



Hubungan antara Ekspresi LMP1 dan Karakteristik Klinikopatologis Karsinoma Payudara Invasif Di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Comparation Between LMP1 Expression and Clinicopathological Characteristics of Invasive Breast Carcinoma in Dr. Kariadi General Hospital

Asih Ratna Utami^{1*}, Ika Pawitra Miranti², Dik Puspasari², Hermawan Istiadi², Vega Karlowee²

¹ Residen Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Indonesia

² Staf Pengajar Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Indonesia

*Penulis Korespondensi: Asih Ratna Utami. Email: asih_ru@yahoo.com

Article Info

Article History:

Received : 26 Maret 2024

Accepted : 3 Mei 2024

Kata Kunci:

Karsinoma payudara invasif, LMP1,

karakteristik klinikopatologis

Keywords:

Invasive breast carcinoma, LMP1, clinicopathological characteristics.

Abstrak

Latar Belakang: Sekitar 30-50% karsinoma payudara positif terhadap virus Epstein-Barr (EBV). Studi melaporkan bahwa karsinoma payudara positif EBV cenderung lebih agresif. Infeksi EBV dapat dibuktikan salah satunya melalui pemeriksaan LMP1. Sejauh ini studi tentang infeksi EBV terhadap karakteristik klinikopatologis karsinoma payudara di negara-negara Asia termasuk Indonesia masih terbatas. Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan ekspresi LMP1 dengan karakteristik klinikopatologis karsinoma payudara invasif.

Metode: Penelitian cross-sectional menggunakan 64 sampel blok parafin dari pasien karsinoma payudara invasif di RSUP Dr. Kariadi periode Juni-September 2019. Ekspresi LMP1 dinilai dengan immunostaining. Data klinikopatologis berupa usia, ukuran tumor, grade, ekspresi ER, PR, HER2, Ki67, subtype molekuler dan keterlibatan KGB aksila. Analisis menggunakan uji korelasi dan SPSS 17.

Hasil: Dari 64 kasus karsinoma payudara invasif, sebagian besar berusia >50 tahun (59,4%), ukuran T2 (45,3%), grade 2 (70,3%), ekspresi ER positif (62,5%), ekspresi PR negatif (56,3%), ekspresi HER2 negatif (64,1%), indeks Ki67 > 20% (75%), subtype molekuler Luminal B-like (HER2 negative) (31,3%) dan metastasis KGB N1 (35,9%). Ekspresi hanya berkorelasi dengan metastasis KGB ($p=0.01$), bermakna karsinoma payudara invasif dengan LMP1 positif menunjukkan semakin tinggi risiko keterlibatan KGB.

Kesimpulan: Ekspresi LMP1 berkorelasi dengan tingkat metastasis KGB.

Abstract

Background: Approximately 30-50% of invasive breast carcinomas (IBC) are Epstein-Barr virus (EBV)-positive. Studies report that EBV-positive IBC tend to be more aggressive. One way to prove EBV infection is by examining LMP1. So far, studies regarding EBV infection on the clinicopathological characteristics of IBC in Asian countries, especially Indonesia, are limited. This study aims to analyze the relation between LMP1 expression and clinicopathological characteristics of IBC.

Method: This cross-sectional study used paraffin block samples from 64 patients with IBC at Dr. Kariadi general hospital June-September 2019. LMP1 expression was evaluated using immunostaining. Clinicopathological data included age, tumor size, grade, ER, PR, HER2 expression, Ki67 index, molecular subtype and axillary lymph node involvement. Analysis used correlation tests and SPSS 17.

Result: Of the 64 cases of IBC, most were >50 years old (59.4%), tumor size T2 (45.3%), grade 2 (70.3%), ER positive (62.5%), PR negative (56.3%), HER2-negative (64.1%), Ki67 index >20% (75%), Luminal B-like (HER2-negative) (31.3%) and N1 axillary lymph node metastasis (35.9%). LMP1 expression correlate with axillary lymph node metastasis ($p=0.01$), meaning LMP1 positive-IBC shows higher risk of lymph node involvement.

Conclusion: Invasive breast carcinoma, LMP1, clinicopathological characteristics.

