

Hubungan Mikrometastasis Kelenjar Limfe dengan Gambaran Histopatologik Karsinoma Payudara

Tofrizal*, Aswiyanti Asri*, Yanwirasti**

*Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas

**Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas Padang

ABSTRAK

Latar Belakang

Kanker payudara adalah kanker paling sering ditemukan pada wanita, meliputi 20% dari seluruh keganasan pada wanita. Keberhasilan terapi sangat ditentukan oleh pilihan terapi dan stadium penyakit. Metastasis merupakan salah satu faktor yang sangat menentukan stadium serta pilihan terapi yang akan diambil. Pada fase dini metastasis, dimana jumlah sel yang bemetastasis sangat sedikit, sulit untuk mengidentifikasi sel tumor diantara jaringan limfoid pada pewarnaan rutin HE. Metoda imunohistokimia dengan menggunakan antibody terhadap sitokeratin dapat membantu deteksi mikrometastasis. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan apakah terdapat hubungan antara mikrometastasis kelenjar getah bening dengan gambaran histopatologik karsinoma payudara.

Cara kerja

Penelitian dilakukan terhadap kasus karsinoma payudara tanpa metastasis kelenjar getah bening (negatif) yang telah didiagnosis di laboratorium Patologi Anatomi (PA) FK-UNAND, Padang, RSUP M Djamil, Padang dan RS. Achmad Muchtar, Bukittinggi dari Januari 2009 sampai Juni 2010. Slide HE direview ulang untuk penetapan subtype dan grading histopatologik. Blok parafin kelenjar getah bening dilakukan pemotongan ulang dan pewarnaan imunohistokimia dengan antibody AE 1/3 untuk mendeteksi adanya mikrometastasis. Analisa hubungan mikrometastasis kelenjar limfe dengan grading histopatologik, ukuran makroskopik tumor serta subtype histopatologik dilakukan dengan uji statistik Chi-Square dan t-test.

Hasil

Angka kejadian mikrometastasis sebesar 15,7%. Terdapat hubungan yang bermakna antara mikrometastasis dengan ukuran makroskopik tumor ($p < 0,05$). Tidak terdapat perbedaan bermakna antara mikrometastasis dengan subtype histopatologik dan dengan grading histopatologik.

Kesimpulan

Ukuran makroskopik tumor payudara berhubungan dengan kejadian mikrometastasis pada kelenjar limfe. Tumor dengan mikrometastasis memiliki ukuran makroskopis rerata lebih besar dibandingkan dengan tumor tanpa mikrometastasis. Subtype dan grading histopatologik tidak menunjukkan hubungan dengan mikrometastasis pada kelenjar limfe.

Kata kunci : Karsinoma payudara, mikrometastasis, ukuran tumor, subtype, gradasi, AE 1/3

ABSTRACT

Background

Breast cancer is the most common cancer among female, accounting for approximately 20% of all cancers in female. The success of treatment relies on therapeutic method chosen, and stadium of disease. Metastatic status of tumors is one of the most important factors that influence the treatment. In the event of early metastasis where the amounts of cells are minute it is difficult to determine whether metastasis is present on routinely stained slide with Haematoxylin-eosin. Immunohistochemistry using cytokeratin antibody is one of methods that can be used to detect micrometastasis. This study aimed to determine correlation between micrometastasis on lymph node and histopathological picture of breast carcinoma

Method

This study has been done on paraffin block of breast cancer case without metastasis previously diagnosed at three pathological laboratory that are pathological laboratory of FK-UNAND, Padang, of RSUP M Djamil, Padang and RS. Achmad Muchtar, Bukittinggi from January 2009 until June 2010. Haematoxylin-eosin slides were reviewed to define histopathological subtype and grade. Paraffin blocks were sliced and stained for immunohistochemistry using antibody AE 1/3 to detect micrometastasis. Correlation between micrometastasis and histopathological grading, staging and tumors size were analyzed using Chi-Square and t-test

Results

There is 15,7% micrometastasis found in this study. There are significant correlation between micrometastasis and tumors size ($p < 0,05$). There is no significant correlation between micrometastasis and histopathological type as well as grading of tumor

Conclusion

In conclusion, tumors size shows significant correlation with micrometastasis in which tumors with micrometastasis are greater than tumors without micrometastasis. Histopathological subtyping and grading have no correlation with micrometastasis.

