

Eksresi p53 pada Karsinoma Payudara Duktal Invasif serta Hubungannya dengan Beberapa Parameter Patologik Prognosis

Lismawati Rasyd, Salmiah Agus, Aswiyanti Asri

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas Padang

ABSTRAK

Latar belakang

Karsinoma payudara menempati urutan pertama tumor ganas pada wanita di Sumatera Barat dan merupakan penyebab kematian terbanyak pada wanita usia 35-55 tahun. Sulit untuk memperkirakan masa kelangsungan hidup karena derajat keganasan dan respon pasien terhadap pengobatan sangat bervariasi. p53 merupakan gen suppresor tumor dan mutasi pada gen ini berperan dalam karsinogenesis, aktivitas proliferasi serta invasi dan metastasis sel tumor. Mutasi gen p53 banyak ditemukan pada karsinoma payudara dan dihubungkan dengan prognosis yang buruk. Penelitian ini bertujuan untuk melihat ekspresi p53 pada karsinoma payudara duktal invasif (KPDII) serta hubungannya dengan derajat diferensiasi histopatologi, ukuran makroskopis tumor, invasi vaskular dan metastasis kelenjar getah bening.

Metode

Empat puluh tiga blok parafin karsinoma payudara duktal invasif dikumpulkan dari laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat. Ukuran makroskopis tumor dilihat pada status pemeriksaan basah jaringan. Slide HE diperiksa ulang untuk penetapan derajat diferensiasi histopatologi, invasi vaskular dan metastasis kelenjar getah bening (KGB). Ekspresi protein p53 diperiksa dengan metode imunohistokimia menggunakan antibodi anti-p53 produksi *biogenex* di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung. Hubungan ekspresi p53 dengan derajat diferensiasi histopatologi, invasi vaskular dan metastasis kelenjar getah bening diuji dengan *chi-square*, dan hubungan ekspresi p53 dengan ukuran makroskopis tumor dianalisis dengan *t test*.

Hasil

Eksresi p53 pada karsinoma payudara duktal invasif ditemukan pada 17 dari 43 kasus (39,53%). Hubungan ekspresi p53 dengan derajat diferensiasi histopatologi bermakna secara statistik ($p < 0,05$), sedangkan hubungannya dengan ukuran makroskopis tumor, invasi vaskular dan metastasis kelenjar getah bening tidak bermakna ($p > 0,05$).

Kesimpulan

Eksresi p53 pada karsinoma payudara duktal invasif ditemukan sebanyak 39,53%. Ekspresi p53 berhubungan dengan derajat diferensiasi histopatologi.

Kata kunci: derajat diferensiasi histopatologi, ekspresi p53, invasi vaskular, karsinoma payudara duktal invasif, metastasis kelenjar getah bening, ukuran makroskopis tumor.

ABSTRACT

Background

Breast carcinoma is on the first rank of women malignancy in West Sumatra and is the leading cause of death in women aged 35-55 years. It is difficult to estimate because the degree of malignancy survival and patient response to treatment varies. p53 is a tumor suppressor gene, and mutations of this gene play a role in carcinogenesis, proliferative activity and tumor cell invasion and metastasis. P53 gene mutations are found in breast carcinoma and associated with poor prognosis. This study aimed to examine the expression of p53, in invasive ductal carcinoma of the breast and correlate it to the degree of histopathological differentiation, macroscopic tumor size, vascular invasion and lymphnode metastasis.

Methods

43 of paraffin blocks of invasive ductal carcinoma of the breast were collected from the Laboratory of the Department of Pathology in West Sumatra. Macroscopically the tumor size were measured on the examination of of wet tissue. HE slides were rechecked for the determination of the degree of histopathological differentiation, vascular invasion and lymph node metastasis. The examination of p53 protein expression using immunohistochemical methods with p53 primary antibody of bio-Genex at Hasan Sadikin Hospital in Bandung. The relationship between p53 expression with the degree of histopathological differentiation, vascular invasion and lymph node metastasis were tested with Chi-Square, while the association of p53 expression with macroscopic tumor size were analyzed by t test.

Results

The expression of p53 in invasive ductal carcinoma of the breast was found in 17 of 43 cases (39.53%). The relationship of p53 expression to the degree of histopathologic differentiation was statistically significant ($p < 0.05$), whereas the relation with macroscopic tumor size, vascular invasion and lymph node metastasis was not significant ($p > 0.05$).

Conclusions

The results suggests that P53 expression is correlated with the degree of histopathologic differentiation as see that the expression of p53 in invasive ductal carcinoma of the breast was found quite significant (39.53%).

Key words: invasive ductal carcinoma of the breast, lymph node metastasis, macroscopic tumor size, p53 expression, the degree of histopathologic differentiation, vascular invasion.

PENDAHULUAN

Karsinoma payudara adalah penyebab terbanyak kematian pada wanita usia 35-55 tahun dan merupakan penyakit yang heterogen baik secara klinis maupun patologik. Sulit untuk memperkirakan masa kelangsungan hidup karena derajat keganasan sangat bervariasi, demikian juga respon pasien terhadap pengobatan.¹ Angka kelangsungan hidup 5 tahun diperkirakan sekitar 65%, dengan perbedaan yang besar antara setiap stadium.²

Menurut data histopatologi dari Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia pada tahun 2006, di Sumatera Barat karsinoma payudara menempati peringkat pertama dari 10 tumor terbanyak pada wanita sebanyak 232 kasus (28,16%) dan pada tahun 2009 meningkat menjadi 329 kasus (33,37%).³

