

ABSTRAK

Latar Belakang: Karsinoma Kandung Kemih Non Invasif Otot (KKKNIO) merupakan salah satu dari 10 keganasan tersering di dunia. Manajemen KKKNIO saat ini adalah dengan *transurethral resection bladder tumor* (TURBT) yang diikuti dengan instilasi kemoterapi intravesika. Doksorubisin merupakan salah satu agen kemoterapi intravesika yang tersering diberikan di Indonesia. Namun demikian, KKKNIO dapat mengalami resistensi terhadap agen kemoterapi yang diberikan termasuk doksorubisin, sehingga terapi menjadi tidak efektif dan menyebabkan terjadinya rekurensi. Hal ini mendorong penelitian untuk mencari faktor prediktif yang dapat memperkirakan efektivitas instilasi kemoterapi doksorubisin intravesika pada KKKNIO

Tujuan: Mengkaji hubungan ekspresi *TOP2A*, *LINC00346*, *FGFR3*, *UCA1*, dan *OTX1* pada jaringan biopsi tumor KKKNIO terhadap respons terapi doksorubisin intravesika dalam 6 bulan.

Metode: Penelitian ini adalah studi kohort retrospektif yang memeriksa ekspresi biomarker protein *TOP2A* dengan teknik imunohistokimia dan ekspresi relatif RNA pada long non-coding RNA *LINC00346* dan *UCA1*, serta mRNA *OTX1* dan *FGFR3* dengan teknik RT-PCR kuantitatif pada jaringan tumor KKKNIO. Tingkat ekspresi biomarker dibandingkan antara kelompok responsif dan non- responsif terhadap terapi doksorubisin. Kemudian, hubungan antara ekspresi biomarker terhadap respons kemoterapi doksorubisin intravesika dinilai dengan median *recurrent-free survival* (RFS). Analisis cox multivariat digunakan untuk mencari faktor prediktor yang bersifat independen.

Hasil: Penelitian ini melibatkan 39 pasien KKKNIO, dan menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada median ekspresi *TOP2A* antara grup kemoinstilasi responsif dan nonresponsif terhadap doksorubisin, sebesar 18,5% (0,0-90,0%) dan 2,0% (0,0-12,0%), serta pada ekspresi *FGFR3*, yakni 11,5 *fold change* (1,5-32,0) dan 4,9 *fold change* (1,3-18,3). Pada kelompok kemoinstilasi nonresponsif, terdapat perbedaan median *RFS* pada kelompok dengan *TOP2A* positif dan negatif (5 bulan vs 2 bulan; HR 0,366; 95% CI 0.142-0,945; p-value = 0.038). Tidak ditemukan perbedaan *RFS* yang bermakna untuk *biomarker* lain. Nilai ekspresi protein *TOP2A* terbukti merupakan faktor prediktor independen kekambuhan KKKNIO setelah terapi doksorubisin (p<0,05).

Kesimpulan: *TOP2A* terbukti dapat menjadi faktor prediktor independen untuk kekambuhan KKKNIO setelah terapi doksorubisin dalam 6 bulan.

Kata Kunci: *TOP2A*, *LINC00346*, *FGFR3*, *UCA1*, *OTX1*, KKKNIO, Doksorubisin

ABSTRACT

Background: Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) is one of the top 10 most common malignancies worldwide. The current management of NMIBC involves transurethral resection of bladder tumor (TURBT) followed by intravesical chemotherapy instillation. Doxorubicin is one of the most common intravesical chemotherapy used in Indonesia. Nevertheless, NMIBC can develop resistance to chemotherapeutic agents, including doxorubicin, rendering the therapy ineffective leading to recurrence. This problem encourages us to look for any predictive factors that can estimate the effectiveness of intravesical chemotherapy instillation in NMIBC.

Aim: To evaluate the relationship between the expression of TOP2A, LINC00346, FGFR3, UCA1, and OTX1 in NMIBC tissue and the treatment response to intravesical doxorubicin.

Methods: This research is a retrospective cohort study that examines the expression of the TOP2A protein biomarker using immunohistochemical techniques and the relative RNA expression of long non coding RNA LINC00346 and UCA1, and mRNA OTX1 and FGFR3 using quantitative RT-PCR techniques in KKKNIO tissues. Expressions of biomarker were compared between doxorubicin responsive and non-responsive group. The relationship between biomarkers expressions and response to intravesical doxorubicin chemotherapy was assessed by Kaplan Meier analysis for median RFS. Multivariate Cox analysis was used to identify the independent predictive factors.

Results: The study included 39 NMIBC patients. There were significant differences in the median expression levels of TOP2A protein between the chemoinstillation responsive and non-responsive groups to doxorubicin, with values of 18.5% (0.0-90.0%) and 2.0% (0.0-12.0%), respectively, and FGFR3 mRNA expression levels of 11.5 fold change (1.5-32.0) and 4.9 fold change (1.3- 18.3) ($p < 0.01$), respectively. In the non-responsive group, there was a significant difference in median RFS between TOP2A-positive and TOP2A-negative patients (5 months vs. 2 months; HR 0.366; 95% CI 0.142-0.945; $p = 0.038$). No significant RFS differences were found for other biomarkers. Multivariate Cox regression analysis indicated TOP2A protein expression as an independent predictor of NMIBC recurrence after doxorubicin intravesical therapy ($p < 0.05$), but not for other biomarkers.

Conclusion: TOP2A is an independent predictor of NMIBC recurrence within 6 months after doxorubicin therapy.

Keywords: TOP2A, LINC00346, FGFR3, UCA1, OTX1, NMIBC, Doxorubicin