PENDAHULUAN

Karsinoma payudara merupakan penyakit keganasan yang sering dijumpai di masyarakat dan merupakan masalah kesehatan utama bagi wanita.¹ Di Indonesia 148.11 per 100.000 wanita terdiagnosis karsinoma payudara dengan rata-rata kematian 9.6 orang per 100 penduduk.² Karsinoma payudara invasif merupakan kelompok tumor ganas epitelial yang heterogen dengan morfologi, perilaku biologis, perjalanan klinis dan prognosis yang beragam.³⁻⁵ Klasifikasi WHO saat ini membagi karsinoma payudara invasif menjadi 2 kategori utama yaitu *no special type* (NST) dan *special type*. Tumor juga diklasifikasikan berdasarkan profil ekspresi gen menjadi 4 sub tipe molekul intrinsik yaitu luminal A, luminal B, HER2 positif (non luminal) dan basal-like.^{3,5}

Karsinoma payudara disebabkan oleh proses multifaktorial, salah satunya yaitu akibat infeksi virus onkogenik.^{4,6} Salah satu virus yang sering dikaitkan dengan kejadian karsinoma adalah Epstein-Barr virus (EBV). Sekitar 30 - 50% tumor payudara dinyatakan positif EBV.^{6,7} IARC telah mengklasifikasikan EBV sebagai kelompok karsinogen penyebab keganasan limfoid dan epitelial meliputi limfoma burkit, limfoma cell-B, limfoma Hodgkin, dan karsinoma nasofaring.⁷⁻⁹ Kemungkinan hubungan EBV dengan karsinoma payudara dilatarbelakangi oleh tingginya insiden karsinoma payudara di negara-negara endemik EBV, serta adanya kesamaan morfologis antara karsinoma meduler payudara dan karsinoma nasofaring.^{5,8}

Selama proses infeksi, EBV meng-ekspresikan beberapa gen laten, salah satu-

nya yaitu *Latent Membrane Protein* (LMP). Produk gen yang diekspresikan selama latensi EBV memainkan peran kunci dalam onkogenesis.^{9,10} Mendeteksi EBV melalui LMP1 pada karsinoma payudara dapat meningkatkan pemahaman etiologi, deteksi dini, pencegahan dan pengobatan karsinoma payudara, meski demikian hingga saat ini di Indonesia, penelitian mengenai korelasi infeksi laten EBV pada karsinoma payudara masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan ekspresi LMP1 terhadap beberapa karakteristik klinikopatologis karsinoma payudara di RSUP Dr Kariadi Semarang.

METODE

Pasien dan metode penelitian

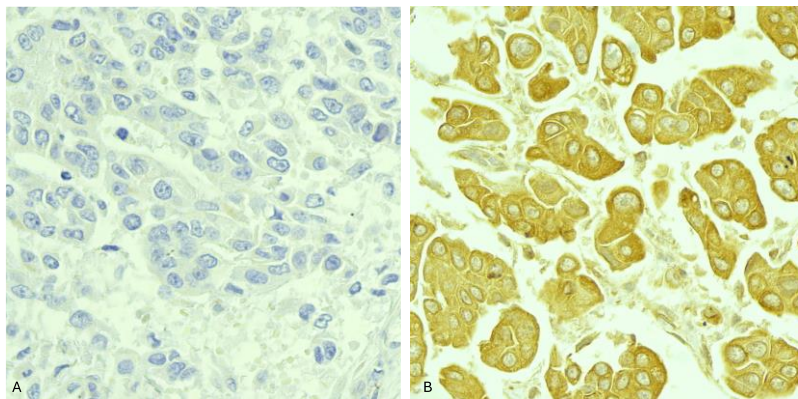
Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *cross-sectional* yang mengikutsertakan sebanyak 64 pasien yang telah didiagnosis karsinoma payudara invasif periode antara Juni - September 2019 oleh dokter spesialis patologi anatomi Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang dan telah dilakukan pemeriksaan imunohistokimia ER, PR, HER2, dan Ki67 untuk sub tipe molekular. Data yang dikumpulkan meliputi usia, ukuran tumor, grade, status ER, PR, HER2, Ki67, sub tipe molekular dan status kelenjar getah bening aksila. Analisis data menggunakan SPSS Windows versi 17. Penelitian akan dilakukan setelah mendapatkan *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) RSUP Dr. Kariadi (Nomor izin: No.477/ EC/KEPK/FK-UNDIP/IX/2023).

