

Profil Klinikopatologi Karsinoma Payudara Invasif Metastasis Jauh di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM Tahun 2019

Laurencia Leny Kurnianingrum, Hartono Tjahjadi

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

Penulis korespondensi: dr. Hartono Tjahjadi, SpPA(K).

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia
Jl. Salemba Raya No. 6, Jakarta.

Email: htjahjadi@gmail.com laurencia03@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang

Karsinoma payudara invasif (KPI) merupakan keganasan payudara yang paling sering didiagnosis dan merupakan penyebab kematian tertinggi pada wanita di dunia. Metastasis KPI yang paling sering adalah metastasis tulang. Penelitian ini bertujuan untuk memberikan data karakteristik klinis dan histopatologi pada kasus-kasus KPI metastasis jauh di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (PA-FKUI/RSCM).

Metode

Penelitian deskriptif dengan desain penelitian potong lintang dengan data sekunder dari arsip Departemen PA-FKUI/RSCM mulai dari 1 Januari 2019 sampai dengan 31 Desember 2019.

Hasil

Kasus KPI metastasis jauh ditemukan sebanyak 65,2% metastasis tulang, 46,1% metastasis paru, 26,1% metastasis hati, dan 8,7% metastasis otak. Median usia adalah 49 tahun dengan rentang usia 27-78 tahun. Klasifikasi ukuran tumor primer terbanyak adalah 54,8% kasus T4, dan 87% kasus unilateral. Subtipe histologi paling banyak adalah 90,4% kasus *no special type*, diikuti subtipe lobular dan *mucinous*. Invasi limfovaskular ditemukan pada 24,3% kasus. Subtipe molekular yang paling banyak adalah subtipe luminal B dan paling banyak pada metastasis tulang, sedangkan *triple negative breast cancer* (TNBC) pada metastasis paru. Derajat histologi terbanyak adalah derajat 2.

Kesimpulan

Lokasi metastasis jauh tersering KPI adalah tulang dengan klasifikasi ukuran tumor primer terbanyak adalah T4 dan subtipe histologi terbanyak adalah *no special type*. Subtipe molekular terbanyak adalah subtipe luminal B dan tertinggi adalah metastasis tulang.

Kata kunci: Karsinoma invasif payudara, metastasis jauh, klinikopatologi.

Clinicopathological Profile of Invasive Breast Cancer with Distant Metastases in Anatomical Pathology Department FKUI/RSCM 2019

ABSTRACT

Background

Invasive breast carcinoma (IBC) is the highest incidence and is the leading cause of malignancy-related death in women in the world. Bones are the most common sites of IBC metastases. This study aims to provide clinical and histological characteristic data in cases of distant metastatic IBC in the Anatomical Pathology Department, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital (PA-FKUI/RSCM).

Methods

This is descriptive research with cross-sectional design, using secondary data from the archives of PA-FKUI/RSCM, starting from January 1, 2019 to December 31, 2019.

Results

Distant metastases of IBC was found 65.2% as bone metastases, 46.1% as pulmonary metastases, 26.1% as liver metastases, and 8.7% as brain metastases. The largest age group was 40-59 years, median age was 49 years with range 27-78 years. The most common of the classification of primary tumor size was 54.8% T4, and 87% unilateral cases. Most histologic subtypes were 90.4% cases *no special type*, then lobular and mucinous subtypes. Lymphovascular invasion was 24.3% cases. The most common molecular subtype was luminal B Luminal and mostly as bone metastases and triple negative breast cancer (TNBC) in lung metastases. The greatest histological grade was grade 2.

Conclusion

Bone was the most common IBC metastatic. The most common of the classification of primary tumor size was T4 and histologic subtype was *no special*. Luminal B was the most common molecular subtypes and the highest was bone metastases.

Key words: Invasive breast carcinoma, distant metastases, clinicopathologic

PENDAHULUAN

Karsinoma payudara invasif (KPI) merupakan jenis keganasan tersering payudara yang menempati urutan pertama dari seluruh keganasan pada wanita dengan insiden mencapai 24,2% serta merupakan penyebab kematian tertinggi wanita di dunia, termasuk di Indonesia. Menurut data GLOBOCAN 2018, diperkirakan 1 dari 4 wanita didiagnosis KPI dan sebanyak 626.679 wanita meninggal akibat KPI.¹ Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menyebutkan angka kejadian KPI di Indonesia adalah 42,1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk.² Insiden KPI meningkat seiring bertambahnya usia dan terjadi pada mayoritas populasi penduduk di Asia yang mencapai puncaknya pada usia 40-59 tahun.³

Meskipun prognosis pasien KPI telah mengalami peningkatan karena deteksi dini dan strategi terapi yang komprehensif, namun dilaporkan bahwa angka kejadian metastasis masih terjadi peningkatan. Penelitian terdahulu menjelaskan bahwa terdapat 20-30% pasien KPI mengalami metastasis setelah diagnosis dan terapi tumor primer, dan sekitar 90% kematian yang berhubungan dengan keganasan akibat metastasis tersebut. Angka kesintasan 5 tahun pasien KPI tanpa metastasis lebih dari 80%, namun dengan adanya metastasis, angka tersebut berkurang menjadi 25%. Metastasis jauh KPI meliputi tulang, paru, hati, dan otak. Metastasis tulang merupakan metastasis tersering pada karsinoma payudara yang mencapai 75%. Paru merupakan lokasi metastasis kedua tersering pada karsinoma payudara, diikuti dengan hati dan otak sekitar 15-30%.⁴

