

# Hubungan Grading Histopatologi dan Infiltrasi Limfovaskular dengan Subtipe Molekuler pada Kanker Payudara Invasif di Bagian Bedah RSUP. Dr. M. Djamil Padang

Vashti Resti Putri Firdaus<sup>1</sup>, Aswiyanti Asri<sup>2</sup>, Daan Khambri<sup>3</sup>, Wirsma Arif Harahap<sup>3</sup>

## Abstrak

Gejala kanker payudara sering tidak disadari atau dirasakan dengan jelas oleh penderita, sehingga banyak penderita yang datang dalam keadaan stadium lanjut. Banyak faktor yang mempengaruhi prognosis dari kanker payudara, antara lain *grading* histopatologi, reseptor estrogen dan progesteron, HER2, serta infiltrasi limfovaskular. Tujuan penelitian ini adalah menentukan hubungan antara *grading* histopatologi dan infiltrasi limfovaskular terhadap subtipe molekuler pada kanker payudara invasif. Distribusi frekuensi dari *grading* histopatologi, infiltrasi limfovaskular, dan subtipe molekuler pada kanker payudara invasif di bagian bedah RSUP. Dr. M. Djamil Padang selama periode 1 Januari 2010 – 31 Desember 2013. Metode penelitian ini adalah *observational analitik*, dengan pendekatan *cross sectional*. Dalam penelitian ini didapatkan 424 kasus kanker payudara invasif, dengan 66 kasus yang dapat dianalisis. Analisis data yang digunakan univariat dan bivariat dengan menggunakan uji *chi-square* dengan derajat kemaknaan  $p < 0,05$ . Ada hubungan yang bermakna antara *grading* histopatologi dengan subtipe molekuler ( $p = 0,032$ ). Hubungan infiltrasi limfovaskular dengan subtipe molekuler pada kanker payudara invasif didapatkan bermakna ( $p = 0,000$ ).

**Kata kunci:** grading histopatologi, infiltrasi limfovaskular, subtipe molekuler, kanker payudara invasif

## Abstract

*Breast cancer symptoms are often not recognized or clearly perceived by the patient, so it makes most of patients come to doctor in late stage. There are many prognosis factors in breast cancer, such as histopathology grading, estrogen and progesteron receptors, HER2, and lymphovascular infiltration. The objective of this study was to determine the association between histopathology grading and lymphovascular infiltration with molecular subtype in invasive breast cancer. Determine the distribution and frequency of histopathology grading, lymphovascular infiltration, and molecular subtype in invasive breast cancer at surgery department Dr. M. Djamil Hospital Padang period January 1, 2010 – December 31, 2013. The method of this research is analytic observational with cross sectional study. In this research obtained 424 cases of invasive breast cancer, with only 66 cases that could be analyzed. The analysis system that used is univariate and bivariate with chi-square ( $p < 0,05$ ). There is significant correlation between histopathology grading with molecular subtype ( $p = 0,032$ ). There is significant correlation between lymphovascular infiltration with molecular subtype ( $p = 0,000$ ).*

**Keywords:** histopathology grading, lymphovascular infiltration, molecular subtypes, invasive breast cancer

**Afiliasi penulis:** 1. Pendidikan Dokter FK UNAND (Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang), 2. Bagian Patologi Anatomi FK UNAND, 3. Bagian Bedah FK UNAND/RSUP Dr. M. Djamil Padang.

**Korespondensi:** Vashti Resti Putri Firdaus,  
vashti.firdaus@yahoo.co.id, Telp: 081947758412

## PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling sering ditemui dikalangan wanita sedunia, meliputi 16% dari semua jenis kanker yang diderita oleh kaum wanita dan dilaporkan 519.000 wanita meninggal akibatnya pada tahun 2004.<sup>1</sup> Menurut data statistik Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS)

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2007, kanker payudara adalah kanker terbanyak yang diderita wanita Indonesia dengan angka kejadian 26 per 100.000 wanita, disusul kanker leher rahim dengan angka kejadian 16 per 100.000 wanita. Selain itu, kanker payudara menempati urutan pertama jumlah pasien rawat inap kanker di seluruh Rumah Sakit di Indonesia (16,85%), disusul kanker leher rahim (11,78%).<sup>2</sup>

