



## HUBUNGAN ANTARA *HISTOLOGICAL GRADE* DAN EKSPRESI P53 PADA KARSINOMA PAYUDARA

**Muhartono**

Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung  
Surel: dmuhartono@yahoo.com

### ABSTRACT

Determinants of prognosis of breast cancer in clinical practice one of which is the histological grade. Other determinants of prognosis associated with expression of genes such as p53. To determine the relationship between the degree of malignancy and p53 expression in advanced breast cancer. A cross-sectional analytical study on 40 cases of advanced breast carcinoma who examined the degree of malignancy and p53 expression. Of 40 cases of advanced stage breast cancer, 3 (7.5%) patients with grade I, 16 (40%) patients with grade II, 21 (52.5%) patients with grade III; 67 (67%) patients positive p53 expression, 13 (33%) patients negative p53 expression. Statistical analysis, there was no correlation between histological grade and p53 expression in breast cancer, but there is a trend of grade III had more p53 expression. Conclusion, there is no correlation between histological grade and p53 expression, but there is a tendency p53 expression was found in grade III breast cancer.

Keywords: breast carcinoma, histological grade, p53

### PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan keganasan yang paling banyak ditemukan di dunia. Diperkirakan insiden kanker payudara lebih dari satu juta wanita setiap tahunnya, dan lebih dari 410.000 meninggal disebabkan penyakit ini. Insiden kanker payudara meningkat hingga 5% per tahun di negara berkembang (Coughlin & Ekwueme, 2009), sedangkan angka mortalitas kanker payudara juga terus meningkat (Saika & Soube, 2009). Insiden kanker payudara tertinggi terdapat di Amerika Serikat mencapai 125/100.000 penduduk, sedangkan di Asia terdapat di Taiwan dengan angka mencapai 50/100.000 penduduk. Di Indonesia insiden mencapai angka 26/100.000 penduduk. Namun demikian terdapat kecenderungan terjadi peningkatan tiap tahunnya (McDonald, 2008)

Dalam mendiagnosis karsinoma payudara, seorang patolog diharapkan dapat menginformasikan jenis tumor, invasi lymph, invasi vasculer, keterlibatan lymph node, batas sayatan, stadium, dan *histological grade*. Tiga faktor penentu prognostik terkuat

pada kanker payudara dalam praktek klinis rutin adalah stadium, ukuran tumor primer dan *histological grade* (Rakha *et al.*, 2008). Pada prakteknya *histological grade* juga menjadi salah satu penilaian untuk stadium tumor (Singletary *et al.*, 2002). *Histological grade* yang tinggi pada kanker payudara dihubungkan dengan prognosis buruk dan agresivitas tumor (Rakha *et al.*, 2008). *Histological grade* tinggi sering dihubungkan dengan profil mutasi gen kanker payudara, terutama p53 (Langerod *et al.*, 2006).

Pada kanker payudara, mutasi yang paling sering adalah p53 dan dikaitkan dengan agresivitas tumor (Miller *et al.*, 2005). Salah satu fungsi p53 yang paling penting adalah kemampuannya memperbaiki DNA dan mengaktifkan apoptosis dan terganggunya proses ini dapat mempromosikan perkembangan kanker payudara (Fridman & Lowe, 2003). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara *histological grade* dan ekspresi p53 pada kanker payudara.

## **BAHAN DAN METODE**

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang yang dilakukan pada bulan Februari–September 2012 dengan bahan penelitian adalah blok parafin dari jaringan kanker payudara pasien di Rumah Sakit Abdul Moeloek dan dilakukan pewarnaan hematoxilin eosin. Pewarnaan imunohistokimia p53 dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Hasan Sadikin Universitas Padjadjaran Bandung. Semua sediaan diperiksa di bawah mikroskop cahaya dan dinilai *histological grade* dan ekspresi p53.

