

Subtipe Molekuler Kanker Payudara di RSUD Madiun dan Hubungannya dengan *Grading* Histopatologi

Molecular Subtypes on Breast Cancer in Madiun Regional General Hospital and its Relevance to Histopathological Grading

Dadik Subiyanto,^{1,2} Threeyana Ariyati Kadi,³ Ismaiyah,³ Naufal Abdurrahman,⁴ Yudha Prasetyo Utomo,⁴ Arif Reynaldi Alifiansyah,⁴ dan Ika Fidianingsih^{5*}

¹Departemen Bedah RSUD Madiun, Jln. Dr. Soetomo No. 59, Kecamatan Kartoharjo, Madiun, Jawa Timur, Indonesia

²Dosen Pembimbing Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, Jln. Kaliurang KM 14,5 Sleman, D.I.Yogyakarta, Indonesia

³Bagian Patologi Anatomi RSUD Madiun, Jln. Dr. Soetomo No. 59, Kecamatan Kartoharjo, Madiun, Jawa Timur, Indonesia

⁴Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, Jln. Kaliurang KM 14,5 Sleman, D.I.Yogyakarta, Indonesia

⁵Departemen Histologi dan Biologi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, Jln. Kaliurang KM 14,5 Sleman, D.I.Yogyakarta, Indonesia

*Korespondensi Penulis: ika_fidianingsih@uii.ac.id

Submitted: 14-06-2021, Revised: 16-09-2021, Accepted: 30-09-2021

DOI: <https://doi.org/10.22435/mpk.v3i1i3.4986>

Abstrak

Kanker payudara merupakan penyakit kompleks dengan gambaran molekuler bervariasi dan menunjukkan perilaku tumor, respon terapi, dan prognosis yang berbeda. Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Madiun mulai meningkatkan layanan untuk pasien kanker payudara sejak tahun 2015 dengan tersedianya pemeriksaan imunohistokimia. Upaya ini dilakukan karena terapi kanker payudara saat ini berpedoman atas pemeriksaan tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui distribusi berbagai subtipe molekuler kanker payudara di RSUD Madiun dan juga hubungan antar subtipe molekuler dengan *grading* histopatologi. Penelitian ini adalah studi retrospektif dengan desain *cross sectional* yang diambil dari data Laboratorium Patologi Anatomi RS Madiun selama tahun 2015 sampai 2018. Total 281 kasus kanker payudara dilakukan pemeriksaan imunohistokimia *estrogen receptor* (ER), *progesteron receptor* (PR) dan *human epidermal epidermal receptor 2* (HER2) dan total 91 pasien kanker payudara ditambah pemeriksaan Ki-67 kemudian diklasifikasikan menjadi luminal A, luminal B, HER2, dan *triple negative* (TN). Uji statistik yang digunakan adalah uji *Chi Square* dengan taraf kepercayaan 95%. Subtipe molekuler kanker payudara di RS Madiun yang paling banyak adalah luminal B (28,5%) diikuti TN (27,5%), luminal A (22%), dan HER2 (22%). Rata-rata umur pasien kanker payudara adalah 52,8 ±10,57. Tipe histologi dan *grade* kanker payudara terbanyak adalah karsinoma duktal invasif (85,1%) dan *grade* tumor 1 (58,71%). Terdapat hubungan gambaran imunohistokimia baik ER, PR, HER2 dan Ki67 dengan *grading* histopatologi. ER dan PR positif lebih banyak mengalami diferensiasi baik namun HER2 positif dan Ki67 positif lebih banyak mengalami diferensiasi buruk.

Kata kunci: kanker payudara; ER; PR; HER2; Ki67; *grading* histologi

Abstract

Breast cancer is a complex disease with variable molecular characteristics and shows different tumor behavior, therapeutic response, and prognosis. The regional general hospital Madiun has begun to

improve services for breast cancer patients since 2015 with the availability of immunohistochemical examinations. This effort was made because breast cancer therapy is currently guided by these examinations. This study aimed to determine the distribution of various molecular subtypes of breast cancer in Madiun Hospital and also the relationship between molecular subtypes and histopathological grading. This study was a retrospective study with a cross-sectional design taken from the Anatomical Pathology Laboratory of Madiun Hospital data from 2015 to 2018. A total of 281 breast cancer cases were examined for immunohistochemical of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal receptor 2 (HER2), and a total of 91 breast cancer patients plus Ki-67 examination were then classified into luminal A, luminal B, HER2 and triple-negative (TN). The statistical test used was the Chi-Square test with a 95% confidence level. The most common molecular subtypes of breast cancer in Madiun Hospital were luminal B (28,5%) followed by TN (27,5%), luminal A (22%), and HER2 (22%). The mean age of breast cancer patients was 52.8 ± 10.57 . The most common histological types and grades of breast cancer were invasive ductal carcinoma (85.1%) and tumor grade 1 (58.71%). There was a correlation between the immunohistochemical features of ER, PR, HER2, and Ki67 with histopathological grading. Positive ER and PR were more well differentiated but e HER2 positive and Ki67 were more poorly differentiated.