Keywords : breast cancer, micrometastasis, tumor size, sub typing, grading, AE 1/3

PENDAHULUAN

Kanker payudara ialah kanker yang paling sering ditemukan pada wanita, meliputi 20% dari seluruh keganasan pada wanita, dan menjadi penyebab kematian terbanyak pada wanita usia 35-55 tahun yang berhubungan dengan keganasan. Di seluruh dunia terdapat 205.000 kasus baru per tahun. Insiden tertinggi terdapat di Amerika Serikat yakni 90 per 100.000 wanita per tahun dengan angka mortalitas 27 per 100.000 wanita atau 18 % dari kematian pada wanita.¹

Angka kejadian kanker payudara pada negara maju kurang lebih 6% dari semua wanita usia dibawah 75 tahun, angka ini lebih rendah pada negara-negara di sub-Sahara dan Asia, namun pada dekade terakhir terdapat kecenderungan peningkatan yang signifikan, terutama pada negara berkembang². Insiden kanker payudara di Indonesia menempati urutan kedua tertinggi setelah kanker mulut rahim, dengan insiden 12 per 100.000 penduduk⁵, dan terdapat kecenderungan peningkatan angka kejadian dari tahun ke tahun. Berdasarkan "Pathological Based Registration" di Indonesia terdapat insiden minimal 20.000 kasus baru pertahun, 50% kasus ditemukan pada stadium lanjut.^{2,3,4}

Keberhasilan terapi kanker payudara sangat bergantung pada stadium klinis, ketepatan diagnosis, pilihan terapi yang digunakan, jenis histopatologik, *grading* dan *staging*, serta respon biologik sel kanker terhadap terapi. Pilihan terapi sangat bergantung pada stadium klinis penyakit, sedangkan salah satu faktor yang menentukan stadium ialah adanya metastasis. Adanya metastasis akan meningkatkan stadium klinis, yang kemudian akan mengubah pilihan terapi yang akan digunakan, pilihan terapi yang tepat akan sangat mempengaruhi keberhasilan pengobatan.⁵

Subtipe dan *grading* kanker payudara mempengaruhi perangai biologis sel kanker, subtipe paling sering yang ditemukan adalah *invasive ductal carcinoma* diikuti oleh *invasive lobular carcinoma*. *Grading* histopatologi menggambarkan morfologi, diferensiasi sel dan pertumbuhan sel. Semakin tinggi grade maka progresifitas sel semakin tinggi.⁶ Rekurensi merupakan salah satu masalah dalam pengobatan penderita kanker payudara yakni timbulnya pertumbuhan sel kanker di regional

maupun pada organ jauh setelah terapi inisial. Salah satu penelitian mencatat angka rekurensi 13 % dalam 5 tahun pada penderita stadium I. Salah satu penyebabnya adalah metastasis yang gagal dideteksi.^{10,11}

Metastasis kanker dengan pemeriksaan histopatologik menggunakan mikroskop cahaya dan pewarnaan hematoksilin-eosin (HE) kadang kala sukar untuk menentukan adanya metastasis bila kumpulan sel tumor pada kelenjar limfe sangat sedikit atau berada dalam fase awal metastasis, yang hanya mengandung beberapa sel tumor, sehingga bisa menjadikan hasil negatif palsu, keadaan yang sel tumornya tidak terdeteksi dengan pemeriksaan rutin disebut mikrometastasis.^{11,12}

Dengan perkembangan teknik diagnostik maka adanya mikrometastasis dapat dideteksi dengan metoda immunohistokimia, atau metoda lainnya. Prajna pada tahun 2007 menemukan angka proporsi mikrometastasis sebesar 23% dari kasus karsinoma mammae yang direview selama satu tahun.¹² Di Sumatera Barat belum pernah dilakukan penelitian tentang angka kejadian mikrometastasis.