Berdasarkan keterangan Kepala Instalasi Humas dan Pengaduan Masyarakat RSUP Dr. M. Djamil Padang, mengatakan bahwa dari jumlah pasien yang masuk ke RSUP Dr. M. Djamil pada rentang awal tahun 2013, kasus kanker payudara menduduki posisi terbanyak pasien yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.<sup>3</sup>

Gejala permulaan kanker payudara sering tidak disadari atau dirasakan dengan jelas oleh penderita, sehingga banyak penderita yang berobat dalam keadaan stadium lanjut. Berdasarkan data dari rekam medis RS Kanker Dharmais pada tahun 2010, hampir 85% pasien kanker payudara datang ke rumah sakit dalam keadaan stadium lanjut. Hal ini akan mempengaruhi prognosis dan tingkat kesembuhan pasien. Padahal jika kanker ditemukan dalam stadium awal, maka prognosis dan tingkat kesembuhan pasien akan sangat baik.<sup>4</sup>

Terdapat berbagai faktor yang mempengaruhi prognosis kanker payudara dan digolongkan kedalam dua golongan. Golongan pertama adalah faktor prognostik mayor, seperti kanker invasif atau kanker in situ, metastasis ke kelenjar limfe, metastasis jauh, ukuran tumor, penyakit lokal tahap lanjut, dan kanker inflamatorik. Golongan kedua adalah faktor prognostik minor, seperti subtipe histologik, *grading* tumor, reseptor estrogen dan progesteron, HER2/neu, infiltrasi limfovaskular, laju proliferasi, dan kandungan DNA.<sup>5</sup>

*Grading* tumor adalah deskripsi tumor berdasarkan keabnormalan sel tumor dan jaringan tumor yang dilihat di bawah mikroskop. *Grading* ini ditentukan berdasarkan bentuk sel tumor dan perilaku sel tumor dibandingkan sel normal dengan demikian dapat diketahui seberapa cepat sel kanker itu berkembang. *Grading* dihubungkan dengan usia harapan hidup 10 tahun, dimana *grade* I (85%), *grade*

II (60%), dan *grade* III (45%). *Grade* I menunjukkan prognosis yang paling baik, *grade* II menunjukkan prognosis sedang, sedangkan *grade* III menunjukkan prognosis yang paling buruk.<sup>6</sup> Menurut penelitian Jonjic *et al* (2006), *grading* tumor dikaitkan dengan infiltrasi limfovaskular, yaitu kasus dengan adanya infiltrasi limfovaskular adalah kasus dengan *grade* III.<sup>7</sup>

Infiltrasi limfovaskular (LVI) adalah penyebaran sel kanker ke pembuluh limfe lokal maupun ke pembuluh darah. Adanya LVI menandakan bahwa sel kanker telah mencapai kedua pembuluh tersebut. Penyebaran sel kanker payudara ke pembuluh limfe lokal bisa memberikan gambaran *peau d'orange*. Penyebaran yang telah mencapai nodul limfe aksila dan nodul limfe mamaria internal disebabkan oleh adanya embolisasi sel kanker ke nodul, yang terbentuk dari kumpulan sel kanker. Nodul yang terlibat akan membesar, keras, dan pucat. 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, paru-paru, pleura dan ovarium. Adanya infiltrasi limfovaskular menandakan prognosis yang buruk.<sup>6</sup>

