

## Hubungan Antara Ekspresi Reseptor Estrogen, Progesteron dan Ki67 dengan Karakteristik Klinikopatologi pada Karsinoma Payudara Subtipe Luminal A

Adrina Esther Liaw<sup>1\*</sup>, Wresnindyatsih<sup>2</sup>, Sri Nita<sup>3</sup>, Krisna Murti<sup>2</sup>, Budi Santoso<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, RSMH Palembang, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Biologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

<sup>4</sup>Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

E-mail: adrinaesther@yahoo.com

### Abstrak

Karsinoma payudara subtipe luminal A adalah ER positif dan atau PR positif, Her-2 negatif, dan Ki67 <20% dan merupakan subtipe yang sering dijumpai dengan prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan subtipe lain. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan karakteristik klinikopatologi dengan status ER dan PR pada karsinoma payudara subtipe luminal A di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Jenis penelitian ini berupa observational analitik dengan desain penelitian cross-sectional teknik purposive sampling. Populasi dari penelitian ini adalah semua pasien yang terdiagnosis karsinoma payudara di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dengan sampel penelitian berupa wanita yang terdiagnosis karsinoma payudara subtipe luminal A. Berdasarkan karakteristik klinikopatologi, karsinoma payudara subtype luminal A banyak ditemukan pada kelompok usia 41-50 tahun (34.7%), berada dalam stadium III (75.3%) dan jenis histologi yang banyak ditemukan berupa karsinoma invasif NST (77.3%), sering ditemukan pasien dengan derajat histopatologi grade III (53.3%) dan banyak pasien ditemukan mempunyai metastasis limfonodus (41.3%). Pasien karsinoma payudara subtype luminal A lebih dominan memiliki ekspresi ER dan PR positif (92.0% dan 94.7%). Penelitian ini tidak menemukan hubungan yang signifikan antara karakteristik klinikopatologi dengan status ER dan PR pada karsinoma payudara subtipe luminal A. Namun pada ekspresi Ki67, dijumpai terdapat hubungan yang signifikan antara Ki67 dengan derajat histopatologi. Kesimpulan dari penelitian ini adalah status ER dan PR tidak mempunyai hubungan langsung terhadap karakteristik klinikopatologi pada karsinoma payudara subtipe luminal A.

**Kata kunci:** ER, Karsinoma Payudara, Ki67, Klinikopatologi, Luminal A, PR

### Abstract

**The Association Between The Expression Of Estrogen Receptor, Progesterone Receptor And Ki67 And Its Clinical Pathological Characteristics In Luminal A Breast Cancer.** Luminal A breast cancer are ER positive and or PR positive, Her-2 negative, with low Ki67 <20%, and are commonly found with better prognosis compared to the other subtypes. This study was conducted to determine the relationship between the characteristics of clinicopathology with ER and PR status in luminal A breast cancer in the Anatomical Pathology Laboratory of Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang. Observational analytic was carried out in this study using cross-sectional approach with purposive sampling technique. The population of this study were all breast cancer patients in Dr. Mohammad Hoesin Palembang Hospital with sample of women diagnosed with luminal A breast cancer. Based on the clinicopathological characteristics, it was commonly found at the age group of 41-50 years (34.7%) with clinical stage III (75.3%), the most common histological subtype consisted of invasive carcinoma NST (77.3%) with the highest degree of histopathology at grade III (53.3%) and found with lymph node metastases (41.3%). ER and PR expressions were found dominantly with positive outcome (92.0% and 94.7%). This study found that there was no significant association between the clinicopathology characteristics and the expression of estrogen and progesteron receptor in luminal A breast cancer. However, it was found that there was a significant association between Ki67 receptor and the degree of histopathology.

**Keyword:** Breast Cancer, Clinicopathology, ER, Ki67, Luminal A, PR

## 1. Pendahuluan

Berdasarkan ekspresi molekul payudara ER, PR, Her-2 dan Ki-67, subtipe kanker payudara dapat diklasifikasikan menjadi Luminal A, Luminal B dengan Her-2 negatif, Luminal B dengan Her-2 positif, Her-2 *enriched*, dan *Triple negative*.<sup>1</sup> Setiap subtipe kanker payudara memiliki faktor risiko, presentasi klinis, gambaran histopatologi, hasil, dan respons terhadap terapi yang berbeda.<sup>2</sup>

