

Hubungan Subtipe Molekular pada Karsinoma Payudara Invasif dengan Grade, Invasi Limfovaskular dan Metastasis KGB di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM Tahun 2019

Kristina Anna Bethania, Primariadewi Rustamadji

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

Penulis korespondensi: Dr. dr. Primariadewi Rustamadji, MM., SpPA(K).
 Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia
 Jl. Salemba Raya No. 6, Jakarta 10430
 e-mail: primariadewi.rustamadji@ui.ac.id annabethaniahilman@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang

Kanker payudara dapat dikelompokkan menjadi subtipe molekular luminal A, luminal B, HER2 *enriched* dan *triple negative breast cancer* berdasarkan profil imunopatologiknya. Penelitian ini bertujuan untuk menilai karakteristik imunopatologik karsinoma payudara invasif di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta, Indonesia sejak 1 Januari hingga 31 Desember 2019.

Metode

Penelitian deskriptif dengan desain penelitian potong lintang dengan data sekunder dari arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM sejak 1 Januari 2019 sampai dengan 31 Desember 2019. Dilakukan penilaian terhadap 652 spesimen histologi dengan diagnosis karsinoma payudara invasif yang telah dilakukan pulasan imunohistokimia ER, PR, HER2, dan Ki67, kemudian dikelompokkan menjadi subtipe molekular payudara yang sesuai. Dilakukan uji analitik *Chi-Square* untuk menilai hubungan *grade*, invasi limfovaskular dan metastasis kelenjar getah bening regional dengan subtipe molekular. Nilai $p < 0,05$ dinyatakan bermakna secara statistik.

Hasil

Subtipe molekular kanker payudara dari yang terbanyak hingga yang jumlahnya paling sedikit yaitu luminal A (40,2%), luminal B (37,7%), TNBC (13,6%) dan HER2 *enriched* (8,6%). Terdapat hubungan bermakna antara *grade* dengan subtipe molekular kanker payudara ($p < 0,001$). Terdapat hubungan bermakna antara metastasis kelenjar getah bening dengan subtipe molekular kanker payudara ($p = 0,038$).

Kesimpulan

Subtipe molekular kanker payudara terbanyak yang ditemukan adalah Luminal A. Terdapat hubungan bermakna antara *grade* dan metastasis kelenjar getah bening dengan subtipe molekular kanker payudara.

Kata kunci: Karsinoma invasif payudara, imunopatologik, subtipe molekular.

Association between Molecular Subtype of Invasive Breast Carcinoma with grade, lymphovascular invasion and lymph node metastasis in the Department of Anatomic Pathology FKUI/RSCM 2019

ABSTRACT

Background

Breast cancer is classified into molecular subtypes: luminal A, luminal B, HER2 enriched and triple negative breast cancer based on its immunohistochemical profile. This study aims to assess the relationship between histologic grade, lymphovascular invasion and lymph node metastasis with molecular subtypes in invasive breast carcinoma at Cipto Mangunkusumo Hospital from January 1, 2019 to December 31, 2019.

Methods

A descriptive, cross-sectional study was conducted in Anatomical Pathology Department, FKUI/RSCM over a period of January to December 2019. A total of 652 histologic specimens with a diagnosis of invasive breast carcinoma which were immunostained with ER, PR, HER2, and Ki67 were reviewed, then grouped into the appropriate molecular subtypes. A Chi-square test was performed to assess the association between histologic grade, lymphovascular invasion and regional lymph node metastases with molecular subtypes. The p -value < 0.05 was statistically significant.

Results

The molecular subtypes of breast cancer, from the highest to the least number, were luminal A (40.2%), luminal B (37.7%), TNBC (13.6%), and HER2 enriched (8.6%). There was a significant association between grade and molecular subtypes of breast cancer ($p < 0.001$). There was a significant association between lymph node metastasis and molecular subtypes of breast cancer ($p = 0.038$).

Conclusion

The most common molecular subtype of invasive breast cancer found was Luminal A. There was a significant association between lymph node grade and metastasis and the molecular subtype of breast cancer.

Key words: Invasive breast carcinoma, immunohistochemistry, molecular subtypes.

