

Ekspresi Topoisomerase II α pada *Diffuse Large B Cell Lymphoma* dan Hubungannya dengan Respon Terapi

Indri Windarti¹, Endang SR. Hardjolukito¹, Maria Francisca Ham¹
 Tubagus Djumhana Atmakusuma², Wulyo Rajabto²

*Departemen Patologi Anatomi¹, Divisi Hematologi-Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam²
 Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia/RISUPN. Dr. Cipto Mangunkusumo
 Jakarta*

ABSTRAK

Latar belakang

Kemoterapi pilihan untuk *Diffuse Large B Cell Lymphoma* (DLBCL) adalah regimen yang mengandung doksorubisin. Doksorubisin merupakan obat kemoterapi golongan antrasiklin yang bekerja sebagai anti Topoisomerase II (Top2). Penelitian sebelumnya terhadap galur sel tumor menunjukkan bahwa ekspresi Topoisomerase II α (Top2A) yang tinggi berhubungan dengan sensitifitas terhadap antrasiklin yang tinggi pula. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui ekspresi protein Top2A pada DLBCL dan hubungannya dengan respon terapi.

Metode

Studi potong lintang dilakukan terhadap 38 kasus DLBCL dengan pulasan CD20 positif, yang telah mendapat kemoterapi minimal 4 siklus. Imunohistokimia dilakukan pulasan terhadap protein Top2A dengan menggunakan H-score.

Hasil

Ekspresi Top2A ditemukan pada 37 dari 38 kasus (97%) dengan kisaran *H-score* 101,5-215,0 dan median 124,1. *H-score* nilai Top2A dikatakan tinggi jika *H-score* lebih dari 124,1. Analisis statistik menunjukkan bahwa ekspresi Top2A pada DLBCL tidak berhubungan bermakna dengan respon terapi ($p=0,670$).

Kesimpulan

Ekspresi Top2A dan respon terapi tidak memiliki hubungan bermakna. Ekspresi Top2A pada DLBCL tidak dapat dijadikan prediktor respon terapi.

Kata kunci: DLBCL, Doksorubisin, ekspresi Top2A, respon terapi.

ABSTRACT

Background

Standard of chemotherapy for *Diffuse Large B Cell Lymphoma* (DLBCL) is a regimen containing doxorubicin. Doxorubicin is a component of anthracycline based chemotherapy that work as anti Topoisomerase II (Top2). Previous study on tumor cell lines showed that high expression of Topoisomerase II α (Top2A) was related to higher sensitivity to anthracycline as well. The aim of this study is to know the expression of Top2A and its relation to treatment response.

Methods

A cross-sectional study on 38 which DLBCL cases CD20 positive that have been treated with at least 4 cycles of chemotherapy. The immunohistochemical staining was performed on Top2A protein assessed using H-score.

Results

Expression of Top2A protein were found in 37 of 38 (97%) cases (*H-score* range: 101,5-215,0 and median 124,1). Value Top2A was defined as high if *H-score* more was higher than 124,1. Statistical analysis showed that Top2A expression in DLBCL was not significantly related to treatment response ($p=0,670$).

Conclusion

There was no significant relation between Top2A expression and treatment response. Top2A expression in DLBCL cannot be used as a predictor of treatment response.

Key words: DLBCL, Doxorubicin, Top2A expression, treatment response.

PENDAHULUAN

Limfoma non Hogkin (LNH) adalah kelompok keganasan primer limfosit. *Diffuse large B-cell lymphoma* (DLBCL) merupakan subtipe tersering dari LNH. DLBCL adalah neoplasma yang terdiri atas proliferasi difus sel limfosit B berukuran hampir sama atau mirip dengan inti makrofag normal atau dua kali lebih besar dari limfosit normal. Angka kejadian DLBCL bervariasi jika dibandingkan dengan LNH jenis lainnya, 25-30% di negara Barat, 58% di Asia, dan dari kasus-kasus yang didiagnosis di Departemen Patologi Anatomi FKUI sekitar 56%.¹⁻⁵

Kemoterapi standar untuk LNH sejak 1970 adalah CHOP [siklofosamid, hidrokortison, doxorubisin (doksorubisin), vinkristin dan prednison] yang diberikan selama 6-8 siklus dengan interval 4 minggu.⁵ Pasien dengan DLBCL (30-40%) dapat disembuhkan dengan terapi konvensional yang berbasis doxorubisin.⁶ Penemuan rituksimab yaitu anti CD20 sebagai obat target (*targeted therapy*) pada regimen CHOP, dapat meningkatkan angka kesembuhan pasien menjadi 76%.⁷