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk menilai prognosis pada karsinoma payudara, berdasarkan data klinis dan patologik. Karakteristik karsinoma payudara duktal invasif mempunyai peran penting dalam studi tentang aspek klinis, patologik dan laboratorium.¹ Berbagai faktor prognosis pada karsinoma payudara yang telah lama dikenal antara lain umur penderita, ukuran tumor, status kelenjar getah bening, derajat diferensiasi histologik, jenis tumor, invasi vaskular dan status estrogen reseptor.² Berdasarkan studi terdahulu diketahui bahwa kanker payudara dengan parameter histologi sama dapat menunjukkan profil biomolekuler yang berbeda, oleh karena itu pemahaman mengenai biologi petanda molekuler diperlukan yang selanjutnya dapat dimanfaatkan untuk prediksi prognosis dan terapi.⁴

Sistem penderajatan histologik yang direkomendasikan pada karsinoma payudara adalah derajat diferensiasi berdasarkan kriteria kombinasi Nottingham (modifikasi Elston-Ellis dari sistem penderajatan Scraff-Bloom-Richardson) terdiri atas persentase bentuk tubulus, pleomorfisme inti dan jumlah mitosis. Derajat diferensiasidan jumlah mitosis didapatkan dengan menjumlahkan skor dari masing-masing kriteria tersebut dan dikelompokkan ke dalam tiga kategori yaitu derajat diferensiasi baik (derajat 1), derajat diferensiasi sedang (derajat 2) dan derajat diferensiasi buruk (derajat 3).^{4,5}

Ukuran tumor merupakan faktor yang sangat penting bagi klinisi untuk menentukan

stadium klinik (TNM) dan prognosis penderita. Semakin besar tumor maka prognosinya semakin buruk.^{1,4} Ukuran tumor sering dihubungkan dengan status kelenjar getah bening, Eksresi p53 pada karsinoma duktal invasif tanpa metastasis KGB, lebih rendah dibanding karsinoma dengan metastasis KGB positif, begitu juga tumor dengan ukuran makroskopis yang lebih besar ditemukan mutasi p53 yang lebih tinggi. Prevalensi mutasi p53 pada tumor rekuren lebih tinggi dibandingkan tumor primer. Joundi (2004) menemukan ukuran tumor lebih banyak >10 cm tetapi secara statistik tidak bermakna, berbeda dengan Zainab (2011) yang menemukan tumor dengan ukuran terbanyak 2-5 cm, berhubungan dengan ekspresi p53.^{6,7}

Invasi vaskular didefinisikan sebagai penetrasi sel-sel tumor ke dalam lumen arteri atau vena. Ini penting terutama pasien-pasien dengan kelenjar limfe negatif, untuk mengidentifikasi peningkatan risiko metastasis ke kelenjar limfe. Frekuensi keterlibatan invasi vaskular antara 5%-50%.^{1,8} Invasi vaskular termasuk dalam kategori dua dari faktor prognostik kanker payudara dalam Konsensus Ahli Patologi Amerika tahun 1999, sedangkan menurut Lester, invasi vaskular termasuk ke dalam faktor prognostik dan prediktif minor.⁸

Keterlibatan kelenjar getah bening aksila merupakan faktor prognosis penting untuk karsinoma payudara invasif. p53 berperan dalam inhibisi angiogenesis dan metastasis. Gasco *et al*, berdasarkan penelitiannya mengungkapkan bahwa serpin yang merupakan salah satu family maspin (mammary serine protease inhibitor), berperan menghambat invasi, angiogenesis, dan metastasis, mekanisme kerjanya dipengaruhi p53. Selain itu dikenal juga protein suppressor metastasis lainnya yaitu KAI1 yang mekanisme kerjanya juga diatur oleh p53. Hal ini jelas menunjukkan bahwa jika terjadi mutasi p53 maka mekanisme kerja tersebut terganggu sehingga memudahkan sel tumor untuk bermetastasis.^{9,10}

p53 merupakan gen *suppressor* umur yang memiliki peran penting pada regulasi siklus sel dan apoptosis dan sering mengalami mutasi pada kanker, termasuk karsinoma payudara.¹¹ Sampai sekarang masih diperdebatkan makna klinik dan nilai prognostik p53 walaupun beberapa penelitian terdahulu mengatakan bahwa ekspresi p53 berkaitan dengan prognosis yang buruk.¹² Mutasi gen

p53 ditemukan pada \pm 20%-40% karsinoma payudara sporadik. Insiden mutasi gen p53 bervariasi diantara populasi dan stadium tumor.¹³

Joundi (2008) melaporkan bahwa hubungan ekspresi p53 dengan umur yang bermakna ditemukan lebih banyak pada usia <50 tahun, sedangkan ekspresi p53 yang lebih tinggi ditemukan pada diferensiasi buruk dibanding diferensiasi sedang dan baik (bermakna secara statistik), tetapi hubungan ekspresi p53 dengan status kelenjar getah bening, ukuran tumor, dan lokasi tidak bermakna secara statistik.⁶

Prevalensi mutasi p53 pada tumor rekuren lebih tinggi dibandingkan tumor primer, juga pada penderita umur muda mempunyai frekuensi yang lebih tinggi.^{14,15} Kerusakan DNA meningkatkan kadar gen p53 yang menyebabkan kerusakan pada siklus sel, perbaikan DNA atau apoptosis. Gen p53 merupakan gen supresor tumor atau anti onkogen. Gen ini memberikan sinyal untuk menghambat pertumbuhan terutama keganasan pada payudara.^{16,17}