Mengingat tingginya insiden kanker payudara dan pentingnya penetapan stadium untuk kepentingan terapi, maka perlu dilakukan penelitian tentang mikrometastasis kelenjar limfe serta hubungannya dengan sub tipe dan *grading* histopatologik karsinoma payudara guna memberikan masukan bagi penatalaksanaan penderita kanker payudara.

Penelitian ini ingin mengetahui hubungan antara mikrometastasis kelenjar getah bening dengan ukuran makroskopik, *grading* histopatologik serta, subtype histopatologik tumor payudara.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan dengan pendekatan potong lintang terhadap blok parafin kasus karsinoma payudara tanpa metastasis kelenjar getah bening yang telah didiagnosis di laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, laboratorium Patologi Anatomi RSUP. M. Djamil, Padang dan laboratorium Patologi Anatomi RS. Achmad Muchtar, Bukittinggi mulai Januari 2009 sampai Juni 2010. Slide HE diperiksa ulang untuk penetapan subtype dan *grading* histo-

patologi. Blok parafin kelenjar getah bening dilakukan pemotongan ulang secara serial untuk pewarnaan imunohistokimia. Pewarnaan imunohistokimia menggunakan petanda sel epitel berupa antibody polyclonal AE 1/3 (Novocastra) untuk mendeteksi adanya mikrometastasis. Pemeriksaan dilakukan dua kali oleh 2 peneliti berbeda. Analisa hubungan mikrometastasis kelenjar limfe dengan grading histopatologik, ukuran makroskopik tumor serta subtype histopatologik karsinoma diuji dengan uji statistik Chi-Square. dan t-test

HASIL

Selama periode Januari 2009-Juni 2010 didapat 95 kasus karsinoma payudara tanpa metastasis kelenjar getah bening pada pemeriksaan histopatologi biasa, 70 kasus memenuhi kriteria penelitian. Secara deskriptif kasus karsinoma payudara tanpa metastasis kelenjar getah bening lebih banyak ditemukan pada kelompok umur 40-50 tahun yaitu sebanyak 41 kasus (58%), diikuti kelompok usia 50-60 tahun yaitu 22 kasus (31%) sedangkan kelompok umur dibawah 40 tahun dan diatas 60 tahun masing-masing 4 kasus (0,05%) dan 3 kasus (0,04%). Rata-rata usia penderita adalah 47 tahun, usia paling tua 62 tahun dan usia paling muda 36 tahun. Gradasi 2 paling banyak ditemukan yaitu 62 kasus (88,6%), gradasi 3 sebanyak 6 kasus (8,6%) dan gradasi 1 sebanyak 2 kasus (2,9%). Subtype histopatologik yang paling banyak ditemukan adalah tipe duktal invasif yakni 52 kasus (88%), diikuti oleh subtype lobular invasif sebanyak 5 kasus(8,6%), subtype karsinoma medulare 2 kasus (2,9%). Pada penelitian ini didapatkan mikrometastasis pada 11 kasus atau 15,7%.

Tabel 1. Perbedaan Mikrometastasis Kelenjar Getah Bening Berdasarkan Ukuran Tumor Payudara

Mikro metastasis	f	Rata-rata ukuran tumor (cm)	SD	p
Positif	59	3,32	0,628	0,000
negatif	11	4,55	0,934	
Total	70			

Berdasarkan ukuran makroskopik tumor payudara didapatkan ukuran rerata tumor payudara dengan mikrometastasis positif lebih tinggi (4,55cm) dibandingkan dengan ukuran makroskopik tumor payudara tanpa mikrometas-

tasis (3,32cm). Berdasarkan uji *t-test* disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara angka kejadian mikrometastasis berdasarkan ukuran makroskopik tumor payudara ($p < 0,05$)

Tabel 2. Perbedaan Mikrometastasis Kelenjar Getah Bening Berdasarkan Subtipe Histopatologik

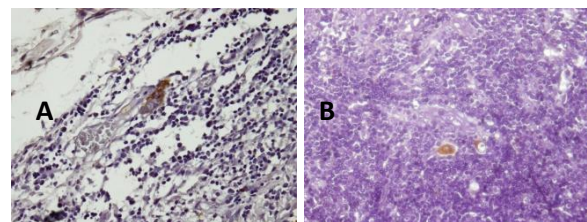
Subtipe	Mikrometastasis		P
	(-)	(+)	
Duktal Invasif	52(83,9%)	10(16,1%)	0,825
Lobular Invasif	5(83,3%)	1(16,7%)	
Medullary	2(100%)	0(0%)	
Total	59(84,3%)		

Berdasarkan subtype histopatologik didapatkan mikrometastasis tidak jauh berbeda antara subtype duktal invasif dan subtype lobular invasif, sedangkan subtype medullary tidak ditemui adanya mikrometastasis. Berdasarkan uji Chi-Square dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara kejadian mikrometastasis dengan subtype histopatologik.

