-2 dan status reseptor hormon adalah data sekunder yang diambil dari arsip. Sebanyak 146 kasus karsinoma payudara primer dari bulan Januari sampai Agustus 2012 yang diperiksa ekspresi HER-2 dijumpai 30 kasus terdiri dari jaringan biopsi, lumpektomi dan mastektomi dengan HER-2 positif sebagai sampel pada penelitian ini, 6 kasus dengan HER-2 meragukan dan 110 kasus HER-2 negatif. Dari 30 kasus HER-2 positif sampel pada penelitian ini sebesar 25 kasus sudah dilakukan pulasan Top 2A.

Dilakukan pemulasan Top 2A pada 5 kasus yang belum dipulas dan pembacaan ulang seluruh kasus Top 2A. Hasil pemulasan imunohistokimia diinterpretasikan oleh 2 orang spesialis patologi. Antibodi primer Top 2A yang digunakan produk Dako dengan pengenceran 100 kali dan diproses secara manual. Penilaian ekspresi Top 2A dilakukan menggunakan skor imunoreaktif berdasarkan skor proporsi (0, tidak terpulas, skor 1 <10%; skor 2 dengan 10-50%; skor 3 dengan 51-80%; dan 4 jika >80% sel positif) dan skor intensitas (0, tidak terpulas; 1, lemah; 2, sedang dan 3, kuat). Jika >10% atau lebih sel tumor imunoreaktif pada inti sel dengan derajat sedang sampai kuat maka dikatakan positif.⁸

Kemudian dicari sebaran ekspresi Top 2A dengan morfologi tumor dan hubungan ekspresinya dengan usia, derajat keganasan, invasi limfovaskular dan status reseptor hormon. Status reseptor hormon positif bila ekspresi reseptor estrogen positif, atau ekspresi progesteron positif atau keduanya positif. Hanya 16 sampel blok parafin berasal dari mastektomi dan lumpektomi saja yang diteliti untuk mencari sebaran Top 2A berdasarkan ukuran tumor dan hubungannya dengan ukuran tumor dan status kelenjar limfe karena sediaan dari biopsi tidak dapat diketahui ukuran tumor dan status kelenjar limfena.

Analisis data bertujuan untuk mencari hubungan menggunakan *Fisher exact test* dan regresi logistik, untuk mendapatkan nilai rasio Odds dan perbandingan nilai tengah menggunakan *student t-test*.

HASIL

Usia penderita karsinoma payudara primer penelitian ini berkisar antara 31-64 tahun (tabel 1) dengan angka rata-rata (mean) 47,9 tahun dan median 47 tahun. Dari 30 sampel penelitian, frekuensi usia terbanyak adalah pada rentang usia 41-50 tahun yaitu sebanyak 14 (46,6%) orang. Terdapat hubungan bermakna antara ekspresi Top 2A ($p=0,03$) dengan kategori usia dimana ekspresi Top 2A lebih sering terjadi pada usia kurang atau sama dengan 50 tahun.

Diantara 24 kasus karsinoma duktal invasif, 10 mengekspresikan Top 2A sedangkan 14 kasus tidak mengekspresikan Top 2A. Satu kasus karsinoma lobular invasif mengekspresikan Top 2A dan dari 5 kasus jenis lainnya 3 mengekspresikan Top 2A.

Sebaran penderita dengan HER-2 positif terbanyak pada usia kelompok di atas 41-50 tahun sebesar 14; 10 kasus (71,4%) dengan ekspresi Topo II α positif dan sisanya 4 (28,6%) Topo II α negatif. Terdapat hubungan bermakna antara kategori usia < 50 tahun dengan ekspresi Topo II α pada penelitian ini (Tabel 2).

Penderita dengan ukuran tumor kurang dari 5cm mempunyai ekspresi Top 2A positif lebih banyak dengan yaitu 66,7% dibandingkan dengan Top 2A negatif sebesar 33,3%. Pengujian perbandingan rata-rata ukuran tumor dengan t-test memberikan hasil tidak bermakna (Tabel 3).