Sebagai suatu faktor prognosis dan prediktif p53 banyak diteliti dan berhubungan dengan tumor yang agresif dan resisten terhadap beberapa regimen kemoterapi.¹⁸ Beberapa regimen kemoterapi bekerja dalam siklus sel pada fase antara G1 dan S yang hasil akhirnya apoptosis sel. P53 mutan dalam siklus sel tidak berfungsi lagi untuk memprogram apoptosis, sehingga pemberian kemoterapi dengan regimen tersebut tidak akan bekerja dengan baik dan menimbulkan suatu resisten. Oleh karena itu sangat penting bagi klinisi untuk mengetahui status p53 untuk penanganan penderita karsinoma payudara duktal invasi.¹⁹

Berdasarkan latar belakang tingginya kasus karsinoma payudara khususnya karsinoma payudara duktal invasi di Indonesia terutama di Sumatera Barat, dan hubungannya dengan beberapa faktor prognosis pada karsinoma payudara duktal invasi, maka penulis tertarik untuk meneliti mengenai hubungan ekspresi p53 dengan derajat diferensiasi histopatologi, ukuran makroskopis tumor, invasi vaskular dan metastasis kelenjar getah bening aksila pada karsinoma payudara duktal invasi di Sumatera Barat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan ekspresi p53 dengan derajat diferensiasi histopatologi, ukuran makroskopis tumor, invasi vaskular dan metastasis

kelenjar getah bening aksila pada karsinoma payudara duktal invasi.

Karsinoma payudara adalah penyebab terbanyak kematian pada wanita usia 35-55 tahun dan merupakan penyakit yang heterogen baik secara klinis maupun patologi. Sulit untuk memperkirakan masa kelangsungan hidup karena derajat keganasan sangat bervariasi, demikian juga respon pasien terhadap pengobatan.¹ Angka kelangsungan hidup 5 tahun diperkirakan sekitar 65%, dengan perbedaan yang besar antara setiap stadium.²

Menurut data histopatologi dari Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia pada tahun 2006, di Sumatera Barat karsinoma payudara menempati peringkat pertama dari 10 tumor terbanyak pada wanita sebanyak 232 kasus (28,16%) dan pada tahun 2009 meningkat menjadi 329 kasus (33,37%).³

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk menilai prognosis pada karsinoma payudara, berdasarkan data klinis dan patologi. Karakteristik karsinoma payudara duktal invasi mempunyai peran penting dalam studi tentang aspek klinik, patologi dan laboratorium.¹ Berbagai faktor prognosis pada karsinoma payudara yang telah lama dikenal antara lain umur penderita, ukuran tumor, status kelenjar getah bening, derajat diferensiasi histologi, jenis tumor, invasi vaskular dan status estrogen reseptor.² Berdasarkan studi terdahulu diketahui bahwa kanker payudara dengan parameter histologi sama dapat menunjukkan profil biomolekuler yang berbeda, oleh karena itu pemahaman mengenai biologi petanda molekuler diperlukan yang selanjutnya dapat dimanfaatkan untuk prediksi prognosis dan terapi.⁴

Sistem penderajatan histologi yang direkomendasikan pada karsinoma payudara adalah derajat diferensiasi berdasarkan kriteria kombinasi Nottingham (modifikasi Elston-Ellis dari sistem penderajatan Scarff-Bloom-Richardson) terdiri atas persentase bentuk tubulus, pleomorfisme inti dan jumlah mitosis. Derajat diferensiasi dan jumlah mitosis didapatkan dengan menjumlahkan skor dari masing-masing kriteria tersebut dan dikelompokkan ke dalam tiga kategori yaitu derajat diferensiasi baik (derajat 1), derajat diferensiasi sedang (derajat 2) dan derajat diferensiasi buruk (derajat 3).^{4,5}

Ukuran tumor merupakan faktor yang sangat penting bagi klinisi untuk menentukan stadium klinik (TNM) dan prognosis penderita. Semakin besar tumor maka prognosinya semakin buruk.^{1,4} Ukuran tumor sering dihubungkan dengan status kelenjar getah bening, Ekspresi p53 pada karsinoma duktal invasif tanpa metastasis KGB, lebih rendah dibanding karsinoma dengan metastasis KGB positif, begitu juga tumor dengan ukuran makroskopis yang lebih besar ditemukan mutasi p53 yang lebih tinggi. Prevalensi mutasi p53 pada tumor rekuren lebih tinggi dibandingkan tumor primer. Joundi (2004) menemukan ukuran tumor lebih banyak >10 cm tetapi secara statistik tidak bermakna, berbeda dengan Zainab (2011) yang menemukan tumor dengan ukuran terbanyak 2-5 cm, berhubungan dengan ekspresi p53.^{6,7}

Invasi vaskular didefinisikan sebagai penetrasi sel-sel tumor ke dalam lumen arteri atau vena. Ini penting terutama pasien-pasien dengan kelenjar limfe negatif, untuk mengidentifikasi peningkatan risiko metastasis ke kelenjar limfe. Frekuensi keterlibatan invasi vaskular antara 5%-50%.^{1,8} Invasi vaskular termasuk dalam kategori dua dari faktor prognostik kanker payudara dalam Konsensus Ahli Patologi Amerika tahun 1999, sedangkan menurut Lester, invasi vaskular termasuk ke dalam faktor prognostik dan prediktif minor.⁸

