

Analisis Karakter Klinikopatologik pada Kasus Karsinoma Payudara Subtipe *Luminal A Like*

Andi Susanto, Birgitta Maria Dewayani, Bethy Surjawathy Hernowo
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran
Bandung

Penulis korespondensi: dr. Birgitta Maria Dewayani, SpPA(K), M.Kes
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran
RSUP Dr. Hasan Sadikin, Jl. Pasteur No. 38, Bandung 40161.
e-mail: bm.dewayani@gmail.com andi17009@mail.unpad.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang

Karsinoma payudara subtipe molekular *luminal A like* mempunyai prognosis yang paling baik, namun pada penelitian sebelumnya terdapat kasus yang menunjukkan kondisi klinik yang buruk. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakter klinikopatologik karsinoma payudara subtipe *luminal A like*.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang. Sampel yang digunakan adalah data rekam medik 67 pasien karsinoma payudara subtipe *luminal A like* periode Januari 2014 sampai Juni 2019 di Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung. Berdasarkan penjumlahan skor intensitas dan distribusi imunoekspresi reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR) pada inti sel tumor, data dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok histoskor rendah (<7) dan histoskor tinggi (≥7). Karakter klinikopatologik (usia, stadium: *tumour-node-metastasis*/TNM, terapi, lokasi, tipe histopatologik, derajat histopatologik dan metastasis) dinilai untuk masing-masing kelompok.

Hasil

Penelitian ini menunjukkan bahwa dari total 67 pasien karsinoma payudara subtipe *luminal A like*, 73,13% termasuk dalam kelompok histoskor tinggi dengan persentase gambaran histopatologik derajat rendah yang lebih tinggi (63,27%). Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada usia dan stadium TNM antara kelompok histoskor rendah dan histoskor tinggi. Dari total 67 pasien karsinoma payudara, 43 pasien terdiagnosis pada stadium lanjut. Terdapat perbedaan yang bermakna dalam kejadian metastasis ke kelenjar getah bening antara kelompok histoskor rendah dan histoskor tinggi ($p=0,013$), namun tidak terdapat perbedaan yang bermakna dalam metastasis ke organ lainnya.

Kesimpulan

Sebagian besar pasien karsinoma payudara subtipe *luminal A like* memiliki nilai histoskor reseptor hormon yang tinggi (73,13%). Karsinoma payudara subtipe *luminal A like* kelompok histoskor rendah akan bermetastasis ke kelenjar getah bening.

Kata kunci: karsinoma payudara, histoskor tinggi, histoskor rendah, *luminal A like*

Analysis of Clinicopathological Characteristics in Luminal A like subtype Breast Carcinoma

ABSTRACT

Background

Molecular subtypes of breast carcinoma, luminal A like has the best prognosis, but in the previous studies there were cases that showed poor clinical outcomes. This study attempted to investigate the clinicopathological characteristics in luminal A like subtype breast carcinoma.

Methods

This study is a cross sectional study. The samples used were 67 medical records of patients with luminal A like subtype breast carcinoma in January 2014 to June 2019 period from Hasan Sadikin Hospital, Bandung. According to estrogen receptor (ER) and progesteron receptor (PR) expression status by adding both intensity and distribution scores, the data were divided into two subgroups: low histoscore (<7) and high histoscore (≥7). Clinicopathological characteristics (age, TNM stage, treatment, location, histologic type, grading and metastasis) were evaluated for each subgroup.

Results

From 67 luminal A like subtype breast carcinoma patients, 73.13% were in the high histoscore subgroup, with higher percentage of low grade histopathologic features (63.27%). There were no significant differences in age and TNM staging between the two subgroups. Among 67 breast carcinoma patients, 43 were diagnosed in advanced stages. There were significant differences in lymph nodes metastasis between the two subgroups (p -value 0.013), however, there were no significant difference in metastasis to other organs.

Conclusion

This study shows that 73.13% of patients with luminal A like subtype breast carcinoma have a high histoscore of hormone receptor. Low histoscore subgroups luminal A like subtype breast carcinoma will metastasize to lymph nodes.

Key words: breast carcinoma, high histoscore, low histoscore, luminal A like.