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling umum terjadi pada wanita dan penyebab kematian kanker yang paling sering pada wanita. Menurut data dari Global Burden Cancer (GLOBOCAN) tahun 2018 bahwa kanker payudara menempati urutan kedua tersering di dunia, dimana ditemukan 2.088.849 kasus (11,6%) dengan angka kematian 626.279 kasus, di Asia memperlihatkan bahwa kanker payudara menempati kanker kedua tersering dengan 911.014 kasus baru (22,3%) dan penyebab kematian kelima dengan 310.577 kasus (6,05%), sedangkan di Indonesia sendiri memperlihatkan kanker payudara menempati kanker pertama tersering dengan 58.256 kasus baru (19,18%) dan juga penyebab kematian utama pada wanita dengan perkiraan 22.692 kasus (12,75%).^{1,2} Insidensi kanker payudara meningkat seiring bertambahnya usia, dimana kanker payudara jarang terjadi pada usia di bawah 25 tahun, akan tetapi insidensinya meningkat dengan cepat setelah usia 30 tahun dan paling tinggi pada kelompok usia perimenopause.³ Ancaman kanker di Indonesia semakin meningkat seiring dengan perubahan pola hidup masyarakat. Menurut Organisasi Penanggulangan Kanker Dunia dan Lembaga Kesehatan Dunia, diperkirakan terjadi peningkatan kejadian kanker di dunia dan mayoritas terjadi di negara-negara berkembang termasuk Indonesia.⁴ Kanker payudara adalah penyakit heterogen dari berbagai entitas dengan tampilan morfologi serta sifat alamiah yang berbeda. Dalam beberapa tahun terakhir, telah terbukti keaneka-

ragaman tersebut disebabkan terdapatnya perubahan dari genetik.⁵

Sekitar 60% kanker payudara merupakan subtipe luminal yang berasal dari sel epitel luminal yang melapisi kelenjar payudara. Kanker payudara subtipe luminal cenderung memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan subtipe non-luminal karena subtipe luminal memiliki positivitas terhadap reseptor hormon sehingga dapat diterapi hormonal. Sedangkan subtipe molekular HER2+ dan triple negative berasal dari sel basal pada kelenjar payudara. Kanker payudara jenis subtipe ini umumnya cenderung memiliki prognosis yang lebih buruk dan cepat terjadi rekurensi dan metastasis.^{6,7}

Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan grade, invasi limfovaskular dan metastasis kelenjar getah bening dengan subtipe molekular pada karsinoma payudara invasif di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta, Indonesia tahun 2019.

Klasifikasi Molekular

Berdasarkan profil ekspresi gen, kanker payudara dibagi menjadi 4 subtipe yaitu luminal A, luminal B, HER2-enriched, dan triple negative breast cancer (TNBC). Pemeriksaan dengan metode imunohistokimia dapat digunakan sebagai *surrogate marker* pemeriksaan profil ekspresi gen untuk menetapkan subtipe molekular kanker payudara, yaitu dengan pemeriksaan terhadap ER, PR, HER2 serta Ki67.^{8,9}

Penggunaan imunohistokimia sebagai *surrogate marker* untuk menentukan subtipe molekular kanker payudara.^{10,11}

Tabel 1. Klasifikasi molekular.^{10,11}

Imunoprofil	Subtipe molekular			
	Luminal A	Luminal B	HER2-enriched	Triple negative
ER, PR	ER+, PR+	ER+, PR (-)/low	ER-, PR-	ER-, PR-
HER2	HER2-	HER2+/HER2-	HER2+	HER2-
Lainnya	Ki67<20%	Ki67≥20%		

Kanker payudara subtipe luminal mengekspresikan reseptor hormon, ER/PR positif, dengan profil ekspresi seperti komponen epitel luminal payudara. Terdapat dua subtipe luminal, yaitu luminal A dan luminal B.¹²

Pada luminal A, ekspresi ER positif, PR positif, HER2 negatif dan tingkat proliferasi rendah (Ki67<20%). Sekitar 60% kanker payudara invasif adalah subtipe luminal A. Mutasi yang terkait pada subtipe ini yaitu PIK3CA, MAP3KI, GATA3, FOXA1, ekspresi

tinggi ESR1 dan XBP1. Adapun gambaran histologis subtipe ini berkorelasi dengan karsinoma tubular, karsinoma kribiform, karsinoma duktal invasif *No Special Type* (NST), karsinoma lobular klasik, dan karsinoma neuroendokrin. Subtipe ini berespon terhadap terapi endokrin dan memiliki prognosis yang baik.^{13,14}

Pada luminal B, ekspresi ER positif, PR negatif atau low, HER2 bisa positif atau negatif dengan Ki67 berapapun. Sekitar 10% kanker payudara invasif adalah subtipe luminal B.