KPI memiliki tampilan morfologi (subtipe histologik), subtipe molekular, karakteristik biologi, dan respon terapi yang sangat bervariasi. Subtipe histologik yang paling banyak ditemukan adalah karsinoma invasif *no special type* (NST) mencapai 70-80%.⁵ Penentuan aspek klinikopatologik lainnya, seperti status penyebaran kelenjar getah bening (KGB) regional, ukuran tumor, dan *grade* histologik penting dilaporkan karena memengaruhi prognosis dan penanganan lanjutan pada pasien. Sistem derajat histologik yang digunakan saat ini adalah sistem Nottingham (Elston-Ellis) yang merupakan modifikasi dari sistem *grading* Patey-Scarff-Bloom-Richardson.⁶

Subtipe molekular KPI memiliki peran

dalam menentukan terapi target dan prognosis pasien. Klasifikasi subtipe molekular yang dikenal saat ini meliputi luminal A, luminal B, HER2 *enriched*, dan *triple negative breast cancer* (TNBC). Perbedaan subtipe molekular tersebut menggambarkan keragaman karakteristik biologi KPI.⁷

Faktor-faktor klinikopatologik yang berhubungan dengan pola metastasis jauh pada KPI belum banyak dideskripsikan. Penelitian ini bertujuan untuk memberikan data karakteristik klinis dan histopatologik pada kasus-kasus KPI dengan metastasis jauh di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (FKUI/RSCM).

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain penelitian potong lintang. Pencarian kasus diawali dengan pencarian data sekunder pada arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM dalam kurun waktu 1 tahun, sejak 1 Januari 2019 sampai dengan 31 Desember 2019. Pencarian dilakukan berdasarkan *International Classification of Disease for Oncology* (ICD-O) dengan kode topografi C50.1, C50.2, C50.3, C50.4, C50.5, C50.6, C50.9 dan kode morfologi M_/3 (seluruh jenis keganasan).

Kriteria inklusi adalah seluruh kasus KPI di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM pada kurun waktu tersebut. Kriteria eksklusi adalah kasus KPI tanpa data metastasis jauh, dan kasus KPI yang tidak mengalami metastasis jauh. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan *total sampling* dan sampel dipilih jika memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kasus keganasan payudara ditemukan sebanyak 749 kasus, 717 kasus (95,7%) diantaranya merupakan KPI dan 32 kasus (4,2%) bukan KPI; dengan 92 kasus KPI tidak mengalami metastasis jauh dan 510 kasus KPI tanpa data metastasis jauh yang jelas, serta 115 kasus KPI dengan metastasis jauh dan memenuhi kriteria inklusi.

Pengumpulan data dilakukan dengan mencari dan memilah formulir dan slaid *Hematoxylin & eosin* (HE) dari seluruh sampel. Data klinis didapatkan dari penilaian rekam medis. Variabel klinis yang dinilai adalah usia, ukuran tumor primer, metastasis kelenjar getah bening regional, metastasis jauh, dan lateralitas (Tabel 1).

Tabel 1. Definisi operasional variabel klinis.

Variabel klinis	Definisi	Penilaian
Usia	Merupakan data usia pada rekam medis yang dinilai dalam satuan tahun dan dikelompokkan dalam 3 kategori umur	<40 tahun 40-59 tahun ≥60 tahun
Tumor primer (T)	Klasifikasi menurut <i>American Joint Committee on Cancer</i> (AJCC) berdasarkan ukuran tumor primer secara klinis (pemeriksaan fisik, pemeriksaan radiologi, dan pemeriksaan makroskopik) ⁸	T1 T2 T3 T4 Tx
KGB regional (N)	Klasifikasi klinis penyebaran KGB regional menurut AJCC berdasarkan pemeriksaan fisik dan radiologi ⁸	N0 N1 N2 N3 Nx
Metastasis jauh	Lokasi metastasis jauh berdasarkan pemeriksaan fisik dan radiologi ⁸	Metastasis tulang Metastasis paru Metastasis hati Metastasis otak
Lateralitas	Klasifikasi sisi payudara yang mengalami karsinoma.	Unilateral/Bilateral

Penilaian kriteria histopatologi dilakukan dengan pembacaan ulang seluruh slaid HE oleh penulis dan pembimbing. Variabel histolo-

gik yang dinilai adalah subtipe histologi, derajat histologi, invasi limfovaskular, dan subtipe molekular. (Tabel 2)

Tabel 2. Definisi operasional variabel histopatologi.