Metode pemeriksaan imunohistokimia

Blok paraffin dari setiap pasien dikumpulkan, kemudian dipotong menggunakan mikrotom hingga menghasilkan pita jaringan dengan ketebalan 3-4 μm . Selanjutnya pita paraffin dideparafinisasi menggunakan xylol dan rehidrasi.

Antigen retrieval dengan pH 6 selama 40 menit dalam microwave bersuhu 96°C. Slide kemudian dicuci dengan *phosphate buffer saline* (PBS). Eliminasi peroksidase endogen menggunakan H₂O₂ peroksidase

selama 20 – 30 menit. Bilas air mengalir selama 10 menit dan cuci dengan PBS. Slide ditetesi background sniper selama 10 menit. Setelah itu slide ditetesi antibodi LMP1 dengan pengenceran 1:100 dalam suhu 2-8. Semua slide yang sudah diwarnai akan dinilai di bawah mikroskop pada pembesaran 100 dan 400x. Ekspresi LMP1 dinilai positif bila ditemukan $\geq 10\%$ sel tumor yang terpulask warna cokelat pada sitoplasma dan/ membran sel tumor pada Gambar 1.



Gambar 1. Ekspresi LMP1 pada sampel karsinoma payudara invasif (400x).
A) Negatif, B) Positif.^{11,12}

Analisis statistik

Karakteristik klinis setiap pasien dikumpulkan, meliputi usia saat diagnosis (usia < 50 tahun dan ≥ 50 tahun), ukuran tumor (T1 - T4), grade tumor (1 - 3), ekspresi ER dan PR (lemah, sedang dan kuat), ekspresi HER2 (negatif, positif, equivocal), Ki67 (<20% atau $\geq 20\%$), subtipe molekuler (luminal A-like, luminal B-like (HER2 negative), luminal B-like (HER2 positive), HER2 positive non luminal, triple negative), dan status kelenjar getah bening aksila (N0 - N3). Skor LMP1 dinilai positif dan negatif. Analisis data secara statistik menggunakan program *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versi 17 (IBM Chicago, IL). Hubungan antara variabel penelitian, dilakukan uji Chi square dan uji Mann-Whitney, dengan derajat kemaknaan $p < 0.05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Karakteristik klinikopatologis pasien

Sebanyak 64 pasien karsinoma payudara invasif di RS Dokter Kariadi Semarang diikutsertakan dalam penelitian ini. Sebagian besar pasien berusia ≥ 50 tahun (59,4%), ukuran tumor T2 (45,3%), grade 2 (70,3%), ekspresi ER positif (62,5%), ekspresi PR negatif (56,3%), ekspresi HER2 negatif (64,1%), indeks Ki67 $\geq 20\%$ (75%), subtipe molekuler Luminal B-like (HER2 negative) (31,3%) dan metastasis KGB axilla ipsilateral N1 (35,9%) pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik klinikopatologis pasien karsinoma payudara invasif (n=64)

Variabel	Frekuensi	%
Usia		
< 50 tahun	26	40,6
≥ 50 tahun	38	59,4
Ukuran tumor		
T1	12	18,8
T2	29	45,3
T3	8	12,5
T4	15	23,4
Grading tumor		
Grade 1	4	6,3
Grade 2	45	70,3
Grade 3	15	23,4
Ekspresi ER		
Negatif	24	37,5
Positif	40	62,5
Ekspresi PR		
Negatif	36	56,3
Positif	28	43,8
Ekspresi HER2		
Negatif	41	64,1
Equivocal	6	9,4
Positif	17	26,6
Indeks Ki67		
< 20%	16	25,0
> 20%	48	75,0
Subtipe molekuler		
Luminal A-Like	10	15,6
Luminal B-Like (HER2 negative)	20	31,3
Luminal B-Like (HER2 positive)	6	9,4
HER2-positive (non luminal)	11	17,2
Triple-negative	11	17,2
Exclude	6	9,4
Metastasis KGB axilla ipsilateral		
N0	15	23,4
N1	23	35,9
N2	17	26,6
N3	9	14,1
Ekspresi LMP1		
Negatif	28	43,8
Positif	36	56,3

Ekspresi LMP1 pada karakteristik klinikopatologis karsinoma payudara invasif

Penelitian yang mengikutsertakan sebanyak 64 kasus karsinoma payudara invasif menunjukkan 36 kasus (56,3%) mengekspresikan LMP1 dan 28 kasus (43,8%) tidak mengekspresikan LMP1 pada Gambar 1.

