Peran Derajat Differensiasi Histopatologik dan Stadium Klinis Pada Rekurensi Kanker Payudara

Ratna Agustina

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Kanker payudara di dunia saat ini merupakan kasus terbanyak kedua setelah kanker serviks. Disamping itu, kanker payudara menjadi salah satu pembunuh utama wanita di dunia maupun di Indonesia. 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. Terapi kanker payudara pun terus dilakukan seperti pembedahan, terapi hormonal, kemoterapi, maupun radiasi. Namun ternyata, banyak sekali kasus kanker payudara yang kembali kambuh atau rekuren setelah dilakukan pengobatan walaupun sudah dikatakan sembuh. Salah satu faktor risiko yang menyebabkan kambuhnya kanker payudara yaitu derajat differensiasi dan stadium klinis. Secara teoritis, derajat differensiasi histopatologik dan stadium klinis berperan dalam keagresifan sel kanker. Derajat differensiasi merupakan hasil penilaian mikroskopis sel kanker berdasarkan jumlah sel yang mengalami mitosis, kemiripan bentuk sel ganas dengan sel asal, dan susunan homogenitas dari sel. Sedangkan untuk sistem staging atau stadium kanker dilihat berdasarkan penyebaran kanker sesuai dengan fitur dari tumor primer (lokalisasi, ukuran, dan perluasan ke struktur sekitarnya), keterlibatan kelenjar getah bening regional, dan adanya metastasis.

Kata kunci: kanker payudara, derajat differensiasi histopatologik, stadium kanker, rekuren.

The Role of Histopathological Differentiation and Clinical Stage to Breast Cancer Recurrence

Abstract

Today, breast cancer in the world is the second highest cases after cervical cancer. Besides that, breast cancer in addition to be one of the major killers of women in the world and in Indonesia. World Health Organization (WHO) in 2010, estimates that 206.966 women in the United States are diagnosed with breast cancer and 40.996 women died of breast cancer. Treatment of breast cancer continues to be done such as surgery, hormonal therapy, chemotherapy, or radiation. However it turns out, a lot of cases of breast cancer relapsed or recurrent after treatment, despite being said to heal. One of the risk factors that lead to recurrence of breast cancer are degree of histopathological differentiation and clinical stage. Theoretically, the degree of histopathological differentiation and clinical stage role in the aggressiveness of the cancer cells. The degree of differentiation is the result of microscopic assessment of cancer cells based on the number of cells undergoing mitosis, a similar shape to the cell of origin of malignant cells, and composition homogeneity of the cell. As for the staging system or stage of cancer seen by the spread of cancer according to the features of the primary tumor (localization, size, and extension into surrounding structures), involvement of regional lymph nodes, and metastasis.

Keywords: breast cancer, the degree of histopathological differentiation, stage of cancer, recurrent.

Korespondensi: Ratna Agustina, alamat Jl. Taman Palem Permai no. A3 A4 Rajabasa Bandar Lampung, HP 082177576366, e-mail ratona_smanda@yahoo.co.id

Pendahuluan

Kanker payudara disebut juga dengan Carcinoma Mammae (Ca Mammae) adalah sebuah tumor ganas yang tumbuh dalam jaringan payudara. Tumor ini dapat tumbuh dalam kelenjar susu, jaringan lemak, maupun pada jaringan ikat payudara. Selama beberapa dekade terakhir, perkembangan risiko kanker payudara telah meningkat baik di negara maju maupun negara berkembang yaitu 1% -2% per tahunnya. 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 (± 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 atau residif setelah kambuh dilakukan sudah pengobatan walaupun dikatakan sembuh. Salah satu faktor risiko rekurensi kanker payudara yaitu derajat differensiasi dan stadium klinis. Derajat differensiasi 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 differensiasi ini, di mana sel dianggap semakin ganas jika perubahan bentuk yang terjadi semakin tidak terkendali dan tidak mirip dengan sel asalnya sehingga kemungkinan terjadinya rekurensi kanker payudara.8 Sedangkan untuk sistem staging atau stadium kanker dilihat berdasarkan sistem nodul, TNM (tumor, metastasis) penyebaran kanker sesuai dengan fitur dari tumor primer (lokalisasi, ukuran, dan perluasan ke struktur sekitarnya), keterlibatan kelenjar getah bening regional, dan adanya metastasis. Semakin tinggi stadium maka semakin besar pula kemungkinan terjadinya rekurensi kanker payudara.9