Doksorubisin adalah obat golongan antrasiklin yang bekerja sebagai anti Topoisomerase II (Top2). Doksorubisin dapat menempatkan diri antara Top2 dan untai DNA sehingga menyebabkan kestabilan kompleks kovalen DNA-Top2 dan menghambat penyambungan kembali untai DNA yang terurai, sehingga terjadi kematian sel.⁸ Top2A adalah suatu enzim yang berperan pada replikasi, transkripsi dan rekombinasi yang sangat penting dalam pembentukan struktur kromosom, kondensasi/dekondensasi serta segregasi kromosom.⁸

Eksresi Top2A merupakan salah satu protein yang banyak diteliti karena keterkaitannya dengan anti Top2. Eksresi Top2A telah diidentifikasi pada galur sel. Eksresi Top2 yang tinggi ditemukan pada galur sel tumor yang berasal dari testis dan karsinoma paru tipe sel kecil yang sensitif terhadap anti Top2. Sedangkan, eksresi Top2A yang rendah ditemukan pada galur sel tumor yang berasal dari karsinoma urotelial dan karsinoma paru jenis bukan sel kecil yang resisten terhadap anti Top2.⁹ Beberapa penelitian pada tumor payudara dan limfoma non Hodgkin menunjukkan bahwa ekspresi Top2A dapat dijadikan penanda yang menjanjikan untuk memprediksi

respon terapi. Penelitian mengenai ekspresi Top2A juga telah dilakukan pada berbagai jenis tumor yaitu pada tumor payudara, ovarium dan limfoma.¹⁰⁻¹²

Tanner menyebutkan bahwa ekspresi Top2A dapat juga dipakai sebagai penanda proliferasi, yang menyebabkan sel tumor bersifat agresif namun juga lebih sensitif terhadap kemoterapi.¹³ Penelitian yang dilakukan Pantheroudakis *et al* menyatakan bahwa ekspresi Top2A terdapat pada 91% kasus DLBCL dan terdapat hubungan yang bermakna antara Top2A dengan respon kemoterapi.¹²

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa protein Top2A tidak terekspresi secara terus menerus selama siklus sel, terdapat variasi ekspresi Top2A selama berlangsungnya siklus sel. Protein Top2A mulai terekspresi pada fase G1, meningkat pada fase S dan fase G2/M, berbeda dengan tingkat ekspresi Top2B yang relatif konstan selama siklus sel. Penelitian ini juga menyatakan ekspresi Top2A berhubungan dengan persentase sel yang berada dalam fase S dan fase G2/M.¹⁴

Berbagai upaya dilakukan untuk meningkatkan angka kesembuhan pasien, yaitu dengan klasifikasi menggunakan skor IPI (*International Prognostic Index*) termasuk subklasifikasi histologik, namun belum menunjukkan hasil yang bermakna untuk peningkatan respon terapi.^{6,14}

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui ekspresi protein Top2A pada DLBCL dan hubungannya dengan respon terapi.

METODE PENELITIAN

Dilakukan studi retrospektif potong lintang pada 38 kasus DLBCL untuk mencari hubungan antara ekspresi protein Top2A dengan respon terapi pada pasien DLBCL yang mendapat regimen terapi yang mengandung doxorubisin. Penelitian diawali dengan pengumpulan data rekam medik dari Divisi Hematologi Onkologi Medik Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN-CM pada subyek yang telah mendapatkan minimal 4 siklus kemoterapi. Kriteria respon terapi didapatkan dari data rekam medis yang ditentukan secara klinis berdasarkan kriteria WHO. Pada penelitian ini penderita disebut berespon terhadap terapi jika memenuhi kriteria *complete response* (CR) dan *Partial Response* (PR), sedangkan penderita dengan kriteria *Stable disease* (SD)

dan *Progressive disease (PD)* disebut tidak berespon. Kemudian dicari slaid yang telah dipulas *Hematoxylin Eosin* yang ada di arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI, lalu dilakukan penilaian ulang mengenai gambaran histopatologik. Selanjutnya dicari blok parafin yang memenuhi kriteria inklusi, dilakukan potong dalam slaid polos untuk pemulasan imunohistokimia Top2A.