PENDAHULUAN

Karsinoma payudara merupakan keganasan paling sering ditemukan pada wanita dan merupakan penyebab kematian akibat keganasan tersering pada wanita di seluruh dunia.¹ Karsinoma payudara dibedakan berdasarkan molekuler dan mempunyai perjalanan penyakit serta prognosis yang berbeda.²⁻⁴ Klasifikasi molekuler karsinoma payudara dibedakan berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia dengan penanda *estrogen receptor* (ER), *progesteron receptor* (PR), *human epidermal growth receptor 2* (HER2), and KI-67.^{1, 5, 6}

Berdasarkan pemeriksaan penanda ER, PR, HER2 dan KI-67, *Saint Gallen Consensus Meeting* tahun 2011 membagi karsinoma payudara menjadi subtipe: *luminal A like* (ER+ dan atau PR+, HER2- and KI-67 positif rendah); *luminal B like* (ER+ dan atau PR+, HER2+/- dan KI-67 positif tinggi); HER2 positif (ER-, PR- dan HER2+) dan *triple negative* (ER-, PR- dan HER2-).^{7, 8}

Nilai batasan KI-67 untuk membedakan subtipe *luminal A like* dan *luminal B like* terus berubah.⁹ Pada tahun 2011 *Saint Gallen Consensus Meeting* mendefinisikan tumor berproliferasi rendah dengan batasan KI-67 <14%. Namun pada pertemuan *Saint Gallen* tahun 2013, mayoritas panelis memilih batasan KI-67 ≥20 % sebagai batas tumor berproliferasi tinggi. Pada penelitian ini kami menggunakan batasan KI-67 <20% untuk mengetahui karakter klinikopatologi karsinoma payudara subtipe *luminal A like*.¹⁰

Karsinoma payudara subtipe *luminal A like* mempunyai prognosis yang paling baik dibandingkan dengan subtipe lainnya.^{3, 11} Namun pada kasus-kasus karsinoma payudara subtipe *luminal A like* yang mempunyai imunoekspresi reseptor hormon rendah, didapatkan perjalanan klinis yang hampir serupa dengan karsinoma payudara subtipe *triple negative*.^{1, 12} Pada penelitian sebelumnya didapatkan bahwa karsinoma payudara subtipe *luminal B like* dengan imunoekspresi reseptor hormon rendah mempunyai prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan yang mempunyai imunoekspresi reseptor hormon tinggi.¹³ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakter klinikopatologi dari karsinoma payudara subtipe *luminal A like* berdasarkan imunoekspresi ER dan PR.

METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif dengan pendekatan potong lintang. Sample yang dipakai berasal dari data sekunder dari pasien karsinoma payudara yang menjalani operasi payudara bulan Januari 2014 sampai Juni 2019 di Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung, Jawa Barat, Indonesia. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari komite etik (1186/UN6.KEP/EC/2019).

Sampel Penelitian

Total sampel yang didapatkan pada penelitian ini berjumlah 67 sampel.

Pulasan Imunohistokimia

Seluruh data sampel karsinoma payudara telah dilakukan pewarnaan imunohistokimia (IHK) dengan penanda ER, PR, HER2 dan KI-67. Masing-masing blok parafin dipotong setebal 4 mikron dan selanjutnya dilakukan deparafinisasi dengan xylol dan alkohol. Pulasan imunohistokimia menggunakan metode *labeled streptavidin biotin immunoperoxide complex*. Antibodi primer yang dipakai adalah antibodi monoklonal kelinci ER EP1 (Cell Marque) dengan pengenceran 1:250, antibodi monoklonal kelinci PR SP42 (Cell Marque) dengan pengenceran 1:300, antibodi monoklonal kelinci Her2/Neu EP3 (Cell Marque) dengan pengenceran 1:250, dan antibodi monoklonal kelinci KI-67 SP6 (Cell Marque) dengan pengenceran 1:300. Antibodi sekunder yang dipakai adalah *Starr Trek Universal HRP Detection* STUHRP700L10-KIT (Biocare). Seluruh sampel menunjukkan imunoekspresi reseptor hormon positif (ER dan atau PR), HER2 negatif dan KI-67 positif rendah pada kesimpulan laporan patologi anatomik. Seluruh sampel kemudian dikategorikan dalam 2 kelompok berdasarkan penjumlahan skor intensitas dan distribusi inti sel tumor yang terwarnai pada pewarnaan penanda ER dan PR.