Kasus dengan invasi limfovaskuler 10 (45,5%) dengan ekspresi Top 2A positif dan 12 (54,5%) ekspresi Top 2A negatif. Sementara kasus tanpa invasi limfovaskuler mempunyai ekspresi Top 2A positif dan negatif dalam jumlah yang sama masing-masing 4 kasus. Pada penelitian ini tampak kasus-kasus karsinoma payudara primer dengan HER-2 positif dengan invasi limfovaskuler umumnya adalah tumor dengan jenis derajat keganasan tinggi yaitu sebanyak 21 (70%) kasus dan pada tumor dengan ukuran lebih dari 5 cm yaitu sebanyak 10 (62,5%) kasus.

Kasus dengan status reseptor hormon positif mengekspresikan Top 2A sebanyak 7

(63,6%) kasus dan 4 (36,4%) kasus tanpa ekspresi Top 2A. Pada kasus dengan status reseptor hormon negatif sebanyak 7 (36,8%) kasus dengan Top 2A positif dan negatif pada

12(63,2%) kasus. Dengan nilai $p>0,05$, tidak ada hubungan bermakna antara Top 2A dan status reseptor hormon. Bila dilakukan analisis korelasi regresi logistik didapatkan rasio Odds 0,26.

Tabel 1. Karakteristik usia, histopatologi, status reseptor hormon dan Top 2A pada karsinoma payudara HER-2 positif

Karakteristik Sampel	N	Proporsi	Top 2A		P**
			Negatif	Positif	
Usia	30				
30-40	8	26,6	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0,03
41-50	14	46,6	4 (28,6%)	10 (71,4%)	
51-60	5	16,6	5 (100%)	0 (0%)	
>60	3	10	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
Ukuran Tumor	16*				
2-5 cm	6	37,5	2 (33,3%)	4 (66,7%)	0,41
>5cm	10	62,6	5 (50%)	5 (50%)	
Morfologi tumor	30				
Duktal	24	80	14(58,3%)	10 (41,7%)	
Lobular	1	3,3	0(0%)	1(100%)	
Lainnya	5	16,6	2(40%)	3(60%)	
Derajat keganasan	30				
Rendah, sedang	9	30	5 (55,4%)	4 (44,4%)	0,59
Tinggi	21	70	11 (52,4%)	10 (47,6%)	
Status kelenjar limfe	16*				
Positif	11	68,8	7(63,3%)	4 (36,4%)	0,38
Negatif	5	31,2	2(40%)	3 (60%)	
Invasi limfovaskuler	30				
Positif	22	73,3	12(54,5%)	10 (45,5%)	0,57
Negatif	8	26,7	4(50%)	4 (50%)	
Status reseptor hormon	30				
Positif	11	36,6	4(36,4%)	7 (63,6%)	0,15
Negatif	19	63,4	12(63,2%)	7 (36,8%)	

*Mastektomi, **Uji parametric Fisher Exact Test

Tabel 2. Hubungan ekspresi Topo IIa dengan kategori usia

Kategori usia	Topo IIa		Jumlah
	Positif	Negatif	
≤50	13 (59,1%)	9 (40,9%)	22 (100%)
>50	1 (12,5%)	7 (87,5%)	8 (100%)
Jumlah	14 (46,7%)	16 (53,3%)	30 (100%)

P=0,03 dengan uji parametrik Fisher Exact Test

Tabel 3. Korelasi antara ekspresi Top 2A dengan ukuran tumor

Kelompok	Ukuran tumor rata-rata	SD	P
Top 2A (+)	7,73	3,207	0,796
Top 2A (-)	7	3,240	

$p>0,05$: Uji parametrik Student t-test

DISKUSI

Proporsi karsinoma payudara HER-2 positif di RSUP. dr. Mohammad Hoesin sebesar 20,55% sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa ekspresi HER-2 sebesar 20-30% dengan rata-rata sebesar 25% dari seluruh karsinoma payudara primer.