Ekspresi LMP1 terhadap usia

Sebagian besar pasien karsinoma payudara invasif yang berusia ≥ 50 tahun memberikan hasil positif LMP1 (69,4%), sedangkan sekitar 46,4% kasus terpulas negatif. Hasil uji korelasi antara ekspresi LMP1 terhadap usia pasien karsinoma payudara tidak ditemukan korelasi bermakna antara semakin tua usia pasien dengan

ekspresi LMP1 pada karsinoma payudara invasif ($p=0,109$) pada Tabel 2.

Ekspresi LMP1 terhadap ukuran tumor

Hasil pulasan menunjukkan bahwa sebagian besar kasus (56,25%) terpulas positif, sedangkan sekitar 43,75% kasus terpulas negatif. Hasil uji korelasi antara ukuran tumor dengan ekspresi LMP1 pada karsinoma payudara invasif menunjukkan bahwa tidak ditemukan korelasi antara semakin besarnya ukuran tumor dengan ekspresi LMP1 pada karsinoma payudara invasif ($p=0,971$) pada Tabel 2.

Ekspresi LMP1 terhadap grade tumor

Hasil pulasan imunohistokimia LMP1, memperlihatkan sebagian besar kasus grade 2 mengekspresikan LMP1 (77,8%). Hasil uji korelasi menunjukkan tidak terdapat korelasi bermakna antara ekspresi LMP1 dengan grade tumor karsinoma payudara invasif ($p=0,832$) pada Tabel 2.

Ekspresi LMP1 terhadap ekspresi ER

Sebanyak 64 kasus karsinoma payudara invasif, sebagian besar kasus mengekspresikan ER (62,5%). Hasil pulasan LMP1 memperlihatkan sebagian besar kasus dengan ER positif mengekspresikan LMP1 (66,7%). Hasil uji korelasi menunjukkan tidak terdapat korelasi bermakna antara ekspresi LMP1 dengan ekspresi ER pada karsinoma payudara invasif ($p=0,603$) pada Tabel 2.

Ekspresi LMP1 terhadap ekspresi PR

Sebanyak 64 kasus karsinoma payudara invasif, sebagian besar kasus tidak mengekspresikan PR (56,35%). Hasil pulasan LMP1 memperlihatkan sebagian besar kasus dengan PR negatif mengekspresikan LMP1 (52,8%). Hasil uji korelasi menunjukkan tidak terdapat korelasi bermakna antara ekspresi LMP1 dengan ekspresi PR pada karsinoma payudara invasif ($p=0,703$) pada Tabel 2.

Ekspresi LMP1 terhadap ekspresi HER2

Hasil menunjukkan sebagian besar kasus karsinoma payudara invasif dengan HER2 negatif tidak mengekspresikan LMP1 (61,1%). Hasil uji korelasi menunjukkan tidak terdapat korelasi bermakna antara ekspresi LMP1 dengan ekspresi HER2 pada karsinoma payudara invasif ($p=0,632$) pada Tabel 2.

Ekspresi LMP1 terhadap ekspresi Ki67

Hasil pulasan memperlihatkan sebagian besar kasus karsinoma dengan indeks Ki67 >20% mengekspresikan LMP1 (77,8). Hasil uji korelasi menunjukkan tidak terdapat korelasi bermakna antara ekspresi LMP1 dengan ekspresi Ki67 pada karsinoma payudara invasif ($p=0,771$) pada Tabel 2.

Ekspresi LMP1 terhadap sub tipe molekular

Sebagian besar kasus sub tipe molekular Luminal B-like (HER2 negative) mengekspresikan LMP1 (36,1%). Hasil uji korelasi menunjukkan tidak terdapat korelasi bermakna antara ekspresi LMP1 dengan sub tipe molekular pada karsinoma payudara invasif ($p=0,923$) pada Tabel 2.