Infiltrasi limfovaskular dihubungkan dengan ekspresi protein pada kanker payudara, dimana adanya infiltrasi limfovaskular merupakan faktor prognosis buruk pada kanker dengan ER (Reseptor Estrogen) positif maupun pada kanker dengan ER negatif.<sup>8</sup> Saat ini memang sedang dikembangkan berbagai pemeriksaan untuk menganalisis profil DNA dan ekspresi protein, yaitu ER (Reseptor Estrogen), PR (Reseptor Progesteron), dan HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) untuk mengetahui berbagai perubahan yang terjadi pada sel kanker. Ini berguna tidak hanya untuk mengidentifikasi tipe tumor, tetapi juga berguna untuk memperkirakan prognosis dan respons terhadap terapi. Meskipun pemeriksaan ini tidak mungkin dilakukan pada semua kasus kanker payudara, namun pemeriksaan ini akan menghasilkan informasi yang menyempurnakan uji diagnostik, prognostik, dan terapeutik yang dapat diterapkan pada semua pasien.<sup>5</sup>

Berdasarkan variasi ekspresi gen (ER, PR, dan HER2), kanker payudara dapat diklasifikasikan ke dalam 4 subtipe molekuler utama, yaitu Luminal A

(ER+, PR+, HER2-, dan Ki-67  $\leq$ 14%), Luminal B (ER+, PR+, HER2-, dan Ki-67 >14%; ER+ dan/atau PR+, HER2+), tipe HER2+ (ER-, PR-, dan HER2+), dan Tripel Negatif/*Basal-Like* (ER-, PR-, dan HER2-).<sup>9</sup>

Terdapat hubungan antara subtipe molekuler dengan karakteristik tumor, seperti ukuran, *grading*, serta infiltrasi limfovaskular. Luminal A merupakan subtipe molekuler paling sering, kemudian luminal B, lalu *basal-like*, dan terakhir tipe HER2. Tipe *basal-like* dan HER2 umumnya memiliki *grade* III, sedangkan luminal A memiliki *grade* I. Untuk LVI, umumnya sering terdapat pada tipe HER2.<sup>10</sup> Pada tipe HER2 dan *basal-like*, sebagian besar kasus pada tumor *grade* III, dan tidak ada satupun kasus pada tumor *grade* I.<sup>11</sup>

Berdasarkan uraian diatas, maka perlu dilakukan penelitian tentang hubungan *grading* histopatologi dan infiltrasi limfovaskular dengan subtipe molekuler pada kanker payudara invasif di bagian bedah RSUP Dr. M. Djamil Padang.

## METODE

Desain penelitian yang digunakan adalah *cross sectional study*. Penelitian dilakukan di Bagian Bedah RSUP Dr. M. Djamil Padang, di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, dan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP. Dr. M. Djamil dari Maret s.d April 2014. Sampel penelitian ini adalah 66 kasus kanker payudara invasif yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang diambil secara *total sampling* dari 1 Januari 2010 sampai 31 Desember 2013.

Kriteria inklusi adalah pasien yang tercatat di Bagian Bedah RSUP Dr. M. Djamil Padang yang telah menjalani operasi atau mastektomi selama periode 1 Januari 2010 – 31 Desember 2013, adanya hasil diagnosa *grading* dan LVI pada pemeriksaan histopatologi oleh dokter Patologi Anatomi dan dokter Bedah, dan adanya hasil diagnosa subtipe molekuler pada pemeriksaan imunohistokimia oleh dokter Patologi Anatomi dan dokter Bedah. Kriteria eksklusi adalah pasien yang tidak mempunyai data lengkap dengan pemeriksaan histopatologi (*grading* dan LVI), dan pemeriksaan imunohistokimia (subtipe molekuler).

Variabel terikat pada penelitian ini adalah subtipe molekuler pada kanker payudara invasif. Variabel bebas pada penelitian ini adalah *grading* histopatologi dan infiltrasi limfovaskular pada kanker payudara invasif.

Langkah–langkah pengolahan data yakni *checking, coding, entry* dan *cleaning data*. Data yang diperoleh diolah secara komputerisasi dan dianalisis secara univariat dan bivariat. Analisis bivariat dengan uji *chi-square* pada derajat kemaknaan  $p < 0,05$ .

## HASIL

Jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini berjumlah 66 kasus.

