

Hubungan Positif Derajat Diferensiasi dengan Ekspresi p53 pada Karsinoma Payudara Invasif Tipe Tidak Spesifik

Diah Widityasari, Moestikaningsih, AAN Susraini

*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana
 Denpasar*

ABSTRAK

Latar belakang

Derajat diferensiasi dan ekspresi p53 pada karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik merupakan faktor prognosis, namun hubungan antara derajat diferensiasi dengan ekspresi p53 masih kontroversi. Tujuan penelitian ini untuk membuktikan hubungan positif antara derajat diferensiasi dengan ekspresi p53 pada karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik dan untuk mengetahui komponen parameter derajat diferensiasi yang dominan dalam menentukan ekspresi p53.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode analitik potong lintang. Sampel penelitian adalah sediaan blok parafin karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik derajat diferensiasi I, II dan III di Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar dari tanggal 1 Januari 2012 sampai dengan 31 Desember 2014 dan dilakukan pulasan imunohistokimia dengan antibody primer anti p53. Hasil penelitian dianalisis dengan uji Spearman dan uji regresi logistik dengan tingkat kemaknaan (α) pada $p < 0,05$.

Hasil

Sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berjumlah 47 sampel yang terdiri atas 11 derajat diferensiasi I, 18 derajat diferensiasi II dan 18 derajat diferensiasi III. Dari 16 kasus ekspresi p53 yang positif didapatkan terbanyak pada derajat diferensiasi III. Berdasarkan uji korelasi Spearman didapatkan hubungan yang bermakna antara derajat diferensiasi dengan ekspresi p53 pada karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik ($r=0,387$; $p=0,007$; $p<0,05$). Didapatkan pleomorfisme inti dan hitung mitosis sebagai faktor yang dominan dalam menentukan ekspresi p53. Pada pleomorfisme inti dan hitung mitosis didapatkan hasil yang bermakna, masing-masing dengan ($p=0,049$ dan $p=0,045$) sedangkan untuk faktor pembentukan tubul didapatkan hasil yang tidak bermakna ($p=0,842$). Dengan uji korelasi Spearman menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara derajat diferensiasi dengan ekspresi p53 ($p=0,007$). Kemudian dilakukan uji regresi logistik didapatkan pleomorfisme inti dan hitung mitosis merupakan komponen parameter yang dominan dengan masing-masing nilai $p=0,049$ dan $p=0,045$.

Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekspresi p53 yang kuat secara statistik berhubungan dengan derajat diferensiasi yang tinggi, dan komponen parameter derajat diferensiasi yang dominan adalah pleomorfisme inti dan hitung mitosis. Berdasarkan hal ini, maka p53 dapat digunakan sebagai petanda biologik untuk menentukan keputusan klinis yang berhubungan dengan prognosis.

Kata kunci : derajat diferensiasi, ekspresi p53, karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik.

ABSTRACT

Background

Grades and expression of p53 are prognostic factors in invasive carcinoma of no special type of the breast, nevertheless the correlation between both prognostic factors still controversial. The aim of this study was to prove the positive correlation between grade and p53 expression in invasive carcinoma of no special type and to evaluate which component of the grade were dominant in determining p53 expression.

Methods

This study was performed using a cross sectional analytical method. Samples of this study were paraffin blocks from invasive carcinoma of no special type grade I, II and III at Department of Anatomical Pathology Faculty of Medicine University of Udayana/RSUP Sanglah Denpasar from 1st January 2012 to 31st Desember 2014. The blocks were cut and immunostained with p53. Statistical analysis were performed using Spearman and logistic regression test with p level (α) at <0.05 .

Results

We have 47 samples were consist of 11 with grade I, 18 with grade II, and 18 with grade III, which are matched with inclusion and exclusion criteria. By using Spearman test, grading was significantly correlated with p53 expression ($p=0.007$). And by the logistic regression test, it was showed the nuclear pleomorphism and mitotic count were significantly dominant ($p=0.049$ and $p=0.045$).

Conclusion

p53 overexpression was correlated with high grade; the nuclear pleomorphism and mitotic, count were the dominant component of grading, hence the p53 expression can be use as marker in making clinical decisions regarding prognosis.