Ekspresi LMP1 terhadap keterlibatan kelenjar getah bening aksila

Hasil memperlihatkan pada kasus karsinoma dengan metastasis KGB aksilla N0 sampai N1 tidak mengekspresikan LMP1 (masing-masing 35,7% dan 46,4%), sedangkan pada kasus dengan metastasis KGB N3 dan N4 tampak mengekspresikan LMP1 (masing-masing 36,1% dan 22,2%). Hasil uji korelasi menunjukkan adanya korelasi bermakna antara ekspresi LMP1 dengan keterlibatan KGB aksilla ipsilateral pada karsinoma payudara invasif ($p=0,010$) dengan arah hubungan positif pada Tabel 2.

Tabel 2. Tabel ekspresi LMP1 terhadap karakteristik klinikopatologis karsinoma payudara invasif

Karakteristik Klinikopatologis	Ekspresi LMP1		P
	Negatif	Positif	
Usia			
< 50 tahun	15 (53,6)	11 (30,6)	0,109 [¥]
≥ 50 tahun	13 (46,4)	25 (69,4)	
Ukuran tumor			
T1	5 (17,9)	7 (19,4)	0,971 [‡]
T2	13 (44,4)	16 (46,4)	
T3	4 (14,3)	4 (11,1)	
T4	6 (21,4)	9 (25)	
Grading tumor			
Grade 1	3 (4,7)	1 (1,6)	0,832 [‡]
Grade 2	18 (28,1)	14 (21,9)	
Grade 3	6 (9,4)	7 (10,9)	
Ekspresi ER			
Negatif	12 (42,9)	12 (33,3)	0,603 [¥]
Positif	16 (57,1)	24 (66,7)	
Ekspresi PR			
Negatif	17 (60,7)	19 (52,8)	0,703 [¥]
Positif	11 (39,3)	17 (47,2)	
Ekspresi HER2			
Negatif	19 (67,9)	22 (61,1)	0,632 [‡]
Equivocal	2 (7,1)	4 (11,1)	
Positif	7 (25)	10 (27,8)	
Indeks Ki67			
< 20%	8 (28,6)	8 (22,2)	0,771 [¥]
> 20%	20 (71,4)	28 (77,8)	
Subtipe molekuler			
Luminal A-Like	6 (21,4)	4 (11,1)	0,923 [‡]
Luminal B-Like (HER2 negative)	7 (25)	13 (36,1)	
Luminal B-Like (HER2 positive)	1 (3,6)	5 (13,9)	
HER2-positive (non luminal)	6 (21,4)	5 (13,9)	
Triple-negative	6 (21,4)	5 (13,9)	
Exclude	2 (7,1)	4 (11,1)	
Metastasis KGB			
N0	10 (35,7)	5 (13,9)	0,010 ^{¥*}
N1	13 (46,4)	10 (27,8)	
N2	4 (14,3)	13 (36,1)	
N3	1 (3,6)	8 (22,2)	

Keterangan : * Signifikan ($p < 0,05$); ¥ Chi Square; ‡ Mann-Whitney (alternatif χ^2)

Dari hasil uji hubungan ekspresi LMP1 terhadap karakteristik klinikopatologis karsinoma payudara invasif pada metastasis KGB didapatkan nilai $p = 0,010$, karena nilai $p < 0,05$ sehingga dapat disimpulkan terdapat hubungan bermakna.

Pembahasan

Penelitian ini mengikutsertakan sebanyak 64 kasus karsinoma payudara invasif dengan hasil menunjukkan 36 kasus (56,3%) menunjukkan ekspresi positif terhadap LMP1 dan 28 kasus (43,8%) tidak mengekspresikan LMP1. Penjelasan yang paling mungkin atas variasi ekspresi dari EBV

tersebut adalah ketika infeksi fase laten beralih ke infeksi fase litik, sel yang terinfeksi EBV bisa saja negatif terhadap EBER, selain itu pada sampel kanker payudara dilaporkan peran gen EBNA dan LMP yang bervariasi. Selama fase latensi III, EBNA dan LMP1 diekspresikan dengan cara yang spesifik untuk kanker. Sementara, pada limfoma Burkitt, EBNA dan EBER

