

Hubungan Derajat Diferensiasi Histopatologik dengan Rekurensi Kanker Payudara di Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek Bandar Lampung

Ratna Agustina¹, Indri Windarti², M. Ricky Ramadhian³, Soraya Rahmanisa⁴, Evi Kurniawaty⁴

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

³Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

⁴Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Kanker payudara merupakan salah satu pembunuh utama wanita di dunia dan di Indonesia. Terapi kanker payudara meliputi pembedahan, terapi hormonal, kemoterapi, dan radiasi. Banyak sekali kasus kanker payudara yang rekuren setelah dilakukan pengobatan walaupun sudah dikatakan sembuh. Salah satu faktor risiko yang menyebabkan rekurensi kanker payudara yaitu derajat diferensiasi histopatologik. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara derajat diferensiasi histopatologik dengan rekurensi kanker payudara. Metode penelitian ini adalah observasional analitik retrospektif dengan pendekatan *Case Control Design*. Data didapat dari rekam medis penderita kanker payudara yang mengalami rekurensi maupun tidak mengalami rekurensi di Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek Bandar Lampung pada tahun 2010-2015. Variabel yang dinilai meliputi derajat diferensiasi histopatologik dan rekurensi kanker payudara, selanjutnya dilakukan analisis bivariat dengan Uji *chi square*. Dari hasil penelitian didapatkan 35 pasien yang mengalami rekurensi sebagai kasus dan 35 pasien tidak mengalami rekurensi sebagai kontrol. Dengan menggunakan analisis bivariat, derajat diferensiasi histopatologik antara kasus dan kontrol bermakna secara statistik ($p=0,004$) dan memiliki hubungan yang kuat sebagai faktor risiko rekurensi ($OR=6,303$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah derajat diferensiasi histopatologik merupakan faktor risiko terjadinya rekurensi kanker payudara.

Kata kunci: derajat diferensiasi histopatologik, kanker payudara, rekurensi.

The Relation Of Histopathologic Differentiation Grade of Breast Cancer Recurrence in General Hospital Abdul Moeloek Bandar Lampung

Abstract

Breast cancer is one of the major killers of women in the world and in Indonesia. Treatments of breast cancer continues to be done such as surgery, hormonal therapy, chemotherapy, and radiation. However it turns out, there are many cases of breast cancer who relapsed or recurrent after treatment despite being said to be cured. One of the risk factors that lead to recurrence of breast cancer is the grade of histopathologic differentiation. The aim of this study was to determine the relationship between the grade of histopathologic differentiation with breast cancer recurrence. The Method of this study is a retrospective observational analytic with Case Control Design approach. Data obtained from the medical records of patients who experience a recurrence of breast cancer or did not experience recurrence in the General Hospital Abdul Moeloek Bandar Lampung in the years 2010-2015. In this research we use which grade of histopathologic differentiation and recurrence of breast cancer as variabls then analyzed bivariate with chi square test. The results of this study are 35 patients who experienced recurrence as cases and 35 patients who had not experienced recurrence as a control. By using bivariate analysis, the degree of histopathologic differentiation between cases and controls statistical significance ($p=0.004$) and had a strong relationship as a risk factor for recurrence ($OR=6.303$). The conclusion of this study is the degree of histopathologic differentiation a risk factor for breast cancer recurrence.

Keywords: the grade of histopathologic differentiation, breast cancer, recurrence

Korespodensi: Ratna Agustina, S.Ked., alamat: Kemiling, Bandar Lampung. 35378, HP 082177576366, email: ratnaagust14@gmail.com

Pendahuluan

Kanker payudara disebut juga dengan *Carcinoma mammae* adalah sebuah tumor ganas yang tumbuh dalam jaringan payudara. Tumor ini dapat tumbuh dalam kelenjar susu,

jaringan lemak, maupun pada jaringan ikat payudara.¹ Selama beberapa dekade terakhir, perkembangan risiko kanker payudara telah meningkat baik di negara maju maupun

negara berkembang yaitu 1%-2% per tahunnya.² Jumlah kasus kanker payudara di dunia menduduki peringkat kedua setelah kanker serviks, disamping itu kanker payudara menjadi salah satu pembunuh utama wanita di dunia dengan lebih dari 1.000.000 kasus yang terjadi di seluruh dunia setiap tahun dan adanya kecenderungan peningkatan kasus baik di dunia maupun di Indonesia.³