**Tabel 1.** Distribusi frekuensi subtipe molekuler pada kanker payudara invasif

Subtipe Molekuler	Frekuensi	%
Luminal A	13	19,7
Luminal B	19	28,8
HER2	15	22,7
Tripel Negatif	19	28,8
Total	66	100

Berdasarkan Tabel 1.dapat diketahui bahwa dari 66 sampel didapatkan paling banyak subtipe molekuler Luminal B dan Tripel Negatif, yaitu 19 orang (28,8%) pada kanker payudara invasif di bagian bedah RSUP Dr. M. Djamil Padang periode 1 Januari 2010 – 31 Desember 2013.

**Tabel 2.** Distribusi frekuensi *grading* histopatologi pada kanker payudara invasif

Grading Histopatologi	Frekuensi	%
Grade I	6	9,1
Grade II	41	62,1
Grade III	19	26,8
Total	66	100

Berdasarkan Tabel 2 dapat diketahui bahwa lebih dari setengah sampel yaitu 41 orang (62,1%) memiliki *grading* histopatologi pada *grade* II pada kanker payudara invasif di bagian bedah RSUP Dr. M. Djamil Padang periode 1 Januari 2010 – 31 Desember 2013.

**Tabel 3.** Distribusi frekuensi infiltrasi limfovaskular pada kanker payudara invasif

Infiltrasi	Frekuensi	%
<b>Limfovaskular</b>		
Positif	37	56,1
Negatif	29	43,9
Total	66	100

Berdasarkan Tabel 3 dapat diketahui bahwa lebih dari setengah sampel yaitu 37 orang (56,1%) mengalami infiltrasi limfovaskular, sedangkan 29 orang (43,9%) tidak mengalami infiltrasi limfovaskular pada kanker payudara invasif di Bagian Bedah RSUP Dr. M. Djamil Padang periode 1 Januari 2010 – 31 Desember 2013.

**Tabel 4.** Hubungan *grading* histopatologi dengan subtipe molekuler pada kanker payudara invasif

Grade	Subtipe Molekuler								p
	Luminal A		Luminal B		HER2		Tripel Negatif		
	f	%	f	%	f	%	f	%	
I	2	33,3	2	33,3	2	33,3	0	0	
II	10	24,4	15	36,6	7	17,1	9	22	0,032
III	1	5,3	2	10,5	6	31,6	10	52,6	
Total	13	19,7	19	28,8	15	22,7	19	28,8	

Berdasarkan Tabel 4 menunjukkan bahwa pada subtipe molekuler yang Tripel Negatif lebih banyak terjadi pada *grade* III yaitu 52,6%, HER2 lebih banyak terjadi pada *grade* I yaitu 33,3%, Luminal B lebih banyak terjadi pada *grade* II yaitu 36,6% dan Luminal A lebih banyak terjadi pada *grade* I yaitu 33,3%. Hasil uji *chi-square* diperoleh nilai  $p < 0,05$ , yaitu  $p = 0,032$  berarti terdapat hubungan yang bermakna antara *grading* histopatologi dengan subtipe molekuler pada kanker payudara invasif.

**Tabel 5.** Hubungan infiltrasi limfovaskular dengan subtipe molekuler pada kanker payudara invasif

LVI	Subtipe Molekuler								P
	Luminal A		Luminal B		HER2		Tripel Negatif		
	f	%	f	%	f	%	f	%	
Pos	2	5,4	8	21,6	13	35,1	14	37,8	
Neg	11	37,9	11	37,9	2	6,9	5	17,2	0,000
Total	13	19,7	19	28,8	15	22,7	19	28,8	

Berdasarkan Tabel 5 menunjukkan bahwa pada subtipe molekuler yang tripel negatif lebih banyak terjadi infiltrasi limfovaskular yaitu 37,8%, pada HER2 juga lebih banyak terjadi infiltrasi limfovaskular yaitu 35,1%, pada luminal B lebih banyak yang tidak terjadi infiltrasi limfovaskular yaitu 37,9% dan pada luminal A juga lebih banyak yang tidak terjadi infiltrasi limfovaskular yaitu 37,9%. Hasil uji statistik (*chi-square*) diperoleh nilai  $p < 0,05$ , yaitu  $p = 0,000$  maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara infiltrasi limfovaskular dengan subtipe molekuler pada kanker payudara invasif.

## PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Su *et al* pada tahun 2011 di Cina, diketahui dari 2.791 pasien kanker payudara yang dilakukan pemeriksaan subtipe molekuler, didapatkan paling banyak subtipe molekuler yang Luminal A (48,6%), Luminal B (16,7%), HER2 (13,7%), dan Tripel Negatif (12,9%).<sup>12</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Kurian *et al* pada tahun 2010 di California diketahui bahwa subtipe molekuler yang Luminal memang mendominasi seluruh ras/etnik, dengan risiko terendah pada wanita Hispanik dan risiko tertinggi pada wanita kulit putih.<sup>13</sup>

Subtipe molekuler merupakan klasifikasi kanker payudara berdasarkan variasi ekspresi gen (ER, PR, dan HER2). Berdasarkan variasi ekspresi gen (ER, PR, dan HER2), kanker payudara dapat diklasifikasikan ke dalam 4 subtipe molekuler utama, yaitu Luminal A (ER+, PR+, HER2-, dan Ki-67  $\leq 14\%$ ), Luminal B (ER+, PR+, HER2-, dan Ki-67  $> 14\%$ ; ER+ dan/atau PR+, HER2+), HER2+ (ER-, PR-, dan HER2+), dan Tripel Negatif/ Basal-Like (ER-, PR-, dan HER2-).<sup>8</sup>

Pengetahuan tentang biologi molekuler terutama dalam hal genomik dan epigenomik onkologi, telah membuka horizon patofisiologi kanker, yang cukup mengubah manajemen kanker payudara. Identifikasi penderita dengan kanker payudara risiko tinggi (agresif dan berprognosis buruk), menyebabkan pengobatan kanker payudara lebih bersifat individual dan ke depan lebih mengedepankan pada *bio markers*.<sup>14</sup>

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Kakarala *et al* pada tahun 2010 di Amerika Serikat dari tahun 1988-2006 terdapat 360.933 kasus kanker payudara, dengan pembagian kelompok berdasarkan etnis, menjadi 4 kelompok, yaitu Kaukasian, India/Pakistan, Afrika-Amerika, dan Hispanik. Didapatkan kasus kanker payudara pada wanita Kaukasian pada *grade* I (19%), *grade* II (42,2%), *grade* III (34,4%), dan *grade* IV (4,3%). Pada wanita India/Pakistan pada *grade* I (13,5%), *grade* II (40,8%), *grade* III (48,6%), dan *grade* IV (3,8%). Pada wanita Afrika-Amerika pada *grade* I (12,5%), *grade* II (34,6%), *grade* III (48,6%) dan *grade* IV (4,2%). Sedangkan pada wanita Hispanik pada *grade* I (15%), *grade* II (39,5%), *grade* III (40,2%) dan *grade* IV (5,2%).<sup>15</sup>

*Grading* tumor adalah deskripsi tumor berdasarkan keabnormalan sel tumor dan jaringan tumor yang dilihat di bawah mikroskop. *Grading* ditentukan berdasarkan bentuk sel tumor dan perilaku sel tumor dibandingkan sel normal, dengan demikian dapat diketahui seberapa cepat sel kanker itu berkembang. *Grading* dihubungkan dengan usia harapan hidup 10 tahun, dimana *grade* I (85%), *grade* II (60%), dan *grade* III (45%). *Grade* I menunjukkan prognosis yang paling baik, *grade* II menunjukkan prognosis sedang, sedangkan *grade* III menunjukkan prognosis yang paling buruk.<sup>6</sup>

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Song *et al*, dari Januari 2004 – Desember 2007 terdapat 349 pasien kanker payudara invasif, dan yang dengan adanya infiltrasi limfovaskular (LVI) terjadi pada 192 pasien (55%). Dan secara signifikan hal ini berhubungan dengan usia pasien <40 tahun, *grading* histopatologi tinggi (*grade* II dan *grade* III), diameter tumor >20 mm, keterlibatan KGB>4, serta tumor ER-.<sup>16</sup>