(gen virus latensi 1) diekspresikan, pada limfoma Hodgkin, *diffuse large B cell lymphoma*, karsinoma lambung dan nasofaring yang positif EBV, seluruh 10 produk gen laten EBV (gen virus: latensi II dan III) terekspresi.¹³

Penelitian ini melaporkan sebagian besar kasus karsinoma payudara invasif terjadi pada usia ≥ 50 tahun (59,4%), meskipun tidak ditemukan korelasi antara usia dengan tingkat ekspresi LMP1 ($p=0,109$), namun terdapat kecenderungan ekspresi LMP-1 yang positif dengan semakin tua usia (≥ 50 tahun). Hasil penelitian ini dijelaskan oleh literatur yang menerangkan bahwa fungsi imunitas seluler dan humoral menurun pada pasien lanjut usia, dan proporsi pasien dengan tumor terkait EBV tinggi. Pasien lanjut usia mempunyai proporsi yang tinggi dalam kelompok ini. Pasien dengan riwayat kanker juga mengalami gangguan imunitas, sehingga rentan terhadap infeksi EBV.¹⁴

Sebagian besar kasus pada penelitian ini merupakan tumor dengan ukuran T2 (45,3%), meskipun tidak ditemukan korelasi bermakna antara ekspresi LMP1 dengan ukuran tumor ($p=0,971$), namun terdapat kecenderungan tingginya jumlah kasus dengan LMP-1 positif pada setiap stadium tumor, baik T1 hingga T4. Hasil studi Zhang et al (2022) mengenai deteksi infeksi EBV melalui pemeriksaan EBER terhadap 140 jaringan karsinoma payudara invasif melaporkan bahwa infeksi EBV berkorelasi dengan ukuran tumor.¹⁴ Perbedaan hasil studi ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan metode deteksi, limitasi jumlah sampel, distribusi sampel yang tidak merata, metodologi penelitian, dan keterbatasan akses rekam medis klinis pasien.

Menurut data distribusi pasien, sebagian besar kasus merupakan tumor *grade* 2 (70,3%), dan tidak ada korelasi antara ekspresi LMP1 dengan *grading* tumor ($p=0,832$). Hasil ini didukung oleh penelitian Zhang et al (2022) yang melaporkan bahwa infeksi EBV tidak berkorelasi dengan *grading* tumor,¹⁴ serta penelitian Zekri et al (2012) yang melakukan deteksi EBV pada

40 wanita Mesir dan 50 wanita Irak penderita kanker payudara yang juga melaporkan tidak ada korelasi antara infeksi EBV dengan *grading* tumor.¹⁰ Sebaliknya, pada penelitian oleh Nagi et al (2021) yang melakukan penelitian terhadap korelasi EBV dan HPV serta *grade* tumor terhadap wanita Lebanon penderita kanker payudara, yang melaporkan bahwa infeksi EBV ber-korelasi dengan *grading* tumor payudara invasif.¹⁵ Perbedaan ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan jumlah sampel dan distribusi sampel yang tidak merata.

Hasil penelitian menunjukkan sebagian besar kasus memperlihatkan ekspresi ER positif (62,5%), PR negatif (56,3%), HER2 negatif (64,1%), Ki67 lebih dari 20% (75%), sehingga kecenderungan sub tipe molekuler termasuk dalam kategori Luminal B-like (HER2 negatif) (31,3%). Hasil perhitungan statistik, tidak ditemukan korelasi antara ekspresi LMP1 terhadap ekspresi ER, PR, HER2, Ki67 dan sub tipe molekuler (masing-masing $p=0,603$; $p=0,703$; $p=0,632$; $p=0,771$; $p=0,923$). Meskipun tidak ditemukan korelasi bermakna, namun terdapat kecenderungan tingginya jumlah kasus LMP1 positif pada setiap variabel, yaitu pada kasus dengan ER positif, sekitar 66,7% menunjukkan ekspresi LMP1 yang positif. Pada kasus PR negatif, sekitar 52,8% positif LMP1. Kasus HER2 negatif, sekitar 53,7% positif LMP1. Pada kasus Ki67 lebih dari 20%, sekitar 77,8% positif LMP1, dan pada kasus sub tipe molekuler Luminal B-like (HER2 negatif), sekitar 36,1% positif LMP1.