Intensitas inti sel yang terwarnai dengan anti-ER dan anti-PR dibagi menjadi negatif: 0, lemah: +1, sedang: +2 dan kuat: +3. Sedangkan distribusi inti sel yang terwarnai dengan anti-ER dan anti-PR dibagi menjadi 0% : 0, <20% : +1, 20-50% : +2, 50-80% : +3 dan >80% : +4. Total skor untuk intensitas dan distribusi masing-masing ER dan PR kemudian dijumlahkan, lalu

dikategorikan ke dalam kelompok histoskor rendah (<7) dan kelompok histoskor tinggi (≥7).

Data klinis pasien seperti usia saat terdiagnosis, stadium *tumour-node-metastasis* (TNM), terapi, lokasi, tipe histopatologik, derajat histopatologik dan metastasis dinilai untuk masing-masing kelompok.

Definisi subtype molekuler

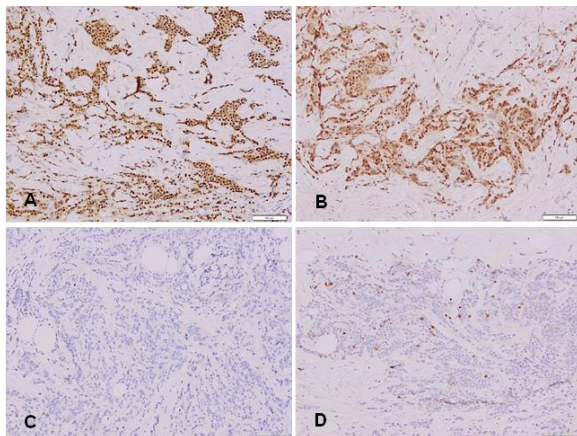
Sampel diklasifikasikan sebagai karsinoma payudara subtype *luminal A like* berdasarkan imunoekspresi ER dan atau PR positif, HER2 negatif dan KI-67 positif rendah.^{7, 10}

Analisis Data Statistik

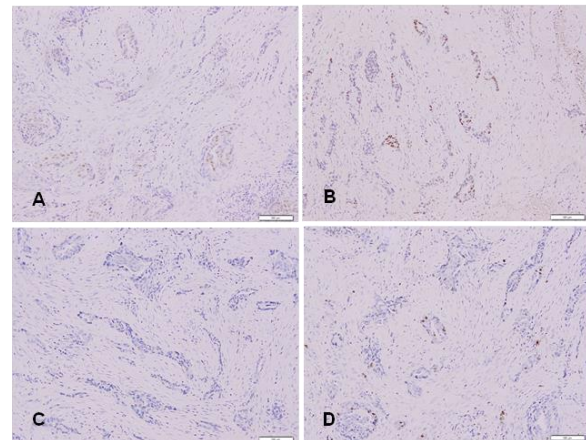
Analisis karakter klinikopatologik untuk kelompok histoskor tinggi dan kelompok histoskor rendah menggunakan tes *chi-square*. Data diperoleh dicatat dalam formulir khusus kemudian diolah dengan program SPSS versi 24.0 untuk Windows. Kemaknaan hasil uji statistik ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$.

HASIL

Pada penelitian ini terdapat total 67 pasien karsinoma payudara dengan hasil pemeriksaan IHK ER dan atau PR positif, HER2 negatif dan KI-67 positif rendah. Sebanyak 49 pasien (73,13%) masuk dalam kelompok histoskor tinggi dan 18 pasien lainnya termasuk dalam kelompok histoskor rendah (26,87%).



Gambar 1. Karsinoma payudara subtype *luminal A like* kelompok histoskor tinggi pembesaran 100x (histoskor ER+PR=14). A. ER positif kuat >80% (skor 7); B. PR positif kuat >80% (skor 7); C. Her2 negatif; D. KI-67 positif <20%.



Gambar 2. Karsinoma payudara subtype *luminal A like* kelompok histoskor rendah pembesaran 100x (histoskor ER+PR=6). A. ER positif lemah <20% (skor 2); B. PR positif kuat <20% (skor 4); C. Her2 negatif; D. KI-67 positif <20%.