Keterlibatan kelenjar getah bening aksila merupakan faktor prognosis penting untuk karsinoma payudara invasif. p53 berperan dalam inhibisi angiogenesis dan metastasis. Gasco *et al.*, berdasarkan penelitiannya mengungkapkan bahwa serpin yang merupakan salah satu family maspin (mammary serine protease inhibitor), berperan menghambat invasi, angiogenesis, dan metastasis, mekanisme kerjanya dipengaruhi p53. Selain itu dikenal juga protein suppressor metastasis lainnya yaitu KAI1 yang mekanisme kerjanya juga diatur oleh p53. Hal ini jelas menunjukkan bahwa jika terjadi mutasi p53 maka mekanisme kerja tersebut terganggu sehingga memudahkan sel tumor untuk bermetastasis.^{9,10}

p53 merupakan gen *suppressor* umur yang memiliki peran penting pada regulasi siklus sel dan apoptosis dan sering mengalami mutasi pada kanker, termasuk karsinoma payudara.¹¹ Sampai sekarang masih diperdebatkan makna klinik dan nilai prognostik p53 walaupun beberapa penelitian terdahulu

mengatakan bahwa ekspresi p53 berkaitan dengan prognosis yang buruk.¹² Mutasi gen p53 ditemukan pada \pm 20%-40 % karsinoma payudara sporadik. Insiden mutasi gen p53 bervariasi diantara populasi dan stadium tumor.¹³

Joundi (2008) melaporkan bahwa hubungan ekspresi p53 dengan umur yang bermakna ditemukan lebih banyak pada usia <50 tahun, sedangkan ekspresi p53 yang lebih tinggi ditemukan pada diferensiasi buruk dibanding diferensiasi sedang dan baik (bermakna secara statistik), tetapi hubungan ekspresi p53 dengan status kelenjar getah bening, ukuran tumor, dan lokasi tidak bermakna secara statistik.⁶

Prevalensi mutasi p53 pada tumor rekuren lebih tinggi dibandingkan tumor primer, juga pada penderita umur muda mempunyai frekuensi yang lebih tinggi.^{14,15} Kerusakan DNA meningkatkan kadar gen p53 yang menyebabkan kerusakan pada siklus sel, perbaikan DNA atau apoptosis. Gen p53 merupakan gen supresor tumor atau anti onkogen. Gen ini memberikan sinyal untuk menghambat pertumbuhan terutama keganasan pada payudara.^{16,17}

Sebagai suatu faktor prognosis dan prediktif p53 banyak diteliti dan berhubungan dengan tumor yang agresif dan resisten terhadap beberapa regimen kemoterapi.¹⁸ Beberapa regimen kemoterapi bekerja dalam siklus sel pada fase antara G1 dan S yang hasil akhirnya apoptosis sel. P53 mutan dalam siklus sel tidak berfungsi lagi untuk memprogram apoptosis, sehingga pemberian kemoterapi dengan regimen tersebut tidak akan bekerja dengan baik dan menimbulkan suatu resisten. Oleh karena itu sangat penting bagi klinisi untuk mengetahui status p53 untuk penangan penderita karsinoma payudara duktal invasi.¹⁹

Berdasarkan latar belakang tingginya kasus karsinoma payudara khususnya karsinoma payudara duktal invasif di Indonesia terutama di Sumatera Barat, dan hubungannya dengan beberapa faktor prognosis pada karsinoma payudara duktal invasif, maka penulis tertarik untuk meneliti mengenai hubungan ekspresi p53 dengan derajat diferensiasi histopatologi, ukuran makroskopis tumor, invasi vaskular dan metastasis kelenjar getah bening aksila pada karsinoma payudara duktal invasif di Sumatera Barat.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan ekspresi p53 dengan derajat diferensiasi histopatologi, ukuran makroskopis tumor, invasi vaskular dan metastasis kelenjar getah bening aksila pada karsinoma payudara duktal invasif.

METODE PENELITIAN

Sebanyak 43 kasus karsinoma payudara invasif yang disertai limfadenopati, dalam bentuk blok parafin yang didiagnosis sejak 1 Januari-31 Desember 2012, dikumpulkan dari Laboratorium Patologi Anatomi yang berada di Sumatera Barat yaitu Sentral Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RS M. Djamil Padang, RSI Ibnu Sina Padang, RSI Siti Rahmah Padang dan RS. Achmad Mochtar Bukittinggi.

Parameter prognostik patologik yang dinilai adalah ukuran makroskopis tumor, derajat diferensiasi histopatologi, invasi vaskular, dan metastasis kelenjar getah bening aksilla. Ukuran makroskopis tumor dilihat pada status pemeriksaan basah jaringan. Slide HE diperiksa ulang untuk penetapan derajat diferensiasi histopatologi, invasi vaskular dan menilai ada tidaknya metastasis kelenjar getah bening. Blok parafin jaringan tumor dilakukan pembedahan ulang untuk pemeriksaan imunohistokimia. Pewarnaan imunohistokimia menggunakan *anti-body p53 produksi bio genex* sistem skoring semikuantitatif. Yamashita et al, yaitu: 0=negatif, 1=positif (<10%); 2=positif (10% sampai 50%); 3=positif (>50%).²⁰ Penelitian ini menghubungkan ekspresi p53 positif dan negatif dengan derajat diferensiasi histopatologi, invasi vaskular dan metastasis kelenjar getah bening dianalisis dengan uji test non parametric dengan uji statistic *chi-square*, sedangkan hubungan ekspresi p53 dengan ukuran makroskopis tumor dianalisis dengan uji statistik *t test*.

HASIL

Dari 43 sampel/kasus jaringan karsinoma payudara duktal invasif, kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologi kembali dan ditentukan derajat diferensiasi histopatologi, invasi vaskular dan metastasis pada kelenjar getah bening aksila. Data ukuran makroskopis tumor diambil dari status pemeriksaan basah jaringan. Selanjutnya dilakukan pewarnaan imunohistokimia untuk melihat ekspresi p53.

Tabel 1. Karakteristik karsinoma payudara duktal invasif di Laboratorium Patologi Anatomik Sumatera Barat tahun 2012.