Subtipe luminal A merupakan subtipe yang sering dijumpai di Indonesia.<sup>3</sup> Jenis subtipe luminal berasal dari sel epitel luminal yang sejajar dengan duktus saluran kelenjar mammae, subtipe ini memiliki prognosis yang lebih baik karena merupakan hormon reseptor positif.<sup>2</sup> 50-60% dari semua jenis kanker payudara yang paling banyak ditemukan adalah subtipe Luminal A.<sup>4</sup> Karakteristik molekuler dari kanker payudara subtipe Luminal A adalah ER positif dan atau PR positif, Her-2 negatif dan index Ki67 yang rendah.<sup>2</sup>

Berdasarkan estimasi Globocan, *International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2018, secara global kanker payudara menempati urutan kedua terbanyak setelah kanker paru dengan lebih dari 2 juta kasus baru diperkirakan pada tahun 2018. Di Indonesia kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling banyak diderita oleh perempuan dengan angka kejadian yang tertinggi, yaitu sebesar 42,1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk.<sup>3</sup>

Kanker payudara subtipe Luminal A sering dijumpai pada wanita usia lebih dari 50 tahun dengan ukuran tumor yang lebih kecil, derajat histologi yang rendah, subtipe histopatologi jenis duktal, dan sering tidak dijumpai metastasis limfonodus. Sebanyak 65% kejadian kanker payudara yang terdiagnosis di Indonesia sudah berada pada stadium lanjut dengan kondisi yang parah.<sup>2</sup> Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan karakteristik klinikopatologi dengan

status reseptor ER dan PR pada karsinoma payudara subtipe Luminal A di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada tahun 2017-2019.

## 2. Metode

Penelitian ini menggunakan observasional analitik dengan desain penelitian cross-sectional untuk melihat hubungan antara karakteristik klinikopatologi dengan status estrogen, progesteron dan Ki67 pada karsinoma payudara subtipe Luminal A di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Data diambil berupa data sekunder yang diperoleh dari rekam medik bagian patologi anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin. Sebanyak 75 orang penderita kanker payudara subtipe Luminal A diambil dari periode Januari 2017 - November 2019 dengan *purposive sampling* sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, semua pasien kanker payudara dengan hasil karakteristik klinikopatologi yang sesuai dengan variabel penelitian (usia, stadium klinis, jenis histologi, derajat histopatologi, metastasis limfonodus, status ER, PR dan Ki67). Data kemudian dianalisis dengan menggunakan *fisher exact test*, dengan nilai p-value <0,05 menunjukkan adanya hubungan yang signifikan.

## 3. Hasil

Tabel 1 menunjukkan mayoritas penderita kanker payudara subtipe Luminal A berasal dari kelompok usia 41-50 tahun sebanyak 26 (34.7%) diikuti kelompok usia 51-60 tahun sebanyak 24 (32.0%). Pada karsinoma payudara subtipe Luminal A stadium klinis yang terbanyak dijumpai adalah stadium III sebanyak 34 (75.3%) dengan jenis histologi karsinoma invasif NST yang tersering dijumpai sebanyak 58 (77.3%), derajat histopatologi terbanyak adalah grade 3 sebanyak 40 (53.3%) dengan metastasis limfonodus positif sebanyak

44 (58.7%). Pada status ER dan PR, lebih banyak ditemui ER+ (92.0%) dan PR+ (94.7%).

**Tabel 1. Distribusi Karakteristik Klinikopatologi**

Karakteristik Klinikopatologi	Jumlah (n)	Persentase	Total
<b>Kelompok Usia</b>			
≤ 20 tahun	0	0	
21-30 tahun	2	2.7%	
31-40 tahun	15	20.0%	
41-50 tahun	26	34.7%	
51-60 tahun	24	32.0%	
61-70 tahun	7	9.3%	
>70 tahun	1	1.3%	
<b>Stadium Klinis</b>			
I	10	13.3%	
II	13	17.3%	
III	34	75.3%	
IV	18	24.0%	
<b>Jenis Histologi</b>			
Karsinoma Invasif NST	58	77.3%	75 (100%)
Karsinoma Lobular Invasif	13	17.3%	
Karsinoma Musinosum	2	2.7%	
Karsinoma Papiler	1	1.3%	
Karsinoma Medulari	1	1.3%	
Karsinoma Metaplastik	0	0	
<b>Derajat Histopatologi</b>			
I	7	9.3%	
II	28	37.3%	
III	40	53.3%	
<b>Metastasis Limfonodus</b>			
Positif (+)	44	58.7%	
Negatif (-)	31	41.3%	
<b>Status ER</b>			
Positif (+)	69	92.0%	
Negatif (-)	6	8.0%	
<b>Status PR</b>			
Positif (+)	71	94.7%	
Negatif (-)	4	5.3%	

Tabel 2 menunjukkan bahwa tidak dijumpai hubungan yang signifikan antara karakteristik klinikopatologi dengan status ER pada karsinoma payudara subtipe Luminal A.