Variabel Histopatologi	Definisi
Subtipe histologi	
<i>No special type</i> (NST)	Kelompok karsinoma invasif yang tidak dapat diklasifikasikan secara morfologi ke dalam <i>special types</i> . Termasuk karsinoma onkositik, <i>lipid-rich</i> , <i>glycogen-rich</i> , dan <i>sebaceous</i> . ⁶
Lobular	Karsinoma invasif yang terdiri atas sel-sel diskohesif, sering tersebar individual atau membentuk pola <i>single-file</i> . ⁶
Tubular	Karsinoma invasif derajat rendah yang terdiri atas tubulus-tubulus dengan dinding lumen dilapisi selapisi sel-sel neoplastik. ⁶
<i>Cribriform</i>	Karsinoma invasif derajat rendah yang terdiri atas sel-sel tumor membentuk rongga-rongga kribriiformis. ⁶
<i>Mucinous</i>	Karsinoma invasif yang ditandai dengan kelompok-kelompok sel tumor epithelial diantara genangan musin ekstraseluler. ⁶
Kistadenokarsinoma <i>mucinous</i>	Karsinoma invasif yang ditandai dengan struktur kistik dilapisi sel-sel kolumnar tinggi dengan musin intrasitoplasmik, menyerupai kistadenokarsinoma ovarium dan pankreatobilier. ⁶
Mikropapiler	Karsinoma invasif yang terdiri atas kelompok-kelompok kecil sel tumor, dengan rongga di tengahnya, atau <i>morula-like</i> dengan pola pertumbuhan ke arah luar, dikelilingi <i>clear space</i> . ⁶
Karsinoma dengan diferensiasi apokrin	Karsinoma invasif yang ditandai dengan sel-sel besar, sitoplasma bergranular, eosinofilik, inti besar, anak inti nyata, menyerupai kelenjar keringat apokrin. ⁶
Metaplastik	Kelompok karsinoma invasif dengan diferensiasi sel skuamosa dan/atau elemen yang menyerupai mesenkimal, misalnya sel spindle, kondroid, dan <i>osseous</i> . ⁶
Derajat histologi	Total skor yang didapatkan dari skor tubulus, inti, dan mitosis dengan rentang skor 3 sampai dengan 9. Derajat 1 (diferensiasi baik): Skor 3-5 Derajat 2 (diferensiasi sedang): Skor 6-7 Derajat 3 (diferensiasi buruk): Skor 8-9 ⁶
Invasi limfovaskular	Invasi sel tumor ke pembuluh darah dan limfe peritumoral. ⁶
Subtipe molekular	
Luminal A	Subtipe molekular yang memiliki prognosis baik, ditandai dengan ER (<i>estrogen receptor</i>) positif, PR (<i>progesterone receptor</i>) positif kuat (≥20%), HER2 negatif, Ki-67 rendah (≤20%). ^{6,7}
Luminal B	Subtipe molekular yang memiliki prognosis lebih buruk daripada luminal A, ditandai dengan ER positif, PR positif lemah (<20%), Ki-67 tinggi (>20%), HER2 negatif atau HER2 positif dengan Ki-67 berapapun. ^{6,7}
<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i> (HER2)-enriched	Subtipe molekular yang ditandai dengan ER dan PR negatif, HER2 positif. ^{6,7}
<i>Triple negative breast cancer</i> (TNBC)	Subtipe molekular dengan prognosis paling buruk dibandingkan subtipe molekular lainnya, ditandai dengan ER, PR, dan HER2 negatif. ^{6,7}

HASIL

Tabel 3. Karakteristik klinis.

	n (%)	Metastasis tulang (%)	Metastasis paru (%)	Metastasis hati (%)	Metastasis otak (%)
Median usia (min-max) tahun	49 (27-78)	48 (30-78)	48 (27-78)	49,5 (29-66)	48 (37-61)
Kelompok usia					
<40 tahun	24 (20,9)	17 (22,7)	13 (24,5)	9 (30)	3 (30)
40-59 tahun	67 (58,3)	40 (53,3)	32 (60,4)	16 (53,3)	6 (60)
≥60 tahun	24 (20,9)	18 (24)	8 (15,1)	5 (16,7)	1 (10)
Tumor primer (T)					
T1	4 (3,5)	3 (4)	2 (3,8)	1 (3,3)	0 (0)
T2	10 (8,7)	6 (8)	7 (13,2)	3 (10)	2 (20)
T3	9 (7,8)	6 (8)	2 (3,8)	2 (6,7)	1 (10)
T4	63 (54,8)	42 (56)	33 (62,3)	16 (53,3)	6 (60)
Tx	29 (25,2)	18 (24)	9 (17)	8 (26,7)	1 (10)
KGB regional (N)					
N0	35 (30,4)	20 (26,7)	13 (24,5)	4 (13,3)	2 (20)
N1	30 (26,1)	21 (28)	17 (32,1)	9 (30)	5 (50)
N2	14 (12,2)	8 (10,7)	12 (22,6)	5 (16,7)	1 (10)
N3	17 (14,8)	13 (17,3)	10 (18,9)	9 (30)	1 (10)
Nx	19 (16,5)	13 (17,3)	1 (1,9)	3 (10)	1 (10)
Keterlibatan kulit					
Ya	49 (42,6)	32 (42,7)	27 (50,9)	15 (50)	5 (50)
Tidak	32 (27,8)	20 (26,7)	19 (35,8)	6 (20)	3 (30)
Tidak ada data	34 (29,6)	23 (30,7)	7 (13,2)	9 (30)	2 (20)
Lateralitas					
Unilateral	100 (87)	63 (84)	43 (81,1)	28 (93,3)	8 (80)
Kiri	49 (42,6)	33 (44)	26 (49,1)	16 (53,3)	3 (30)
Kanan	51 (44,3)	30 (40)	17 (32,1)	12 (40)	5 (50)
Bilateral	15 (13)	12 (16)	10 (18,9)	2 (6,7)	2 (20)