Isi

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang tumbuh di dalam jaringan payudara. Kanker dapat tumbuh di dalam kelenjar susu, saluran susu, jaringan lemak, maupun jaringan ikat pada payudara. Kanker payudara paling banyak dari bagian dalam lapisan duktus ataupun *lobulus* sebagai akibat mutasi dari gen yang bertanggung jawab dalam mengatur pertumbuhan sel dan menjaga mereka tetap sehat. Perubahan fibrokistik digunakan untuk berbagai perubahan di payudara perempuan yang berkisar dari

kelainan tidak berbahaya hingga pola yang berkaitan dengan peningkatan risiko karsinoma payudara. Perubahan fibrokistik dapat dibedakan dari karsinoma dengan pemeriksaan bahan aspirasi jarum-halus atau secara lebih pasti dengan biopsi dan evaluasi histologik.¹¹

Kanker payudara berulang adalah kanker payudara yang datang kembali setelah pengobatan awal. Pengobatan tersebut antara lain:

a. Pembedahan

Bedah kuratif yang mungkin dilakukan ialah mastektomi radikal dan bedah konservatif merupakan eksisi tumor luas. Terapi kuratif dilakukan jika tumor terbatas pada payudara dan tidak ada infiltrasi ke dinding dada dan kulit mamma atau infiltrasi dari kelenjar limfe ke struktur sekitarnya.¹

b. Kemoterapi

Adalah pemberian obat untuk membunuh sel-sel kanker, diberikan dalam bentuk infus atau dalam bentuk oral (tablet). Kemoterapi biasanya diberikan dalam bentuk kombinasi agar lebih banyak sel kanker yang dapat dibunuh melalui berbagai jalur yang berbeda. Kombinasi kemoterapi bias berbeda-beda dari satu pasien ke pasien lainnya, tergantung pada kanker payudara yang diderita.

c. Radiasi

Radiasi adalah pengobatan dengan sinar-X yang berintensitas tinggi dan berfungsi untuk membunuh sel kanker. Radiasi biasanya dilakukan setelah pembedahan, untuk membersihkan sisasisa sel kanker yang masih ada. Radiasi bisa mengurangi risiko kekambuhan hingga 70%.

d. Terapi Hormonal

Terapi hormon bekerja melawan kanker payudara yang pertumbuhannya dipengaruhi oleh reseptor hormon yang positif atau tumor dengan status ER (estrogen) atau PR (progesteron) positif pada pemeriksaan jaringan patologi anatomi. Terapi hormonal bekerja melalui dua cara yaitu menurunkan jumlah hormon estrogen dalam tubuh dan menghambat kerja estrogen dalam tubuh.²

Meskipun pengobatan awal bertujuan untuk menghilangkan semua sel kanker, namun ada beberapa yang kembali berulang atau kambuh. Salah satu faktor risiko yang menyebabkan kambuhnya kanker payudara yaitu derajat differensiasi dan stadium klinis.¹²

Kanker dapat datang kembali di tempat yang sama seperti kanker yang asli (kekambuhan lokal), atau mungkin menyebar ke area lain. dari tubuh (kekambuhan jauh). Kanker berulang mungkin lebih payudara daripada saat diagnosis awal. Pengobatan menghilangkan dapat kanker payudara berulang lokal, regional atau jauh (metastasis) dan untuk jangka waktu yang lama. Tanda dan gejala kanker payudara berulang bervariasi tergantung di mana kanker datang kembali. 13