Ekspresi Top 2A pada karsinoma payudara HER-2 positif sebanyak 14 (46,7%) dan tanpa ekspresi Top 2A pada 16(53,3%). Jumlah ini sedikit lebih tinggi namun masih sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan amplifikasi Top 2A berkisar antara 25-40% dari karsinoma payudara HER-2 positif. Berbagai penelitian dengan imunohistokimia dapat memberikan hasil yang berbeda. Perbedaan ini dapat terjadi karena berbagai faktor antara lain dari awal proses fiksasi, pemulasan sampai perbedaan dalam menentukan tingkat ekspresi.^{11,13,14} Penilaian ekspresi Top 2A tergantung fase penilaian dalam siklus sel. Top 2A tidak dapat dideteksi pada sel-sel fase G0, tetapi aktivitasnya meningkat pada fase S, puncaknya fase G2-M dan kemudian menurun.^{22,23}

Ekspresi HER-2 positif paling sering terjadi pada usia kelompok usia 41-50 tahun seperti pada penelitian ini, namun banyak penelitian menunjukkan bahwa ekspresi HER-2 terjadi pada usia yang lebih muda.^{15,16} Terdapat hubungan bermakna ($p=0,03$) antara kategori

usia kurang dari atau sama dengan 50 tahun dengan ekspresi Top 2A positif pada penelitian ini. Pada penelitian terdahulu di RSMH. Palembang tahun 2008 tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara ekspresi HER-2 positif dengan usia di bawah dan di atas 40 tahun. Pengelompokan umur, ukuran tumor dan variabel lainnya yang berbeda pada penelitian yang dilakukan menimbulkan perbedaan keluaran.

Ukuran tumor merupakan faktor yang sangat penting bagi klinisi untuk menentukan stadium klinis (TNM) dan menentukan prognosis penderita. Semakin besar tumor maka prognosisnya semakin buruk.^{1,9,10,17} Terutama untuk pasien dengan status limfonodus negatif, ukuran tumor merupakan faktor prognosis yang penting dan secara rutin digunakan untuk terapi ajuvan. Secara umum pasien dengan ukuran tumor lebih dari 1-2 cm dipertimbangkan mendapat terapi ajuvan, karena mempunyai resiko rekurensi lebih dari 20%.¹⁸

Penderita terbanyak dengan ukuran tumor berukuran kurang dari 5 cm saat didiagnosis kemungkinan disebabkan kurangnya diagnosis dini sehingga terlambatnya penderita datang memeriksakan diri atau menunjukkan sifat biologi tumor yang tumbuh dengan cepat. Ukuran tumor adalah salah satu variabel prognostik yang signifikan. Banyak penelitian menunjukkan menurunnya *survival* dengan bertambahnya ukuran tumor serta meningkatnya frekuensi metastasis ke kelenjar getah bening axilla.^{18,19}

Pada hasil penelitian terlihat bahwa sebagian besar karsinoma payudara dengan HER-2 positif mempunyai ukuran tumor yang cukup besar saat didiagnosis. Dari angka rerata yang begitu tinggi terlihat bahwa penderita kanker payudara mencari pertolongan medis umumnya pada stadium lanjut. Berbeda dengan penelitian Jarvinen di Finlandia tahun 1996 dan Helleman di Belgia tahun 1995 sebagian besar tumor berukuran kurang dari 2 cm saat didiagnosis.^{19,20}

Penderita dengan ukuran tumor kurang dari 5cm mempunyai ekspresi Top 2A positif lebih banyak dengan yaitu 66,7% dibandingkan dengan Top 2A negatif sebesar 33,3%. Pengujian perbandingan rata-rata ukuran tumor dengan *t-test*, didapatkan hasil tidak bermakna antara ukuran tumor pada kedua kelompok dengan Top 2A positif dan negatif. Hal ini

sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Jarvinen dan Depowski di Amerika Serikat tahun 2000 yang juga tidak menemukan hubungan bermakna antara ekspresi Top 2A dengan ukuran tumor.