World Health Organization (WHO) pada tahun 2010, memperkirakan sebanyak 206.966 wanita di Amerika Serikat terdiagnosa kanker payudara dan sebanyak 40.996 wanita meninggal dunia akibat kanker payudara.⁴ Selain itu pada tahun 2013 menurut American Cancer Society (ACS) dan National Cancer Institute (NCI) terdapat kasus baru sekitar 232.340 kasus kanker payudara invasif dan 39.620 kematian akibat kanker payudara.⁵ Diperkirakan 1 diantara 8 wanita di Amerika Serikat ($\pm 12,8\%$) mengidap kanker payudara selama hidupnya. Tiap tahun 180.000 kasus baru *invasive breast cancer* terdiagnosis dengan lebih dari 40.000 angka kematian terjadi di AS sedangkan lebih dari 1 juta kasus baru dan 370.000 kematian tiap tahunnya terjadi di seluruh dunia. Ini menunjukkan bahwa metode pengobatan yang efektif sangat dibutuhkan untuk memberantas penyakit ini.⁶ Terapi kanker payudara dapat dilakukan pembedahan, terapi hormonal, kemoterapi, maupun radiasi.² Namun ternyata, banyak sekali kasus kanker payudara yang kembali kambuh atau rekuren setelah dilakukan pengobatan walaupun sudah dikatakan sembuh. Salah satu faktor risiko rekurensi kanker payudara yaitu derajat diferensiasi. Derajat diferensiasi merupakan hasil penilaian mikroskopis sel kanker berdasarkan jumlah sel yang mengalami mitosis, kemiripan bentuk sel ganas dengan sel asal, dan susunan homogenitas dari sel.⁷ Kemiripan bentuk sel ganas dengan sel asal dan jumlah mitosis menjadi poin utama dari sistem derajat diferensiasi ini, di mana sel dianggap semakin ganas jika perubahan bentuk yang terjadi semakin tidak terkendali dan tidak mirip dengan sel asalnya sehingga besar kemungkinan terjadinya rekurensi kanker payudara.⁸ Untuk saat ini belum ada yang meneliti mengenai hubungan derajat diferensiasi histopatologik dengan rekurensi

kanker payudara, maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui lebih lanjut apakah terdapat hubungan antara derajat diferensiasi histopatologik dengan rekurensi kanker payudara sehingga pemberian terapi pada penderita dengan risiko rekurensi yang tinggi bisa direncanakan lebih efektif.

Metode

Penelitian ini dilakukan di bagian Rekam Medis dan Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek Bandar Lampung pada bulan September - Oktober 2015.

Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional analitik yaitu penelitian diarahkan untuk menjelaskan suatu keadaan atau situasi. Penelitian ini menggunakan pendekatan analitik dengan rancangan penelitian secara *case-control design* yang mempelajari hubungan antara derajat diferensiasi histopatologik dengan rekurensi kanker payudara, dengan cara membandingkan kelompok kasus (rekuren baik lokal, regional, maupun metastasis) dan kelompok kontrol (tidak rekuren) dengan perbandingan 1:1. Setiap subjek penelitian hanya diobservasi sekali saja dan pengukuran dilakukan terhadap status karakter atau variabel subjek pada saat pemeriksaan. Hal ini tidak berarti bahwa semua subjek penelitian diamati pada waktu yang sama.

Populasi dan sampel dalam penelitian ini adalah semua kasus kanker payudara yang mengalami rekurensi (baik lokal, regional, maupun metastasis) sebagai kasus dan tidak rekurensi sebagai kontrol setelah dikatakan sembuh dari tanda-tanda dan gejala penyakit sebagai respon terhadap pengobatan, masa di mana penyakit berada di bawah kontrol. Jumlah sampel didapatkan 35 sampel pada kelompok kasus, dipilih menggunakan teknik *total sampling* yang memenuhi kriteria inklusi serta terhindar dari kriteria eksklusi. Kelompok kontrol didapatkan 52 sampel, namun menyesuaikan dengan jumlah kelompok kasus yaitu 35 sampel sehingga untuk pemilihannya menggunakan teknik *simple random sampling*. *Simple random sampling* yaitu suatu tipe sampling probabilitas, dimana peneliti dalam memilih sampel dengan memberikan kesempatan yang sama kepada semua anggota

populasi untuk ditetapkan sebagai anggota sampel.

Prosedur penelitian ini yaitu mengambil data dari catatan medik penderita kanker payudara yang mengalami rekurensi atau tidak mengalami rekurensi paska terapi di RSAM Bandar Lampung setelah dinyatakan sembuh dari tanda-tanda dan gejala penyakit sebagai respon terhadap pengobatan minimal satu tahun paska-terapi. Kemudian dicari derajat diferensiasi histopatologik dari sediaan biopsi pre-terapi pasien tersebut saat pertama kali terkena kanker payudara dan dianalisis.

Hasil

Distribusi derajat diferensiasi kanker payudara yang telah ditemukan dapat dilihat dalam tabel 1 berikut.