Hasil penelitian yang dilakukan Zhang et al (2022), melaporkan bahwa kanker payudara yang positif EBV berkorelasi dengan peningkatan ekspresi ER dan PR tetapi negatif untuk ekspresi HER2.¹⁴ Demikian pula dengan hasil penelitian Nagi et al. yang melaporkan bahwa tumor payudara yang positif EBV tidak berkorelasi dengan ekspresi HER2.¹⁵ Menurut Cyprian et al (2017), karsinoma yang positif EBV menunjukkan korelasi bermakna dengan hilangnya ekspresi HER2. Peneliti menduga

ada peranan penting antara LMP1 dengan ketiadaan ekspresi HER2 dalam menginvasi dan meningkatkan progresivitas sel ganas melalui berbagai jalur pensinyalan, namun masih memerlukan investigasi lebih lanjut.¹⁶ Ekspresi protein Ki67 sangat erat kaitannya dengan karakteristik patologi dari karsinoma payudara dan dapat dijadikan indikator keganasan. Sejalan dengan penelitian Zhang et al (2022) yang melaporkan bahwa infeksi EBV berkorelasi dengan tingginya ekspresi Ki67, yang berarti kanker payudara dengan EBV positif memperlihatkan gambaran yang lebih agresif.¹⁴

Hal ini tentunya berdampak pada *grade* dan stadium sehingga berpengaruh terhadap prognosis pasien. Sebagai antigen pada inti yang diekspresikan oleh sel yang berproliferasi, Ki67 merupakan indikator yang dapat diandalkan untuk aktivitas proliferasi sel tumor. Meskipun hasilnya dapat berbeda-beda pada setiap studi karena metode deteksi ekspresi Ki67 yang berbeda di laboratorium yang berbeda, secara klinis, 14% adalah nilai kritis yang umum digunakan untuk ekspresi Ki67, sedikit berbeda dengan nilai positif Ki67 pada penelitian ini yaitu 20%.⁵

Sebagian besar kasus merupakan tumor dengan metastasis kelenjar getah bening aksila N1 (35,9%), dan ditemukan korelasi bermakna antara ekspresi LMP1 terhadap metastasis kelenjar getah bening aksila ipsilateral ($P = 0,010$). Selain itu ditemukan kecenderungan meningkatnya jumlah kasus yang positif LMP1 dengan semakin luasnya metastasis KGB. Temuan ini menunjukkan bahwa positifitas LMP1 pada karsinoma payudara memiliki risiko metastasis KGB yang lebih tinggi dan hal ini berdampak pada semakin buruknya prognosis pasien. Secara teori pada infeksi EBV, terjadi penurunan respon imunitas selular dan humoral pada lingkungan mikrotumor sehingga tumor akan sangat mudah menginvasi struktur disekitarnya, salah satunya yaitu struktur limfatik.^{13,14}

Melalui aktivasi NF- κ B, STAT3 dan jalur pensinyalan tambahan, LMP1 dapat menginduksi ekspresi beberapa target hilir

yang terlibat dalam respon inflamasi kronis, diantaranya yaitu berbagai interleukin (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF- α), kemokin (MCP-1/CCL2, MIP-1a/CCL3, MIP-1b/CCL4, RANTES/CCL5, MIP-3a/CCL20, MDC/CCL22), IP-10/CXCL10; molekul adhesi (LFA, ICAM-1, CD18); protein yang memproses dan mempresentasikan antigen (MHC kelas I, II dan TAP), siklooksigenase-2 (COX-2), faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), faktor yang diinduksi hipoksia 1- α (HIF-1 α), yang semuanya terlibat dalam penghindaran imunitas, pertumbuhan sel, glikolisis, angiogenesis, invasi, metastasis, dan transisi epitel-mesenkim (EMT). Ketika diekspresikan pada sel epitel, LMP1 menginduksi transisi epitel-mesenkim (EMT), dengan menstimulasi proses yang disebut “*switching*” cadherin-integrin. Hal ini mengakibatkan penurunan regulasi E-cadherin, β -catenin dan Mucin 1, dan peningkatan regulasi penanda mesenkim, vimentin, N-cadherin, fibronektin, Twist, Snail, dan matriks metalloproteinase (MMPs), yang semuanya bekerja sama untuk mendorong peningkatan regulasi EMT. Secara kolektif, transisi ini mendorong migrasi dan invasi sel epitel, yang dapat memfasilitasi metastasis sel kanker.¹⁷