Infiltrasi limfovaskular (LVI) adalah penyebaran sel kanker ke pembuluh limfe lokal maupun ke pembuluh darah dan menandakan bahwa sel kanker telah mencapai kedua pembuluh tersebut. Penyebaran sel kanker payudara ke pembuluh limfe lokal bisa memberikan gambaran *peau d'orange*. Penyebaran yang telah mencapai nodul limfe aksila dan nodul limfe mamaria internal disebabkan oleh adanya embolisasi sel kanker ke nodul, yang

terbentuk dari kumpulan sel kanker. Nodul yang terlibat akan membesar, keras, dan pucat. 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, paru-paru, pleura, dan ovarium. Adanya infiltrasi limfovaskular menandakan prognosis yang buruk.<sup>6</sup>

Infiltrasi limfovaskular adalah salah satu parameter penting dalam diagnostik dan prognostik pada semua kanker. Banyak penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara infiltrasi limfovaskular dengan hasil klinis yang buruk termasuk metastasis, kekambuhan, dan usia harapan hidup. Karena itu pada ilmu patologi, infiltrasi limfovaskular telah dimasukkan sebagai salah satu hal penting untuk menentukan prognosis pada berbagai kanker.<sup>17</sup>

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa subtipe molekuler yang Tripel Negatif lebih banyak terjadi pada *grade* III, HER2 lebih banyak terjadi pada *grade* I, Luminal B lebih banyak terjadi pada *grade* II, dan Luminal A lebih banyak terjadi pada *grade* I. Hasil uji *chi-square* diperoleh nilai  $p = 0,032$ , maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara *grading* histopatologi dengan subtipe molekuler pada kanker payudara invasif.

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Shomaf *et al* pada tahun 2013 di Jordania, pada kelompok usia <50 tahun, Luminal A pada *grade* I (42%), *grade* II (33%), dan *grade* III (25%). Luminal B pada *grade* I (10%), *grade* II (62%), dan *grade* III (28%). HER2 pada *grade* I (0%), *grade* II (43%) dan *grade* III (57%). Tripel Negatif pada *grade* I (0%), *grade* II (29%) dan *grade* III (71%). Sedangkan pada kelompok usia >50 tahun, Luminal A pada *grade* I (16%), *grade* II (48%), dan *grade* III (36%). Luminal B pada *grade* I (0%), *grade* II (60%) dan *grade* III (40%). HER2 pada *grade* I (0%), *grade* II (44%), dan *grade* III (56%). Tripel Negatif pada *grade* I (0%), *grade* II (36%) dan *grade* III (64%).<sup>11</sup>

Secara uji statistik didapatkan bahwa *grading* histopatologi berhubungan dengan subtipe molekuler dan secara persentase ditemukan bahwa *grading* III lebih banyak terjadi pada subtipe molekuler yang Tripel Negatif. Hal ini mengindikasikan bahwa *grading* akan mempengaruhi subtipe molekuler.

Terbukti pada penelitian ini bahwa *grading* histopatologi akan mempengaruhi terhadap terjadinya subtipe molekuler pada pasien kanker payudara. Dimana jika subtipe molekulernya lebih ringan yaitu subtipe molekuler Luminal A dan subtipe molekuler Luminal B maka *grading*nya juga pada klasifikasi baik dan sedang yaitu *grading* I dan *grading* II. Sebaliknya jika subtipe molekuler Tripel Negatif maka klasifikasi *grading* pada klasifikasi buruk yaitu *grading* III.