Metode pulasan imunohistokimia yang digunakan adalah *labelled streptavidin biotin immunoperoxidase complex* dengan *Starr Trek Universal HRP Detection Kit* Biocare®. Penilaian ulang pulasan CD20 dilakukan untuk mengkonfirmasi data imunohistokimia dari status klinis penderita. Apabila tidak ditemukan slaid imunohistokimia CD20 akan dilakukan potongan blok parafin ulang untuk menilai CD20, dan jika negatif akan dilanjutkan dengan CD79a, jika positif akan dijadikan sampel penelitian dan jika masih negatif akan dikeluarkan dari sampel penelitian.

Kontrol positif dan kontrol negatif diikutsertakan setiap kali melakukan pulasan. Penilaian terhadap CD 20 dilakukan dengan membagi jumlah sel tumor yang membrannya berwarna coklat dibandingkan dengan seluruh jumlah sel tumor dikalikan 100% kemudian dihitung nilai rata-rata pada lima lapangan pandang, dengan menggunakan mikroskop Axio Carl Zeiss. Penilaian terhadap Top2A dilakukan secara semi-kuantitatif dengan mengalikan skor persentase jumlah sel dengan nilai intensitas pulasan ditambah satu, untuk mendapatkan *H-score (H-score)* dengan rumus yaitu:¹⁵

$$H\text{-score} = \sum (i+1) P_i$$

P_i : persentase sel yang berwarna positif (0-100%), $i =$ skor 1,2,3,4 (negatif, positif lemah, positif sedang, positif kuat).

Hasil perhitungan akan menunjukkan skor minimal 100 (negatif) dan skor maksimal 400. Sediaan akan dinilai oleh 3 orang pengamat untuk menetapkan skor dan menginterpretasi hasil. Setiap spesimen akan difoto menggunakan mikroskop Axio Carl Zeiss pada area-area acak non nekrotik sehingga didapatkan \pm 1000 sel tumor. Uji kesesuaian antar pengamat untuk menilai *H-score* Top2A dilakukan dengan uji t tidak berpasangan. Pengolahan data numerik menggunakan uji t tidak berpasangan. Data dengan distribusi tidak normal, dianalisa dengan uji Mann-Whitney. Titik potong ditentukan dengan nilai median. Data

kategorikal dianalisa dengan uji Chi Square atau uji alternatif Fisher.

HASIL

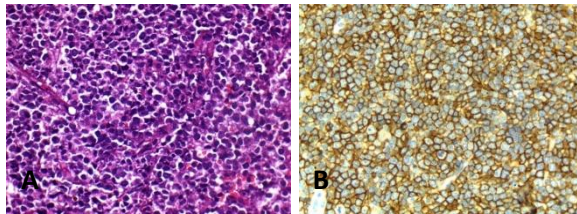
Demografi dan karakteristik dasar

Tabel 1. Karakteristik pasien LMNH DLBCL

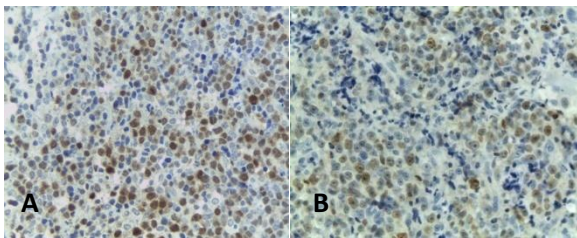
Variabel	Jumlah	%
Usia		
Kisaran	22-80	
Rata-rata	51,7	
SD	13,7	
Jenis kelamin		
laki-laki	26	68,4
perempuan	12	31,6
Stadium Ann Arbor		
I	5	12,6
II	31	82,2
III	1	2,6
IV	1	2,6
Lokasi		
cavum nasi	3	7,9
colli	6	15,8
kutis	1	2,6
mata	1	2,6
mediastinum	1	2,6
nasofaring	4	10,5
orofaring	3	7,9
palatum	1	2,6
penis	1	2,6
proksimal humerus	1	2,6
sinonasal	3	7,9
sinus piriformis	1	2,6
testis	2	5,3
tiroid	1	2,6
tonsil	9	23,7
H-score Top2A (37/38 kasus)		
minimum-maksimum	101,5-215,0	
median	124,1.	