Mutasi yang terkait pada subtipe ini yaitu mutasi TP53, PIK3CA, amplifikasi *Cyclin D1* serta amplifikasi MDM2. Adapun gambaran histologis subtipe ini berkorelasi dengan karsinoma duktal invasif NST dan karsinoma mikropapilar. Subtipe ini berespon terhadap terapi endokrin (tamoxifen dan inhibitor aromatase), namun respon tidak sebaik luminal A. Luminal B memiliki prognosis yang tidak sebaik luminal A.^{13,14}

Subtipe HER2-*enriched* memiliki ekspresi ER negatif, PR negatif, HER2 positif, tingkat proliferasi tinggi dan memiliki derajat histologis yang tinggi. Sekitar 15% kanker payudara invasif adalah subtipe HER2-*enriched*. Amplifikasi DNA gen HER2 diperkirakan menjadi mekanisme utama tumor dengan overekspresi HER2. Selain itu mutasi yang terkait dengan subtipe ini yaitu PIK3CA, amplifikasi *Cyclin D1*, ekspresi tinggi FGFR4 serta EGFR. Gambaran histologis HER2-*enriched* berkorelasi dengan karsinoma duktal invasif *high grade* NST. Pada subtipe ini sering terjadi mutasi TP53. Subtipe HER2-*enriched* berespon terhadap trastuzumab (herceptin) maupun kemoterapi berbasis antrasiklin. Prognosis buruk, namun prognosis dapat lebih baik apabila mendapat terapi target HER2.¹³⁻¹⁵

Triple negative breast cancer (TNBC) adalah kanker payudara dengan ekspresi negatif untuk reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR) dan HER2. Subtipe kanker ini timbul melalui jalur khusus yang ekspresi gennya tidak dipengaruhi estrogen maupun amplifikasi gen HER2.

METODE

Penelitian ini dilakukan secara retrospektif menggunakan metode potong lintang. Data diambil dari arsip Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (FKUI/RSCM) selama periode satu tahun, yaitu sejak Januari sampai Desember 2019. Sampel merupakan kasus dengan diagnosis histopatologi karsinoma invasif payudara yang telah dilanjutkan dengan pemeriksaan imunohistokimia (IHK) untuk panel kanker payudara.

Kriteria inklusi adalah seluruh kasus karsinoma payudara invasif di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM pada kurun waktu tersebut. Kriteria eksklusi adalah kasus dengan diagnosis akhir bukan karsinoma

payudara invasif, tidak didapatkan slaid H&E, atau slaid imunohistokimia. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan total sampling dan sampel dipilih jika memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Dilakukan pencatatan data klinik dan epidemiologi pada seluruh sampel. Dilakukan penilaian ulang terhadap gambaran morfologi dari sediaan Hematoksin Eosin (HE) yang mencakup jenis karsinoma dan derajat keganasan menurut sistem skor Elston Ellis. Variabel histologi yang dinilai adalah subtipe histologi, *grade* histologi, invasi limfovaskular, metastasis kelenjar getah bening regional dan subtipe molekular. Kemudian dilakukan penilaian ulang terhadap pulasan IHK yang mencakup ekspresi ER, PR, HER2, Ki67. Berdasarkan ekspresi IHK tersebut, maka kanker payudara dikelompokkan menjadi 4 subtipe molekular, yaitu Luminal A, Luminal B, HER2 enriched, dan TNBC. Selanjutnya dilakukan analisis data untuk mengetahui hubungan antara subtipe molekular dengan karakteristik sampel. Uji statistik yang digunakan yaitu dengan uji *Chi-Square*. Nilai $p < 0,05$ dinyatakan bermakna secara statistik.

HASIL

Data arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM Januari sampai dengan Desember 2019 didapatkan 805 kasus karsinoma payudara yang dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk terapi karsinoma payudara. Dari 805 kasus, ditemukan 652 kasus yang memenuhi kriteria inklusi.

Sebaran data demografi karakteristik pasien mencakup usia, jenis kelamin dan cara pengambilan jaringan. Jenis kelamin sampel pada umumnya adalah perempuan, sebanyak 803 orang (99,8%). Berdasarkan usia penderita, maka rentang usia terbanyak adalah ≤ 50 tahun, dengan rerata usia 50,06 tahun. Dari data jenis kelamin didapatkan sebanyak 2 laki-laki dan 803 perempuan. Jenis pengambilan sampel terbanyak adalah review slide dari berbagai Rumah Sakit luar sebanyak 755 kasus (93,79%), kemudian biopsi sebanyak 27 kasus (3,35%) dan reseksi sebanyak 23 kasus (2,86%).

Dari pemeriksaan imunohistokimia untuk menentukan subtipe molekular diketahui bahwa subtipe luminal masih menduduki peringkat teratas dibandingkan dengan subtipe non-luminal. Luminal A merupakan kasus terbanyak, yaitu sebanyak 272 kasus (40,2%) diikuti luminal

B sebanyak 255 kasus (37,7%), TNBC sebanyak 92 kasus (13,6%), dan HER2-enriched sebanyak 58 kasus (8,6%).