Keywords: breast cancer; ER; PR; HER2; Ki67; histopathological grading

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit kronis yang memerlukan biaya tinggi, sementara kejadiannya terus meningkat. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan kejadian kanker di Indonesia meningkat menjadi 1,8 permil dibanding tahun 2013 yaitu 1,4 permil.¹ Kanker yang paling dominan pada wanita adalah kanker payudara (43,3%) dan merupakan penyebab kematian tertinggi akibat kanker (12,9%) di dunia.² Begitu juga di Indonesia, kanker payudara merupakan kanker tersering dan menyebabkan kematian nomor dua setelah kanker paru. Jumlah kasus baru kanker payudara di Indonesia mencapai 65.858 orang dengan jumlah kematian sebanyak 22.430 orang pada tahun 2020.³ Pemerintah telah membentuk tim penanggulangan kanker sejak tahun 2014. Tim bertugas mengupayakan penanggulan kanker, termasuk pencegahan dengan meningkatkan kesadaran masyarakat, dan juga meningkatkan akses layanan pada penderita kanker.⁴

Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Madiun merupakan rumah sakit umum daerah pemerintah kelas B dan menjadi rumah sakit rujukan regional Jawa timur bagian barat. Rumah sakit mulai meningkatkan layanan untuk pasien kanker payudara sejak tahun 2015 yaitu telah

tersedianya pemeriksaan imunohistokimia estrogen reseptor (ER), progesteron reseptor (PR), dan *human epidermal receptor 2* (HER2), serta mulai tahun 2017 ditambah pemeriksaan imunohistokimia untuk Ki67. Upaya ini dilakukan karena terapi kanker payudara saat ini berpedoman atas pemeriksaan tersebut. Tidak seperti di negara dengan penghasilan tinggi dimana tingkat kematian menurun, di negara dengan penghasilan rendah tingkat kematiannya masih meningkat.²

Kanker payudara merupakan penyakit kompleks dengan mekanisme molekuler, gambaran patologi, dan biologi yang beragam. Perbedaan gambaran biologi ini menunjukkan perilaku tumor, respon terapi, dan prognosis yang berbeda. Hal ini ditandai dengan adanya berbagai macam karakteristik kanker payudara yang berkaitan dengan ekspresi beberapa molekul seperti ER, PR, HER2 dan Ki67.⁵ Berdasarkan ekspresi molekul tersebut, kanker payudara dapat dibagi menjadi empat sub tipe, yaitu: luminal A, luminal B, HER2, dan *triple negative* atau basal.⁶ Pasien kanker payudara yang memiliki ekspresi ER/PR positif, HER2 negatif dengan ekspresi rendah Ki67 atau tipe luminal A menunjukkan prognosis paling baik, diikuti luminal B (ekspresi ER/PR positif, HER2 negatif namun tinggi Ki67),

ekspresi HER2 positif namun ER/PR negatif, dan prognosis paling buruk adalah *triple negative*.⁷ Penentuan status hormonal yaitu ekspresi ER/PR akan menentukan terapi yang akan digunakan. Pasien kanker payudara dengan stadium lanjut dan diketahui status hormonalnya kemudian diberikan neoajuvan hormonal terapi sebelum pembedahan menunjukkan *overall survival* yang lebih baik.⁸ Pemeriksaan imunohistokimia merupakan bagian dari faktor prognosis dan prediktif dan bermanfaat karena dapat merencanakan intervensi selain dari terapi bedah dan memprediksi hasil terapi serta prognosis.⁹

Adanya pemeriksaan imunohistokimia di daerah diharapkan akan mempercepat diketahuinya diagnosis molekuler kanker payudara, sehingga terapi lebih sesuai. Keterlambatan diagnosis molekuler karena layanan yang kurang dimana pasien mesti dirujuk ke rumah sakit lain karena fasilitas yang tidak ada, akan menyebabkan penundaan terapi. Penundaan terapi menyebabkan pasien datang kembali pada stadium yang lebih lanjut sehingga prognosis pasien menjadi lebih buruk.¹⁰ Sebanyak 70% penderita kanker di Indonesia memeriksakan diri dalam keadaan stadium lanjut, dan menjadi permasalahan terapi di Indonesia.⁴ Pada banyak kasus kanker dengan stadium lanjut, terapi yang bisa diberikan hanya terapi paliatif saja yang bertujuan untuk menunjang kehidupan pasien, bukan menyembuhkan. Pada stadium III, angka harapan hidup lima tahun sebesar 57%. Sedangkan pada stadium IV, angka harapan hidup lima tahun sebesar 20%.¹¹