Pada penelitian ini didapatkan rentang usia antara 22 hingga 82 tahun, dengan usia rata-rata adalah 51,7 (SD 13,7). Jenis kelamin laki-laki yaitu 26 kasus (68,4%) dan jenis kelamin perempuan 12 kasus (31,6%). Stadium terbanyak yang ditemukan pada kasus penelitian ini adalah stadium II yaitu 31 kasus (82,2%). Lokasi tumor yang sering ditemukan adalah regio tonsil yaitu 9 kasus (23,7%). Karakteristik umum penelitian digambarkan dalam tabel 1.

Gambar 1 menunjukkan ekspresi CD20 dengan nilai persentase lebih dari 95%. Semua kasus pada penelitian ini adalah kasus-kasus DLBCL dengan CD20 positif.



Gambar 1. Diffuse large B-cell lymphoma dengan pewarnaan Haematoxylin eosin (pembesaran 400x) (A). Ekspresi CD20 hampir di seluruh membran sel tumor dengan intensitas umumnya kuat (Pembesaran 400x) (B).



Gambar 2. Pewarnaan Top2A. Ekspresi Top2A di inti sel tumor dengan intensitas umumnya kuat (A). Ekspresi Top2A di inti sel tumor dengan intensitas umumnya lemah (B) (Pembesaran 400x)

Uji kesesuaian antar pengamat untuk menilai *H-score* Top2A dilakukan dengan uji t tidak berpasangan didapatkan hasil yang tidak berbeda bermakna antar pengamat pertama dan kedua dengan nilai $p=0,0832$ dan antara pengamat pertama dan ketiga dengan nilai $p=0,0910$.

Berdasarkan hasil penghitungan dengan *H-score* didapatkan satu kasus dengan *H-score* Top2A 100 (negatif) dan 37 dari 38 kasus (97,4%) dengan *H-score* Top2A >100 (positif), *H-score* Top2A positif berkisar antara 101,5 hingga 215,0 dengan nilai median 124,1. Intensitas pulasan dinilai antara lemah, sedang dan kuat (Gambar 1B).

Tabel 2. Nilai *H-score* Top2A berdasarkan respon terapi

Respon terapi (N=38)	<i>H-score</i> Top2A		Nilai p
	kisaran	median	
Berespon (n=32)	100,0-215,0	124,1	0,656
Tidak berespon (n=6)	103,9-172,4	126,6	

Pada tabel 2 terlihat data respon terapi yang telah ditransformasikan menjadi dua kategori yaitu kategori berespon dan tidak berespon. Kelompok berespon didapatkan sebanyak 32 kasus (84,2%) dan tidak berespon

6 kasus (15,8%), didapatkan kisaran *H-score* Top2A pada kelompok berespon yaitu 100,0-215,0 (median: 124,1) dan untuk kelompok tidak berespon yaitu 103,9-172,4 (median: 126,6).

Uji normalitas terhadap *H-score* Top2A dengan uji Shapiro Wilk menunjukkan nilai $p=0,004$, berarti bahwa distribusi *H-score* Top2A ini tidak normal. Uji statistik Mann Whitney dilakukan untuk membedakan nilai median ekspresi *H-score* Top2A terhadap respon terapi, hasilnya menunjukkan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok yang berespon [124,1 (100,0-215,0)] terhadap kemoterapi dengan kelompok yang tidak berespon [126,6 (103,9-172,4)] dengan nilai $p=0,656$.

Penelitian ini untuk membedakan DLBCL dengan ekspresi Top2A rendah dan ekspresi Top2A tinggi. Titik potong ekspresi Top2A secara imunohistokimia belum ditemukan, oleh karena itu penelitian ini mencoba menentukan titik potong dengan analisis kurva ROC, namun didapatkan titik potong >148,0 dengan nilai sensitifitas dan spesifisitas (33,33% dan 84,37) dan nilai *area under the curve* (AUC) 0,0505 yang kurang baik, sehingga digunakan nilai median 124,1 sebagai titik potong.

Tabel 3. Hubungan antara kelompok ekspresi Top2A pada DLBCL dengan respon terapi.