Data arsip Departemen Patologi Anatomik FKUI/RSCM menunjukkan subtipe histologik karsinoma payudara invasif terbanyak adalah *No Special Type* (NST) yaitu sebanyak 571 kasus (87,6%). Subtipe terbanyak kedua adalah tipe lobular, terdapat 27 kasus (4,1%), diikuti subtipe mucinous sebanyak 15 kasus (2,3%). Yang termasuk *mixed* karsinoma antara lain NST dan karsinoma lobular invasif, NST dan karsinoma musinosum. Dari pemeriksaan mikroskopik, berdasarkan derajat tumor dari sistem Elston Ellis terbanyak adalah *grade* 2, yaitu 299 kasus (45,9%). Invasi limfovaskular hanya ditemukan pada 114 kasus (24,3%) sedangkan 456 kasus (69,8%) tidak ditemukan invasi limfovaskular dan sebanyak 83 kasus (12,7%) tidak dilakukan pemeriksaan invasi limfovaskular. Metastasis KGB ditemukan pada 98 kasus (15,4%) sedangkan 6 kasus (0,9%) tidak ditemukan metastasis KGB dan sebanyak 534 kasus (83,7%) tidak dilakukan pemeriksaan KGB. (Tabel 2).

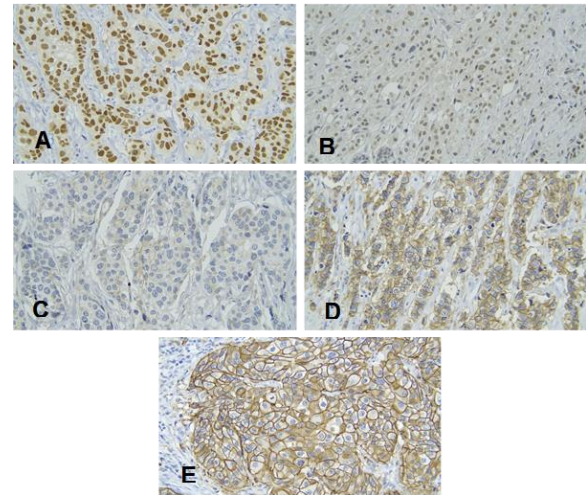
Subtipe molekuler TNBC lebih banyak terjadi pada *grade* 3, HER2 lebih banyak terjadi pada *grade* 3, Luminal B lebih banyak terjadi pada *grade* 3 dan Luminal A lebih banyak terjadi pada *grade* 2. Hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai $p < 0,05$, yaitu $p = 0,001$ berarti terdapat hubungan yang bermakna antara *grade* histopatologi dengan subtipe molekuler pada kanker payudara invasif. (Tabel 2).

Subtipe molekuler yang TNBC, HER2, Luminal A dan B lebih banyak tidak terjadi infiltrasi limfovaskular Hasil uji statistik (*Chi-Square*) diperoleh nilai $p = 0,942$ maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan

yang bermakna antara infiltrasi limfovaskular dengan subtipe molekuler pada kanker payudara invasif. (Tabel 2).

Subtipe molekuler yang TNBC, HER2, Luminal A dan B lebih banyak terjadi metastasis KGB. Hasil uji statistik (*Chi-Square*) diperoleh nilai $p = 0,038$ maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara metastasis KGB dengan subtipe molekuler pada karsinoma payudara invasif (Tabel 2).

Karsinoma payudara invasif dikelompokkan ke dalam subtipe atau kelompok biomarker berikut untuk tujuan pengobatan berdasarkan status ER dan HER2 yaitu ER positif, HER2 negatif; ER positif, HER2 positif; ER negatif, HER2 positif; ER negatif, HER2 negatif. (Gambar 1).



Gambar 1. Pulasan Imunohistokimia. A. ER positif >10%. (100x) B. ER low 1-10% (100x). C. HER2 +1. (100x) D. HER2 +2 (100x). E. HER2 +3(400x).

Tabel 2. Hubungan antara *grade*, invasi limfovaskuler, metastasis KGB dengan subtipe molekuler karsinoma payudara invasif FKUI/RSCM tahun 2019.

	Subtipe Molekular				p value
	Luminal A	Luminal B	HER2	TNBC	
<i>Grade</i>					<0,001
1	33	8	0	4	
2	135	111	23	30	
3	86	112	29	45	
Invasi limfovaskular					0,942
Ya	46	42	11	15	
Tidak	188	173	36	59	
Metastasis KGB					0,038
Ya	37	32	10	19	
Tidak	0	5	1	0	

Tabel 3. Karakteristik histopatologik dan subtipe molekular berdasarkan status ER pada karsinoma payudara invasif di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM 2019.