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa subtipe molekuler yang Tripel Negatif lebih banyak terjadi infiltrasi limfovaskular, pada HER2 juga lebih banyak terjadi infiltrasi limfovaskular, pada Luminal B lebih banyak yang tidak terjadi infiltrasi limfovaskular, dan pada Luminal A juga lebih banyak yang tidak terjadi infiltrasi limfovaskular. Hasil uji *chi-square* diperoleh nilai  $p = 0,000$  maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara infiltrasi limfovaskular dengan subtipe molekuler pada kanker payudara invasif.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Mohammed *et al* pada tahun 2011 terhadap kanker payudara subtipe Basal-Like dan Tripel Negatif, didapatkan bahwa infiltrasi limfovaskular terdeteksi pada 27% Basal-Like dibandingkan 21% pada Non-Basal-Like, dan 26% pada Tripel Negatif dibandingkan 22% pada Non-Tripel Negatif. Dalam kedua subtipe ini (Basal-Like dan Tripel Negatif) ditemukan hampir seluruh infiltrasi limfovaskular terjadi pada pembuluh limfe, bukan pembuluh darah, hal ini menunjukkan bahwa subtipe molekuler Basal-Like dan Tripel Negatif ternyata tidak berbeda, dan menandakan bahwa subtipe ini adalah subtipe dengan prognosis yang buruk.<sup>18</sup>

Widodo *et al* pada tahun 2013 di Jogjakarta, dari 48 kasus kanker payudara yang dilakukan pemeriksaan didapatkan hasil yang dengan adanya LVI sebanyak 72,9% dan semuanya pada *grade* 3. LVI juga memiliki hubungan yang signifikan dengan ukuran tumor, ekspresi p-53, dan proliferasi sel. Meskipun didapatkan hasil yang tidak signifikan namun kebanyakan pasien dengan LVI positif adalah pasien dengan ER- dan HER2+.<sup>19</sup>

Kanker payudara dengan subtipe Tripel Negatif diidentifikasi sebagai kanker dengan perilaku agresif dan berprognosis buruk. Adanya penyebaran

tumor ke pembuluh limfe maupun ke pembuluh darah diyakini memiliki peran penting dalam perkembangan berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara. Infiltrasi limfovaskular telah diterima secara umum, sebagai faktor risiko untuk terjadinya kekambuhan dan kematian akibat kanker.<sup>18</sup>

Infiltrasi limfovaskular merupakan faktor prognosis independen, baik untuk pasien yang kelenjar getah beningnya positif maupun yang kelenjar getah beningnya negatif.<sup>20</sup> Infiltrasi limfovaskular harus menjadi bahan pertimbangan dalam strategi pemberian terapi sebagai pembuat keputusan dalam kemoterapi adjuvant.<sup>16</sup>

Pada penelitian ini terlihat bahwa secara uji statistik kejadian infiltrasi limfovaskular berbeda-beda pada setiap subtipe molekuler. Berdasarkan hal ini maka menurut analisa peneliti terhadap penelitian ini adalah ditemukan bahwa terdapat hubungan antara subtipe molekuler dengan infiltrasi limfovaskular, yaitu subtipe molekulur yang Luminal A dan Luminal B sebagai subtipe yang berprognosis baik hingga sedang, maka kemungkinan tidak terjadi infiltrasi limfovaskular atau infiltrasi limfovaskularnya negatif, sedangkan pada subtipe molekuler HER2 dan Tripel Negatif yang berprognosis buruk, maka kemungkinan terjadi infiltrasi limfovaskular atau infiltrasi limfovaskularnya positif akan lebih besar.

## KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang bermakna antara *grading* histopatologi dengan subtipe molekuler pada kanker payudara invasif.

Terdapat hubungan yang bermakna antara infiltrasi limfovaskular dengan subtipe molekuler pada kanker payudara invasif.

## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO (World Health Organization). The Global burden of disease. 2004 (diunduh 8 Agustus 2013). Tersedia dari: URL: [HYPERLINK http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf)
2. Jakarta Race. Yayasan kanker Indonesia (diunduh 11 Agustus 2013). Tersedia dari: URL: [HYPERLINK http://yayasanankankerindonesia.org/2012/yki-jakarta-race/](http://yayasanankankerindonesia.org/2012/yki-jakarta-race/)