Key words: p53 expression, grade, invasive carcinoma of no special type of the breast

PENDAHULUAN

Karsinoma payudara masih merupakan salah satu masalah kesehatan pada wanita di dunia. Karsinoma payudara adalah keganasan yang paling sering terjadi dan merupakan penyebab kematian terbanyak pada wanita. Angka kejadian karsinoma payudara di Amerika Serikat mencapai 27/100.000 dan diperkirakan terdapat sekitar 100.000 kasus baru per tahun dengan sekitar 30.000 pasien meninggal akibat penyakit ini. Di Inggris didapatkan sekitar 26.000 kasus baru per tahun dengan angka kematian mencapai 15.000 per tahun.¹ Di Indonesia, angka kejadian karsinoma payudara dibuat berdasarkan registrasi berbasis patologi dengan insiden relatif 11,5% yang menandakan 11-12 kasus baru per 100.000 penduduk berisiko.² Berdasarkan data registrasi kanker tahun 2008 dan 2010 karsinoma payudara di Denpasar maupun di Indonesia menempati urutan pertama terbanyak dari seluruh karsinoma pada wanita.^{3,4}

Karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik merupakan kelompok karsinoma yang terbanyak dari karsinoma payudara invasif. Karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik adalah kelompok tumor heterogen yang tidak dapat dimasukkan ke dalam kelompok tumor payudara yang ciri histologiknya spesifik seperti karsinoma tubular dan karsinoma lobular. Karsinoma invasif tipe tidak spesifik ditandai dengan adanya proliferasi sel-sel epitel duktal ganas yang sampai menginfiltrasi stroma di sekitarnya dan dapat diikuti dengan adanya invasi intravaskuler.^{5,6} Derajat diferensiasi pada karsinoma invasif tipe tidak spesifik dinilai berdasarkan penggabungan skor penilaian tiga karakteristik tumor yaitu formasi tubulus, pleomorfi inti sel dan hitung mitosis per 10 lapang pandang. Penilaian derajat diferensiasi ini mengacu pada *Nottingham Grading System* atau disebut juga *Nottingham Combined Histologic Grade/Patey & Scarff and Bloom & Richardson modified by Elston & Ellis*.⁷

Faktor prognostik dan prediktif secara umum memiliki peranan penting dalam diagnosis dan penatalaksanaan karsinoma payudara. Derajat diferensiasi dan ekspresi p53 termasuk dalam faktor prognostik yang penting dalam karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik. Beberapa faktor prognosis karsinoma payudara lainnya yaitu umur pasien, ukuran tumor, subtipe histologik, derajat diferensiasi, invasi vaskular/limfatik, status kelenjar getah bening aksila,

status *estrogen receptor/progesterone receptor* (ER/PR), amplifikasi gen Her2/neu dan/atau overekspresi.⁸ Secara normal, p53 ini tidak dapat dideteksi dengan pulasan imunohistokimia (IHK) karena memiliki waktu paruh yang sangat singkat, sehingga ekspresi berlebihan p53 yang dinilai dengan pulasan IHK menandakan tumor-tumor dengan mutasi gen P53. Analisis status p53 melalui metode IHK kemudian disimpulkan sebagai faktor prognosis *independent* pada karsinoma payudara.^{9,10}

Masih terdapat ketidaksesuaian pendapat di antara para peneliti mengenai hubungan derajat diferensiasi dengan ekspresi p53 pada karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik. Beberapa kepustakaan menyebutkan terdapat hubungan positif antara derajat diferensiasi dengan ekspresi p53 pada karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik,^{9,11} namun adapula yang mengatakan keduanya tidak memiliki hubungan.^{12,13}

Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan adanya hubungan antara derajat diferensiasi dengan ekspresi p53 pada karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik serta melihat komponen parameter derajat diferensiasi yang paling dominan dalam menentukan ekspresi p53.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional potong lintang, dilakukan di Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar sejak 30 Januari 2015 sampai 31 Mei 2015. Populasi penelitian ini adalah semua sediaan blok parafin dari penderita karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik derajat diferensiasi I, II dan III yang diperiksa secara histopatologik dari bahan biopsi dan operasi di Bali. Sampel penelitian ini adalah sediaan blok parafin dari penderita karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik derajat diferensiasi I, II dan III yang telah diperiksa secara histopatologik dari bahan biopsi dan operasi di Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar sejak tanggal 1 Januari 2012 sampai 31 Desember 2014 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi sampel adalah sediaan berasal dari bahan biopsi, dan operasi payudara yang mengandung jaringan tumor karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik

dan memenuhi kriteria karakteristik bentuk tubular, pleomorfisme inti dan hitung mitosis per 10 lapang pandang besar mikroskop. Kriteria eksklusi sampel adalah sediaan dari *frozen section*, sediaan dari bahan biopsi dengan ukuran yang tidak mencukupi untuk dilakukan penghitungan mitosis per 10 lapang pandang besar mikroskop, blok parafin yang tidak cukup mengandung masa tumor ataupun rusak, blok parafin dari bahan biopsi atau mastektomi dari pasien yang pernah menjalani pengobatan dengan kemoterapi atau radioterapi, atau pemberian hormonal sebelumnya. Karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik derajat diferensiasi I adalah kelompok keganasan payudara yang terjadi pada sel-sel epitel duktuli payudara yang ditandai adanya invasi ke stroma jaringan dan tumor tidak membentuk suatu pola tipe histologik tertentu sesuai kriteria WHO tahun 2012 dengan skor total derajat diferensiasi bernilai 3, 4 atau 5 poin berdasarkan *Nottingham Grading System* atau disebut juga *Nottingham Combined Histologic Grade (Patey & Scarff and Bloom & Richardson modified by Elston & Ellis)*, sedangkan derajat diferensiasi II memiliki skor total derajat diferensiasi bernilai 6 atau 7 poin, sedangkan derajat diferensiasi III memiliki skor total derajat diferensiasi bernilai 8 atau 9 poin.⁷

Preparat hasil pulasan hematoksilin dan eosin (H&E) sesuai nomor-nomor yang telah dikumpulkan, di re-evaluasi oleh peneliti dan dua spesialis patologi untuk memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Preparat yang sulit dievaluasi dilakukan potong ulang blok dan dipulas dengan pulasan rutin menggunakan hematoksilin Harris dan eosin. Kemudian dilakukan pemotongan ulang blok parafin, untuk dilakukan pulasan IHC p53 dengan menggunakan antibodi primer monoklonal p53 clone DO7 dari Dako. Hasil pulasan dinilai secara semi-kuantitatif dengan mikroskop cahaya binokuler merk Olympus sampai pembesaran 400 kali. Penghitungan dilakukan pada 10 lapang pandang besar tumor dengan ekspresi p53. Sel yang mengekspresikan p53 tampak berwarna coklat pada inti sel. Penilaian ekspresi p53 ditentukan berdasarkan persentase sel tumor yang positif. Diberikan skor 0: bila inti sel tidak terpulaskan kecoklatan, positif 1: bila terpulaskan pada <10% sel tumor, positif 2: bila terpulaskan pada 10-50% sel tumor dan positif 3: bila terpulaskan pada >50% sel tumor. Selanjutnya skor 0 dan

positif 1 disebut negatif sedangkan skor positif 2 dan positif 3 dinyatakan positif.¹⁴ Kontrol positif berasal dari jaringan payudara yang telah diketahui positif terhadap p53.

Data-data pengamatan mikroskopik disajikan dalam bentuk tabel dan dideskripsikan. Pada penelitian ini, dilakukan uji korelasi Spearman untuk mengetahui hubungan derajat diferensiasi dengan ekspresi p53 dan uji regresi logistik untuk mengetahui faktor karakteristik derajat diferensiasi yang dominan dalam menentukan ekspresi p53 dengan menggunakan program komputer SPSS 16,0 for windows. Tingkat kemaknaan (α) ditetapkan pada $p < 0,05$.

HASIL

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 47 sampel, yaitu terdiri atas 11 sampel derajat diferensiasi I, 18 sampel derajat diferensiasi II dan 18 sampel derajat diferensiasi III.

Distribusi kasus berdasarkan ekspresi p53 tampak pada Tabel 1.

Tabel 1. Distribusi Kasus Berdasarkan Ekspresi p53

Penilaian ekspresi p53	Skor	Jumlah	%
Negatif	0 (0%)	21	44,7
	1 (<10%)	10	21,3
Positif	2 (10-50%)	7	14,9
	3 (>50%)	9	19,1

Tampak bahwa sebagian besar kasus termasuk kategori p53 negatif. Ekspresi p53 pada berbagai derajat diferensiasi tampak pada Tabel 2.