*Histological grade* dibagi menjadi 3 yaitu *grade* I, *grade* II, dan *grade* III. *Grade* I bila sel-sel tumor masih menyerupai sel asal. *Grade* II bila gambaran antara *grade* I dan *grade* II. *Grade* III bila gambaran sel-sel sulit dikenali dari sel asalnya. Ekspresi p53 dibagi menjadi positif dan negatif. Negatif jika <10% sel tumor terwarnai; positif, jika sel tumor terwarnai >10%. Analisis statistik menggunakan korelasi Gamma.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Karakteristik penderita karsinoma payudara tersaji pada tabel 1. Usia tersering terkena kanker payudara adalah diatas 50 tahun sebanyak 50% dan jarang menyerang usia dibawah 30 tahun. *Histological grade* kanker payudara yang paling sering adalah

grade III sebanyak 52% dan yang paling jarang adalah grade I sebanyak 7,5%. Ekspresi p53 positif pada kanker payudara positif sebanyak 67% dan ekspresi p53 negatif adalah 33%. Karakteristik penelitian tersaji pada tabel 1.

Tabel 1 Karakteristik penderita karsinoma payudara

Karakteristik	Jumlah	Persentase
<b>Usia (tahun)</b>		
<30	3	7,5%
30-40	8	20%
41-50	9	22,5%
51-60	14	35%
>60	6	15%
<b>Histological grade</b>		
I	3	7,5%
II	16	40%
III	21	52,5%
<b>Ekspresi P53</b>		
Negatif	13	33%
Positif	27	67%

Hubungan antara *histological grade* dengan ekspresi p53 tersaji pada tabel 2. *Histological grade* I dan ekspresi p53 negatif adalah 0, *histological grade* II dan ekspresi p53 negatif adalah 1, *histological grade* III dan ekspresi p53 negatif adalah 6, *histological grade* I dan ekspresi p53 positif adalah 3, *histological grade* II dan ekspresi p53 positif adalah 15, *histological grade* III dan ekspresi p53 positif adalah 16. Hubungan antara *histological grade* dengan ekspresi p53 tidak bermakna  $p=0.164$ . Tetapi dilihat dari kecenderungannya terdapat peningkatan ekspresi p53 dengan peningkatan derajat keganasan. Semakin tinggi *histological grade* semakin banyak p53 yang terekspresi.

Kanker payudara ditemukan pada pasien usia antara 20–74 tahun. Pasien lebih sering ditemukan pada *post menopause* dari pada *pre menopause* (Swerdlow, 2003). Berdasarkan *American cancer society* (2013), lebih dari 77% kanker didiagnosis pada usia lebih dari 55 tahun. Kanker payudara lebih sering ditemukan pada usia diatas 65 tahun yaitu sebanyak 65% (Manraj, 2013). Pada penelitian ini didapatkan usia terbanyak diatas 50 tahun yaitu mencapai 50%. Dari penelitian ini angka penderita

kanker payudara cenderung ditemukan pada usia lebih muda. Menurut McDonald *et al.* (2008), Indonesia yang mempunyai penduduk 238 juta jiwa dengan penderita kanker payudara usia kurang 15 tahun sebanyak 28%, usia antara 15–64 tahun sebanyak 66%, dan usia diatas 64 tahun sebanyak 6%. Berbeda dengan Amerika Serikat yang mempunyai penduduk sebanyak 304 juta jiwa dengan penderita kanker payudara usia kurang 15 tahun sebanyak 20%, usia antara 15–64 tahun sebanyak 67%, dan usia diatas 64 tahun sebanyak 13%. Amerika Serikat mempunyai kecenderungan terjadi pada usia lebih tua. Kanker payudara yang terjadi pada usia yang lebih muda berhubungan dengan faktor genetik, sedangkan usia yang lebih tua berhubungan dengan faktor lingkungan.