Karakter Pasien

Data klinik pasien seperti usia, stadium TNM, operasi mastektomi, kemoterapi, radioterapi dan terapi hormon dievaluasi untuk masing-masing kelompok histoskor rendah dan histoskor tinggi. Rerata usia pasien pada kelompok histoskor rendah adalah 50,57 tahun, sedangkan untuk kelompok histoskor tinggi adalah 55,94 tahun. Dari total 67 pasien karsinoma payudara, 43 pasien terdiagnosis pada stadium lanjut. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada usia dan stadium TNM antara kelompok histoskor rendah dan histoskor tinggi. Penatalaksanaan seperti kemoterapi, radioterapi dan terapi hormonpun tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna di antara kedua kelompok tersebut (Tabel 1).

Karakter Tumor

Data massa tumor seperti jumlah, lokasi, tipe histologis, derajat histopatologis dan invasi pembuluh limfovaskular dinilai untuk masing-masing kelompok histoskor rendah dan histoskor tinggi. Total 59 dari 67 pasien karsinoma payudara mempunyai lesi *single*. Lokasi terbanyak pada kelompok histoskor rendah adalah payudara kiri (50%), sedangkan lokasi terbanyak pada kelompok histoskor tinggi adalah payudara kanan (57,14%). Dari total 67 pasien karsinoma payudara, 51 pasien mempunyai tipe gambaran histopatologi *invasive breast carcinoma of no special type*. Kelompok histoskor tinggi mempunyai derajat histopatologi rendah dengan per-

sentase lebih tinggi (63,27%). Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada jumlah massa tumor, lokasi, tipe histologis, derajat histopatologi dan invasi pembuluh limfovaskuler pada kedua kelompok. (Tabel 2)

Tabel 1. Karakter pasien karsinoma payudara subtipe *luminal A like* berdasarkan histoskor ER dan PR.

	Histoskor rendah n=18 (26,87%)	Histoskor tinggi n=49 (73,13%)	p-value
Usia (tahun)			
<40	2 (11,11%)	3 (6,12%)	0,605
≥40	16 (88,89%)	46 (93,88%)	
Mean	50,57	55,94	0,11
SD	12,71	11,78	
Stadium TNM			0,150
I		2 (4,08%)	
II	5 (27,78%)	17 (34,69%)	
III	11 (61,11%)	23 (46,94%)	
IV	2 (11,11%)	7 (14,39%)	
Mastektomi			0,038
Ya	16 (88,89%)	29 (59,18%)	
Tidak	2 (11,11%)	20 (40,82%)	
Kemoterapi			0,783
Ya	9 (50%)	21 (42,86%)	
Tidak	9 (50%)	28 (57,14%)	
Radioterapi			0,196
Ya	4 (22,22%)	4 (8,16%)	
Tidak	14 (77,78)	45 (91,84%)	
Terapi hormon			0,178
Ya	12 (66,67%)	23 (46,94%)	
Tidak	6 (33,33%)	26 (53,06%)	

Tabel 2. Karakter massa tumor karsinoma payudara subtipe *luminal A like* berdasarkan histoskor ER dan PR.

	Histoskor rendah n=18 (26,87%)	Histoskor tinggi n=49 (73,13%)	p-value
Jumlah massa tumor			0,672
Single	15 (83,33%)	44 (89,80%)	
Multiple	3 (16,67%)	5 (10,20%)	
Lokasi payudara			0,194
Kiri	9 (50%)	16 (32,65%)	
Kanan	6 (33,33%)	28 (57,14%)	
Bilateral	3 (16,67%)	5 (10,21%)	
Tipe histopatologi			0,194
Invasive NST	16 (88,88%)	35 (71,43%)	
Invasive lobular	1 (5,56%)	3 (6,12%)	
*Lain-lain	1 (5,56%)	11 (22,45%)	
Derajat histopatologi			0,403
Derajat rendah	9 (50%)	31 (63,27%)	
Derajat tinggi	9 (50%)	18 (36,73%)	
Invasi limfovaskular			0,742
Ya	15 (83,33%)	37 (75,51%)	
Tidak	3 (16,67%)	12 (24,49%)	

*Lain-lain: *mucinous adenocarcinoma, papillary carcinoma* dan *mixed type breast carcinoma*.