Derajat keganasan karsinoma payudara primer HER-2 positif pada penelitian ini sebagian besar memiliki derajat keganasan tinggi (70%) yang terdiri dari 10 (47,6%) kasus dengan ekspresi Top 2A positif dan 11 (52,4%) kasus dengan ekspresi Top 2A negatif. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara derajat keganasan karsinoma payudara HER-2 positif dengan atau tanpa ekspresi Top 2A, hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Depowski. Pada penelitian Jarvinen dan Halleman dijumpai hubungan bermakna antara derajat keganasan dengan ekspresi Top 2A.

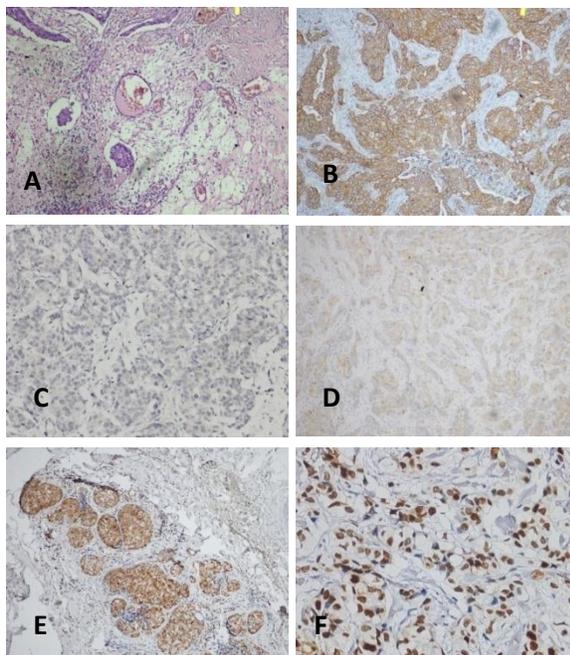
Invasi limfovaskuler merupakan faktor prognosis yang bermakna untuk resiko rekurensi lokal dan metastasis tempat jauh. Rosen *et al* melakukan penelitian dengan *follow up* 20 tahun mencatat korelasi antara invasi limfovaskuler dengan resiko rekurensi dan mortalitas. Karsinoma payudara primer dengan HER-2 positif sebagian besar menunjukkan invasi limfovaskuler yaitu sebanyak 22 kasus (73,33%) dan hanya 8 (26,67%) kasus tanpa invasi limfovaskuler. Hal ini sesuai dengan banyak penelitian sebelumnya bahwa karsinoma payudara HER-2 positif berhubungan dengan derajat keganasan tinggi, tingkat rekurensi yang meningkat dan proliferasi sel yang cepat.^{15,16,18,19}

Pada penelitian ini tampak kasus-kasus karsinoma payudara primer dengan HER-2 positif dengan invasi limfovaskuler umumnya adalah tumor dengan jenis derajat keganasan tinggi dan pada tumor dengan ukuran lebih dari 5 cm. Tidak dijumpai hubungan bermakna antara ekspresi Top 2A dengan invasi limfovaskuler.

Hasil analisis ekspresi Top 2A dengan status kelenjar limfe menunjukkan hubungan yang tidak bermakna ($p>0,05$). Hal ini berbeda dengan penelitian Depowski yang melakukan penelitian dengan sampel cukup besar sebanyak 184 di Amerika Serikat dan penelitian Halleman di Belgia yang menggunakan 63 kasus.¹³ Namun hasil penelitian ini sama dengan penelitian Jarvinen dengan sampel yang lebih besar lagi yaitu 230 kasus, dan menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna dengan status kelenjar limfe.¹⁸

Tidak ada hubungan bermakna antara Top 2A dan status reseptor hormon ($p > 0,05$) Bila dilakukan analisis korelasi regresi logistik didapatkan rasio Odds 0,26. Hal ini menunjukkan hubungan yang sangat lemah antara ekspresi Top 2A dengan status reseptor hormon. Penelitian yang dilakukan Halleman et al juga tidak menemukan hubungan antara keduanya.