Tabel 2. Hubungan antara *histological grade* dengan ekspresi p53

		Derajat keganasan			Kemaknaan
		I	II	III	
ekspresi p53	Negatif	0	1	6	P=0164
	Positif	3	15	16	

*Histological grade* pada karsinoma payudara sangat bervariasi (Rakha *et al.*, 2010). Menurut Warwick *et al.* (2004) *histological grade* yang dihitung dari pasien yang berjumlah 1.988 pasien didapatkan grade I sebanyak 23%, grade II sebanyak 37%, dan grade III sebanyak 40%. Williams *et al.* (2006) meneliti karsinoma payudara dengan jumlah penderita sebanyak 1.058 didapatkan grade I sebanyak 20%, grade II sebanyak 46%, dan grade III sebanyak 34%. Rakha *et al.* (2008) mengadakan pengamatan sejumlah 2,219 penderita kanker payudara grade I sebanyak 18%, grade II sebanyak 36%, grade III sebanyak 46%. Thomas *et al.* (2009) meneliti penderita karsinoma payudara sebanyak 1,650 pasien, didapatkan grade I sebanyak 26% grade II sebanyak 45% grade III sebanyak 29%. Blamey *et al.* (2009) mengamati penderita kanker payudara sebanyak 16,944 pasien, didapatkan grade I sebanyak 29%, grade II sebanyak 41%, dan grade III sebanyak 30%. Pada penelitian ini sebanyak 40 pasien karsinoma payudara didapatkan grade I sebanyak 7,5%, grade II sebanyak 40% dan grade III

sebanyak 52,5%. Pada penelitian ini terdapat kecenderungan lebih tinggi dibandingkan penelitian lainnya. Kebanyakan pasien kanker payudara di Indonesia, terdiagnosis pada stadium lanjut, sehingga *histological grade* mempunyai kecenderungan lebih tinggi. Rakha *et al.* (2010) menyatakan terdapat hubungan antara peningkatan grade dengan stadium.

Salah satu lesi genetik yang paling sering pada kanker payudara adalah mutasi gen penekan tumor TP53, yang mengkode protein p53 (Fernández-Cuesta *et al.*, 2012). TP53 memainkan peran utama pada jalur proliferasi sel, kelangsungan hidup sel, dan integritas genomik. TP53 bertindak sebagai rem proliferasi ketika sel-sel dalam kondisi stres, seperti kerusakan DNA, hipoksia, atau aktivasi onkogen. Gangguan fungsi TP53 mempromosikan kerusakan *check point*, ketidakstabilan genomik sehingga menyebabkan proliferasi tidak terkendali (Olivier *et al.*, 2006). Mutasi p53 didapatkan kurang lebih 20% dari seluruh keganasan, sedangkan pada karsinoma payudara didapatkan lebih dari 50% (Gasco *et al.*, 2003). Pada kanker payudara, p53 mutasi dikaitkan dengan penyakit yang lebih agresif dan prognosis buruk (Gasco *et al.*, 2002). Mutasi TP53 pada karsinoma payudara lebih signifikan pada karsinoma payudara dengan mutasi BRCA1 dan BRCA2 (Gasco *et al.*, 2003). Pada kanker payudara Inherited mutation p53 dapat terjadi pada Li-Fraumeni syndrome (Varlay, 2003).

Pada penelitian ini, didapatkan p53 positif sebanyak 67%. Angka tersebut berbeda dengan penelitian Gasco *et al.* (2003) yang menyatakan bahwa mutasi p53 sebanyak 50%. Penelitian lain menyatakan bahwa P53 negatif sebanyak 70,1% dan positif 29,9% (Yang *et al.*, 2013). Hal ini disebabkan karena penelitian ini banyak menggunakan data karsinoma payudara stadium lanjut utamanya stadium IIIB. Menurut Chena *et al.* (2012) ekspresi p53 meningkat seiring dengan peningkatan stadium pada karsinoma ovarium. Menurut Yang *et al.* (2013), ekspresi positif P53 sangat berhubungan dengan lamanya menderita kanker payudara. Semakin lama menderita kanker payudara semakin sering terekspresi p53.