Data arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM periode Januari sampai dengan Desember 2019 terdiri atas 717 kasus KPI, di antaranya ditemukan 115 kasus yang mengalami metastasis jauh. Kasus KPI metastasis jauh terdiri atas 76 kasus (66%) metastasis tunggal dan 39 kasus (34%) metastasis multipel. Tulang merupakan lokasi metastasis tersering sebanyak 75 kasus (65,2%), yang terdiri atas 42 kasus (55,2%) metastasis tunggal, dan 33 kasus (84,6%) metastasis multiple. Lokasi metastasis tersering kedua adalah paru sebanyak 53 kasus (46,1%), yang terdiri atas 25 kasus (33%) metastasis tunggal terdapat dan 28 kasus (71,8%) metastasis multiple. Hati merupakan lokasi tersering ketiga sebanyak 30 kasus (26,1%), yang terdiri atas 9 kasus (11,8%) metastasis tunggal dan 21 kasus (53,8%) metastasis multipel. Lokasi metastasis yang paling jarang adalah otak, ditemukan 10 kasus (8,7%) metastasis multipel. Kasus metastasis multiple pada penelitian ini ditemukan metastasis tulang-paru, tulang-hepar, tulang-otak, paru-hepar, paru-otak, hepar-otak, tulang-paru-hepar, tulang-paru-otak, tulang-hepar-otak, dan tulang-paru-hepar-otak. Lokasi terbanyak adalah metastasis tulang-paru 12 kasus (30,7%), tulang-paru-hepar 8 kasus (20,5%), dan tulang-hepar 5 kasus (12,8%). (Tabel 3)

Seluruh sampel pada penelitian ini berjenis kelamin perempuan. KPI metastasis jauh lebih sering terjadi pada kelompok usia 40-59 tahun sebanyak 67 kasus (58,3%) dengan median usia 49 (27-78) tahun; usia di bawah 40 tahun dan 60 tahun ke atas menunjukkan jumlah kasus yang sama yaitu 24 kasus (20,9%). Median usia tertinggi ditemukan pada kasus metastasis hati, yaitu 49,5 (29-66) tahun. Batas usia terendah ditemukan pada metastasis paru, sedangkan batas usia tertinggi ditemukan pada metastasis tulang-paru. Pada masing-masing kelompok metastasis, kelompok usia tertinggi adalah usia 40-59 tahun dengan presentase rata-rata di atas 50%. (Tabel 3)

Berdasarkan ukuran tumor primer, T4 merupakan ukuran tumor primer tertinggi pada KPI sebanyak 63 kasus (54,8%). Sedangkan, T1 merupakan ukuran tumor primer yang paling sedikit pada KPI sebanyak 4 kasus (3,5%). Klasifikasi T2 ditemukan sebanyak 10 kasus (8,7%) dan T3 sebanyak 9 kasus (7,8%). Sisanya, sebanyak 29 kasus (25,2%) merupakan kasus dengan ukuran tumor primer yang tidak dapat dinilai. Klasifikasi T4 menduduki peringkat teratas dengan persentase lebih dari 50% pada masing-masing kelompok metastasis. (Tabel 3)

Data metastasis KGB regional yang terdeteksi secara klinis menunjukkan N0 sebanyak 35 kasus (30,4%); N2 sebanyak 14 kasus (12,2%); N1 sebanyak 30 kasus (26,1%); N3 sebanyak 17 kasus (14,8%), dan kasus yang tidak dapat dinilai metastasis KGB regional secara klinis sebanyak 19 kasus (16,5%). Pada masing-masing kelompok metastasis jauh, metastasis KGB regional menunjukkan data

yang bervariasi. Metastasis tulang, paru, dan otak memiliki kesamaan yaitu tertinggi pada N1. Sedangkan pada metastasis hati, N1 dan N3 memiliki proporsi kasus yang sama, yaitu 9 kasus (30%). Berdasarkan bilateralitas, KPI unilateral sebanyak 100 kasus (87%), sedangkan KPI bilateral 15 kasus (13%). Pada masing-masing kelompok metastasis, KPI unilateral lebih dominan daripada bilateral. (Tabel 3).

Tabel 4. Karakteristik histopatologik.

Variabel Histopatologik	n	Metastasis tulang (%)	Metastasis paru (%)	Metastasis hati (%)	Metastasis otak (%)
Subtipe histologik					
<i>No special type</i> (NST)	104 (90,4)	66 (88)	50 (94,3)	27 (90)	10 (100)
Lobular	16 (13,9)	13 (17,3)	7 (13,2)	2 (6,7)	3 (30)
Tubular	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Cribriform</i>	1 (0,9)	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Mucinous</i>	7 (6,1)	5 (6,7)	4 (7,5)	2 (6,7)	0 (0)
*Kistadenokarsinoma <i>mucinous</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mikropapiler	1 (0,9)	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Karsinoma dengan diferensiasi apokrin	1 (0,9)	1 (1,3)	0 (0)	1 (3,3)	0 (0)
Metaplastik	2 (1,7)	1 (1,3)	1 (1,9)	1 (3,3)	0 (0)
Grade histologik					
1	10 (8,7)	9 (12)	4 (7,5)	3 (10)	0 (0)
2	64 (55,7)	39 (52)	29 (54,7)	15 (50)	8 (80)
3	41 (35,7)	27 (36)	20 (37,7)	12 (40)	2 (20)
Invasi limfovaskular					
Ya	28 (24,3)	19 (25,3)	12 (22,6)	7 (23,3)	3 (30)
Tidak	87 (75,7)	56 (74,7)	41 (77,4)	23 (76,7)	7 (70)
Subtipe molekular					
Luminal A	38 (33)	27 (71,1)	13 (34,2)	8 (21,1)	1 (2,6)
Luminal B	49 (42,6)	35 (71,4)	21 (42,9)	12 (24,5)	7 (14,3)
<i>HER2-enriched</i>	8 (7)	5 (62,5)	5 (62,5)	3 (37,5)	0 (0)
TNBC	15 (13)	5 (33,3)	12 (80)	5 (33,3)	1 (6,7)
Tidak ada data	5 (4,3)	3 (60)	2 (40)	2 (40)	1 (20)