KESIMPULAN

Ekspresi LMP1 berkorelasi dengan tingkat metastasis KGB aksilla ipsilateral. Ekspresi LMP1 tidak berkorelasi dengan usia, ukuran tumor, grade, ekspresi ER, PR, HER2, Ki67 dan subtipe molekuler karsinoma payudara invasif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rokom. Kanker payudara paling banyak di Indonesia, kementerian kesehatan targetkan pemerataan layanan kesehatan [Internet]. Kemkes: Sehat Negeriku. 2022. Available from: <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/umum/20220202/1639254/kanker-payudara-paling-banyak-di-indonesia-kemenkes-targetkan-pemerataan>

- layanan-kesehatan/
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
 - Zhang X. Classification of breast cancer: relevance and challenges. *Arch Pathol Lab Med.* 2023;147:46–51.
 - Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK. Rosai and ackerman's surgical pathology. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2017.
 - International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours: Breast tumours. W. H. O. Classification WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. World Health Organization; 2019.
 - Ahmed ES, Elnour LS, Siddig EE, Hassan R. Molecular detection of Epstein-Barr virus in breast cancer among Sudanese female population: a case-control study. *F1000Research.* 2019;8:1355.
 - Shahi V, Agarwal P, Qayoom S, Kumar V, Tewari S, Raghuvanshi S, et al. Detection of epstein barr nuclear antigen-1 (EBNA-1), early antigen 1F, 2R (EA-1F, EA-2R) along with epstein-barr virus latent membrane protein 1 (LMP1) in Breast cancer of northern india: An interim analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2022;23(11): 3717–23.
 - Shechter O, Sausen DG, Gallo ES, Dahari H, Borenstein R. Epstein-barr virus (EBV) epithelial associated malignancies: Exploring pathologies and current treatments. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(14389):1–22.
 - Möhl BS, Chen J, Sathiyamoorthy K, Jardetzky TS, Longnecker R. Structural and mechanistic insights into the tropism of epstein-barr virus. *Mol Cells.* 2016;39(4):286–91.
 - Zekri ARN, Bahnassy AA, Mohamed WS, El-Kassem FA, El-Khalidi SJ, Hafez MM, et al. Epstein-barr virus and breast cancer: Epidemiological and molecular study on egyptian and iraqi women. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2012; 24(3):123–31.
 - Rutherford SC, Leonard JP. DLBCL cell of origin: What role should it play in care today? *Oncol (United States).* 2018;32(9):445–9.
 - Ćojbašić I, Mačukanović-Golubović L. Analysis of prognostic factors in Hodgkin's lymphoma with regard to response to treatment. *FACTA Univ.* 2007;14(3): 117–20.
 - Gupta I, Ulamec M, Peric-balja M, Ramic S. Presence of high-risk HPVs , EBV, and MMTV in human triple-negative breast cancer. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(11):4457–66.
 - Zhang W tong, Zhu G lu, Xu W qin, Zhang W, Wang H zhen, Wang Y bing, et al. Association of PD-1/PD-L1 expression and Epstein–Barr virus infection in patients with invasive breast cancer. *Diagn Pathol.* 2022;17 (1):1–11.
 - Nagi K, Gupta I, Jurdi N, Jabeen A, Yasmeen A, Batist G, et al. High-risk human papillomaviruses and Epstein–Barr virus in breast cancer in Lebanese women and their association with tumor grade: a molecular and tissue microarray study. *Cancer Cell Int.* 2021;21(308): 1–10.
 - Cyprian FS, Al-antary N, Moustafa A eddin Al. HER-2/ Epstein-Barr virus crosstalk in human gastric carcinogenesis : A novel concept of oncogene/ oncovirus interaction. *Cell Adhes Migr.* 2018;12(1):1–4.
 - Lo AKF, Dawson CW, Lung HL, Wong KL, Young LS. The Role of EBV-Encoded LMP1 in the NPC Tumor Microenvironment: From Function to Therapy. *Front Oncol.* 2021;11:1–17.