Tipe histopatologik	n (%)	Luminal A		Luminal B				HER2 (%)	TNBC (%)
		ER 1-10 (%)	ER >10 (%)	HER2 Negatif		HER2 Positif			
				ER 1-10 (%)	ER >10 (%)	ER 1-10 (%)	ER >10 (%)		
No Special Type	571 (87,6)	14 (87,5)	204 (82,6)	23 (95,8)	63 (98,4)	42 (93,3)	97 (84,3)	50 (92,6)	78 (89,6)
Lobular	27 (4,1)	1 (6,3)	15 (6,1)	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)	8 (7)	1 (1,9)	1 (1,1)
Cribriform	2 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	1 (1,1)
Mucinous	15 (2,3)	0 (0)	12 (4,9)	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)	2 (1,7)	0 (0)	0 (0)
Metaplastik	4 (0,6)	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	1 (0,9)	1 (1,9)	0 (0)
Ca dengan diferensiasi apokrin	2 (0,3)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)
Micropapillary	7 (1,1)	0 (0)	4 (1,6)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	1 (0,9)	0 (0)	1 (1,1)
Mixed karsinoma	24 (3,6)	0 (0)	11 (4,5)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	5 (4,3)	2 (3,7)	5 (5,7)

Tabel 4. Distribusi kasus berdasarkan grade, invasi limfovaskular, metastasis KGB dan subtipe molekular pada karsinoma payudara invasif di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM 2019.

	n (%)	Luminal A		Luminal B				HER2 (%)	TNBC (%)
		ER 1-10 (%)	ER >10 (%)	HER2 Negatif		HER2 Positif			
				ER 1-10 (%)	ER >10 (%)	ER 1-10 (%)	ER >10 (%)		
Grade									
1	45 (6,9)	0 (0)	33 (13,3)	0 (0)	4 (6,3)	0 (0)	4 (3,5)	0 (0)	4 (4,6)
2	299 (45,9)	9 (56,3)	126 (50,6)	8 (33)	26 (40,6)	18 (40)	59 (52,2)	23 (42,6)	30 (34,5)
3	272 (41,7)	6 (37,5)	80 (32,1)	16 (66,7)	29 (45,3)	24 (45,3)	43 (38,1)	29 (53,7)	45 (51,7)
TAD	36 (5,5)	1 (6,3)	10 (4)	0 (0)	5 (7,8)	3 (7,8)	7 (6,2)	2 (3,7)	8 (9,2)
Invasi limfovaskular									
Ya	114 (17,5)	2 (12,5)	44 (18)	8 (32)	11 (17,5)	8 (16,7)	15 (13,2)	11 (19,6)	15 (17,2)
Tidak	456 (69,8)	13 (81,3)	175 (71,7)	16 (64)	44 (69,8)	32 (66,7)	81 (71,1)	36 (64,3)	59 (67,8)
TAD	83 (12,7)	1 (6,3)	25 (10,2)	1 (4)	8 (12,7)	8 (16,7)	18 (15,8)	9 (16,1)	13 (14,9)
Metastasis KGB									
Ya	98 (15,4)	2 (12,5)	35 (14,4)	4 (17,4)	6 (9,2)	9 (20,5)	13 (11,6)	10 (17,9)	19 (24,1)
Tidak	6 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)	4 (3,6)	1 (1,8)	0 (0)
TAD	534 (83,7)	14 (87,5)	208 (85,6)	19 (82,6)	58 (89,2)	35 (79,5)	95 (84,8)	45 (80,4)	60 (75,9)

TAD : Tidak Ada Data

Pada pemeriksaan IHC panel kanker payudara, didapatkan positivitas ER sebanyak 424 (65%) kasus, positivitas PR sebanyak 324 (49,7%) kasus, positivitas HER2 sebanyak 141 (21,6%) kasus, dan Ki67 $\geq 20\%$ sebanyak 271 (41,56%) kasus. Selanjutnya dilakukan uji analitik *Chi-Square* didapat hubungan bermakna antara *grade* dengan subtipe molekular ($p < 0,001$). Terdapat hubungan bermakna antara metastasis KGB dengan subtipe molekular ($p = 0,038$) (Tabel 2).

DISKUSI Pada penelitian ini umumnya kanker payudara terjadi pada jenis kelamin wanita, tetapi sebanyak 2 (0,2%) kasus terjadi pada jenis kelamin laki-laki. Kanker payudara pada laki laki merupakan penyakit yang sangat jarang ditemui. Hal ini sejalan dengan data statistik dari *surveillance epidemiology and end results* (SEER), yaitu proporsi kanker payudara pada laki-laki <1% dari semua kasus kanker payudara dan <1% dari semua jenis keganasan pada laki-laki.¹⁶ Pada penelitian ini rentang usia terbanyak adalah >50 tahun. Hal ini sejalan dengan