*Entitas Kistadenokarsinoma *mucinous* terdapat pada WHO Classification of Tumours Breast Tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 2019

Data arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM menunjukkan subtipe histologik KPI terbanyak adalah *no special type* sebanyak 104 kasus (90,4%). Subtipe terbanyak kedua adalah tipe lobular sebanyak 16 kasus (13,9%), subtipe *mucinous* sebanyak 7 kasus (6,1%) dan metaplastik sebanyak 2 kasus (1,7%). Dari pemeriksaan mikroskopik, derajat histologik yang ditemukan terbanyak adalah derajat 2 sebanyak 64 kasus (55,7%). Invasi limfovaskular sebanyak 28 kasus (24,3%) dan 87 kasus (75,7%) tidak ditemukan invasi limfovaskular. Pada masing-masing kelompok metastasis jauh, subtipe histologik KPI terbanyak adalah *no special type* dengan masing-masing presentase di atas 85%, dan ditemukan tipe *cribriform*, mikropapiler, serta karsinoma dengan diferensiasi apokrin yang lebih jarang dan seluruhnya ditemukan pada KPI metastasis tulang. (Tabel 4).

Pada pemeriksaan imunohistokimia untuk menentukan subtipe molekular diketahui subtipe luminal masih menduduki peringkat teratas dibandingkan dengan subtipe non-luminal. Luminal B merupakan kasus terbanyak sebanyak 49 kasus (42,6%), luminal A sebanyak 38 kasus (33%), TNBC sebanyak 15 kasus (13%), dan *HER2-enriched* sebanyak 8 kasus (7%). Subtipe molekular Luminal B dan luminal A pada KPI metastasis tulang sebanyak 35 kasus (71,4%). Sedangkan, pada subtipe *HER2-enriched* ditemukan pada metastasis tulang dan paru masing-masing 62,5%. Subtipe molekular TNBC ditemukan pada metastasis paru 80%. (Tabel 4).

DISKUSI

Berdasarkan penelusuran data arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM selama tahun 2019, diketahui bahwa metastasis jauh tersering dari KPI adalah metastasis tulang,

diikuti metastasis paru, hati, dan otak. Hal ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa pola metastasis seperti ini diperkirakan berhubungan dengan *microenvironment* seperti sel-sel imun supresif dan matriks ekstraselular yang berubah pada sel tumor, sel di payudara, maupun sel pada lokasi metastasis.^{10,11} Metastasis merupakan suatu proses yang kompleks, dimulai dari ekstravasasi sel tumor ke pembuluh darah kapiler. Sel tumor di dalam pembuluh darah kapiler memiliki kemungkinan menyebabkan mikrometastasis atau bertahan selama beberapa tahun dalam keadaan tidak aktif. Di sisi lain, kemokin dan sitokin tumor primer menyebabkan sel-sel pluripoten dihasilkan dan masuk ke dalam sirkulasi sehingga memfasilitasi mobilisasi sel-sel tumor.¹¹

Tulang merupakan lokasi metastasis jauh tersering pada KPI. Proses metastasis jauh ke tulang terjadi akibat interaksi antara sel tumor yang bermetastasis dengan osteoblas, osteoklas, serta stem sel endotelial dan hematopoetik pada *microenvironment* tulang. Sel-sel tumor di dalam sirkulasi dapat menginvasi sumsum tulang dan rongga di antara trabekula tulang, yang kemudian bersama dengan stem sel hematopoetik menginvasi osteoblas di sekitar permukaan tulang. Sel tumor juga menyebabkan produksi sitokin dan *growth factor* yang meningkatkan produksi *receptor activator of nuclear factor κ B ligand* (RANKL) dari osteoblas. Di sisi lain, sel tumor KPI mengekspresikan *receptor activator of nuclear factor κ B* (RANK) dengan sangat tinggi. Ikatan antara RANK dengan RANKL akan mengaktifasi osteoklas, sehingga resorpsi tulang meningkat. Sel tumor memiliki respon kemotaktik menuju area tulang yang sedang mengalami resorpsi. Hal ini sesuai dengan penelitian yang menyatakan bahwa RANKL berhubungan dengan metastasis paru melalui sel T regulator CD4+.¹¹

Konsep *microenvironment* berlaku untuk metastasis hati. Namun, belum diketahui mekanisme molekular pada metastasis hati. Struktur sinusoidal hati merupakan faktor krusial yang diduga menjadi pintu masuk sel tumor KPI dapat menginvasi sel-sel hati.¹² Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa otak merupakan lokasi metastasis KPI fase akhir. Hal ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang memperlihatkan bahwa metastasis otak seluruhnya ditemukan pada kondisi metastasis multipel. Faktor yang mempengaruhi sel tumor dapat berkem-

bang di *microenvironment* otak adalah predisposisi genetik dan mekanisme adaptasi selular melalui *blood brain barrier*.¹³

Pada penelitian ini, KPI metastasis jauh terbanyak dialami oleh wanita kelompok usia 40-59 tahun dengan median usia 49 tahun, usia paling muda 27 tahun dan paling tua 78 tahun. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu di Iran yang menemukan bahwa risiko tertinggi KPI metastasis jauh terjadi pada wanita kelompok usia 40-49 tahun.¹⁴ Sedangkan, peneliti lain menemukan bahwa median usia wanita di Amerika Serikat yang mengalami KPI metastasis jauh adalah 61 tahun.¹⁵ Median usia metastasis tulang pada penelitian ini adalah 48 tahun. Hasil ini menyerupai hasil penelitian terdahulu dengan mean usia 49 tahun.¹⁶ KPI dengan metastasis paru, hati, dan otak pada penelitian ini memiliki median usia yang tidak jauh berbeda, yaitu antara 48-49,5 tahun. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menemukan bahwa mean usia yang lebih tinggi pada metastasis organ *visceral* (paru, hati, dan otak), yaitu 56 tahun dibandingkan mean usia pada metastasis tulang, yaitu 53,6 tahun.¹⁷