<i>H-score</i> Top2A	Respon Terapi		Total (N=38)	Nilai p
	Berespon (n=32)	Tidak berespon (n=6)		
Tinggi	16	3	19	0,670
Rendah	16	3	19	

Dari tabel 3 terlihat bahwa ekspresi Top2A rendah (*H-score* $\leq 124,1$) terdapat pada 19 kasus (50%) dan ekspresi Top2A tinggi (*H-score* > 124,1) terdapat pada 19 kasus (50%). Dengan uji Fisher's tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok *H-score* Top2A terhadap respon terapi dengan nilai $p=0,670$.

Tabel 4. Hubungan antara kelompok ekspresi Top2A dengan respon terapi terhadap regimen CHOP

Top2A	Respon terapi CHOP		Total (N=21)	nilai p
	Berespon (n=16)	Tidak berespon (n=5)		
Tinggi	10	3	13	0,656
Rendah	6	2	8	

Tabel 5. Hubungan antara kelompok ekspresi Top2A dengan respon terapi terhadap regimen RCHOP

Top2A	Respon terapi RCHOP				Total (N=17)	nilai p
	Beres pon (n=16)	%	Tidak beres pon (n=1)	%		
Tinggi	6	100	0	0	6	0,647
Rendah	10	90,9	1	9,1	11	

Pada tabel 4 dan 5 ditemukan 16 dari 21 kasus (76,2%) menunjukkan respon terapi yang baik terhadap regimen CHOP dan didapatkan nilai yang lebih tinggi lagi yaitu 16 dari 17 kasus (94,1%) pada respon terapi terhadap RCHOP, namun uji statistik dengan Chi square tidak bermakna pada kedua regimen tersebut ($p > 0,05$).

DISKUSI

Demografi karakteristik dasar

DLBCL mencakup 58% dari seluruh limfoma non Hodgkin berdasarkan penelitian Shia dkk di Asia. Data angka kejadian DLBCL di RSCM pada kasus-kasus yang didiagnosis di Departemen Patologi Anatomi pada tahun 2000-2001 adalah 56%.⁵ Jumlah kasus LNH yang memiliki catatan medis lengkap dan mendapat kemoterapi baik dan tersedia blok parafinnya sebanyak 38 kasus.

Pada penelitian ini ditemukan bahwa DLBC penderita laki-laki lebih banyak perempuan dalam usia 50-60 tahun. Usia rata-rata penderita DLBCL WHO adalah pada dekade 6 dan 7, yaitu pada usia 50 dan 60 tahun. Pada penelitian ini didapatkan usia rata-rata penderita yaitu 51,7 tahun, sesuai dengan kepustakaan. Berdasarkan data WHO, DLBCL lebih banyak terjadi pada pria.^{1,16} Pada penelitian ini juga didapatkan dominasi laki-laki lebih tinggi perempuan (68,4% vs 31,6%). Penelitian ini sama dengan WHO yang menyebutkan bahwa penderita laki-laki lebih banyak daripada perempuan dengan usia rata-rata penderita yaitu 51,7 tahun.

Ekspresi Top2A

Penelitian mengenai ekspresi Top2A banyak dilakukan karena keterkaitannya dengan anti Top2.⁹⁻¹² Penelitian-penelitian sebelumnya pada limfoma mendapatkan nilai ekspresi Top2A yang berbeda-beda yaitu antara 0-95% dan nilai median ekspresi Top2A yang berbeda pula yaitu 10%, 20% dan 80%.^{12,17} Ekspresi

Top2A pada penelitian ini dinilai secara semi-kuantitatif menggunakan *H-score* agar lebih akurat. Pada 97% (37 dari 38) kasus didapatkan *H-score* Top2A berkisar antara 101,5-215,0 dengan nilai median 124,1. Nilai median ini setara dengan nilai 24,1% sel tumor yang mengekspresikan Top2A dengan intensitas lemah, atau minimal 12,1% dengan intensitas sedang. Hasil penelitian ini sama dengan penelitian terdahulu, nilai median setara dengan nilai 24%, namun berbeda dengan penelitian terdahulu yang mendapatkan nilai median Top2A yang lebih tinggi, 80%.^{12,17}

Protein Top2A tidak terekspresi secara terus menerus selama siklus sel, terdapat variasi ekspresi Top2A selama berlangsungnya siklus sel. Penelitian ini mengidentifikasi ekspresi Top2A pada sel tumor dengan intensitas bervariasi namun tidak dilakukan analisa fase siklus sel dari sel tumor tersebut sehingga tidak diketahui pada fase apa sel tumor berada.