penelitian oleh Parise *et al*, yaitu usia >50 tahun lebih banyak ditemukan.¹⁷ Usia rerata pada penelitian ini adalah 50,06 tahun. Hasil ini lebih rendah dibandingkan penelitian oleh Inic *et al* yaitu sekitar 61 tahun.¹⁸ Menurut data dari *American Cancer and Society*, sekitar 77% dari semua kanker didiagnosis pada usia 55 tahun atau lebih. Tingginya insiden kanker payudara pada usia yang lebih muda ini diperkirakan karena struktur penduduk piramida pada negara berkembang, yang mengindikasikan usia fertilitas yang tinggi, karenanya proporsi wanita yang berusia lanjut lebih rendah dibandingkan dengan di negara Barat.¹⁹ Pada penelitian oleh Tiwari *et al*, tidak terdapat korelasi antara usia dengan subtipe molekular kanker payudara. Jenis histopatologi kanker payudara yang ada cukup bervariasi, tetapi jenis terbanyak adalah NST atau duktal invasif yaitu 568 (87,1%) kasus diikuti oleh lobular invasif sebanyak 27 (4,1%) kasus dan musinosum sebanyak 15 (2,3%) kasus. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Gomez *et al*, yaitu jenis histopatologik terbanyak adalah duktal invasif sebanyak 91,5%, diikuti

oleh lobular invasif sebanyak 5,2% kasus.²⁰

edangkan berdasarkan derajat tumor dari sistem Elston Ellis, maka tumor dengan derajat 2 merupakan yang terbanyak, yaitu sebanyak 299 (45,9 %) kasus. Penelitian oleh Minckwitz *et al*, yaitu didapatkan derajat tumor terbanyak adalah derajat 2.¹³ Dengan uji statistik, pada penelitian ini terdapat hubungan antara derajat tumor dengan subtipe molekular yang ada. Penelitian oleh Tiwari *et al*, yaitu terdapat hubungan antara derajat histopatologi tumor dengan jenis subtipe molekular kanker payudara. Subtipe luminal A memiliki derajat histopatologi tumor lebih rendah, sedangkan subtipe HER2-enriched dan TNBC berhubungan dengan derajat lebih tinggi.¹⁷ Hal ini berkaitan dengan infiltrasi limfovaskular pada subtipe molekular TNBC dan HER2. Penyebaran sel kanker ke pembuluh darah akan mengawali penyebaran sel kanker ke tempat yang lebih jauh atau metastasis. Metastasis kanker payudara yang tersering adalah ke tulang, otak, hati dan paru-paru.¹¹

Pada pemeriksaan IHC panel kanker payudara, didapatkan positivitas ER sebanyak 424 (65%) kasus dan positivitas PR sebanyak 324 (49,7%) kasus. Hasil ini sedikit lebih rendah bila dibandingkan dengan penelitian oleh Cheang *et al*, yaitu didapatkan positivitas ER sebanyak 97% kasus dan positivitas PR sebanyak 68% kasus.⁹ Sedangkan penelitian oleh You *et al*, didapatkan positivitas ER sebanyak 58,5% kasus dan positivitas PR sebanyak 53,6% kasus.¹⁶

American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College American Pathologists (CAP) guideline merekomendasikan pulasan IHC ER PR dan menyatakan bahwa pulasan ER positif dengan intensitas ringan 1-10% harus dikategorikan sebagai positif karena terbukti manfaat potensial dari terapi. ER 1-10% harus dikategorikan sebagai ER low dengan tambahan interpretasi dan rekomendasi pada laporan.⁸

Pada penelitian ini, positivitas HER2+3 ditemukan sebanyak 141 kasus (21,6%) kasus. Terdapat 168 kasus dengan HER2+2 dan 128 kasus tidak dilanjutkan pemeriksaan CISH. Menurut penelitian multivariat yang dilakukan oleh Ross *et al*, rata-rata positivitas HER2 adalah sebanyak 22,2% (rentang 9%-74%).²¹ Hasil penelitian oleh Ludovini *et al* dengan cara penilaian yang sama mendapatkan hasil HER2 yang lebih rendah yaitu hanya 16,4% kasus,

tetapi pada penelitian tersebut median usia pasien yang lebih tinggi (55,5 tahun) serta stadium yang lebih rendah (stadium 1). Positivitas HER2 berhubungan dengan derajat tumor lebih tinggi, tetapi tidak berhubungan dengan jenis histopatologi tumor, ukuran tumor, stadium, dan keterlibatan kelenjar getah bening.²²

Berbagai penelitian terbaru bertujuan untuk menentukan titik potong indeks Ki67 yang tepat untuk memprediksi prognosis, beberapa peneliti menggunakan titik potong 10%, 14%, atau 20%, bahkan beberapa peneliti lainnya menggunakan nilai persentase mean atau median sebagai titik potong. Meskipun terdapat sedikit perbedaan antar peneliti, tetapi indeks Ki67 yang tinggi tetap memprediksi prognosis yang lebih buruk.¹² Pada penelitian kami menggunakan titik potong 20% sesuai konsensus st. Gallen thn 2013, hasil Ki67 \geq 20% sebanyak 271 (41,56%) kasus. Penelitian oleh Spitale *et al*, didapatkan Ki67 $>$ 20% yang lebih rendah yaitu sebanyak 26,9%.¹⁴