3. Febrida M. Kasus kanker payudara terbanyak di RSUP M Djamil Padang. (diunduh 25 November 2013). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://health.liputan6.com/read/552632/kasus-kanker-payudara-terbanyak-di-rsup-m-djamil-padang>.
4. Rumah Sakit Dharmais Pusat Kanker Nasional. Kanker payudara (diunduh tanggal 11 Agustus 2013). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.dharmais.co.id/index.php/kanker-payudara.html>.
5. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editor (penyunting). Buku Ajar Patologi. Volume 1. Edisi ke-7. Jakarta: EGC; 2004. hlm. 1152-72.
6. Stevens A, Lowe J, Scott I, editor (penyunting). Core Pathology. Edisi ke-3. United Kingdom: Elsevier; 2009.
7. Jonjic N, Mustac E, Dekanic A, Marijic B, Gaspar B, Kolic I dkk. Predicting sentinel lymph node metastases in infiltrating breast carcinoma with vascular invasion. (diunduh 13 Maret 2014). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17041193>.
8. Mohammed Z, McMillan D, Edwards J, Mallon E, Doughty J, Orange C, *et al.* The relationship between lymphovascular invasion and angiogenesis, hormone receptors, cell proliferation and survival in patients with primary operable invasive ductal breast cancer. (diunduh 13 Maret 2014). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.biomedcentral.com/1472-6890/13/31>.
9. Minhao L, Beibei L, Yongfeng L, Xiaoyun M, Fan Y, Feng J. Predictive role of molecular subtypes in response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients in Northeast China. *Asian Pasific Journal of Cancer Prevention*. 2011;12:2411-7.
10. Kadivar M, Mafi N, Joulaee A, Shamshiri A, Hosseini N. Breast cancer molecular subtypes and associations with clinicopathological characteristics in Iranian women, 2002 – 2011 (diunduh 12 Januari 2014). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22901141>.
11. Shomaf M, Masad J, Najjar S, Faydi D. Distribution of breast cancer subtypes among jordanian women and correlation with histopathological grade: molecular subclassification study (diunduh 18 Desember 2013). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3831862/>.
12. Su Y, Zheng Y, Zheng W, Gu K, Chen Z, Li G, Cai Q, *et al.* Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in chinese women: a population-based cohort study (diunduh 10 April 2014). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/11/292>.
13. Kurian AW, Fish K, Shema SJ, Clarke CA. Lifetime risks of specific breast cancer subtypes among women in four racial/ethnic groups (diunduh 10 April 2014). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://breastcancer.research.com/content/12/6/r99>
14. Manuaba TW, editor (penyunting). Panduan penatalaksanaan kanker solid PERABOI 2010. Jakarta: Sagung Seto; 2010.
15. Kakarala M, Rozek L, Cote M, Liyanage S, Brenner DE. Breast cancer histology and receptor status characterization in Asian Indian and Pakistani Women in the U.S. - A SEER Analysis (diunduh 10 April 2014). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2873947/>
16. Song YJ, Shin SH, Jegal YJ. The role of lymphovascular invasion as a prognostic factor in patients with lymph node-positive operable invasive breast cancer (diunduh 30 Oktober 2013). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3200515/#!po=2.63158>
17. Kim S, Park HK, Lim SD. ERG Immuno histochemistry as an endothelial marker for assessing lymphovascular invasion. *The Korean Journal of Pathology*. 2013;47:503.
18. Mohammed RAA, Ellis IO, Mahmmod AM, Hawkes EC, Green AR, Rakha EA, *et al.* Lymphatic and blood vessels in basal and triple-negative breast cancers (diunduh 10 April 2014). Tersedia dari: URL: HYPERLINK [http://www.medscape.com/viewarticle/744189\\_4](http://www.medscape.com/viewarticle/744189_4)
19. Widodo I, Ferronika P, Harijadi A, Triningsih FXE, Utoro T, Soeripto, *et al.* Clinicopathological significance of lymphangiogenesis and tumor

lymphovascular invasion in Indonesian breast cancers. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013;14:998-4.

20. Devita VC, Hellman S, Rosenberg SA, editor (penyunting). *Cancer principles & practise of oncology*. Edisi ke-7. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins;2005. hlm. 1399-1413.