Kanker payudara yang paling mungkin untuk kambuh dalam dua tahun pertama jika tidak ada perawatan. The Early Breast Cancer Trialists Collaboration Group melakukan meta analisis dari 55 uji klinis pada pasien rekuren kanker payudara ysng melibatkan 37.000 pasien. Hasil ini jelas menunjukkan pengelompokan risiko kekambuhan pada beberapa tahun pertama setelah diagnosis awal kanker payudara dini untuk pasien-pasien yang tidak menerima terapi adjuvant. Insiden kumulatif kematian terkait rekurensi kanker payudara terus meningkat sepanjang 10 tahun pertama setelah diagnosis, dengan sebagian besar dari rekurensi terjadi lebih dari lima tahun setelah diagnosis. Tingkat kekambuhan pada pasien yang tidak menerima terapi hormonal adjuvant hampir 50% pada pasien nodul positif dan 32,4% pada pasien nodul negatif. Tidak seperti kanker yang lainnya, kanker payudara dianggap tidak mengalami kekambuhan jika tidak ditemukannya gejala pada 5 tahun pasca terapi. 14

Dalam dekade terakhir, grading secara histologis telah diterima secara luas sebagai indikator kuat dari prognosis kanker payudara. Grading diartikan sebagai penilaian terhadap morfologi sel yang dicurigai sebagai bagian dari jaringan tumor. Penilaian kanker dilakukan oleh ahli patologi anatomi dengan didasarkan pada:

- Jumlah sel yang mengalami mitosis
- Kemiripan bentuk sel ganas dengan sel asal.
- Susunan homogenitas dari sel.

Poin utama dari penilaian ini adalah jumlah mitosis dan kemiripannya dengan sel asal. 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

Nomenklatur untuk kanker payudara, menggunakan kriteria WHO yaitu sistem grading Nottingham (juga disebut modifikasi Elston-Ellis dari sistem grading Scarff-Bloom-Richardson). Skala penilaian ini terlihat pada 3 gambaran sel yang berbeda dan diklasifikasikan masing-masing skor dari 1-3. Klasifikasi tersebut yaitu:

- Grade I dengan skor 3-5 untuk grade rendah dengan kanker berdiferensiasi baik (well differentiated) dimana sel kanker tidak tumbuh dengan cepat dan tampak tidak menyebar.
- Grade II dengan skor 6-7 untuk kanker dengan differensiasi moderat (moderately/intermediate differentiated) yang memiliki gambaran antara grade 1 dan 3.
- Grade III dengan skor 8-9 untuk kanker dengan differensiasi jelek (poorly differentiated or undifferentiated) dimana sel kanker tumbuh dengan cepat dan lebih mungkin untuk menyebar.

Manfaat lain dari penentuan derajat differensiasi adalah untuk menentukan jenis terapi yang akan diberikan. Pada derajat differensiasi jelek, di mana pertumbuhan dan penyebaran sel dianggap lebih cepat atau agresif, dibutuhkan terapi tambahan selain definitif, yakni dengan pemberian kemoradiasi.¹⁵

Stadium kanker dinilai berdasarkan klasifikasi sistem TNM yang direkomendasikan oleh UICC (International Union Against Cancer dari World Helath Organization) / AJCC (American Joint Committee On Cancer yang disponsori oleh American Cancer Society dan American College of Surgeons). Klasifikasi TNM Kanker Payudara Berdasarkan AJCC Cancer Staging Manual, 6th Edition tersaji pada tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi TNM Kanker Payudara Berdasarkan *AJCC Cancer Staging Manual, 6th Editon*