Tabel 3. Perbedaan Mikrometastasis Kelenjar Getah Bening Berdasarkan Grading Histopatologik

Grading	Mikrometastasis		p
	(-)	(+)	
Grade I	2(100%)	0(0%)	0,397
Grade II	53(85,5%)	9(14,5%)	
Grade III	4(66,7%)	2(33,3%)	
Total	59(84,3%)	11(15,7%)	

Berdasarkan grading histopatologik didapatkan angka mikrometastasis pada grade II lebih rendah dibanding grade III, sedangkan pada kanker payudara grade I tidak ditemukan mikrometastasis. Berdasarkan uji Chi-Square dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara angka kejadian mikrometastasis dengan grading histopatologik.



Gambar 1. A dan B Mikrometastasis karsinoma payudara pada kelenjar getah bening, tampak sel tumor

dengan ekspresi sitokeratin di antara sel jaringan limfoid.

DISKUSI

Dalam penelitian ini didapatkan angka kejadian mikrometastasis sebesar 15,7%. Beberapa literatur memberikan angka kejadian yang bervariasi antara 18-23 %, persentase mikrometastasis pada penelitian ini sedikit lebih rendah. Kebanyakan penderita yang datang berobat di Indonesia dengan kanker payudara pada stadium lanjut, hal ini memungkinkan angka kejadian mikrometastasis yang merupakan stadium paling dini akan lebih kecil dibandingkan hasil penelitian lainnya. Selain itu sebagian peneliti menggunakan metoda yang berbeda dalam menemukan mikrometastasis yakni dengan pendekatan berbasis DNA seperti Reverse Transkriptase PCR, RT-PCR memberikan hasil positivitas lebih tinggi dibandingkan dengan metoda berbasis protein seperti imunohistokimia. Perbedaan diatas memungkinkan terjadinya perbedaan hasil penelitian disamping akibat perbedaan faktor geografik populasi sampel.^{12,13,14,15}

Pada tabel 1 tampak adanya perbedaan bermakna antara kejadian mikrometastasis dengan ukuran makroskopik tumor payudara. Tumor payudara dengan mikrometastasis positif memiliki ukuran rerata lebih besar dibandingkan dengan tumor tanpa metastasis. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan tumor ganas dengan ukuran lebih besar akan meningkatkan kejadian metastasis ke kelenjar limfe atau organ lain. Pada tumor yang berukuran besar maka populasi sel akan semakin bervariasi dari segi genetik, sebagian sel akan mengalami mutasi lebih jauh dan pada akhirnya memiliki kemampuan untuk melakukan invasi vaskular dan metastasis ke kelenjar limfe ataupun organ jauh.^{18,19,20}

Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan bermakna antara kejadian mikrometastasis dengan grading histopatologik. Hal ini berbedanya dengan literatur dimana tumor dengan gradasi histopatologik yang buruk cenderung memiliki aktifitas proliferasi dan angka metastasis yang lebih tinggi. Sel tumor dengan gradasi tinggi atau berdiferensiasi buruk memiliki aktivitas proliferasi yang tinggi, hal ini menyebabkan sel akan cepat dibentuk dan kemungkinan timbul-

nya subklon yang memiliki kemampuan metastasis lebih tinggi.^{10,14,13} Pada penelitian ini sebagian besar tumor adalah grade II, (88,6%), karsinoma dengan grade III ditemukan 6 kasus (8,6%), dan hanya 2 kasus (2,9%) grade I. Pola sebaran ini sesuai dengan pola sebaran karsinoma mammae yang didominasi oleh grade II.