Subtipe molekular kanker payudara terbanyak yang ditemukan pada penelitian ini adalah jenis luminal A. Namun, hasil berbeda terdapat pada penelitian oleh Fatemi *et al* di Maroko, yaitu jenis subtipe molekular terbanyak yang ditemukan adalah luminal B (41,8%) dengan menggunakan titik potong Ki67 sebesar 14%.¹⁵ Terdapat kemungkinan jaringan tumor secara fokal memiliki area dengan positivitas Ki67 berbeda, sehingga mungkin saja daerah yang dinilai memiliki positivitas Ki67 yang lebih tinggi.¹⁷

Sekitar 90% kematian pada kanker payudara disebabkan karena metastasis sel tumor ke organ lain. Metastasis KGB aksila merupakan salah satu faktor prognostik independen pada kanker payudara. Pasien kanker payudara dengan metastasis KGB memiliki kesintasan 5 tahun 40% lebih rendah dibandingkan tanpa metastasis KGB. KGB aksila yang positif adalah prediktor risiko metastasis jauh, sehingga metastasis KGB merupakan faktor yang sangat penting diperhatikan dalam tatalaksana kanker payudara. Keterlibatan kelenjar getah bening regional pada karsinoma payudara merupakan salah satu faktor prognosis dan termasuk dalam penilaian penentuan stadium selain ukuran tumor primer dan metastasis jauh.⁸ Pada penelitian ini terdapat hubungan bermakna antara metastasis KGB dengan subtipe molekular ($p=0,038$).

Terdapat 3 rute utama dari aliran limfe payudara yaitu aksila, mammaia interna, dan interpectoral. Yang termasuk KGB regional yaitu:²³

1. Aksila (ipsilateral). KGB aksila dibagi menjadi beberapa level, yaitu: a. Level I (*low-axilla*): KGB yang terletak lateral dari otot pektoralis minor, yang terdiri atas kelompok vena aksila, mammaia eksterna, dan kelompok skapular; b. Level II (*mid-axilla*): KGB yang terletak posterior dari otot pektoralis minor, yang terdiri atas kelompok sentral dan interpektoral; c. Level III (*apical-axilla*): KGB yang terletak medial dari otot pektoralis minor, yang terdiri atas kelompok subklavikular.
2. Mammaia interna (ipsilateral)
3. Supraklavikular
4. Intramammary: KGB yang terletak di dalam payudara. KGB ini dianggap sebagai KGB aksila untuk keperluan *staging*.

Invasi sel tumor ini berhubungan dengan aktivasi *epithelial-mesenchymal transition* (EMT), yaitu diferensiasi sel epitel menjadi sel menyerupai mesenkimal. Progresifitas kanker dipengaruhi oleh *microenvironment* di sekitar tumor antara lain sel imun, fibroblas, sel endotel vaskular, komponen matriks ekstraseluler, serta berbagai sitokin. Berbagai sitokin antara lain IL-8, G-CSF, yang berperan pada proliferasi sel tumor, angiogenesis, dan metastasis. *Transforming growth factor-β* (TGF-β) adalah sitokin multifungsi yang berasal dari matriks yang terdegradasi yang berperan menginduksi EMT berpengaruh pada invasi dan metastasis sel tumor. Perbedaan tekanan hidrostatik, enzim proteolitik, ekspresi dari reseptor adhesi, dan chemokines akan menyebabkan sel tumor berpindah ke peritumoral *lymphatic capillaries*.²⁴

Klasifikasi patologis membutuhkan reseksi dan pemeriksaan setidaknya kelenjar getah bening aksilaris low axilla (level I) Reseksi seperti itu biasanya akan mencakup 6 KGB atau lebih. Jika kelenjar getah bening negatif, tapi jumlahnya biasanya diperiksa tidak terpenuhi, diklasifikasikan sebagai pN0. *Isolated Tumour cell Clusters* (ITC) adalah sel tumor tunggal atau sekelompok kecil sel dengan ukuran terbesar tidak lebih dari 0,2 mm yang dapat dideteksi oleh H&E rutin atau imunohistokimia. KGB yang hanya berisi ITC dikecualikan dari jumlah total KGB positif untuk tujuan klasifikasi N dan harus