Tabel 2. Ekspresi p53 pada berbagai derajat diferensiasi.

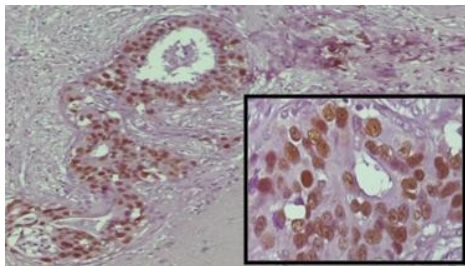
Derajat diferensiasi	Ekspresi p53		r	p
	Positif	Negatif		
I	1	10	0,387	0,007
II	5	13		
III	10	8		

Dari 16 kasus ekspresi p53 yang positif didapatkan terbanyak pada derajat diferensiasi III. Berdasarkan uji korelasi Spearman didapatkan hubungan yang bermakna antara derajat diferensiasi dengan ekspresi p53 pada karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik ($r=0,387$; $p=0,007$; $p < 0,05$).

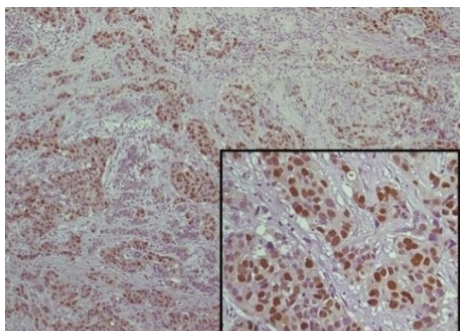
Tabel 3. Uji regresi logistik faktor karakteristik derajat diferensiasi.

Faktor karakteristik	Ekspresi p53		P
	Positif	Negatif	
Tubul			p = 0,842
Skor 1	1	1	
Skor 2	5	21	
Skor 3	10	9	
Pleomorfi			p = 0,049
Skor 1	0	5	
Skor 2	5	16	
Skor 3	11	10	
Mitosis			p = 0,045
Skor 1	0	6	
Skor 2	4	16	
Skor 3	12	9	

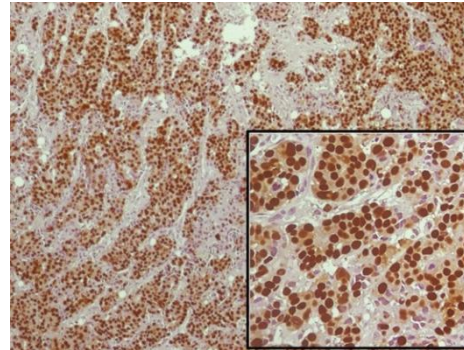
Didapatkan pleomorfi inti dan hitung mitosis sebagai faktor yang dominan dalam menentukan ekspresi p53. Pada pleomorfi inti dan hitung mitosis didapatkan hasil yang bermakna, masing-masing dengan (p=0,049 dan p=0,045) sedangkan untuk faktor pembentukan tubul didapatkan hasil yang tidak bermakna (p=0,842).



Gambar 1. Ekspresi p53 positif pada derajat diferensiasi I (insert pembesaran kuat).



Gambar 2. Ekspresi p53 positif pada derajat diferensiasi II (insert pembesaran kuat).



Gambar 3. Ekspresi p53 positif pada derajat diferensiasi III (insert pembesaran kuat)