Hubungan ekspresi Top2A dengan respon terapi

Penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan hubungan yang bermakna antara ekspresi Top2A dengan respon terapi, baik melalui uji Mann Whitney ($p=0,656$), maupun dengan uji Fisher's ($p=0,670$).

Ketidakterbacaan dengan uji statistik ini mungkin disebabkan karena jumlah sampel pada kelompok yang tidak berespon sangat sedikit dan tidak sebanding dengan jumlah kasus yang berespon. Titik potong yang berbeda-beda pada beberapa penelitian mungkin juga mempengaruhi perbedaan hasil uji statistik. Sebagian besar peneliti menghitung ekspresi Top2A berdasarkan nilai persentase dan tidak memperhitungkan intensitas pewarnaan, sedangkan pada penelitian ini intensitas ikut menentukan ekspresi Top2A. Beberapa penelitian menentukan titik potong lebih dari 10% untuk Top2A tinggi dan kurang dari atau sama dengan 10% untuk Top2A rendah, sebagian lagi menggunakan titik potong nilai median 20% dan 80%. Titik potong pada penelitian ini menggunakan nilai median *H score* 124,1.

Ekspresi Top2A yang tinggi mungkin juga karena pada kasus yang tidak berespon, sel tumor sebagian besar berada pada fase S atau G2/M. Namun hal ini memerlukan

pembuktian khusus mengenai siklus sel pada sampel penelitian. Ekspresi Top2A sangat bervariasi, ekspresi Top2A yang tinggi justru ditemukan pada kelompok yang tidak berespon terhadap kemoterapi (median: 126,6) dibandingkan dengan kelompok yang berespon (median: 124,1). Temuan sebelumnya menyatakan bahwa ekspresi Top2A yang bervariasi dan Top2B negatif pada beberapa tumor di serviks, payudara, paru-paru dan kolon menyebabkan sel tumor tidak berespon terhadap anti Top2, dapat disimpulkan bahwa sensitifitas terhadap anti Top2 tidak hanya dipengaruhi oleh ekspresi Top2A tetapi juga memerlukan identifikasi ekspresi Top2B.

Uji statistik yang tidak bermakna juga ditemukan pada penelitian lainnya yang menyatakan bahwa ekspresi Top2A tidak dapat dijadikan prediktor respon terapi, namun didapatkan angka kekambuhan lebih sering terjadi pada kelompok dengan Top2A tinggi daripada kelompok dengan Top2A rendah.^{17,18}

Terdapat banyak faktor yang mempengaruhi sensitifitas sel tumor terhadap antiTop2. Aktivitas Top2A sangat kompleks dan masih belum dimengerti hingga saat ini. Tidak semua anti Top2 dapat menstabilkan kompleks Top2-DNA. Di tingkat farmakologi, kemampuan anti Top2 sebagai penghambat kompleks DNA-Top2 berbeda-beda pada berbagai jenis tumor dan mekanisme spesifik bagaimana anti Top2 dapat menghambat aktivitas Top2 belum dimengerti.

Penemuan tambahan pada penelitian ini yaitu pada kasus yang diberikan regimen rituksimab (anti CD20) terdapat peningkatan respon terapi yaitu dari 76,2% menjadi 94,1%. Hal ini dapat dimengerti karena dari kasus-kasus yang diteliti seluruhnya menunjukkan ekspresi CD20 lebih dari 95%. Respon terapi yang lebih baik pada kasus yang mendapat regimen rituksimab sesuai dengan temuan sebelumnya yang menyatakan bahwa pasien yang diberikan tambahan rituksimab menunjukkan peningkatan respon terapi dari 40% menjadi 76%.⁷ Penelitian lain menyatakan bahwa rituksimab bekerja dengan cara menginduksi langsung apoptosis dengan meningkatkan jumlah ion kalsium dalam sitosol yang menyebabkan sel berada pada fase G1 yang menetap sehingga terjadi apoptosis.^{7,19}

Ekspresi Top2A tidak dapat dijadikan faktor prediktor independen terhadap respon

kemoterapi karena banyak sekali faktor yang dapat mempengaruhi respon terapi pada penelitian ini yaitu regimen yang digunakan bukan merupakan agen tunggal (antiTop2 saja), dosis obat yang berbeda-beda, indeks massa tubuh dan lain sebagainya.