Gambaran imunohistologi pasien kanker payudara tampak bervariasi pada antar daerah. Di Rumah Sakit Cipto Mangunkusoma Jakarta, pada tahun 2015 menunjukkan paling banyak adalah tipe luminal B (43,9%), diikuti HER2 (14,6%), luminal A (14,0%), dan basal-like (11,3%).¹² Sedangkan di Rumah Sakit Sanglah Denpasar, pada tahun 2012 menunjukkan terbanyak adalah tipe luminal A. Subtipe luminal A/subtipe *basal-like/triple negative* (37,4%), diikuti HER-2 positif (15,6%) dan paling sedikit luminal B (9,5%).¹³ Subtipe molekuler kanker payudara bisa jadi berbeda bahkan pada

sesama orang Asia. Proporsi tipe luminal A lebih banyak pada orang Cina dan Jepang dibanding orang Filipina dan Korea, Sebaliknya orang Filipina mempunyai proporsi tinggi tipe HER-2 positif (45,6%).¹⁴

Adanya data pemeriksaan imunohistokimia pasien kanker payudara di RSUD Madiun dan dihubungkan dengan data pemeriksaan lain seperti *grade* histopatologi diharapkan dapat menambah data nasional tentang kondisi pasien kanker payudara di berbagai daerah di Indonesia serta dapat menjadi pertimbangan untuk penyediaan obat kemoterapi yang sesuai. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui profil ekspresi ER, PR, HER2 dan Ki-67 pada pasien kanker payudara di RSUD Madiun pada tahun 2015 sampai dengan tahun 2018.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional* berasal dari rekam medik RSUD Madiun. Subjek penelitian adalah semua pasien yang yang diperoleh dari data rekam medik Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Madiun sebagai kanker payudara (bukan merupakan neoplasma jinak) pada tahun 2015, 2016, 2017, dan 2018 (*total sampling*).

Pemeriksaan histopatologi nodul payudara dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Madiun dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin dan dibaca langsung oleh dua orang dokter Patologi Anatomi RSUD Madiun. Preparat dengan pewarnaan ini dibuat untuk mengetahui tipe kanker payudara dan tingkat diferensiasinya (*grading* histologi). *Grading* histologi dinilai berdasar *Nottingham Grading System (NGS)* modifikasi dari *Bloom-Richardson system*, yaitu 1) penilaian berdasar formasi tubular >75% bernilai 1, 10-75% bernilai 2, <10% bernilai 3; 2) pleomorfik nukleus yaitu nukleus dengan variasi bentuk dan ukuran yang minimal, sedang dan sangat bervariasi berturut-turut dinilai 1,2, dan 3; 3) hitung sel yang mengalami mitosis. *Final grade* adalah apabila skor antara 3-5 merupakan *grade* 1, skor 6-7 adalah *grade* 2 dan skor 8-9 adalah *grade* 3.

Pemeriksaan imunohistokimia terdiri atas ekspresi estrogen reseptor (ER), progesteron reseptor (PR), HER2 dan Ki67 (mulai tahun 2017). Estrogen reseptor dan progesteron positif apabila tercatat kuat coklat berdasarkan kriteria *Allred score* pada inti sel lebih dari 10%. *Human epidermal epidermal receptor 2* positif apabila membran sel komplit tercatat kuat coklat dan diamati lebih dari 30%. Ekspresi Ki67 positif dikelompokkan menjadi 3 yaitu ringan apabila tercatat kuat pada inti sel sebanyak minimal 10%, moderat apabila tercatat kuat sebanyak 20-40% dan berat apabila tercatat kuat >40%. Namun untuk menentukan hubungan dengan *grading* histologi digunakan positif apabila >20%.^{15, 16} Selanjutnya hasil imunohistokimia ini untuk menentukan kelompok yaitu subtipe luminal A (ER+/PR+/HER2-/Ki67<20%), luminal B (ER+/PR+/HER2-/Ki67≥20%), HER2+ (ER-/PR-/HER2+), dan *triple negative* (TN) adalah ER-/PR-/HER2-.¹⁶

Data karakteristik seperti alamat atau asal, tipe histopatologi, ditampilkan berdasar jumlah dan frekuensi. Data numerik hanya umur ditampilkan rata-rata dan SD. Hubungan antar variabel dianalisis menggunakan uji *Chi Square*, dengan tingkat kepercayaan 95%. Penelitian sudah mendapat izin dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dengan Nomor 01/C/Amandemen//I/2020 dan juga komisi etik dari RSUD Madiun.

HASIL

Total pasien kanker payudara yang masuk ke Laboratorium Patologi Anatomi dari tahun 2015 sampai dengan 2018 adalah 281 kasus. Jumlah nodul payudara pasien yang diperiksa ke bagian Patologi Anatomi tampak mengalami penurunan dari tahun 2015 sampai 2017 yaitu berturut-turut 80 orang, 68 orang, dan 65 orang di tahun 2017 kemudian sedikit meningkat pada tahun 2018 (68 orang). Umumnya pasien berasal dari daerah Madiun sebanyak 165 orang (58,7%) dan sekitarnya, terbanyak berikutnya adalah Magetan, Ngawi, dan Ponorogo adalah daerah sebelah barat yang berbatasan dengan Madiun

yaitu berturut-turut sejumlah 75, 16, dan 10 orang. Asal daerah lain yaitu, Nganjuk, Mojokerto, Pacitan, Malang, Banyuwangi, Trenggalek, dan Bojonegoro. Empat orang diluar dari Jawa Timur yaitu Wonogiri dan tiga orang dari luar pulau Jawa.