Mutasi TP53 ditemukan lebih sering pada grade tinggi, ukuran besar, stadium tinggi dan tumor estrogen dan progesteron reseptor negatif (ER-, PR-). Mutasi TP53 berhubungan dengan peningkatan *histological grade* (Olivier *et al.*, 2006). Menurut Bourdon *et al.* (2011) ekspresi p53 pada kanker payudara lebih sering ditemukan pada grade III. Hal yang berbeda dinyatakan Jang *et al.* (2010), ekspresi p53 tidak

berhubungan bermakna dengan grade pada hepatocelular carcinoma. Pada penelitian ini tidak ada hubungan bermakna antara ekspresi p53 dan grade kanker payudara  $p=0,16$ . Tetapi terdapat kecenderungan terjadi semakin tinggi grade semakin tinggi ekspresi p53. Pada penelitian ini menggunakan pasien stadium IIIB atau stadium lokal lanjut. Karsinoma payudara *high grade* mempunyai prognosis buruk, rekuren tinggi, dan angka kematian tinggi. Hal yang sama juga terjadi pada stadium karsinoma payudara. Terdapat hubungan bermakna antara *histological grade* dan stadium pada karsinoma payudara (Rakha *et al.*, 2010). Pada stadium tinggi sering ditemukan ekspresi p53, dan pada *high grade* karsinoma terdapat kecenderungan sering ditemukan ekspresi p53.

## KESIMPULAN

Tidak terdapat hubungan bermakna antara ekspresi p53 dengan *histological grade* pada karsinoma payudara, tetapi terdapat kecenderungan *high grade* pada karsinoma lebih sering ditemukan ekspresi p53.

## DAFTAR PUSTAKA

- American Cancer Society. 2013. Cancer Facts & Figures 2013. Atlanta: American Cancer Society Inc. pp. 1-64
- Blamey RW, Hornmark-Stenstam B, Ball G, Blichert-Toft M, Cataliotti L, Fourquet A, Gee J, Holli K, Jakesz R, Kerin M, Mansel R, Nicholson R, Pienkowski T, Pinder S, Sundquist M, van de Vijver M, Ellis I. 2010. ONCOPOOL - A European database for 16,944 cases of breast cancer. *Eur J Cancer* 6:56–71.
- Bourdon J-C, Khoury MP, Diot A, Baker L, Fernandes K, Aoubala M, Quinlan M, Purdie CA, Jordan LB, Prats A-C, Lane DP, Thompson AM. 2011. p53 mutant breast cancer patients expressing p53g have as good a prognosis as wild-type p53 breast cancer patients. *Breast Cancer Research*. 13(R7):1–10.
- Chena L, Lib L, Chenc F, He D. 2012. Immunoexpression and prognostic role of p53 in different subtypes of epithelial ovarian carcinoma. *Journal of Biomedical Research*. 26(4): 274–7.
- Coughlin SS, Ekwueme DU. 2009. Breast cancer as a global health concern. *Cancer Epidemiology*. 33:315–18.
- Done SJ, Eskandarian S, Bull S, Redston M, Irene L, Andrulis IL. 2001. p53 Missense Mutations in Microdissected High-Grade Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *J Natl Cancer Inst*. 93:700–4