DISKUSI

Proses karsinogenesis dipengaruhi oleh gen-gen regulator. Kerusakan pada gen-gen tersebut dapat memudahkan terjadinya mutasi luas di genom dan menyebabkan transformasi kearah neoplastik. Gen penekan tumor p53 mempunyai peranan sebagai monitor sentral terhadap berbagai *stressor* dan disebut sebagai pengawal genom yang berperan penting dalam mempertahankan integritas genom. Kebanyakan mutasinya adalah *point mutation* yang menyebabkan kerusakan dalam aktivasi gen-gen penghambat siklus sel dan gen-gen apoptotik sehingga pertumbuhan sel menjadi tidak terkontrol.¹⁵ Mutasi tersebut dapat berupa degradasi p53, hilangnya kemampuan p53 menginduksi penghentian siklus sel ataupun apoptosis, dan hilangnya afinitas p53 untuk mengikat DNA yang rusak.^{16,17} Terdapat berbagai *stressor* intraselular dan ekstraselular yang dapat meningkatkan aktivasi p53 diantaranya kerusakan DNA (termasuk radiasi ionizing, radiasi ultraviolet, penggunaan obat-obatan sitotoksik atau kemoterapi, infeksi virus), *heat syok*, hipoksia, dan overekspresi onkogen. Dalam keadaan ini, p53 akan mengaktifkan transkripsi gen-gen target yang berfungsi merangsang penghentian siklus sel sementara untuk perbaikan DNA, *senescence* (penghentian siklus sel permanen/tetap) dan mendorong sel ke arah program kematian sel (apoptosis).¹⁵ p53 mutan umumnya memiliki peningkatan stabilitas dan terakumulasi pada inti sel-sel neoplastik. Hal ini disebabkan protein p53 mutan inaktif sehingga tidak lagi dapat mengendalikan ekspresi protein MDM2 yang diperlukan sebagai target untuk degradasinya.¹⁷

Derajat diferensiasi karsinoma payudara duktal invasif tipe tidak spesifik dinilai berdasarkan *Nottingham Grading System* atau disebut juga *Nottingham Combined Histologic grade (Patey & Scarff and Bloom & Richardson modified by Elston & Ellis)*. Sistem ini menggunakan tiga karakteristik yaitu formasi tubulus, pleomorfi inti sel dan hitung mitosis per 10 lapang pandang besar. Berdasarkan penilaian tersebut kemudian derajat diferensiasi dibagi menjadi 3 derajat yaitu derajat diferensiasi I, derajat diferensiasi II dan derajat diferensiasi III.^{7,18}

Pada umumnya, ekspresi p53 pada karsinoma payudara invasif berkisar antara 9% sampai 69%.¹⁹ Pada penelitian ini, ekspresi p53 yang positif dideteksi pada 34% kasus, dimana sebanyak 2,1% (n=1) ekspresi p53 positif pada derajat diferensiasi I, 10,6% (n=5) ekspresi p53 positif pada derajat diferensiasi II dan 21,3% (n=10) ekspresi p53 positif pada derajat diferensiasi III. Berdasarkan uji korelasi Spearman dengan $r=0,387$ nilai $p=0,007$ maka dapat disimpulkan adanya hubungan yang bermakna antara ekspresi p53 dengan derajat diferensiasi pada karsinoma payudara invasive tidak spesifik. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Al-Joudi *et al.* yang menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara ekspresi p53 dengan derajat diferensiasi tumor.¹⁹ Penelitian lain yang menunjukkan hasil serupa dilakukan oleh Muhammad *et al.* yang meneliti mengenai ekspresi p53 pada karsinoma payudara dihubungkan dengan parameter klinikopatologi. Hasil penelitiannya menunjukkan adanya hubungan bermakna antara peningkatan ekspresi p53 dengan peningkatan derajat diferensiasi tumor, invasi limfovaskular dan infiltrasi limfositik, namun tidak ada hubungan antara ekspresi p53 dengan status kelenjar getah bening.¹¹ Beberapa penelitian lainnya yang menunjukkan hasil yang serupa antara lain pada penelitian Ahmed *et al.* yang menunjukkan hubungan positif antara ekspresi p53 dengan derajat diferensiasi namun tidak dengan ukuran tumor, penelitian Plesan *et al.* yang menunjukkan mutasi p53 berhubungan dengan perilaku yang lebih agresif.^{9,14} Terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan hasil yang berbeda dengan penelitian ini antara lain pada penelitian Song *et al.* yang menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara overekspresi p53 dengan derajat diferensiasi,

ukuran tumor, invasi vaskular, stadium tumor, maupun status hormonal pasien karsinoma payudara invasive; sehingga disimpulkan bahwa overekspresi p53 bukanlah penanda agresifitas tumor.¹² Penelitian Muhartono menunjukkan tidak adanya hubungan antara ekspresi p53 dengan derajat diferensiasi.¹³ Adanya perbedaan hasil ini mungkin disebabkan banyak hal karena mutasi p53 paling sering terjadi pada karsinoma payudara sporadik yang memiliki faktor risiko berhubungan dengan paparan hormon yaitu usia saat menarche dan menopause, riwayat reproduksi, menyusui dan estrogen eksogen. Di samping itu pula, perbedaan hasil ini dapat disebabkan karena kriteria diagnostik derajat diferensiasi yang tidak konsisten, besar sampel yang digunakan baik secara keseluruhan maupun besar sampel pada setiap derajat diferensiasi, seleksi kasus, patogenesis karsinoma payudara yang tergantung dari banyak faktor dan teknik prosesi jaringan.