Tabel 1. Karakteristik Pasien Kanker Payudara RSUD Madiun (2015-2018)

Variabel	Jumlah Pasien (%) N Total = 281
Rata-rata Umur (SD)	52,8 ±10,57 (22-80 tahun)
<i>Grade</i>	
1 (diferensiasi baik)	165 (58,7%)
2 (diferensiasi sedang)	26 (9,3%)
3 (diferensiasi buruk)	85 (30,2%)
Tidak ditentukan	5 (1,8%)
Status estrogen receptor	
Positif	161 (57,3%)
Negatif	120 (42,7%)
Status progesteron receptor	
Positif	156 (55,2%)
Negatif	126 (44,8%)
HER2 Status	
Positif 1	139 (49,5%)
Positif 2	28 (10%)
Positif 3	114 (40,6%)
<i>Triple negative</i>	
ER-/PR-/HER2-	45 (16%)
Ki67 (N=92, sejak 2017)	
<10%	6 (6,5%)
10-19%	31 (33,7%)
20-39%	23 (25%)
>40%	30 (32,6%)
Tidak ditentukan	2 (2,2%)

Rata-rata umur pasien adalah 52,8 tahun dengan yang paling muda umur 22 tahun dan yang paling tua berumur 80 tahun. Berdasar *grading* histopatologi paling banyak masih mempunyai gambaran diferensiasi baik (*grade* 1). Namun, kelompok kedua berdiferensiasi buruk cukup tinggi yaitu 30,2%. Ekspresi ER dan PR lebih banyak yang positif, sedangkan ekspresi HER2 positif sebanyak 40,6%. Ekspresi Ki67 positif (>10%) juga dominan yaitu sebanyak 91,3% (Tabel 1). Tipe histopatologi terbanyak adalah karsinoma duktal invasif (Tabel 2).

Tabel 2. Gambaran Histopatologi Kanker Payudara RSUD Madiun (2015-2018)

Tipe histopatologi	Frekuensi	Persen (%)
Karsinoma duktal invasif	239	85,1
Karsinoma duktal dan lobular invasif	14	5,0
Karsinoma lobular invasif	2	0,7
Karsinoma papilar invasif	3	1,1
Karsinoma musinosus	2	0,7
Karsinoma medullar	2	0,7
Karsinoma duktal invasif & page's disease	1	0,4
Karsinoma lobular	5	1,8
Karsinoma papiler intracystic	1	0,4
Ductal carsinoma in situ	6	2,1
Inflammatory ca pilloides tumor	1	0,4
NA	5	1,8
Jumlah	281	100,0

Tabel 3. Hubungan antara Subtipe Molekuler Kanker Payudara di RS Madiun dengan Usia dan Grading Histopatologi (2017-2018)

	Total	Luminal A	Luminal B	HER2	Triple negatif	p
Total	91 (100%)	20 (22%)	26 (28,5%)	20 (22%)	25 (27,5%)	
Umur						
≤ 50	42 (46,2%)	9 (45%)	18 (69,2%)	6 (30%)	9 (36%)	0,033
>50	49 (53,8%)	11 (55%)	8 (30,8%)	14 (70%)	16 (64%)	
Grade						
1	57 (62,6%)	16 (80%)	14 (53,8%)	8 (40%)	19 (76%)	0,021
2&3	34 (37,4%)	4 (20%)	12 (46,2%)	12 (60%)	6 (24%)	

Tipe molekuler pasien kanker payudara mulai pertengahan tahun 2017 sampai dengan 2018 dengan jumlah pasien 91 orang terbanyak adalah tipe luminal B, diikuti TN, serta luminal A dan HER2 sama banyak. Ada hubungan antara umur dengan subtipe molekuler, yaitu pasien kanker payudara usia kurang 50 tahun lebih banyak merupakan tipe luminal B, sedangkan yang >50 tahun lebih banyak menunjukkan tipe Luminal A, HER2 dan TN. Pasien dengan tipe

luminal A, B dan TN menunjukkan gambaran histopatologi berdiferensiasi baik, namun kelompok HER2 lebih banyak menunjukkan diferensiasi buruk (Tabel 3). Tidak ada hubungan umur dengan status *grading* histopatologi. Pasien dengan ER dan PR positif lebih banyak menunjukkan diferensiasi yang baik dibanding yang negatif (signifikan). Sebaliknya yang HER2 positif dan Ki67 lebih banyak mengalami diferensiasi buruk (Tabel 4).