Karakteristik	f	%
Kelompok Usia (tahun)		18,6
< 40	8	81,4
≥ 40	35	
Derajat Histopatologi		
Derajat diferensiasi baik	0	0
Derajat diferensiasi sedang	18	41,86
Derajat diferensiasi buruk	25	58,14
Ukuran makroskopis tumor (cm)		
<2	1	2,3
2-5	23	53,5
>5	19	44,2
Eksprei p53		60,46
0	26	2,32
<10%	1	11,63
10%-50%	5	4,65
>50%	11	25,58
Eksprei		
Positif	17	39,53
Negatif	26	60,47
Invasi vaskular		
Positif	30	69,7
Negatif	13	30,23
Metastasis		
Positif	33	76,75
Negatif	10	23,25

Tabel 2. Hubungan ekspresi p53 dengan derajat diferensiasi histopatologi.

Ekspresi p53	Derajat diferensiasi histopatologi		Total f (%)	p
	Sedang f (%)	Buruk f (%)		
Negatif	15 (57,7)	11 (42,3)	26 (100)	0,022
Positif	3 (17,6)	14 (82,4)	17 (100)	
Total	18 (41,9)	25 (58,1)	43 (100)	

Tabel 3. Hubungan ekspresi p53 dengan ukuran makroskopik tumor.

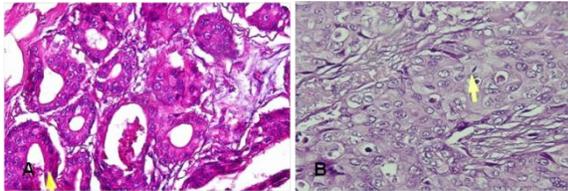
Ekspresi p53	n	Rata-rata ukuran tumor (cm)	SD	p
Negatif	26	5,67	2,553	0,278
Positif	17	4,88	1,859	
Total	43			

Tabel 4. Hubungan ekspresi p53 dengan invasi vaskular.

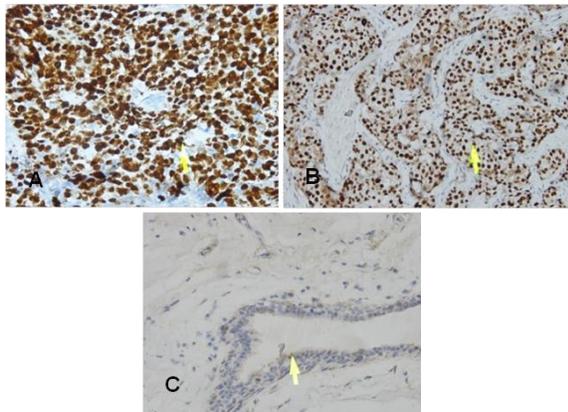
Ekspresi p53	Invasi vaskular		Total f (%)	p
	Negatif f (%)	Positif f (%)		
Negatif	10 (38,5)	16 (61,5)	26 (100)	
Positif	3 (17,6)	14 (82,4)	17 (100)	0,266
Total	13 (30,2)	30 (69,8)	43 (100)	

Tabel 5. Hubungan ekspresi p53 dengan metastasis kelenjar getah aksilla.

Ekspresi p53	Metastasis kelenjar getah bening		Total f (%)	P
	Negatif f (%)	Positif f (%)		
Negatif	5 (19,2)	21 (80,8)	26 (100)	0,481
Positif	5 (29,4)	12 (70,6)	17 (100)	
Total	10 (23,3)	33 (76,7)	43 (100)	

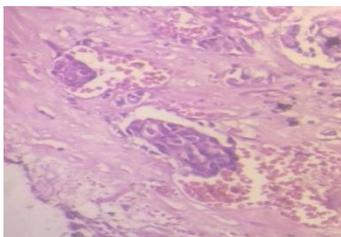


Gambar 1. Karsinoma payudara duktal invasif dengan derajat diferensiasi sedang. A. Pembesaran 400x, B. Derajat diferensiasi buruk pembesarn 400x (pulasan HE).



Gambar 2. Pulasan immunohistokimia p53 pada KPDI. A. Yang terekpresi >50% dengan pembesaran 400x. B. Terekpresi 10%-50%, dengan pembesaran 400x, C. Yang terekpresi <10% pembesaran 400x

Pada pemeriksaan invasi vaskular secara mikroskopis tampak sel-sel tumor dalam lumen yang dikelilingi oleh sel endotel seperti pada Gambar 4.



Gambar 4. Invasi vaskular, tampak sel-sel tumor dalam lumen yang dikelilingi oleh sel endotel pewarnaan HE, pembesaran 400x.

DISKUSI

Penelitian ini dilakukan 43 sampel yang didiagnosis karsinoma payudara duktal invasif dan pada penelitian ini tidak ditemukan derajat diferensiasi baik. Pada penelitian ini didapatkan distribusi hasil penelitian karsinoma payudara duktal invasif yaitu sampel berumur 30-85 tahun, dimana kelompok umur ≥40 tahun merupakan kelompok umur yang paling banyak ditemukan 35 kasus (81,4%). Umur termuda 30 tahun dan tertua usia 85 tahun. Ekspresi positif p53 tampak pada 17 kasus (39,53%).