Penelitian ini dengan hasil mempunyai persamaan dan perbedaan dengan penelitian sebelumnya. Faktor antibodi primer yang digunakan, evaluasi dan standarisasi pemeriksaan imunohistokimia, sistem skoring Top 2A dalam mengambil *cut of point* yang berbeda juga dapat menyebabkan perbedaan keluaran. Pemeriksaan lanjutan dengan FISH dan CISH merupakan *gold standard* pemeriksaan HER-2 dan Top 2A.



Gambar 1. A. Invasi limfovaskuler, B. Ekspresi HER-2 positif, C. Ekspresi Top 2A negatif/positif lemah, D.E. Ekspresi Top 2A positif sedang, F. Ekspresi Top 2A positif.

KESIMPULAN

Proporsi karsinoma payudara primer dengan HER-2 positif di RSMH Palembang sebesar 20,55% dari seluruh karsinoma payudara. Usia penderita karsinoma payudara primer dengan ekspresi HER-2 positif pada penelitian

ini antara 31-64 tahun, dengan rerata usia 47,9 tahun, terbanyak pada kelompok umur 41-50 tahun. Ukuran tumor yang terbanyak adalah lebih dari 5 cm yaitu sebesar 62,5%. Derajat keganasan sebagian besar (70%) adalah derajat keganasan tinggi. Subtipe histologi terbanyak adalah karsinoma duktal invasif (80%).

Proporsi karsinoma payudara primer HER-2 positif di RSMH. Palembang dengan ekspresi Top 2A sebesar 46%, diantaranya dengan status reseptor hormon positif dan negatif masing-masing sebesar 36% dan 64%. Tidak ada hubungan yang bermakna antara ekspresi Top 2A dengan karakteristik histopatologi yang meliputi ukuran tumor, derajat keganasan, invasi limfovaskular, status kelenjar limfe dan juga status reseptor hormon, namun dijumpai hubungan bermakna ekspresi Top 2A dengan kategori usia penderita kurang dari 50 tahun.

SARAN

Untuk mendapatkan hasil yang lebih baik/validitas yang tinggi, sebaiknya di masa yang akan datang dilakukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar dan cara yang lebih akurat menilai Top 2A dengan status gen (FISH atau CISH). Adanya ko-ekspresi HER-2 dan Top 2A diharapkan dapat dijadikan data awal penelitian terapi target penghambat topoisomerase dimasa yang akan datang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tavassoli FA, Devilee P, eds. Tumours of the breast. World Health Organization Classification of Tumours Pathology Genetics Tumours of Breast and Female Genital Organs. IARC Press. Lyon. 2003; p.13-59
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistic 2010. CA Cancer J Clin. 2010;60: 277-300.
3. Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast progression. J Pathol. 2011; 223: 307-17.
4. Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI, Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia, Yayasan Kanker Indonesia. Kanker di Indonesia tahun 2007 data histopatologik. Jakarta: Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI; 2007.