Mayoritas penderita dengan ER positif berusia >40 tahun yaitu sebanyak 53 orang. Berdasarkan stadium klinisnya, mayoritas penderita dengan ER positif berada pada *late stage* yaitu berjumlah 46 orang. Berdasarkan jenis histologinya, mayoritas penderita dengan ER positif memiliki jenis histologi karsinoma invasif NST yaitu berjumlah 53 orang. Berdasarkan derajat histopatologinya, mayoritas penderita dengan ER positif memiliki derajat histopatologi III yaitu berjumlah 35 orang. Berdasarkan metastasis limfonodus, mayoritas penderita dengan ER positif memiliki metastasis limfonodus yaitu berjumlah 42 orang.

**Tabel 2. Hubungan Karakteristik Klinikopatologi dengan Status ER.**

Karakteristik Klinikopatologi	Status Reseptor		p value
	ER (+)	ER (-)	
<b>Usia</b>			
≤40 tahun	16	1	1.000
>40 tahun	53	5	
<b>Stadium klinis</b>			
Early stage	23	0	0.169
Late stage	46	6	
<b>Jenis histologi</b>			
Karsinoma Invasif NST	53	5	0.547
Karsinoma Lobular Invasif	13	0	
Karsinoma tipe lain	3	1	
<b>Derajat histopatologi</b>			
I	7	0	0.538
II	27	1	
III	35	5	
<b>Metastasis limfonodus</b>			
Positif	42	2	0.189
Negatif	27	4	

Pada tabel 3 menunjukkan bahwa tidak dijumpai hubungan yang signifikan antara karakteristik klinikopatologi dengan status PR pada karsinoma payudara subtipe Luminal A. Mayoritas penderita dengan PR positif berusia >40 tahun yaitu sebanyak 55 orang. Berdasarkan stadium klinisnya, mayoritas

penderita dengan PR positif berada pada late stage yaitu berjumlah 50 orang. Berdasarkan jenis histologinya, mayoritas penderita dengan PR positif memiliki jenis histologi karsinoma invasif NST yaitu berjumlah 55 orang. Berdasarkan derajat histopatologinya, mayoritas penderita dengan PR positif memiliki derajat histopatologi III yaitu berjumlah 37 orang. Berdasarkan metastasis limfonodus, mayoritas penderita dengan PR positif memiliki metastasis limfonodus yaitu berjumlah 43 orang.

**Tabel 3. Hubungan Karakteristik Klinikopatologi dengan Status PR.**

Karakteristik Klinikopatologi	Status Reseptor		p value
	PR (+)	PR (-)	
<b>Usia</b>			
≤40 tahun	16	1	1.000
>40 tahun	55	3	
<b>Stadium klinis</b>			
Early stage	21	2	0.582
Late stage	50	2	
<b>Jenis histologi</b>			
Karsinoma Invasif NST	55	3	0.095
Karsinoma Lobular Invasif	13	0	
Karsinoma tipe lain	3	1	
<b>Derajat histopatologi</b>			
I	6	1	0.134
II	28	0	
III	37	3	
<b>Metastasis limfonodus</b>			
Positif	43	1	0.189
Negatif	28	3	

Pada tabel 4 dijumpai adanya hubungan yang signifikan antara status ki67 dengan derajat histopatologi dengan p value=0.044. Namun tidak dijumpai adanya hubungan dengan karakteristik klinikopatologi yang lainnya seperti usia, stadium klinis, jenis histologi serta metastasis limfonodus. Mayoritas penderita berusia >40 tahun

memiliki Ki67 ≤14 persen dan yaitu sebanyak 41 orang. Berdasarkan stadium klinisnya, mayoritas penderita Ki67 ≤14 persen berada pada late stage yaitu berjumlah 34 orang. Berdasarkan jenis histologinya, mayoritas penderita dengan Ki67 ≤14% memiliki jenis histologi karsinoma invasif NST yaitu berjumlah 37 orang. Berdasarkan derajat histopatologinya, mayoritas penderita dengan Ki67 ≤14% memiliki derajat histopatologi III yaitu berjumlah 22 orang. Berdasarkan metastasis limfonodus, mayoritas penderita dengan Ki67 ≤14% memiliki metastasis limfonodus yaitu berjumlah 26 orang.