Negara Eropa dan negara maju yang 80%-90% penderitanya karsinoma payudara duktal invasif berada pada kelompok umur 50-60 tahun dan jarang pada usia 20 tahun.¹ Zainab (2011) yang mendapatkan sebagian besar karsinoma payudara duktal invasif pada umur 41-50 tahun yaitu 41,2%.⁷ Etebary (2002) menemukan karsinoma payudara duktal invasif umur <45 tahun sebanyak 72% kasus.²¹

Penelitian Sampepajung (2008) menemukan kelompok umur ≥50 tahun lebih banyak dari pada kelompok umur <50 tahun,¹³ sedangkan penelitian Muhartono (2007) di Bandung mendapatkan umur di atas 50 tahun (50%).²² Penelitian Wrenindyatsih (2010) di Palembang, karsinoma payudara duktal invasif banyak ditemukan pada kelompok umur yang lebih muda yaitu 31-40 tahun sebanyak 40%.²³

Insiden karsinoma payudara mencapai puncak pada dekade 40-45 tahun yakni pada usia produktif. Pola distribusi umur penderita karsinoma berbeda pada berbagai negara didunia, pada negara dengan ekonomi maju dan negara industri usia insiden karsinoma payudara tertinggi cenderung lebih rendah, dibandingkan dengan negara ekonomi berkembang.^{25,26} Perbedaan ini dimungkinkan akibat meningkatnya faktor risiko polusi lingkungan, pola hidup dan diet tinggi protein dan lemak pada negara maju, terlebih lagi negara berkembang penderita cenderung datang kepusat pengobatan setelah bertahun-tahun saat penyakit memasuki stadium lanjut, ini menyebabkan penyakit ditemukan pada usia penderita lebih tua.²⁴

Dua dekade terakhir terdapat kecenderungan meningkatnya insiden karsinoma payudara duktal invasif pada wanita dengan umur lebih muda. Peningkatan ini diduga dapat disebabkan oleh multifaktor, selain faktor herediter yang lebih dominan terjadi pada umur muda, dapat juga karena adanya perubahan

gaya hidup seperti pola makan, obesitas, ketidakseimbangan hormonal dan radiasi ionisasi serta kemajuan teknologi kedokteran dalam penemuan kasus dini.^{1,4,5} Hal ini sering dihubungkan dengan sifat tumor yang lebih agresif, derajat diferensiasi yang lebih tinggi dan prognosis yang lebih buruk.¹

Pada penelitian ini menunjukkan karsinoma payudara duktal invasif dengan derajat diferensiasi buruk memiliki kecenderungan ekspresi p53 positif lebih besar yaitu 25 kasus (58,14%). dan secara statistik mempunyai hubungan yang bermakna antara ekspresi p53 dengan derajat diferensiasi histopatologi. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi aktifitas proliferasi sel maka semakin buruk derajat diferensiasi. Aktivitas proliferasi sel yang tinggi menunjukkan perangai biologik yang semakin buruk, pada akhirnya berpengaruh terhadap prognosis histopatologi yang lebih buruk pula.²⁵ Maka hal ini juga menunjukkan kebanyakan penderita karsinoma payudara duktal invasif datang berobat dalam kondisi tumor yang lanjut dan prognosis buruk. Ekspresi p53 berhubungan dengan derajat diferensiasi pada kebanyakan tumor.

Hasil ini sesuai dengan beberapa penelitian lain. Ekspresi p53 lebih tinggi ditemukan pada karsinoma dengan derajat diferensiasi buruk. Anne (2003) dan Lacroix (2006) melaporkan adanya hubungan antara mutasi p53 dengan derajat diferensiasi histopatologi.^{9,11} Penelitian Joundi (2008) menunjukkan bahwa hubungan ekspresi p53 dengan derajat diferensiasi histopatologi ditemukan ekspresi p53 lebih tinggi pada diferensiasi buruk (67,9%) dari pada diferensiasi sedang (11%) dan derajat diferensiasi baik 12,1%, secara statistik terdapat juga hubungan bermakna.⁶

Berbeda dengan Wresnindyatsih (2010) di Palembang, menemukan derajat diferensiasi terbanyak derajat diferensiasi buruk sebanyak 68% dan menemukan hubungan yang tidak bermakna secara statistik antara ekspresi p53 dengan derajat diferensiasi histopatologi.²³ Penelitian Muhartono (2007) di Bandung menemukan derajat diferensiasi terbanyak adalah derajat diferensiasi buruk yaitu 52,5% juga menemukan hubungan tidak bermakna secara statistik antara ekspresi p53 dengan derajat diferensiasi histopatologi.²² Penelitian Sampepajung di Makasar (2008) dari 25 kasus karsinoma payudara invasif didapat derajat

diferensiasi sedang lebih banyak yaitu 11 kasus (44%), dan menemukan hubungan yang tidak bermakna secara statistik.¹³

Dan hasil penelitian ini kami berpendapat bahwa indeks p53 yang lebih tinggi secara signifikan berhubungan dengan diferensiasi keganasan yang lebih buruk pula. Pada derajat diferensiasi tinggi terjadi mutasi p53 yang banyak jumlahnya sehingga kadar p53 mutan yang terakumulasi juga tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi derajat diferensiasi maka semakin ganas, maka semakin tinggi ekspresi p53 sehingga makin banyak pula akumulasi p53 mutan.

Beberapa penelitian lain yang menyatakan bahwa peningkatan ekspresi p53 terjadi pada karsinoma berderajat tinggi dan berasosiasi dengan prognosis buruk. Penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekspresi p53 yang positif berhubungan dengan derajat diferensiasi yang tinggi, meningkatkan aktivitas mitosis dan perilaku yang agresif.²⁶⁻²⁸