5. Depowski P, Rosenthal S, Brien T, Stylos S, Johnson R, Ross J. Topoisomerase II α expression in breast cancer: correlation with outcome variables. *Mod Pathol.* 2000;13: 542-7.
6. Fritz P, Cabrera C, Dippon J, Gerteis A, Simon W, Aulitzky W, *et al.* c-erbB2 and topoisomerase II α protein expression independently predict poor survival in primary human breast cancer: A retrospective study. *Cancer Res.* 2005;7:374-84.
7. Coon J, Markus E, Gupta-Burt S, Seelig S, Chen S, Renta V, *et al.* Amplification and overexpression of Topoisomerase II α predict response to anthracyclin-base therapy in locally breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2002;8:1061-67.
8. Brase J, Schmidt M, Fischbach T, Sultmann H, Bojar H, Koelbl H *et al.* ERBB2 and TOP2A in breast cancer: A comprehensive analysis of gene amplification, RNA levels, and protein expression and their influence on prognosis and prediction. *Clin Cancer Res.* 2010;16: 2391-401.
9. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology.* 3rd ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2009 p 1-26.
10. De Vita V, Laurence T, Rosenberg S. *Cancer Principle and Practice Oncology.* 8th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2008 p1595-1645.
11. Tanner M, Jarvinen P, Isola J. Amplification of HER-2/neu and topoisomerase II α in primary and metastatic breast cancer. *Cancer Res.* 2001; 61: 5345-48.
12. Stricker TP, Kumar V. *Neoplasia In: Kumar R, Abbas A, DeLancey A, Malone E, editor. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.* 8th ed. Philadelphia: Saunder Elsevier. 2010 p 276-86.
13. Di Leo A, Larsimont D, Jarvinen T, Beauduin M, Vindevoghel A, Michel J *et al.* HER-2 and topoisomerase II α as predictive markers in population of node-positive breast cancer patients randomly treated with adjuvant CMF or epirubicin plus cyclophosphamide. *Ann Oncol.* 2001;12:1081-89.
14. Manna ED, Teixeira LC, Alvarenga M. Association between immunohistochemical expression of topoisomerase II α , HER2 and hormone receptors and response to primary chemotherapy in breast cancer. *Eur Pub Med Central.* 2006;92: 222-9.
15. Wresnindyatsih. Hubungan faktor umur dan derajat keganasan secara histopatologik dengan peningkatan ekspresi p53 dan HER-2/neu pada karsinoma payudara duktal invasif di RSUP. Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Tesis Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomi FK Universitas Sriwijaya, Palembang. 2009.
16. Kartika I. Ekspresi protein HER-2/neu, status reseptor estrogen dan progesterone pada berbagai derajat keganasan karsinoma payudara duktal invasif wanita usia muda. Tesis Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomi FK Universitas Sriwijaya. 2008.
17. Lester SC. *The Breast.* In: Kumar R, Abbas A, DeLancey A, Malone E, ed. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.* 8th ed. Philadelphia: Saunder Elsevier. 2010 p 1065-95.
18. Cianfrocca M, Goldstain L. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist.* 2004;9:606-16
19. Fountzilas G, Valavanis C, Kotoula V, Eleftheraki A, Kalogeras K, Tzaida O *et al.* HER2 and TOP2A in high-risk early breast cancer patients treated with adjuvant epirubicin-based dose-dense sequential chemotherapy. *J Transl Med.* 2012;10:10-17
20. Usha L, Tabesh B, Morrison L, Rao RD, Jacobson K, Zhu A, *et al.* Topoisomerase II alpha gene copy loss has adverse prognostic significans in ERBB2-amplified braes cancer: a retrospective study of paraffin-embedded tumor specimens and medical charts. *J Haematol Oncol.* 2008; 1:12-16
21. Knoop A, Nielsen K. TOP2A FISH-Clinical use in early breast cancer and technical challenges. *Connection Dako.* 2009;13:69-75.
22. Bhargawa R, Lal P, Chen B. HER-2/neu an topoisomerase II α gene amplification and protein expression in invasive breast carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2005;123:889-95.
23. Agnantis N, Fatorous M, Arampatzis I, Briasoulis E, Ignatiadou E, Paraskevaidis E *et al.* Carcinogenesis of breast cancer: Advances and Applications. *Gastr Breast Ca.* 2004;3:13-22.