Semakin tinggi derajat diferensiasi tumor, maka semakin buruk prognosinya dan hasil terapinya juga lebih buruk bila dibandingkan dengan karsinoma derajat diferensiasi rendah.⁵ Ekspresi p53 pada penelitian ini lebih tinggi pada derajat diferensiasi yang tinggi sehingga dapat menunjukkan prognosis yang buruk pula. Pada umumnya ekspresi p53 yang tinggi berhubungan dengan faktor genetik dan lingkungan yang menyebabkan mutasi p53. Sebagai simpulan, pada penelitian ini menunjukkan bahwa derajat diferensiasi berhubungan positif dengan ekspresi p53 sehingga dapat memberikan petunjuk dalam keputusan klinis yang berhubungan dengan prognosis. Penggunaan p53 sebagai deteksi awal dalam diagnosis klinis rutin dapat mulai digunakan untuk tujuan ini.

Penilaian derajat diferensiasi dengan *Nottingham Grading System* menunjukkan bahwa didapatkan hubungan positif antara derajat diferensiasi dengan ekspresi p53. Pada penelitian ini dilakukan pula uji regresi logistik untuk menilai faktor karakteristik derajat diferensiasi (formasi tubulus, pleomorfi inti atau hitung mitosis) yang paling dominan berpengaruh terhadap ekspresi p53. Pada penelitian ini didapatkan hasil yang bermakna yang menunjukkan bahwa pleomorfi inti sel dan hitung mitosis merupakan faktor yang dominan dengan nilai p masing-masing adalah $p=0,049$

dan $p=0,045$. Hal ini sejalan dengan Lacroix *et al.* bahwa karsinoma payudara dengan ekspresi p53 yang tinggi sering disertai dengan reseptor estrogen dan reseptor progesteron yang negatif yang menandakan bahwa hal ini berhubungan dengan angka proliferasi yang tinggi, derajat diferensiasi tumor maupun derajat diferensiasi inti yang tinggi, *aneuploidy* dan *survival* yang buruk.¹⁷ Selain itu, sesuai pula dengan penelitian Boder, menunjukkan bahwa pada analisis *multivariate*, pleomorfi inti adalah faktor prognostik yang kuat. Pleomorfi inti dan hitung mitosis merupakan faktor prognosis yang lebih baik daripada formasi tubulus. Pada karakteristik hitung mitosis, beberapa penelitian menunjukkan bahwa hitung mitosis memiliki nilai prognostik yang paling baik dibandingkan formasi tubulus dan pleomorfi inti. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa formasi tubulus memiliki nilai prognostik pada karsinoma payudara, namun lebih banyak lagi yang mengatakan bahwa formasi tubulus tidak memiliki nilai prognostik.²⁰ Hal ini sesuai dengan penelitian ini yaitu formasi tubulus menunjukkan hasil yang tidak bermakna dengan nilai $p=0,842$. Ekspresi p53 lebih tinggi pada derajat diferensiasi yang tinggi termasuk pleomorfi inti dan hitung mitosis yang tinggi; terdapatnya hasil yang berbeda dapat disebabkan karena tergantung dari perlakuan jaringan sejak awal yang dapat mempengaruhi hasil skor masing-masing kriteria yaitu seperti terlambat atau tidaknya suatu jaringan difiksasi, tipe fiksasinya, pH dari formalin dan dilusi dari formalin. Meskipun pada penelitian ini pleomorfi inti dan hitung mitosis memiliki pengaruh yang dominan, namun semua komponen parameter derajat diferensiasi yaitu formasi tubulus, pleomorfi inti dan hitung mitosis tetap memiliki peranan yang penting dalam penentuan derajat diferensiasi.