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ekspresi p53 mempunyai hubungan dengan derajat diferensiasi histopatologi, maka sebaiknya penderita karsinoma payudara duktal invasif diperiksa ekspresi p53 lebih dini untuk menentukan terapi dan prognosis penderita. Dalam penelitian ini memperlihatkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi p53 dengan invasi vaskular. Secara statistik terlihat bahwa karsinoma payudara duktal invasif dengan invasi vaskular positif 69,7% berbeda dengan penelitian Widodo (2013) melaporkan 72,9% invasi vaskular dan mempunyai hubungan yang signifikan dengan ekspresi p53.²⁸ Tezuka (2007) and Marinho (2008) melaporkan invasi vaskular masing-masing 42% dan 30,9%, dan mempunyai hubungan yang signifikan dengan p53.^{29,30} Hal ini sesuai dengan tinjauan pustaka bahwa invasi vaskular pada karsinoma payudara ditemukan 5%-50%. Ini mungkin akibat perbedaan populasi dan metodologi penelitian yang digunakan, serta kesulitan dalam mengidentifikasi vaskular.³¹

Invasi pembuluh darah menunjukkan korelasi yang kuat dengan ukuran tumor, derajat diferensiasi histopatologi, tipe tumor, status kelenjar getah bening, metastasis jauh dan prognosis yang buruk.¹ Invasi pembuluh darah merupakan prediktor yang signifikan untuk rekurensi lokal pada pasien-pasien yang dimastektomi atau eksisi luas lokal.¹¹

Karsinoma payudara dapat menyebar secara langsung (invasi lokal) atau metastasis ketempat jauh secara limfogen atau hematogen. Secara limfogen karsinoma payudara paling metastasis pada kelenjar getah bening aksila. P53 berperan dalam inhibisis angiogenesis dan metastasis. Penurunan ekspresi maspin dan KA11 yang mekanisme kerjanya juga diatur oleh p53. Hal ini menyebabkan terganggunya mekanisme menyebabkan mutasi p53 mutan meningkat, dan memudahkan sel tumor untuk terjadinya angiogenesis dan bermetastasis.^{9,10}

Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi p53 dengan metasis kelenjar getah bening. Namun secara statistik terlihat bahwa karsinoma payudara duktal invasif dengan metastasi kelenjar getah bening positif memiliki kecendrungan mempunyai ekspresi positif yang lebih tinggi, berbeda dengan Jaundi (2008) melaporkan terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi p53 dengan metastasis kelenjar getah bening.⁶

Penelitian ini tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi p53 dengan kejadian metastasis kelenjar getah bening. Mungkin diperlukan sampel yang lebih banyak untuk penelitian selanjutnya. Pada penelitian kami dari 43 sampel karsinoma payudara invasif ditemukan 17 sampel (39,53%) positif terwarnai imunohistokimia p53 dan sisanya sedikit atau tidak menunjukkan ekspresi protein p53 melalui pemeriksaan imunohistokimia. Hasil penelitian ini sesuai dengan beberapa literatur dan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa ekspresi p53 pada karsinoma payudara duktal invasif antara 14%-52%.¹⁵

Pada penelitian ini kami menganalisa ekspresi p53 mutan dengan memakai teknik imunohistokimia untuk melihat akumulasi protein mutan yang dikode oleh gen p53, karena protein p53 mutan mempunyai waktu paruh yang lebih panjang dan stabil. Protein p53 mutan yang terakumulasi akibat mutasi p53 dapat dideteksi pada inti sel kanker.^{32,33}

Sampel karsinoma payudara yang tidak mengekspresikan p53 pada penelitian ini kemungkinan mempunyai jenis mutasi yang menghasilkan protein p53 yang tidak stabil sehingga mudah didegradasi dan tidak terdeteksi dengan pemeriksaan imunohistokimia. Hal ini disebabkan karena tidak semua mutasi menghasilkan protein yang stabil (waktu paruh

panjang sebelum didegradasi oleh enzim protease), beberapa mutasi menghasilkan protein yang *truncated* yaitu protein yang tidak stabil dan mudah didegradasi sehingga tidak dapat dideteksi dengan pemeriksaan imunohistokimia.⁹

Gen p53 merupakan suatu faktor prognosis dan prediktif sehingga p53 banyak diteliti dan berhubungan dengan tumor yang agresif dan resisten terhadap beberapa regimen kemoterapi. Beberapa regimen kemoterapi bekerja dalam siklus sel pada fase antara G1 dan S yang hasil akhirnya apoptosis sel. p53 mutan dalam siklus sel tidak berfungsi lagi untuk memprogram apoptosis, sehingga pemberian kemoterapi dengan regimen tersebut tidak akan bekerja dengan baik dan menimbulkan suatu resisten oleh karena itu sangat penting bagi klinisi untuk mengetahui status p53 untuk penanganan penderita karsinoma payudara duktal invasif.^{8,34}

KESIMPULAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi p53 dengan derajat diferensiasi histopatologi pada karsinoma payudara duktal invasif. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi p53 dengan ukuran makroskopis tumor, invasi vaskular, dan metastasis kelenjar getah bening pada penderita karsinoma payudara duktal invasif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rosen PP. *Rosson's Breast Pathology*, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins; 2009.
2. Uzzan, B, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Microvessel density as a prognostic factor in women with breast cancer, in a systematic review of the literature and meta-analysis. *Cancer Res*. 2004; 64: 2941-55.
3. Badan Registrasi Kanker IAPI, Data Histopatologik, Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI, Badan Registrasi Kanker, Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia. Jakarta: Yayasan Kanker Indonesia; 2009.
4. Lester SC. *the Breast in Robbin and Cotran. Pathologic Basic of Disease*, 8th edition, Saunders Elsevier; 2010.
5. Ellis IO, Collins L, Ichihara S, Grogan GM, *invasive carcinoma of no special type in*