Karakter Metastasis

Pada penelitian ini dari total 67 pasien, 39 pasien (58,12%) mengalami metastasis ke

kelenjar getah bening. Berdasarkan histoskor dari imunoekspresi ER dan PR, kejadian metastasis kelenjar getah bening lebih banyak pada kelompok histoskor rendah (83,33%) daripada kelompok histoskor tinggi (48,98%) (p=0,013). Terdapat 12 kasus dengan metastasis ke organ jauh dengan di antaranya 3 kasus ke hati, 5 kasus ke tulang dan 4 kasus ke paru. Perbandingan metastasis jauh untuk kedua kelompok histoskor tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna: hati (p=0,558), tulang (p=0,605) dan paru (p=1). (Tabel 3).

Tabel 3. Karakter metastasis karsinoma payudara subtipe *luminal A like* berdasarkan histoskor ER dan PR.

Metastasis	Histoskor rendah n=18 (26,87%)	Histoskor tinggi n=49 (73,13%)	p-value
Kelenjar getah bening			0,013
Ya	15 (83,33%)	24 (48,98%)	
Tidak	3 (16,67%)	25 (51,02%)	
Hati			0,558
Ya	0 (0%)	3 (6,12%)	
Tidak	18 (100%)	46 (93,88%)	
Tulang			0,605
Ya	2 (11,11%)	3 (6,12%)	
Tidak	16 (88,89%)	46 (93,88%)	
Paru			1
Ya	1 (5,56%)	3 (6,12%)	
Tidak	17 (94,44%)	46 (93,88%)	

DISKUSI

Karsinoma payudara subtipe *luminal A like* mempunyai prognosis yang paling baik dibandingkan dengan subtipe lainnya.^{3,7} Karsinoma payudara subtipe *luminal A like* mempunyai imunoekspresi ER dan atau PR positif. Salah satu fungsi utama penanda ER adalah sebagai penentu terapi hormon. Diketahui sel tumor yang mengekspresikan ER >1% mempunyai manfaat yang signifikan pada pemberian terapi hormon, dibandingkan dengan sel tumor yang mengekspresikan ER <1%.¹ Namun pada penelitian *Raghav et al* didapatkan pemberian terapi hormon pada karsinoma payudara dengan imunoekspresi reseptor hormon positif yang lemah tidak memberikan manfaat yang jelas.¹⁴

Pada umumnya karsinoma payudara dengan imunoekspresi ER positif, terekspresi dengan intensitas dan distribusi yang tinggi.¹ Karsinoma payudara dengan imunoekspresi reseptor hormon lemah lebih jarang ditemui dan diketahui memiliki prognosis yang lebih buruk.¹ Pada penelitian ini pun didapatkan 73,13% pasien karsinoma subtipe *luminal A like* termasuk ke dalam kelompok histoskor tinggi.

Salah satu indikator prognosis yang paling penting adalah metastasis kelenjar getah bening.¹⁵ Pada penelitian ini didapatkan kejadian metastasis kelenjar getah bening pada kelompok histoskor rendah lebih banyak dibandingkan dengan kelompok histoskor tinggi ($p=0,013$). *Balduzzi et al* menemukan bahwa karakteristik klinis karsinoma payudara dengan imuno-ekspresi ER/PR rendah hampir sama dengan karsinoma payudara subtipe *triple negative*.¹²

Penelitian *Lee Y et al* menemukan kejadian metastasis ke organ jauh yang lebih banyak pada kelompok luminal lemah (ER dan atau PR rendah).¹⁶ Namun pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna untuk kejadian metastasis ke organ jauh antara kelompok histoskor rendah dan kelompok histoskor tinggi.

Li AQ et al dan *Ono et al* melaporkan bahwa karsinoma payudara subtipe *luminal A like* dengan imunoekspresi ER+/PR-/HER2- memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan karsinoma payudara dengan imunoekspresi ER+/PR+/HER2-.^{17,18} Pada penelitian ini, kelompok karsinoma payudara subtipe *luminal A like* dengan imunoekspresi PR negatif termasuk ke dalam kelompok histoskor rendah.