Secara klinis, ukuran tumor primer diklasifikasikan berdasarkan *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) dibagi menjadi T0, Tis, T1, T2, T3, T4, dan Tx. T0 merupakan keadaan di mana tidak ditemukan tumor. Tis adalah karsinoma in situ dan *Paget's disease*, T1 merupakan ukuran tumor sebesar 2 cm atau kurang, T2 ukuran tumor lebih dari 2 cm, tetapi tidak lebih dari 5 cm, untuk tumor berukuran 5 cm ke atas, dikategorikan ke T3, sedangkan T4 merupakan tumor dengan ukuran bervariasi dan ekstensi ke dinding dada dan/atau kulit yang dapat berupa nodul atau ulkus. Bila ukuran tumor primer tidak dapat dinilai, maka diklasifikasikan sebagai Tx.⁶ Pada penelitian ini didapatkan klasifikasi ukuran tumor primer terbanyak pada masing-masing kelompok metastasis jauh adalah T4. Jumlah kasus pada klasifikasi T1 hingga T4 cenderung meningkat seiring bertambahnya ukuran tumor primer. Hasil tersebut sejalan dengan beberapa studi sebelumnya yang menyatakan terdapat hubungan linear antara ukuran tumor primer dan frekuensi metastasis jauh.^{18,19}

Metastasis KGB regional berdasarkan klasifikasi AJCC terbagi menjadi N0, N1, N2, N3, dan Nx. N0 merupakan keadaan tanpa metastasis KGB regional, bila terdeteksi KGB

mobile di aksila level I dan II ipsilateral digolongkan sebagai N1. Klasifikasi N2 merupakan kondisi KGB yang terfiksir di aksila level I dan II ipsilateral atau kondisi di mana KGB aksila tidak terdeteksi namun ditemukan KGB pada parenkim payudara ipsilateral melalui pemeriksaan fisik dan pemeriksaan radiologi. Sedangkan, kriteria klasifikasi N3 adalah metastasis KGB infraklavikula ipsilateral (aksila level III) dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila level I dan II, atau KGB pada parenkim payudara ipsilateral yang terdeteksi secara klinis dengan metastasis KGB aksila level I dan II, atau metastasis KGB supraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila atau parenkim payudara. Bila metastasis KGB tidak dapat dinilai diklasifikasikan sebagai Nx.⁶

Pada masing-masing kelompok metastasis di penelitian ini, klasifikasi KPI dengan metastasis KGB regional memiliki proporsi lebih tinggi dibanding KPI tanpa metastasis KGB regional. Klasifikasi metastasis KGB regional pada masing-masing kelompok metastasis ini memiliki kemiripan dengan jumlah kasus klasifikasi N1. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan adanya perbedaan bermakna antara frekuensi keterlibatan KGB regional pada pasien tanpa metastasis jauh dan metastasis jauh (nilai $p < 0,0002$). KPI tanpa keterlibatan KGB regional memiliki risiko metastasis yang lebih rendah dibandingkan dengan KPI dengan metastasis KGB regional, meskipun berbeda tidak bermakna secara statistik. Risiko metastasis jauh pada KPI tanpa keterlibatan KGB regional meningkat pada KPI dengan derajat 3 secara histologik.¹⁷

Pada KPI, sel tumor bermetastasis melalui jalur hematogen dan limfatik. Jalur limfatik merupakan jalur metastasis yang sering terjadi dan dimulai dengan metastasis menuju KGB sentinel.^{20,21} Lateralitas memiliki hubungan dengan hal tersebut karena secara anatomi, tubuh manusia asimetris, termasuk struktur limfatik pada payudara. Struktur limfatik pada masing-masing sisi payudara juga memiliki arah aliran yang berbeda. Saluran limfatik kanan mengalirkan ke organ di atas umbilikus, hemithorax, kepala dan leher, serta lengan kanan. Sedangkan saluran limfatik kiri mengalirkan ke kedua tungkai, abdomen, hemithorax, kepala dan leher, serta lengan kiri. Oleh karena itu, saluran limfatik kiri memiliki ukuran panjang

dan diameter lebih besar daripada saluran limfatik kanan.²⁰

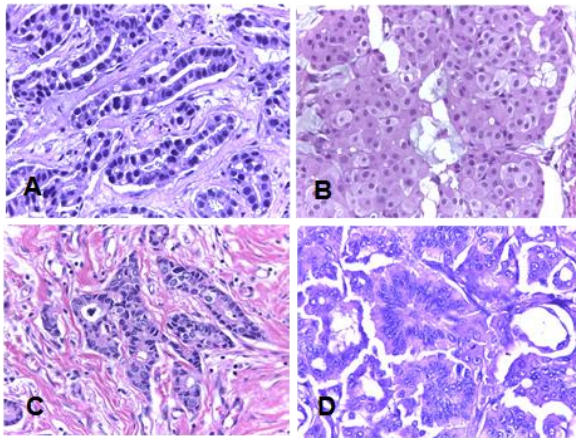
Penelitian menunjukkan 63 kasus KPI unilateral dengan metastasis tulang sebanyak 44% merupakan KPI sisi kiri dan 40% KPI sisi kanan. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menemukan perbedaan bermakna antara KPI sisi kiri dan kanan pada kelompok metastasis tulang aksial sebesar 55,7% pada KPI sisi kiri dan 35,8% pada KPI sisi kanan (nilai $p < 0,02$). Lateralitas sisi kiri juga ditemukan lebih dominan pada metastasis organ *visceral* (paru, hati, dan otak) dibandingkan kanan, meskipun tidak bermakna secara statistik. Hasil penelitian sesuai dengan penelitian sebelumnya terutama pada KPI metastasis paru dan hati, namun sedikit berbeda dengan kelompok KPI metastasis otak, yaitu lateralitas sisi kanan ditemukan lebih banyak daripada kiri.²⁰