KESIMPULAN DAN SARAN

Proporsi kasus yang mengekspresikan Top2A pada DLBCL adalah 97,4% dengan nilai *H-score* sangat bervariasi yaitu antara 101,5 sampai dengan 215,0. Tidak ditemukan hubungan bermakna antara ekspresi Top2A dengan respon terapi. Ekspresi Top2A tidak dapat dijadikan faktor prediktor respon terapi pada DLBCL.

Perlu penelitian lebih mendalam untuk menilai makna ekspresi Top2A pada DLBCL dan hubungannya dengan angka kekambuhan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Stein H, Warnke RA, Chan WC, Jaffe ES. Diffuse large B cell lymphoma, not otherwise specific. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe E, Pileri A, Stein H. Pathology and genetic tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008. p.233-7.
2. Leukemia and Lymphoma Society. Fact 2012. New York: White Planes;2012.p.1-22.
3. Shia AKH, Gan GG, Jairaman S, Peh SC. High frequency of germinal centre derivation in diffuse large B cell lymphoma from Asian patients. J Clin Pathol. 2005;58:962-7.
4. Reksodiputro AH. Penatalaksanaan limfoma non Hodgkin. Perhompedin, Jakarta. 2010. hal 1-20.
5. Hardjolukito ESR. Limfoma non Hodgkin dari kasus-kasus yang didiagnosis di Departemen Patologi Anatomi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo tahun 2000-2001. *Unpublished data*
6. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, *et al.* The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood. 2007; 109:1857-61.
7. Brusamolino E. First-line therapy of CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: facts and open questions. Haematologica. 2009;94: 1194-8.

Eksresi Topoisomerase II α pada Diffuse Large B Cell Lymphoma
Indri Windarti, Endang SR, Hardjolukito, Maria Francisca Ham,
Tubagus Djumhana Atmakusuma, Wulfo Rajabto

8. Nitiss JL. Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:338-50.
9. Fry AM, Chresta CM, Davies SM. Relationship between topoisomerase II level and chemosensitivity in human tumor cell lines. *Cancer Res*.1991;51:6592-5.
10. Cardoso F, Durbecq V, Larsimont D, Paesmans M, Leroy JY, Rouas G, *et al*. Correlation between complete response to anthracycline-based chemotherapy and topoisomerase II- α gene amplification [Abstract]. *Int J Oncol*. 2004;24:-21-9.
11. Page CL, David G, Huntsman DG, Provencher DM, Masson AM. Predictive and prognostic protein biomarkers in epithelial ovarian cancer: recommendation for future studies. *Cancer* 2010; 2:913-54.
12. Pantheroudakis G, Goussia A, Voulgaris E, Nikolaidis K, Ioannidou E, Papoudoubai, *et al*. High levels of topoisomerase II α protein expression in diffuse large B-cell lymphoma are associated with high proliferation, germinal center immunophenotype, and response to treatment. *Leukemia Lymphoma* 2010;51:1260-8.
13. Tanner M, Isola J, Wiklund T. Topoisomerase IIA gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose escalated anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER2/neu amplified breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24: 2428-38.
14. Veelken H, Dannheim SV, Moenting JS, Martens UM, Finke J, Graeff AS. Immunophenotype as prognostic factor for diffuse large B-cell lymphoma in patients undergoing clinical risk-adapted therapy. *Annals Oncol*. 2007;18:931-9.
15. Mc Carty KS, Szabo E, Flowers JL. Use of a monoclonal anti-estrogen receptor antibody in the immunohistochemical evaluation of human tumors. *Cancer Res*.1986;46:4244-8.
16. Ansell SM dan Armitage J. Non-Hodgkin Lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1087-97.
17. Schrader C, Meusers P, Brittinger G, Teymoortash A, Siebmann JU, Janssen D, *et al*. Topoisomerase II α expression in mantle cell lymphoma: a marker of cell proliferation and a prognostic factor for clinical outcome. *Leukemia*.2004;18:1200-6.
18. Provencio M, Corbacho C, Salas C, Millan I, Espana P, Bonilla F, *et al*. The Topoisomerase II α expression correlates with survival in patients with advanced Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2003;9:1406-11.
19. Motta G, Cea M, Moran E, Carbone F, Augusti V, Patrone F, *et al*. Monoclonal Antibodies for Non-Hodgkin's Lymphoma: State of the Art and Perspectives. *Hindawi Pub Corp Clin Dev Immunol*. 2010:1-14.