KESIMPULAN

Karsinoma payudara subtipe *luminal A like* kelompok histoskor rendah akan bermetastasis ke kelenjar getah bening. Karsinoma payudara subtipe *luminal A like* dengan imunoekspresi ER dan atau PR yang rendah diperkirakan mempunyai prognosis yang lebih buruk.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tan PH, Ellis IO. Invasive Breast Carcinoma: General Overview. In: Lokuhetty D, White VA, Watanabe R, Cree IA, editors. WHO Classification of Tumours of the Breast. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019. p. 82-159.
2. Tan PH, Sahin AA. Invasive Carcinoma. In: Cheng L, editor. Atlas of Differential Diagnostic in Breast Pathology. New York: Springer; 2017. p. 417-536.
3. Sanders ME, Simpson JF. Breast Pathology In: Elder DE, editor. Consultant Pathology. New York: DemosMedical; 2014. p. 197-235.
4. Poudel P, Nyamundanda G, Patil Y, Cheang MCU, Sadanandam A. Heterocellular gene signatures reveal luminal-A breast cancer

heterogeneity and differential therapeutic responses. *npj Breast Cancer*. 2019 2019/08/02;5:21.

5. Collins LC. Breast In: Goldblum JR, Lamps LW, Mckenney JK, Myers JL, editors. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11st ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 1434-529.
6. Lindberg MR, Lamps LW. Breast. In: Lindberg MR, Lamps LW, editors. Diagnostic Pathology Normal Histology. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 210-5.
7. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22:1736-47.
8. Gao JJ, Swain SM. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. *The oncologist*. 2018;23:556-65.
9. Viale G, Hanlon Newell AE, Walker E, Harlow G, Bai I, Russo L, et al. Ki-67 (30-9) scoring and differentiation of Luminal A- and Luminal B-like breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;178:451-8.
10. Bustreo S, Osella-Abate S, Cassoni P, Donadio M, Airoidi M, Pedani F, et al. Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157:363-71.
11. Veronesi U, Goldhirsch A. Breast Cancer Innovations in Research and Management. In: Veronesi P, Gentilini OD, Leonardi MC, editors. New York: Springer; 2017.p.3-99.
12. Balduzzi A, Bagnardi V, Rotmensz N, Dellapasqua S, Montagna E, Cardillo A, et al. Survival outcomes in breast cancer patients with low estrogen/progesterone receptor expression. *Clin Breast Cancer*. 2014;14:258-64.
13. Park C, Park K, Kim J, Sin Y, Park I, Cho H, et al. Prognostic values of negative estrogen or progesterone receptor expression in patients with luminal B HER2-negative breast cancer. *World J Surg Oncol*. 2016;14:244- doi: 10.1186/s12957-016-0999-x
14. Raghav KPS, Hernandez-Aya LF, Lei X, Chavez-Macgregor M, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, et al. Impact of low estrogen/progesterone receptor expression

- on survival outcomes in breast cancers previously classified as triple negative breast cancers. *Cancer*. 2012;118:1498-506.
15. Yang Z-J, Yu Y, Hou X-W, Chi J-R, Ge J, Wang X, *et al*. The prognostic value of node status in different breast cancer subtypes. *Oncotarget*. 2017;8:4563-71.
 16. Lee Y, Park I, Cho H, Yang K, Kim J, Park K, *et al*. Prognostic value of estrogen and progesterone receptor expression in low proliferative human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer. *J Breast Dis*. 2017;5:64-70.
 17. Li AQ, Zhou SL, Li M, Xu Y, Shui RH, Yu BH, *et al*. Clinicopathologic characteristics of oestrogen receptor-positive/progesterone receptor-negative/Her2-negative breast cancer according to a novel definition of negative progesterone receptor status: A large population-based study from China. *PLoS One*. 2015;10:e0125067.
 18. Ono M, Tsuda H, Yoshida M, Shimizu C, Kinoshita T, Tamura K. Prognostic significance of progesterone receptor expression in estrogen-receptor positive, HER2-Negative, node-negative invasive breast cancer with a low Ki-67 labeling index. *Clin Breast Cancer*. 2017;17:41-7.