- WHO Classification of Tumour of the Breast. Lyon: IARC; 2012.
6. Joundi FS, Rusli J, The expression of p53 in Invasive Ductal Carcinoma of the Breast: A Study in the North-East States of Malaysia, Original Article. 2008;
 7. Azis ZW, Saleem SH. P53 in breast carcinoma: An immunohistochemical study. *Ann Col Med Mosul*. 2011; 37: 34-41.
 8. Colditz G, Chia KS, WHO Clasification of Tumours of the Breast: Invasive breast carcinoma, 4th edition. Lyon: IARC; 2012.
 9. Anne, Borresen L, Dale, tp53 and breast cancer. P53 erview article. *Hum Mutation*. 2003; 21: 292-300
 10. Gasco M, Shami, Crook T. The p53 patway in breast cancer. *Biomed Central Ltd. Breast*. 2002; 4: 70-6.
 11. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, *et al*. Prognostic Factor in Breast Cancer, College of American Pathologist Consensus Statemen 1999, *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124: 966-78.
 12. Lacroix M, Toilloa RA, Leclereq G. p53 and breast cancer an update. *Endocrine Releated Cancer*. 2006; 13: 293-325.
 13. Sampepajung, Hubungan mutasi gen p53 dengan Umur, Stadium Klinik dan Grading Histopatologik Pasien Kanker Payudara Di Makasar. *Indones J Med Sci*. 2010; 2: 26-30.
 14. Gonzalez-Angulo AM, Sneige N, Buzdar AU, Valero V, Kau SW, Broglio K, *et al*. P53 expression as a prognostic marker in inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 6215-21.
 15. Osborne C, Wilson P, Tripathy D, onco-genes and tumour suppressor gene in breast cancer, potential diagnostic and therapeutic application. *Oncologist*. 2004; 9: 361-77.
 16. Mashima T, Oh-hara T, Sato S, Mochizuki M, Sugimoto Y, Yamazaki K, *et al*. P53 detective tumors with a functional apoptosome-mediated pathway. A new therapuetic target. *J Nat Cancer Inst*. 2005; 97: 765-77.
 17. Dey A, Verma CS, Lane DP. Updates on p53, modulation of p53 degradation as a therapeutic approach. *Br J Cancer*. 2008; 98: 4-8.
 18. Bergquist J. HER2/neu and p53 in human breast cancers: Studies of methods and prognostic values. Dissertation, Department of Oncology-Pathology Karolinska Institutet. 2006;
 19. Lindahl T, Prognostic Markers in breast cancer associated with cell cycle control, proliferation and angiogenesis. PhD. Dissertation. Karolinska University. 2004;
 20. Yamashita H, Toyama T, Nishio M, Ando Y, Hamaguchi M, Chang Z, *et al*. p53 protein accumulation predicts resistance to endocrine therapy and decreased post-relapse survival in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2006; 8: 1-8.
 21. Etebary M, Johansad MA, Mobagheghi, Azizi, Immunohistochemical analysis of p53 and its correlation to the other prognostic factors in breast cancer. *Actamedica Iraninca*. 2002; 40: 88-94.
 22. Muhartono, Korelasi tingkat ekpresi BCL2, p53 dan derajat keganasan dengan tingkat respon klinis kemoterapi neoadjuvan Fac pada karsinoma payudara ductal invasive stadium IIIB, Tesis. 2007;
 23. Wresnindyatsih, Hubungan faktor umur dan derajat keganasan secara histopatologi dengan peningkatan ekpresi p53 dan HER-2/NEU pada karsinoma payudara duktal invasive di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, Tesis, Universitas Sriwijaya, Palembang, Tesis. 2010.
 24. Bray F, Haugen M, Moger TM, Grotmol T. Age incidence curve of breast. 2008;
 25. Donegan WL. Staging and primary treatmen, in breast cancer: Donegan and Spraat, *Cancer of the breast 4th edition*. Philadelphia: WB Saunders Co; 2004; 375-442
 26. Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G, Sordo RD, Angiero RD, Gory S, *et al*. Coexpression of Her-2/neu and p53 in Breast Cancer. Identifies A Subset with an aggressive biopathological profile. *Tumori*. 2006; 92: 412-5.
 27. Yamashita H, Nishio M, Toyama T, Sugiura H, Zhang Z, Kobayashi S, *et al*. Coexistence of HER2 over-expression and p53 protein accumulation is a strong prognostic moleculer marker in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2003; 6: 24-30.
 28. Widodo I, Ferronika P, Harijadi A, Triningsih FE, Oetoro T, Soeripto. Clinicopathological

- significance of lymphangiogenesis and tumor lymphovascular invasion in Indonesian breast cancers. *As Pac J Cancer Prev.* 2013; 14: 997-1001.
29. Tezuka K, Onoda N, Takashima T, Prognostic significance of lymphovascular invasion diagnosed by lymphatic endothelium immunostaining in breast cancer patients. *Oncol Rep.* 2007; 17: 997-1003.
 30. Marinho VFZ, Metze K, Sanches FS, Rocha GFS, Gobbi H. Lymph vascular invasion in invasive mammary carcinomas indentified by the endothelial lymphatic marker D2-40 is associated with other indicators of poor prognosis. *BMC Cancer*, 2008; 8: 1-9.
 31. Rosai J. Breast. In *Surgical Pathology*. Vol 2. 9th edition. Edinburgh: Mosby; 2004.
 32. Bull SB, Ozelik H, Pinnaduwage D, Blackstein ME, Sutherland DA, Kathleen I *et al*, The Combination of p53 Mutation and neu/erbB-2 Amplication is Associated with Poor survival in node negative breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 86-96.
 33. Monifar F. *Essential of diagnosis breast pathology*. Berlin: Springer Verlag; 2007; pp 2-22.
 34. Bergquist J. HER2/neu and p53 in human breast cancers: Studies of methods and prognostic values. Dissertation, Department of Oncology-Pathology Karolinska Institutet. 2006.