Tabel 4. Hubungan antara Grading Histopatologi Kanker Payudara di RS Madiun dengan Usia dan Status Imunohistokimia

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Nilai p
Umur				
≤50	80 (48,8%)	9 (34,6%)	36 (42,4%)	p=0,318
>50	84 (51,2%)	17 (65,4%)	49 (57,6%)	
ER				
Negatif	57 (34,5%)	14 (53,8%)	49 (57,6%)	p=0,001
Positif	108 (65,5%)	12 (46,2%)	36 (42,2%)	
PR				
Negatif	65 (39,4%)	16 (61,5%)	45 (52,9%)	p=0,029
Positif	100 (60,6%)	10 (38,5%)	40 (47,1%)	
HER2				
Negatif	117 (70,90%)	12 (46,2%)	36 (42,4%)	p=0,000
Positif	48 (29,1%)	14 (53,8%)	49 (57,6%)	
KI67				
Negatif (<20%)	30 (53,6%)	2 (20%)	5 (20,8%)	p=0,009
Positif (>20%)	26 (46,4%)	8 (80%)	19 (79,2%)	

PEMBAHASAN

Usia merupakan salah satu faktor risiko terjadinya kanker, karena meningkatnya paparan jejas dan mutasi, serta imunitas yang menurun pada orang tua.¹⁷ Di RS Madiun rata-rata penderita adalah usia 52,8 tahun, terbanyak rentang usia 45-55 tahun. Hampir serupa dengan rata-rata pasien kanker payudara di Semarang yaitu 49,5 tahun.¹⁸ Demikian juga data di RS Sanglah Denpasar dan RSUDAM Bandar Lampung menunjukkan usia paling banyak adalah pada kelompok 40-50 tahun sebesar 45,2% dan 42,9%.^{19,20} Di RS Onkologi Surabaya sebanyak 62,68% pasien kanker payudara merupakan usia antara 41-60 tahun.²¹ Di Asia, gambaran usia terdiagnosis kanker menunjukkan lebih muda di negara dengan penghasilan rendah dibanding negara dengan pendapatan tinggi. Hal ini seiring dengan peningkatan pengetahuan dan kesadaran akan bahaya kanker payudara dan layanan *screening* yang lebih baik. Di Jepang usia terdiagnosis kanker payudara meningkat seiring dengan kemajuan negara.²² Meskipun demikian perlu menjadi perhatian bahwa pasien kanker payudara dengan usia di bawah 40 tahun dan lebih dari 80 tahun umumnya mempunyai prognosis lebih

buruk.²³

Tipe histopatologi terbanyak di RS Madiun adalah karsinoma duktal invasif, dan hal yang sama juga ditemukan di RS Arifin Ahmad, Riau; RSCM, Jakarta; dan RS Kariadi, Semarang.^{12,18,24} Secara global subtype histologi ini adalah yang paling umum yaitu sampai 75% dari semua karsinoma invasif. Tipe ini memiliki cakupan morfologi yang bervariasi begitu juga perilaku klinis.²⁵ Sedangkan berdasar *grading* histologi pasien kanker payudara di RS Madiun yang terbanyak adalah *grade* 1. Hal ini adalah petanda baik, karena pasien kanker payudara yang mempunyai gambaran histopatologi *grade* 1 mempunyai prognosis yang lebih baik dibanding *grade* 3 yang kemampuan sel dalam berdiferensiasi buruk.²⁶ Kondisi ini berbeda dengan RS Arifin Achmad, RSUP M.Djamil dan RSCM dimana terbanyak adalah *grade* 2 dan RSUP Sarjito yang terbanyak adalah *grade* 3.^{12,27,28}

Frekuensi tipe molekuler pasien kanker payudara di RS Madiun terbanyak adalah luminal B, diikuti TN, luminal A dan HER2 sama banyak. Tipe Luminal B terbanyak juga ditemukan di RS Arifin Ahmad Pekanbaru dan

RSCM Jakarta.^{12,24} Namun, tipe luminal A secara umum di dunia merupakan yang terbanyak.²⁹ Di Indonesia, tipe luminal A terbanyak ditemukan di RS Sarjito Yogyakarta, RS Hasan Sadikin Bandung, dan RS Adam Malik Medan.^{28,30,31} Di RS Sanglah Denpasar frekuensi tipe luminal A sama banyak dengan *triple negative*.¹³ Tidak seperti pada pasien dengan tipe Luminal A yang mempunyai gambaran faktor risiko seperti usia lebih tua untuk kehamilan pertama, indeks masa tubuh lebih tinggi, paritas lebih rendah, kurang menyusui dengan frekuensi yang lebih sering,³² pada tipe luminal B, modifikasi gaya hidup seperti aktivitas fisik maupun faktor reproduksi kurang berhubungan dengan risiko terjadi kanker payudara tipe luminal B³³. Hal ini juga dikaitkan bahwa pasien dengan luminal B umumnya mempunyai prognosis yang lebih buruk dibanding luminal A. Secara global, prognosis paling baik adalah luminal A diikuti Luminal B, dan selanjutnya HER2 dan TN^{30,34,35}. Pada penelitian ini, tipe luminal B juga menunjukkan lebih banyak *grading* histologi yang baik (berdiferensiasi baik), meskipun tidak sebanyak pasien dengan tipe luminal A.