Tabel 1. Distribusi Derajat Diferensiasi Kanker Payudara

Derajat diferensiasi	Jumlah	Persentase (%)
Baik + Sedang	16	22,9
Buruk	54	77,1

Berdasarkan tabel 1 ditemukan derajat diferensiasi histopatologik terbanyak terjadi pada pasien kanker payudara dengan derajat diferensiasi buruk yaitu 54 pasien atau 77,1% dan untuk derajat diferensiasi baik dan sedang ditemukan 16 pasien atau 22,9%.

Setelah mengetahui distribusi frekuensi dari derajat diferensiasi histopatologik pasien kanker payudara, selanjutnya dilakukan uji bivariat untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat. Jenis data pada penelitian ini merupakan data kategorik tidak berpasangan dan bertujuan untuk mencari hubungan antara derajat diferensiasi histopatologik dengan rekurensi kanker payudara. Berdasarkan alasan tersebut maka uji bivariat yang digunakan pada penelitian ini adalah uji *Chi-Square*. Selanjutnya dilakukan uji untuk melihat kekuatan hubungan antara dua variabel tersebut dengan menggunakan *Odds Ratio* (OR). Hasil analisis bivariat dan OR dapat dilihat dalam tabel 2.

Tabel 2. Analisis Bivariat dan OR

Derajat diferensiasi	Kejadian rekurensi kanker payudara		OR (95% CI)	p-value
	Rekuren (kasus)	Tidak rekuren (kontrol)		
Baik + Sedang	3 (8,6%)	13 (37,1%)	6,303 (1,605–24,748)	0,004
Buruk	32 (91,4%)	22 (62,9%)		

Berdasarkan tabel 2 diatas, dari 35 pasien sebagai kasus atau pasien yang mengalami rekurensi, terdapat 3 diantaranya memiliki derajat diferensiasi baik dan sedang (8,6%) dan 32 sisanya memiliki derajat diferensiasi buruk (91,4%). Sedangkan untuk kontrol atau pasien yang tidak mengalami rekurensi dari 35 pasien terdapat 13 pasien memiliki derajat diferensiasi baik dan sedang (37,1%) dan 22 sisanya memiliki derajat diferensiasi buruk (62,9%). Dari hasil analisis bivariat tersebut didapatkan nilai $p=0,004$. Karena nilai $p < 0,05$, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara derajat diferensiasi histopatologik dengan rekurensi kanker payudara. Selain itu, nilai OR (95%) pada variabel ini sebesar 6,303, artinya derajat diferensiasi yang buruk memiliki risiko 6,303 kali lebih besar untuk terjadinya rekurensi kanker payudara sehingga dapat disimpulkan bahwa derajat diferensiasi histopatologik merupakan faktor risiko terjadinya rekurensi kanker payudara.

Pembahasan

Derajat diferensiasi histopatologik atau *grading* merupakan hasil penilaian mikroskopis sel kanker berdasarkan jumlah sel yang mengalami mitosis, kemiripan bentuk sel ganas dengan sel asal dan susunan homogenitas dari sel.⁹ Berdasarkan hasil penelitian, ditemukan derajat diferensiasi histopatologik terbanyak terjadi pada pasien kanker payudara dengan derajat diferensiasi buruk yaitu 54 pasien (77,1%), diikuti oleh derajat diferensiasi baik dan sedang yaitu 16 pasien (22,9%). Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang

menyatakan bahwa pada derajat diferensiasi baik terjadi mutasi sel yang lebih minimal dibandingkan dengan derajat sedang dan buruk sehingga pengaturan dari proliferasi sel normal masih baik. Untuk derajat diferensiasi sedang mutasi gen sudah cukup berat untuk menyebabkan progresifitas proliferasi sel kanker dan untuk derajat diferensiasi buruk mutasi gen sudah sedemikian berat sehingga menyebabkan progresifitas proliferasi sel kanker yang paling tinggi.^{8,10} Selain itu, banyaknya pasien yang datang dengan derajat diferensiasi buruk terjadi dikarenakan masih rendahnya pemahaman masyarakat tentang kanker payudara dan kurangnya pemanfaatan skrining untuk deteksi dini kanker payudara sehingga pasien datang dengan tingkat keparahan yang lebih tinggi.^{11,12}

Berdasarkan hasil penelitian ini, derajat diferensiasi histopatologik secara statistik memiliki pengaruh terhadap terjadinya rekurensi kanker payudara setelah dilakukan terapi dan dikatan sembuh. Selain itu, derajat diferensiasi histopatologik juga merupakan faktor risiko terhadap kejadian rekurensi ($OR > 1$). Seperti pada penelitian sebelumnya, derajat diferensiasi histopatologik merupakan faktor risiko terjadinya kanker payudara sehingga dapat dikatakan bahwa semakin tinggi derajat diferensiasi histopatologik maka semakin tinggi pula risiko terjadinya rekurensi kanker payudara.^{8,13}