dimasukkan dalam jumlah total KGB yang dievaluasi.⁸

KESIMPULAN

Telaah retrospektif ini menunjukkan bahwa subtipe molekular luminal A lebih banyak ditemukan pada karsinoma payudara. Kelompok usia terbanyak adalah ≤50 tahun dengan rerata usia 50 tahun. Secara morfologi, subtipe ter- sering adalah *No Special Type* (87,6%), diikuti lobular (4,1%), dan *mucinous* (2,3%) dengan *grade* histologik paling banyak adalah *grade* 2. Terdapat hubungan yang bermakna antara *grade* histopatologi, metastasis KGB dengan subtipe molekular pada kanker payudara invasif. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara infiltrasi limfovaskular dengan subtipe molekular pada kanker payudara invasif. Hal ini mungkin dapat disebabkan karena banyak dari data merupakan review slide dari RS lain, sehingga tidak memberikan keterangan invasi limfo- vaskular, *grade* dan metastasis KGB yang jelas dan terbatasnya jumlah slide. Maka diperlukan adanya pelatihan, sosialisasi atau *checklist report* bagaimana sebaiknya seorang patolog memberikan laporan mengenai karsinoma payudara invasif.

DAFTAR PUSTAKA

1. The Global Cancer Observatory, Breast Cancer. Globocan 2018. World Health Organization. 2018;876.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Sieggel RL, Torre LA, Jemal A. 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.
3. Youlden, DR, Cramb, SM, Yip CH, Baade PD. Incidence and mortality of female breast cancer in the Asia-Pacific region. *Cancer Biol. Med*. 2014.101-11 p.
4. Bulan Peduli Kanker payudara. Obs. [homepage on the internet]; 2012 [cited 2019 Nov 20]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today>.
5. Yilmaz TU, Trabzonlu L, Guler SA, Baran MA, Posteki G, Ercin C. Characteristics of Special Type Breast Tumors in Our Center. *Eur J Breast Health*. 2018:17-22.
6. Veronesi P, Davide O, Maria G, Leonardi C. Breast Cancer Umberto Veronesi Aron Goldhirsch Editors Chief. 2017.

7. Allison KH, Brogi E, Ellis LO, Fox SB, Morris EA, Sahin A *et al.* WHO Classification of Tumours 5th Edition: Breast Tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC). 2019. 82-148 p.
8. Widodo I, Dwianingsih EK, Triningsih E, Utoro T, Soeripto. Clinicopathological features of Indonesian breast cancers with different molecular subtypes. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2014;15:6109-113.
9. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J. Ki67 index, HER2status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101: 736-50.
10. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Eleventh Edition. 2018. Rakha EA, Reis-filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V. Histological Grade Prognosis. 2010.
11. Lester SC. The Breast. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9 Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. 1043-72 p.
12. Hajizadeh E, Abdollahi M, Baghestani AR, Haghghat S. Prognostic cut point for breast cancer age of diagnosis. *Int J Cancer Manag.* 2018;11.
13. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018;27:95-120.
14. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: Clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann Oncol.* 2009;20:628-35.
15. El Fatemi H, Chahbouni S, Jayi S, Moumna K, Melhouf MA, Bannani A. Retraction: Luminal B tumors are the most frequent molecular subtype in breast cancer of north african women: An immunohistochemical profile study from morocco. *Diagn Pathol.* 2013;8:1-7.
16. Yu XF, Feng WL, Miao LL, Chen B, Yang HJ. The prognostic significance of molecular subtype for male breast cancer: A10-year retrospective study. *Breast.* 2013;22:824-7.
17. Parise CA, Caggiano V. Breast cancer survival defined by the ER/PR/HER2 subtypes and a surrogate classification according to tumor grade and immunohistochemical biomarkers. *J Cancer Epidemiol.* 2014.
18. Inic I, Pupic G, Jancic S. *Clinical Medicine Insights : Oncology.* 2014;107-11.
19. Shumway DA, Sabolch A, Jagsi R. *Breast Cancer. Med Radiol.* 2020:1-43.
20. Gómez R, Ossa CA, Montoya ME, Echeverri C, Ángel G, Ascuntar J, *et al.* Impact of immunohistochemistry-based molecular subtype on chemosensitivity and survival in Hispanic breast cancer patients following neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Medical Science.* 2015:9.562. doi: 10.3332/ecancer.2015.562.
21. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: Ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist.* 2009; 14:320-68.
22. Ludovini V, Gori S, Colozza M, Pistola L, Rulli E, Floriani I. Evaluation of serum HER2 extracellular domain in early breast cancer patients: Correlation with clinicopathological parameters and survival. *Ann Oncol.* 2008;19:883-90.
23. Hortobagyi GN, Giuliano A, Badve SS, Beitsch PD, Bose S, Byrd DR, *et al.* Breast. In: Amin MB, Efge S, Greene F, Byrd GF, editors. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p589-635.
24. Selmeçi T, Tókéş A-M, Róna Á, Molnár BÁ, Kenessey I. Prognostic impact of progesterone receptor expression in HER2-negative Luminal B breast cancer. *J Surg Mol Pathol.* 2017;1:41-9.