Klasifikasi	Definisi	
Tumor Primer (T)		
Tx	Tumor primer tidak didapatkan	
TO	Tidak ada bukti adanya tumor primer	
Tis	Karsinoma In Situ	
Tis (DCIS)	Duktal Karsinoma In Situ	
Tis (LCIS)	Lobular Karsinoma In Situ	
Tis (Paget)	Paget's disease tanpa adanya tumor	
T1	Ukuran tumor < 2 cm	
T1 mic	Mikroinvasif > 0,1 cm	
T1a	Tumor > 0,1 - < 0,5 cm	
T1b	Tumor > 0,5 - < 1cm	
T1c	Tumor > 1 - < 2 cm	
T2	Tumor > 2 - < 5 cm	
T3	Tumor > 5 cm	
T4	Tumor dengan segala ukuran disertai dengan adanya perlekatan pada	
	dinding thoraks atau kulit	
T4a	Melekat pada dinding dada, tidak termasuk M. Pectoralis Major	
T4b	Edema (termasuk <i>peau d'orange</i>) atau ulserasi pada kulit	
T4c	Gabungan antara T4a dan T4b	
T4d	Inflamasi karsinoma	
Kelenjar Limfe Regional		
Nx	Kelenjar limfe regional tidak didapatkan	
N0	Tidak ada metastasis pada kelenjar limfe	
N1	Metastasis pada kelenjar aksila ipsilateral, bersifat mobile	
N2	Metastasis pada kelenjar limfe aksila ipsilateral, tidak dapat digerakkan (fixed)	
N3	Metastasis pada kelenjar limfe infraklavikular, atau mengenai kelenjar	
	mammae interna, atau kelenjar limfe supraklavikular	
Metastasis (M)		
Mx	Metastasis jauh tidak didapatkan	
M0	Tidak ada bukti adanya metastasis	
M1	Didapatkan metastasis yang telah mencapai organ	

Adapun Stadium Klinis Berdasarkan Klasifikasi TNM Kanker Payudara Berdasarkan *AJCC Cancer Staging Manual, 6th Edition* tersaji pada tabel 2 berikut.

Tabel 2. Stadium KlinisBerdasarkan Klasifikasi TNM Kanker Payudara Berdasarkan *AJCC Cancer Staging Manual, 6th Edition.* ¹⁶

Stadium	Ukuran Tumor	Metastasis Kelenjar Limfe	Metastasis Jauh
0	Tis	N0	M0
1	T1	N0	M0
IIA	TO	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	TO	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
IIIB	T4	N apapun	M0
IIIC	T apapun	N3	M0
IV	T apapun	N apapun	M1
TNM	Tumor	Nodus	Metastasis

Ringkasan

Derajat differensiasi merupakan hasil penilaian mikroskopis sel kanker. Derajat differensiasi 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. Sedangkan pada stadium klinis berdasarkan sistem TNM (tumor, nodul, metastasis), semakin tinggi stadium maka semakin besar pula kemungkinan terjadinya rekurensi kanker payudara.

Simpulan

Dari uraian diatas dapat disimpulkan bahwa derajat differensiasi dan stadium klinis memiliki peranan pada rekurensi kanker payudara.

DAFTAR PUSTAKA

- 1. Sjamsuhidajat R, De Jong W. Buku Ajar Ilmu Bedah Edisi ke 2. Jakarta: EGC; 2005.
- 2. WHO. Guidelines for management of breast cancer. Egypt: WHO EMRO publications; 2006:11-26.
- 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.
- 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.

- 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: 52–62.
- 7. Fang Fan MDP. Cancer Grading Manual. 2007; 75–81.
- 8. Stankov A, Rocha JEB, Silvio ANS, Ramirez MT, Ninova KS, Garcia AM. Prognostic Factors and Recurrence in Breast Cancer: Experience at the National Cancer Institute of Mexico. International Scholarly Research Network Oncology Journal. 2012; 1-5
- 9. Ozsaran Z, Alanyali SD. Staging of Breast Cancer. New York: Springer; 2013: 13–20.
- 10. Aggarwal BB, Sung B. Inflammation and Cancer. Subash Chandra Gupta; 2014: 53-74.
- 11. Kumar V, Abbas A.K, Fausto N, Mitchell R. Robbins Basic Pathology 8th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2007.
- Jeong Y, Kim SS, Gong G, Lee HJ, Ahn SH, Son BH, et al. Treatment results of breast cancer patients with locoregional recurrence after mastectomy, Radiation Oncology Journal. 2013; 31(3): 138–146.

- 13. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2009. Atlanta: American Cancer Society; 2009.
- 14. Hoy J, Lieberman G. Recurrence Surveillance in Breast Cancer Survivors. Hardvard : Hardvard Medical School; 2014.
- 15. Canadian Cancer Society. Grades of Breast Cancer. Diakses pada tanggal 16 Juni 2015 dari https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/breast/grading.
- 16. Rasjidi I. 100 Question & Answer Kanker Pada Wanita. Jakarta: PT Elex Media Komputindo; 2010