Secara morfologi, KPI dibagi menjadi beberapa sub tipe histologik sesuai pola pertumbuhan tumor. Sub tipe KPI terbanyak pada penelitian ini adalah karsinoma invasif *no special type* (NST) sebanyak 90,4%; sub tipe lobular sebanyak 13,9% dan *mucinous* sebanyak 6,1%. Hasil ini serupa dengan penelitian terdahulu yang menunjukkan sub tipe histologik terbanyak masing-masing kelompok metastasis jauh adalah NST.²² Bila melihat proporsi pada sub tipe lobular, KPI metastasis tulang memiliki proporsi terbanyak, yaitu sekitar 81,2% dibandingkan dengan metastasis lain. Beberapa penelitian menemukan bahwa sub tipe histologik tertentu mempengaruhi pola metastasis KPI. Hasil penelitian ini sesuai dengan peneliti sebelumnya yang menyatakan bahwa kemungkinan KPI sub tipe lobular lebih tinggi bermetastasis ke tulang. Walaupun, pada analisis univariat menunjukkan perbedaan bermakna ternyata hubungan KPI sub tipe lobular dan metastasis tulang tidak bermakna pada analisis multivariat. Hal tersebut diduga berhubungan dengan fakta bahwa sebagian besar KPI sub tipe lobular adalah sub tipe luminal A dan luminal B. Oleh karena terdapat faktor-faktor lain yang terlibat dalam risiko metastasis tulang, seperti sub tipe molekular, metastasis tulang tidak berhubungan dengan sub tipe histologik, terutama sub tipe lobular.²³⁻²⁵

Selain sub tipe histologik, KPI memiliki derajat diferensiasi yang mengacu pada bentuk dan ukuran sel tumor dibandingkan dengan sel epitel kelenjar payudara normal yang dinyatakan

dalam bentuk derajat histologik. Derajat histologik sangat bermanfaat untuk menentukan prognosis dan mempengaruhi tatalaksana selanjutnya. Derajat histologik ditentukan berdasarkan skor tubulus, skor inti, dan skor mitosis.⁶ (Gambar 1).

Pada penelitian ini ditemukan bahwa derajat histologik 2 merupakan kasus terbanyak pada KPI metastasis jauh, yang sesuai dengan peneliti terdahulu yang menemukan derajat 2 merupakan proporsi terbanyak pada KPI tanpa metastasis maupun pada KPI dengan metastasis jauh,²⁶ sedangkan peneliti lain menemukan proporsi derajat histologik terbanyak pada derajat 3.¹⁷



Gambar 1. A (HE 40x). KPI derajat 1 (Struktur tubular lebih dari >75% area tumor, skor inti 2, dengan mitosis <12/10 LPB, *field diameter* 0,65 mm, *field area* 0,332 mm²). B (HE 40x). KPI derajat 1 (Struktur tubular <10% area tumor, skor inti 1, mitosis <12/10 LPB, *field diameter* 0,65 mm, *field area* 0,332 mm²). C (HE 40x). KPI derajat 2 (Struktur tubular 10-75% area tumor, skor inti 2, mitosis 13-24/10 LPB, *field diameter* 0,65 mm, *field area* 0,332 mm²). D (HE 40x). KPI derajat 3 (Struktur tubular <10% area tumor, skor inti 3, mitosis >24/10 LPB, *field diameter* 0,65 mm, *field area* 0,332 mm²).

Pada penelitian ini didapatkan KPI metastasis jauh tanpa invasi limfovaskular sebanyak 75,7%, sedangkan 24,3% dengan invasi limfovaskular. Pada penelitian ini, data sub tipe molekular pada metastasis tulang menunjukkan sub tipe luminal A dan B lebih sering dibandingkan HER2-*enriched* dan TNBC. Sedangkan, pada metastasis paru, sub tipe paling sering adalah luminal B. TNBC pada metastasis paru terlihat lebih dominan dibandingkan kelompok metastasis jauh lainnya.

Pada metastasis hati dan otak ditemukan sub tipe luminal B yang paling banyak. Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang menemukan metastasis tulang memiliki hubungan statistik bermakna dengan sub tipe molekular tertentu, khususnya luminal A.^{23,25-27}; dan menemukan bahwa frekuensi TNBC tersering pada metastasis paru.²⁷

KESIMPULAN DAN SARAN

Lokasi metastasis jauh tersering KPI adalah tulang. Klasifikasi ukuran tumor primer terbanyak adalah T4 dan sub tipe histologik terbanyak adalah no special type. Sub tipe molekular terbanyak adalah sub tipe luminal B dan tertinggi adalah metastasis tulang.