Pada tabel 3 tampak tidak terdapat perbedaan bermakna antara angka kejadian mikrometastasis dengan subtype histopatologik, hal ini tidak sesuai dengan literatur yang menyatakan angka kejadian metastasis pada berbagai subtype karsinoma payudara adalah berbeda. Subtype duktal invasif lebih cenderung bermetastasis dibandingkan subtype lobular, angka metastasis karsinoma lobular lebih rendah 3-10% dari tipe duktal invasif, sedangkan subtype karsinoma medulary jarang bermetastasis yakni 10%, begitu pula subtype lainnya seperti subtype tubular, dan karsinoma musinosa yang memiliki angka metastasis masing-masing 3-15%. Subtype dengan angka metastasis lebih tinggi ditemukan pada subtype karsinoma pleomorfik dengan angka metastasis 50%, subtype karsinoma musinosa campuran (46%), serta berbagai subtype karsinoma metaplastik.^{2,8,10,12} Pada penelitian ini hanya tiga subtype yang ditemukan yaitu subtype duktal invasif (88%), lobular invasif (8,6%).

KESIMPULAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa angka kejadian mikrometastasis pada kelenjar limfe berhubungan dengan ukuran makroskopis tumor payudara. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara mikrometastasis dengan subtype histopatologis karsinoma payudara.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hortobagyi GN, et al., Epidemiology of breast Cancer in: Silva OE, Zurrada S. Breast Cancer: a guide for fellows. Amsterdam, Elsevier;2003;p16-7
2. Fattaneh A et al., tumour of the breast. In: Fattaneh A, Tavassoli, WHO: Pathology and genetics tumours of the breast and female genital organs.: Lyon, IARC Press, 2003;p.13.
3. Kumar V, Cortran RS, Robbins SL the Breast In Kumar A, Fausto N. Pathologi

- Basis of Disease. 7nd Philadelphia: Elsevier, 2005; p1119-55.
4. Burke HB, Hutter, Henson DE,. Breast carcinoma . In: Prognostic Factor in cancer. Berlin, Springer-Verlag. 2003; p165-76
 5. Badan Registrasi Kanker Ikatan Ahli Patologi Indonesia, Yayasan Kanker Indonesia, Data histopatologik kanker di Indonesia tahun 2003. Direktorat Jendral Pelayanan Medik Dep Kes RI 2003.
 6. Donegan WL., Staging and primary Treatment. In breast Cancer: Donegan and Spratt. Cancer of the Breast 4th. Philladelphia, Saunders Co.2004;p 375-442
 7. Brennan B, Brunns F. Cellular marker of micrometastatic breast carcinoma. Turkish J med sci 2006;1:23-4.
 8. Prajna G, Arashi M., et al Micro metastasis of Breast Carcinoma mammae: retrospective review. Annals of Oncology 2007;10:1456-60
 9. Lydyard PM, et al, Pathology integrated In Donard .R. Philadelphia: Elsevier, 2005; p 39-47
 10. Grover F, Kayako B. micrometastasis and isolated cell tumour as a new prognostic measure N England J Med. 2004;1113-9.
 11. Lindsay H, Pratt O. Overexpression anti-genic molecules on carcinoma cells. Southeast Asian Journal Trop Med Public Health.2007;38:136-40
 12. Pritchard K, Nicholas J. Prognostic and Predictif Faktor for breast cancer, j clin pathol 2003;52:233-41 Nixon AJ, et al., Metastatic cancer disease in: Silva OE, Zurrida S. Breast Cancer: a guide for fellows. Elsevier. Amsterdam, 2003;p16-7
 13. Bancroft J Enzyme histochemistry and its Diagnostic Application. In: Bancroft J, Gamble M, editors. theory and practice of histological techniques 5ed Elsevier. Amsterdam, 2005; p621-37.
 14. Preston Y, Mohan K., et al. molecular metastatic pathways in breast carcinoma. Molecular Cancer Res. 2004; p1109-14
 15. Ellis O. Immunohistochemistry in Breast pathology. In: Bancroft J, Gamble M. Theory and practice of histological techniques 5ed Elsevier. Amsterdam,2005; p499-517.