Meskipun data selama 4 tahun kelompok TN (Tabel 2) menunjukkan jumlah lebih sedikit dibanding pasien dengan ekspresi *hormonal receptor*, namun data 2 tahun berdasar konsensus St Gallen 2013 menunjukkan jumlah terbanyak kedua. Hal ini perlu menjadi perhatian mengingat tipe ini menunjukkan gambaran klinikopatologi yang buruk, ukuran tumor yang lebih besar, metastasis, *grading* histopatologi dan prognosis yang buruk.³⁶ Tipe ini dihubungkan dengan ras Afrika Amerika, status kelaparan, usia muda saat terdiagnosis, riwayat keluarga dengan kanker payudara, dan mutasi gen BRCA1. Data di RS Sarjito pasien kanker payudara TN menunjukkan adanya metastasis ke limfonodi sebanyak 70% dan *grading* histologi sedang tinggi sampai 95%. Tipe ini tidak responsif dengan terapi endokrin atau target terapi.³⁷

Terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi imunohistokimia dan *grading* histopatologi. Pasien kanker payudara dengan ER dan PR yang positif cenderung mempunyai

gambaran diferensiasi yang baik, sebaliknya pasien kanker payudara dengan ekspresi HER2 dan Ki67 yang positif cenderung mempunyai gambaran diferensiasi buruk. Studi di Iran untuk ekspresi ER dan PR menunjukkan hal serupa.³⁸ Meskipun terdapat pasien dengan ER dan PR positif mengalami relaps dan resisten dengan terapi endokrin, namun sebagian besar pasien dengan ekspresi ER atau PR positif yang mendapat terapi endokrin, dapat menurunkan ekspresi ER, PR, dan mempunyai prognosis yang baik.³⁹

Human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) dikenal juga sebagai ErbB2 adalah onkoprotein transmembran yang merupakan kelompok *epidermal growth factor receptors* (EGFRs) berfungsi untuk mengatur pertumbuhan, proliferasi, angiogenesis, dan diferensiasi sel. Studi di China juga menunjukkan ada hubungan antara HER2 dan *grade* kanker payudara. *Human epidermal epidermal receptor 2* positif berhubungan dengan metastasis ke limfonodi, gambaran invasi sel kanker. *Human epidermal epidermal receptor 2* positif merupakan faktor independen untuk ketahanan hidup dan bebas penyakit pasien kanker payudara. Ekspresi HER2 ini dapat menjadi indeks penting untuk mengevaluasi kanker payudara karena dapat memprediksi prognosis kanker payudara.⁴⁰

Studi di Turki menunjukkan bahwa Ki67 positif berhubungan dengan *grade* tumor, ukuran tumor, metastasis ke limfonodi, dan *diseases free survival* yang lebih buruk.⁴¹ Ki67 merupakan protein penanda siklus sel yang menunjukkan terjadinya proliferasi sel dan tingkat proliferasi yang tinggi berhubungan dengan penurunan tingkat diferensiasi. Pada laporan ini hubungan Ki67 dengan *grading* menggunakan batasan positif >20%. Penentuan *cut off* positif Ki67 sebagai marker prediksi kanker payudara masih berkembang. Pada tahun 2009 konsensus St. Gallen menentukan stratifikasi Ki67 derajat rendah jika <15% dan proliferasi derajat tinggi jika >30%. Studi yang lain melaporkan level Ki67 diatas 10%-14% dan diatas 20% berdasar St Gallen 2013 sebagai risiko yang tinggi untuk mengidentifikasi pasien yang berpotensi untuk

diterapi dengan kemoterapi atau terapi endokrin.²⁹

KESIMPULAN

Tipe molekuler tersering pasien kanker payudara di RS Madiun adalah tipe luminal B dan yang paling jarang adalah Luminal A dan HER2 yang sama banyak. Terdapat hubungan *grading* histologi dengan gambaran imunohistokimia yaitu *grading* histologi yang baik berhubungan dengan ekspresi ER dan PR, sedangkan *grading* histologi yang buruk berhubungan ekspresi HER2 dan Ki67 positif.