- Fernández-Cuesta L, Oakman C, Falagan-Lotsch P, Smoth K, Quinaux E, Buyse M, Dolci MS, De Azambuja E, Hainaut P, Dell'Orto P, Larsimont D, Francis PA, Crown J, Piccart-Gebhart M, Viale G, Di Leo A, Olivier M. 2012. Prognostic and predictive value of TP53 mutations in node-positive breast cancer patients treated with anthracycline- or anthracycline taxane-based adjuvant therapy: results from the BIG 02-98 phase III trial. *Breast Cancer Research*. 14(R70):1–13.
- Fridman JS, Lowe SW. 2003. Control of apoptosis by p53. *Oncogene*. 22:9030–40
- Gasco M, Shami S, Crook T. 2002. The p53 pathway in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 4:70–76.
- Gasco M, Yulug IG, Crook T. 2003. TP53 Mutations in Familial Breast Cancer: Functional Aspects. *Human Mutation*. 21:301–306.
- Jang SK, Choi GH, Choi J, Quan X, Jang JW, Kim BH, Guhung Jung G, Park YM. 2012. Co-expression patterns of Notch1, Snail, and p53 in grade III hepatocellular carcinoma with postoperative recurrence: a preliminary study. *The Korean Journal of Hepatology*. 18:63–74
- Langerod A, Zhao H, Borgan O, Nesland JM, Bukholm IRK, Ikdahl T, Karesen R, Borresen-Dale A-L, Jeffrey SS. 2006. TP53 mutation status and gene expression profiles are powerful prognostic markers of breast cancer. *Breast Cancer Research*. 9 (3):1–16.
- Manraj SS. 2013. Epidemiology of breast cancer in Mauritius. Mauritius: Medical Update Group National Cancer Registry Coordinator. pp. 1–26.
- McDonald M, Herzt RP, Lowenthal SWP. 2008. The burden of cancer in Asia. Japan: Pfizer. pp.1–92.
- Miller LD, Smeds J, George J, Vega VB, Vergara L, Ploner A, Pawitan Y, Hall P, Klaar S, Liu ET, Bergh J. 2005. An expression signature for p53 status in human breast cancer predicts mutation status, transcriptional effects, and patient survival. *PNAS*. 102(38):13550–5.
- Olivier M, Langerod A, Carrieri P, Bergh J, Klaar S, Eyfjord J, Theillet C, Rodriguez C, Lidereau R, Bie'che I, Varley J, Bignon Y, Uhrhammer N, Winqvist R, Jukkola-Vuorinen A, Niederacher D, Kato S, Ishioka C, Hainaut P, Borresen-Dale A-L. 2006. The clinical value of somatic TP53 gene mutations in 1,794 patients with breast cancer. *Clin Cancer Res*. 12(4): 1157–67.
- Emad A, Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, Blamey RW, Ellis IO. 2008. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 26:3153–8.
- Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, Fox SB, Ichihara S, Jacquemier J, Lakhani SR, Palacios J, Andrea L Richardson AL, Schnitt SJ,





- Schmitt FC, Tan P-H, Tse GM, Badve S, Ellis IO. 2010. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Research*. 12(207): 1–12.
- Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, Blamey RW, Ellis IO. 2008. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 26:3153–8.
- Saika K, Sobue T. 2009. Epidemiology of breast cancer in Japan and the US. *JMAJ*. 52(1):39–44.
- Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark G, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RVP, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand HS, Greene FL. 2002. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 20:3628–36.
- Swerdlow A. 2003. Shift work and breast cancer: a critical review of the epidemiological evidence. *Norwegia: HSE BOOKS*. pp. 1–33.
- Thomas JS, Kerr GR, Jack WJ, Campbell F, McKay L, Pedersen HC, Kunkler IH, Cameron DA, Chetty U, Bartlett JM. 2009. Histological grading of invasive breast carcinoma--a simplification of existing methods in a large conservation series with long-term follow-up. *Histopathology*. 55:724–31.
- Varley JM. 2003. Germline TP53 mutations and Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat*. 21:313–20
- Warwick J, Tabar L, Vitak B, Duffy SW, 2004. Time-dependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study. *Cancer*. 100:1331–6.
- Williams C, Brunskill S, Altman D, Briggs A, Campbell H, Clarke M, Glanville J, Gray A, Harris A, Johnston K, Lodge M. 2006. Cost-effectiveness of using prognostic information to select women with breast cancer for adjuvant systemic therapy. *Health Technol Assess*. 10:1–204.
- Yang P, Du CW, Kwan M, Liang SX, Zhang GJ. 2013. The impact of p53 in predicting clinical outcome of breast cancer patients with visceral metastasis. *Scientific Reports*. 3(2246):1–6.