Pada derajat diferensiasi yang lebih tinggi terjadi proses hilangnya reseptor hormonal, sehingga semakin tidak berespon terhadap terapi hormonal. Selain itu terdapat gen HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*) yang berperan dalam rekurensi kanker payudara pada derajat yang lebih tinggi. Hal tersebut dikarenakan pada derajat diferensiasi yang lebih tinggi terjadi progresifitas mutasi gen yang lebih cepat.^{14,15,16} Derajat diferensiasi yang lebih tinggi dipengaruhi oleh gen HER-2 dikarenakan gen tersebut adalah gen yang memicu pertumbuhan dan proliferasi sel. Pada derajat diferensiasi tinggi biasanya gen HER-2 positif, hal ini menyebabkan meningkatnya risiko terjadinya rekurensi.¹⁷ Selain itu, rekurensi juga disebabkan terjadinya mutasi pada gen yang mengatur regulasi sel normal pada jaringan payudara karena terganggu keseimbangannya,

gen tersebut yaitu DNA repair atau BCL2, gen regulasi apoptosis dan gen penghambat tumor supresor.¹⁸

Simpulan

Berdasarkan penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara derajat diferensiasi histopatologik dengan rekurensi kanker payudara pada penderita kanker payudara di Rumah Sakit Abdul Moeloek Bandar Lampung. Hubungan tersebut yaitu semakin tinggi derajat diferensiasi histopatologik maka semakin tinggi pula risiko terjadinya rekurensi kanker payudara di Rumah Sakit Abdul Moeloek Bandar Lampung

Daftar Pustaka

1. Sjamsuhidajat R, De Jong W. Buku ajar ilmu bedah. Jakarta: EGC; 2005.
2. WHO. Guidelines for management of breast cancer. Egypt: WHO EMRO publications; 2006.hlm.11–26.
3. Bansal C, Pujani M, Sharma KL, Srivastava AN, Singh US. Grading systems in the cytological diagnosis of breast cancer : A review. 2014; 10(4): 839–42.
4. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States cancer statistics 1999–2011 incidence and mortality web-based report. Atlanta (GA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute; 2014.
5. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2013. Atlanta: American Cancer Society; 2013.
6. Desantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics 2013. CA Cancer Journal for Clinicians, 2014; 64(1): 52–62.
7. Fang FMDP. Cancer grading manual. 2007.hlm.75–81.
8. Stankov A, Rocha JEB, Silvio ANS, Ramirez MT, Niniva KS, Garcia AM, Dkk. Prognostic factors and recurrence in breast cancer: experience at the national cancer institute of Mexico. International Scholarly Research Network Oncology Journal. 2012; 30(8):1-5.
9. Damjanov I, Fan F. Cancer grading manual. New York : Springer; 2007.
10. Canadian Cancer Society. Grades of breast cancer [internet]. 2015 [Disitasi tanggal 16 Juni 2015];75(3)1-5. Tersedia dari:

- <https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/breast/grading>.
11. Hastuti RY. Hubungan tingkat pengetahuan tentang kanker payudara dengan perilaku deteksi dini kanker payudara pada wanita usia subur di Desa Mojodoyong Kedawung Sragen [Karya tulis ilmiah]. Surakarta: Prodi DIV Kebidanan FK UNS; 2010.
 12. Rahman A, Sampepajung D, Hamdani W. Hubungan ekspresi her-2/neu dan hormonal reseptor dengan grading histopatologi pada penderita kanker payudara wanita usia muda [Skripsi]. Makassar: Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin; 2011.
 13. Hoy J, Lieberman G. Recurrence surveillance in breast cancer survivors. UK: Harvard Medical School; 2014.
 14. Dist PJV, Wall EVD, Baak JPA. Prognostic value of proliferation in invasive breast cancer: a review. *J Clin Pathol*. 2015; 20(7):675–81.
 15. Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre GX. Invasive breast carcinoma in world health organization classification of tumors pathology & genetics tumors of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003
 16. Lari SA, Kuerer HM. Review: biological markers in dcis and risk of breast recurrence: a systemetic review. *Journal of Cancer*. 2011; 24(2):232-61.
 17. Chabner BA, Longo DL. Cancer chemotherapy and biotherapy : principles and practice. Philadelphia: Lippincott; 2011.
 18. Kumar V, Abbas A.K, Fausto N, Mitchell R. Robbins basic pathology. Edisi ke-8. Philadelphia: Elsevier; 2007.