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa bahwa terdapat hubungan positif derajat diferensiasi dengan ekspresi p53 pada karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik. Ekspresi kuat p53 berhubungan dengan derajat diferensiasi yang tinggi sehingga p53 dapat digunakan sebagai petanda biologik untuk menentukann keputusan klinis yang berhubungan dengan prognosis. Di samping itu, walaupun parameter pleomorfi inti dan hitung mitosis merupakan faktor yang dominan dalam menentukan ekspresi p53,

namun seluruh komponen parameter derajat diferensiasi yaitu formasi tubulus, pleomorfi inti dan hitung mitosis tetap memiliki peranan yang penting dalam penentuan derajat diferensiasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tanwani AK, Majeed M. Pattern of Invasive ductal carcinoma of breast according to Nottingham Prognostic Index. *Ann Pak Inst Med Sci.* 2009; 5: 251-4.
2. Manuaba TW. Panduan Penatalaksanaan Kanker Solid PERABOI 2010. Jakarta: Sagung Seto; 2010.
3. Direktorat Jendral Pelayanan Medik. Kanker di Indonesia Tahun 2008, Data Histopatologik. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2008.
4. Direktorat Jendral Pelayanan Medik. Kanker di Indonesia Tahun 2010, Data Histopatologik. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2010.
5. Lester SC. The breast. In: Kumar F, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease Eighth Edition.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p.1065-95.
6. Ellis IO, Collins L, Ichihara S, Mac Grogan S. Invasive carcinoma of No Special Type. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Vijver MJ, editors. *WHO Classification of tumours of the breast Fourth Edition.* Lyon: IARC; 2012. p.34-8.
7. Colditz G, Chia KS. Invasive breast carcinoma: Introduction and general features. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Vijver MJ, editors. *WHO Classification of tumours of the breast. Fourth Edition.* Lyon: IARC; 2012. p.14-31.
8. Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.* 10th ed. London: Mosby Elsevier; 2011. p.1659-1770.
9. Plesan MD, Georgescu CV, Patrana N, Plesan C, Stoica D. Immunohistochemical study of p53 and Ki67 in a group of patients with mammary carcinoma. *Romanian J Morphol Embryol.* 2010; 51: 459-65.
10. Bai L, Zhu WG. P53: Structure, function and fherapeutic applications. *J Cancer Mol.* 2006; 2: 141-53.
11. Muhammad EMS, Ahmad AN, Guirguis MN, Ali AM. Immunohistochemical p53 expression in breast carcinoma with

- correlation to clinico-pathological parameters. *Med J Cairo Univ.* 2012;80:179-89.
12. Song HS, Do RY, Kang SH, Jeong KY, Kim YS. Prognostic significance of immunohistochemical expression of p53 gene product in operable breast cancer. *Cancer Res Treat.* 2006; 38: 218-23.
 13. Muhartono. Hubungan antara histologic grade dan ekspresi p53 pada karsinoma payudara. Seminar Nasional Sains dan Teknologi V Lembaga Penelitian Universitas Lampung. 2013 November.
 14. Ahmed HG, Adhraei MAA, Thobhani AKA. Correlations of hormone receptors (ER and PR), Her2/neu and p53eExpression in breast ductal carcinoma among Yemeni women. *The Open Cancer Immunol J.* 2011; 4: 1-9.
 15. Stricker TP, Kumar V. Neoplasia. In: Kumar F, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. *Robbins and Cotran Pathologic basis of disease.* 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 277-96.
 16. Sana M, Irshad S. p53 as a biomarker of breast cancer. *Research In Cancer and Tumor.* 2012; 1: 5-8.
 17. Lacroix M, Toillon RA, Leclercq G. p53 and breast cancer, an Update. *Endocrine-related Cancer.* 2006; 13: 293-325.
 18. Rakha EA, Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, *et al.* Prognostic significance of Nottingham Histologic grade in Invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 3153-8.
 19. Al-Joudi FS, Iskandar ZA, Rusli J. The expression of p53 in Invasive ductal carcinoma of the breast: a Study in the North-East States of Malaysia. *Med J Malaysia.* 2008; 63: 96-9.
 20. Boder JME. Nuclear morphometry, Apoptotic and mitotic indices, and tubular differentiation in Lybian breast cancer (tesis). Turku: University of Turku. 2013.