**Tabel 4. Hubungan Karakteristik Klinikopatologi dengan Status Ki67.**

Karakteristik Klinikopatologi	Status Reseptor Ki67		p value
	≤14%	15-20%	
<b>Usia</b>			
≤ 40 tahun	8	9	0,088
> 40 tahun	41	17	
<b>Stadium klinis</b>			
Early stage	15	8	1,000
Late stage	34	18	
<b>Jenis histologi</b>			
Karsinoma Invasif NST	37	21	0,692
Karsinoma Lobular Invasif	10	3	
Karsinoma tipe lain	2	2	
<b>Derajat histopatologi</b>			
I	7	0	0,044
II	20	8	
III	22	18	
<b>Metastasis limfonodus</b>			
Positif	26	18	0,134
Negatif	23	8	

#### 4. Pembahasan

Karakteristik klinikopatologi karsinoma payudara subtipe Luminal A disimpulkan pada Tabel 1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa

karsinoma payudara subtipe Luminal A paling banyak ditemukan pada usia 41-50 tahun (34.7%), paling sedikit ditemukan pada usia >70 tahun (1.3%), dan tidak dijumpai pada kelompok usia  $\leq$ 20 tahun.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Gulzar *et al*, kanker payudara subtipe Luminal A banyak ditemukan pada usia  $\leq$ 50 tahun (78.3%).<sup>6</sup> Berbeda dengan penelitian Spitale *et al*, yang menyatakan bahwa penderita kanker payudara subtipe Luminal A sering ditemukan pada usia  $\geq$ 70 tahun (35.4%).<sup>7</sup> Menurut penelitian Khambri dkk, di negara maju rata-rata penderita yang datang berobat berasal dari kelompok usia postmenopause (>49tahun) sedangkan di Indonesia rata-rata usia penderita yang datang berobat berasal dari kelompok usia premenopause ( $\leq$ 49 tahun).<sup>8</sup>

Selain itu, menurut penelitian Stanley dkk juga menyatakan bahwa kejadian kanker payudara di kalangan orang Asia lebih banyak ditemukan pada wanita usia 40an, dan pada AS dan Eropa kanker payudara sering ditemukan pada kalangan wanita usia 60an.<sup>9</sup> Hal ini disebabkan adanya pelbagai faktor risiko seperti dari segi variasi geografis, ras, latar belakang etnis, status sosial ekonomi, pemanfaatan skrining mamografi, stadium penyakit saat diagnosis, dan ketersediaan perawatan yang sesuai.

Pada hasil penelitian, penderita karsinoma payudara subtipe Luminal A banyak ditemukan pada stadium III sebanyak 34 (75.3%) orang penderita dan dijumpai sedikit penderita berada dalam stadium 1 yaitu sebanyak 10 (13.3%) orang penderita. Hasil penelitian mempunyai persamaan dengan penelitian Nanto *et al*, yang mengatakan hampir 70% penderita kanker payudara di Indonesia ditemukan berada dalam stadium lanjut.<sup>10</sup> Penelitian Irianiwati Widodo *et al*, juga menyatakan bahwa karsinoma payudara subtipe Luminal A banyak ditemukan pada stadium I-II (43.2%).<sup>2</sup> Namun berbalik dengan

penelitian yang lainnya dimana kebanyakan penelitian menemui kanker payudara subtipe Luminal A berada dalam stadium klinis I seperti pada hasil penelitian Spitala *et al*, yang menunjukkan kebanyakan penderita Luminal A berada dalam stadium I yaitu sebanyak 47.4%.<sup>7</sup>