SARAN

Data RSUD Madiun menunjukkan tipe molekuler terbanyak adalah yang berisiko prognosis buruk. Oleh karena itu, peningkatan pengetahuan masyarakat tentang deteksi dini, cara pencegahan, dan kesadaran untuk melakukan pemeriksaan dengan segera terhadap kanker payudara harus terus dilaksanakan. Hal ini mengingat dampak yang lebih buruk apabila pasien datang pada stadium lanjut. Penelitian lebih lanjut mengenai prognosis dan keberhasilan terapi di RSUD Madiun juga perlu dilakukan sehingga terdapat evaluasi untuk meningkatkan prognosis kanker payudara.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran UII Yogyakarta yang telah membiayai penelitian ini. Peneliti juga mengucapkan terimakasih kepada saudara Indra, staf rekam medik dan staf laboratorium Patologi Anatomi RSUD Madiun yang telah membantu data penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hasil utama RISKESDAS 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
2. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends - An update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25:16–27.
3. GLOBOCAN. 360 Indonesia Fact Sheet. 2020 Available at <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwig>

5 p 6 5 1 9 7 t A h X n 9 n M B H c w U B Z Y Q FjAAegQIBBAC&url =https%3A%2F%2Fgco.iarc.fr%2Ftoday% 2Fdata%2 Ffactsheets% 2Fpopulations% 2F360- indonesia-fact-sheets.pdf&usg= AOvVaw2CxCbX3oRrh0R.

4. Departemen Kesehatan. Info Datin Bulan Peduli Kanker Payudara 2016. 2016. Available at http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/InfoDatin Bulan Peduli Kanker Payudara_2016.pdf.
5. Khambri D, Harahap WA, Yanwiraswati, Haryono SJ, Jamsari. Pentingnya Pemeriksaan Androgen Reseptor (ar) terhadap Penderita Karsinoma Payudara di Sumatera Barat. *BioTrends* 2015;6:39–45.
6. Soediro R, Nugroho RS, Gondhowiardjo SA, Poetiray EDC. Karakteristik Subtipe Kanker Payudara Berdasarkan Status Hormonal dan Karakteristik Subtipe Kanker Payudara Berdasarkan Status Hormonal dan Her-2. *Radioter dan Onkol Indones*. 2010;1:43–47.
7. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, et al. Breast Cancer Intrinsic Subtype Classification, Clinical Use and Future Trends. *Am. J. Cancer Res*. 2015;5:2929–43.
8. Karsono R, Purwanto DJ, Haryono SJ, Karsono B, Sari L, Pratiwi Y, et al. Preoperative Neoadjuvant Hormonal Therapy and Neoadjuvant Chemotherapy for Stage 3B and 4 Breast Cancer Patients in Dharmais Hospital-National Cancer Center, Indonesia: A Cohort Study. *Rumah Sakit Kanker Dharmais*; 2018 Available at <https://doi.org/10.33371/IJOC.V0I0.624> (accessed on 31 Dec 2020).
9. Ramli M. Update Breast Cancer Management. *Maj Kedokt Andalas*. 2015;38:28–53.
10. Unger-Saldaña K. Challenges to the Early Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in Developing Countries. *World J Clin Oncol*. 2014;5:465.
11. Suparman E, Peran Estrogen dan Progesteron terhadap Kanker Payudara. *J Biomedik*. 2014;6:141–48.
12. Rustamadji P, Marisca S. Karakteristik Histopatologi dan imunofenotipik Kanker Payudara di RSCM Jakarta. *Medicinus* 2017;6:66–72.
13. Wiguna N, Manuaba I. Karakteristik Pemeriksaan Imunohistokimia pada Pasien Kanker Payudara di RSUP Sanglah Periode 2003-2012. *J Med*