Keakuratan diagnosis didapatkan dari informasi klinis yang lengkap disertai pemeriksaan histopatologi yang baik. Kualitas jaringan yang baik sangat penting dalam mencapai keakuratan diagnosis. Hal tersebut ditentukan dari proses preanalitik yang optimal. Fiksasi yang baik akan menunjukkan detail morfologi yang penting dilaporkan, seperti sub tipe histologik, grade histologik, invasi limfovaskular, dan penentuan sub tipe molekular. Proses holistik tersebut akan mempengaruhi prognosis dan tatalaksana pasien selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
2. RI KK. Hari kanker sedunia 2019. www.depkes.go.id. 2019. p. 1-2.
3. Zaheer S, Shah N, Maqbool SA, Soomro NM. Estimates of past and future time trends in age-specific breast cancer incidence among women in Karachi, Pakistan: 2004-2025. *BMC Public Health.* 2019;19:1-9.
4. Liang Y, Zhang H, Song X, Yang Q. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Semin Cancer Biol.* 2020;60:14-27.
5. Provenzano E, Ulaner GA, Chin S-F. Molecular classification of breast cancer. *PET Clin.* 2018;13:325-38.
6. Rakha E, Allison K, Ellis I, Horii R, Masuda S, Penault-Llorca F, *et al*. Invasive breast carcinoma: General overview. In: Allison KH,

- Brogi E, Ellis IO, Fox SB, Lakhani S, Lax S, *et al.*, editors. WHO Classification of Tumours Breast Tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2019. p. 82-101.
7. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018;27:95-120.
 8. UICC U for ICC. Breast tumours. In: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *TNM Classification of Malignant Tumours.* 8th ed. Hoboken: Wiley Blackwell; 2017. p. 152-9.
 9. Wang H, Zhang C, Zhang J, Kong L, Zhu H, Yu J. The prognosis analysis of different metastasis pattern in patients with different breast cancer subtypes: a SEER based study. *Oncotarget.* 2017;8:26368-79.
 10. Bartmann C, Wischnewsky M, Stüber T, Stein R, Krockenberger M, Häusler S, *et al.* Pattern of metastatic spread and subcategories of breast cancer. *Arch Gynaecol Obstet.* 2017;295:211-23.
 11. Soysal SD, Tzankov A, Muenst SE. Role of the Tumor Microenvironment in Breast Cancer. *Pathobiol.* 2015;82:142-52.
 12. Ma R, Feng Y, Lin S, Chen J, Lin H, Liang X, *et al.* Mechanisms involved in breast cancer liver metastasis. *J Transl Med.* 2015;13:1-10.
 13. Pedrosa RMSM, Mustafa DA, Soffiatti R, Kros JM. Breast cancer brain metastasis: molecular mechanisms and directions for treatment. *Neuonc.* 2018;20:1439-49.
 14. Otaghvar HA, Hosseini M, Tizmaghz A, Shabestanipour G, Noori H. A review on metastatic breast cancer in Iran. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2015;5:429-33.
 15. Chen M, Sun H, Zhao Y, Fu W, Yang L, Gao S-P, *et al.* Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis. *Nature.* 2017; 7: 1-8.
 16. Yazdani A, Dorri S, Atashi A, Shirafkan H, Zabolinezhad H. Bone metastasis prognostic factors in breast cancer. *Breast Cancer.* 2019;13:1-7.
 17. Vona-davis L, Rose DP, Gadiyaram V, Ducatman B, Hobbs G, Hazard H, *et al.* Breast cancer pathology, receptor status, and patterns of metastasis in a rural Appalachian population. *J Cancer Epidemiol.* 2014;2014: 170634. doi: 10.1155/2014/170634.
 18. Yu K, Jiang Y, Shao Z. Difference between observed and expected number of involved lymph nodes reflects the metastatic potential of breast cancer independent to intrinsic subtype. *Oncotarget.* 2015;6:16686-97.
 19. Sopik V, Narod SA. The relationship between tumour size, nodal status and distant metastases: on the origins of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;170: 647-56.
 20. Karatas F, Sahin S, Erdem GU, Ates O, Babacan T, Akin S, *et al.* Left laterality is an independent prognostic factor for metastasis in N3 stage breast cancer. *JBUON.* 2016;21:851-8.
 21. Rahman M, Mohammed S. Breast cancer metastasis and the lymphatic system (Review). *Oncol Lett.* 2015;10:1233-9.
 22. Liu Y, Dong C, Chen L. The clinicopathological features of second primary cancer in patients with prior breast cancer. *Med J.* 2017;96:1-5.
 23. Pulido C, Vendrell I, Ferreira AR, Casimiro S, Mansinho A, Alho I, *et al.* Bone metastasis risk factors in breast cancer. *ecancer.* 2017;11:1-17.
 24. Mathew A, Rajagopal PS, Villgran V, Rosenzweig M, Oesterreich S, Brufsky A. Distinct pattern of metastases in patients with invasive lobular carcinoma of the breast. *Geb Fra Sci.* 2017;77:660-6.
 25. Diessner J, Wischnewsky M, Stüber T, Stein R, Krockenberger M, Häusler S, *et al.* Evaluation of clinical parameters influencing the development of bone metastasis in breast cancer. *BMC Cancer.* 2016;16:1-13.
 26. Buonomo OC, Caredda E, Portarena I, Vanni G, Orlandi A, Bagni C, *et al.* New insights into the metastatic behavior after breast cancer surgery, according to well-established clinicopathological variables and molecular subtypes. *PLoS One.* 2017;12:1-17.
 27. Soni A, Ren Z, Hameed O, Chanda D, Morgan CJ, Siegal GP, *et al.* Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases. *Am J Clin Pathol.* 2015; 143: 471-8.