- Udayana. 2014;3:1–13.
14. Chuang E, Christos P, Flam A, McCarville K, Forst M, Shin S, et al. Breast Cancer Subtypes in Asian-Americans Differ according to Asian Ethnic group. *J Immigr Minor Heal*. 2012;14:754–58.
 15. Fulawka L, Halon A. Highlights the Most Significant Events & Trends in the Past Year of Cyberthreat Activity . *Indian J Pathol Microbiol*. 2017;60:177–84.
 16. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Panel HS. Personalizing the Treatment of Women with Early Breast Cancer : Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann of Oncology*. 2013;24:2206–23.
 17. Tariq R, Huma S, Butt MZ, Amin F. Risk factors and prevalence of breast cancer - A review. *J Pak Med Assoc* 2013;63:1075–78.
 18. Pasaribu ET, Issakh B, Maritska Z. Trend Kanker Payudara di Semarang: Analisis Tipe Histologi dan Molekuler. *J Kedokt dan Kesehat Publ Ilm Fak Kedokteran Univ Sriwijaya*. 2018;5:108–13.
 19. Hartaningsih NMD, Sudarsa IW. Kanker Payudara pada Wanita Usia Muda di Bagian Bedah Onkologi RSUP Sanglah Denpasar. *J Med Udayana*. 2014;3:1–13.
 20. Nanto SS, Muhartono, Wulan AJ. Peran Estrogen Receptor (ER), Progesteron Receptor (PR), dan Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) untuk Memprediksi Stadium Klinis Kanker Payudara The Role of Estrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PR), And HER2 untuk mempredisi stadiu. *J Agromed Unila*. 2017;4:256–59.
 21. Lumintang LM, Susanto A, Gadri R, Djatmiko A. Profil pasien kanker payudara di RS Onkologi Surabaya, 2014. *Indones J Cancer*. 2015;9:105–10.
 22. Fan L, Goss PE, Strasser-Weippl K. Current Status and Future Projections of Breast Cancer in Asia. *Breast Care*. 2015;10:372–78.
 23. Brandt J, Garne PP, Tengrup I, Manjer J. Age at Diagnosis in Relation to Survival Following Breast Cancer: A Cohort Study. *World J Surg Oncol*. 2015;13:1–11.
 24. Syukri NA, Fidiawati WA, Tripriadi ES. Profil Pemeriksaan Indeks Proliferatif KI67 pada Penderita Kanker Payudara di RSUAD Arifin Achmad. *JOM FK*. 2016;3:1–13.
 25. Nascimento RG do, Otoni KM. Histological and Molecular Classification of Breast Cancer: What Do We Know?. *Mastology*. 2020;30:1–8.
 26. Rakha EA, Reis-filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V. Breast Cancer Prognostic Classification in the Molecular Era : the Role of Histological Grade. *Breast Cancer Res*. 2010;12(4):207.
 27. Suarfi A, Anggraini D, Nurwiyeni. Gambaran Histopatologi Tumor Ganas Payudara di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP M. *Heme Health and Medical Journal*. 2019;1(1):7–14.
 28. Setyawati Y, Rahmawati Y, Widodo I, Ghozali A, Purnomosari D. The Association between Molecular Subtypes of Breast Cancer with Histological Grade and Lymph Node Metastases in Indonesian Woman. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19:1263–68.
 29. Fragomeni SM, Andrew Sciallis, Jeruss JS. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer Simona. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018;27:95–120.
 30. Arnetha TS, Hernowo BS, Adha MJ, Rezano A. Relationship between Molecular Subtypes and Overall Survival of Breast Cancer in Bandung. *Biomed Pharmacol J*. 2020;13:1543–48.
 31. Furqan M, Pohan PU. Relationship of Histopathology Grading with Molecular Subtypes of Breast Cancer Patients in Haji Adam Malik General Hospital 2016-2018. *Scr SCORE Sci Med J*. 2020;2:28–37.
 32. Abubakar M, Sung H, Ber D, Guida J, Tang TS, Pfeiffer RM, et al. Breast Cancer Risk Factors, Survival and Recurrence, and tumor Molecular Subtype : Analysis of 3012 Women from an Indigenous Asian Population. *Breast Cancer Res*. 2018;20:1–14.
 33. Park B, Choi J, Sung HK, Ahn C. Attribution to Heterogeneous Risk Factors for Breast Cancer Subtypes Based on Hormone Receptor and Human Epidermal Growth Factor 2 Receptor Expression in Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:1–8.
 34. Fallahpour S, Navaneelan T, De P, Borgo A. Breast Cancer Survival by Molecular Subtype: a Population-Based Analysis of Cancer Registry

- Data. *C Open*. 2017;5:E734–39.
35. Hennigs A, Riedel F, Gondos A, Sinn P, Schirmacher P, Marmé F, et al. Prognosis of Breast Cancer Molecular Subtypes in Routine Clinical Care : A Large Prospective Cohort Study. *BMC Cancer*. 2016;16:1–9.
 36. Yeh J, Chun J, Schwartz S, Wang A, Kern E, Guth AA, et al. Clinical Characteristics in Patients with Triple Negative Breast Cancer. *Int J Breast Cancer*. 2017;ID 1796145.
 37. Wahba HA, El-hadaad HA. Current Approaches in Treatment of Triple-Negative Breast Cancer Treatment Modalities of TNBC. *Cancer Biol Med*. 2015;12:106–16.
 38. Sheikhpour E, Taghipour S. The Differences of Age, Tumor Grade, and Her2 Amplification in Estrogen and Progesterone Receptor Status in Patients with Breast Cancer. *Int J Cancer Manag*. 2018;11:8–11.
 39. Lim E, Tarulli G, Portman N, Hickey TE, Tilley WD, Palmieri C. Pushing Estrogen Receptor Around in Breast Cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23:T227–41.
 40. Tong ZJ, Shi NY, Zhang ZJ, Yuan XD, Hong XM. Expression and Prognostic Value of HER-2/neu in Primary Breast Cancer with Sentinel Lymph Node Metastasis. *Biosci Rep*. 2017;37:1–10.
 41. Kanyilmaz G, Benli Yavuz B, Aktan M, Karaagac M, Uyar M, Findik S. Prognostic Importance of Ki-67 in Breast Cancer and Its Relationship with Other Prognostic Factors. *Eur J Breast Heal*. 2019;15:256–61.
 42. Inwald E, Klinkhammer-Schalke M, Hofstadter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, et al. Ki-67 is a Prognostic Parameter in Breast Cancer Patients : Results of a Large Population-Based Cohort of a Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139:539–52.