Hal ini terjadi akibat faktor risiko seperti gaya hidup pasien, pola makan, pengaruh hormonal, pemakaian obat-obatan seperti steroid, serta penggunaan alat kontrasepsi hormonal yang dapat memicu proliferasi sel kanker payudara, disertai kurangnya pengetahuan masyarakat tentang tanda dan gejala awal dari kanker payudara, kurangnya perhatian terhadap faktor keturunan kanker payudara serta ketidaktahuan mengenai pemeriksaan SADARI. Sehingga banyak pasien yang datang untuk berobat didiagnosis kanker payudara stadium lanjut. Menurut WHO ada beberapa program skrining kanker payudara yang dapat dilakukan, yaitu pemeriksaan *mammography*, *Clinical Breast Examination* (CBE) dan *Breast Self Examination* (BSE).<sup>11</sup> Namun di Indonesia, program skrining kanker payudara masih belum rutin dilakukan oleh pemerintah sehingga angka mortalitas dan morbiditas kanker payudara turut meningkat. Pemberdayaan masyarakat untuk meningkatkan kesadaran tentang tanda dan gejala kanker payudara sebagai upaya deteksi dini kanker payudara juga jarang dilakukan. Tambahan lagi kelemahan dari segi *skill* tenaga kesehatan, keterbatasan infrastruktur dan sumber daya di fasilitas pelayanan kesehatan (fasyankes) untuk melakukan pemeriksaan dini kanker payudara. Skrining kanker payudara dianggap mahal atau memerlukan biaya yang tinggi untuk dilakukan sehingga menyebabkan masyarakat enggan melakukan pemeriksaan tersebut. Selain itu, faktor sosial ekonomi, status pernikahan, asuransi kesehatan dan tingkat pendidikan turut berpengaruh.

Pada hasil penelitian ini, ditemukan bahwa penderita karsinoma payudara subtipe Luminal A kebanyakan memiliki jenis histologi

karsinoma invasif NST yaitu sebanyak 58 (77.3%) orang penderita dan jenis histologi yang paling sedikit ditemukan adalah karsinoma papiler dan karsinoma medulari dengan sebanyak 1 (1.3%) orang penderita.

Hasil penelitian mempunyai persamaan dengan semua penelitian yang lainnya seperti penelitian yang dilakukan oleh Onitilo *et al*, yang menemukan karsinoma invasif NST merupakan jenis karsinoma yang terbanyak yaitu sebanyak 68.6%.<sup>12</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Yang dkk (56.0%), Nafissi dkk (72.5%), Gulzar *et al* (88.3%) dan Neilsen *et al* (85.0%) menemukan penderita karsinoma payudara subtipe Luminal A dengan jenis histologi karsinoma invasif NST.<sup>13,14,6,15</sup> Penelitian-penelitian ini menemukan bahwa karsinoma invasif NST merupakan jenis histologik yang paling sering ditemukan pada karsinoma payudara subtipe Luminal A diikuti dengan karsinoma lainnya.

Menurut klasifikasi kanker payudara WHO edisi ke-4 tahun 2014, jenis histologik pada kanker payudara yang sering ditemukan adalah karsinoma invasif NST. Hal ini disebabkan oleh karsinoma invasif NST terdiri dari kelompok terbesar kanker payudara yang mewakili kelompok tumor heterogen yang tidak menunjukkan karakteristik tertentu yang cukup untuk mencapai klasifikasi sebagai tipe histologi berdasarkan klasifikasi WHO. Hasil penelitian juga ditemukan sebanyak 1 orang penderita dengan karsinoma medulari, dimana menurut WHO karsinoma medulari seringkali ditemukan pada subtipe triple negatif, namun sebaliknya dengan hasil penelitian ini dimana dijumpai karsinoma medulari memiliki ER negatif dan PR positif. Hal ini diduga kemungkinan terdapat gambaran histologik campuran antara karsinoma medulari dengan lainnya atau merupakan subtipe karsinoma invasif NST dengan *medullary feature* yang tersendiri sehingga dijumpai karsinoma medulari pada subtipe Luminal A.

Derajat histopatologi digunakan dalam memprediksi *tumor behavior* serta sering digunakan sebagai faktor prognostik. Derajat histopatologi dapat dibagi menjadi grade I (*low*), grade II (*moderate*), dan grade III (*high*). Menurut *St. Gallen Consensus*, 2013 klasifikasi subtipe kanker payudara, Luminal A memiliki derajat histopatologi *low-moderate*. Namun pada hasil penelitian dapat dilihat bahwa terdapat lebih banyak penderita karsinoma payudara subtipe Luminal A mempunyai derajat histopatologi grade III *-poorly differentiated* (53.5%) dan paling sedikit ditemukan pada grade I *-well differentiated* (9.3%).

Hasil penelitian mempunyai persamaan dengan penelitian yang dilakukan oleh Widodo *et al*. di mana derajat histopatologi yang banyak ditemukan pada karsinoma payudara subtipe Luminal A adalah pada grade *moderate-high* yaitu 28.0%.<sup>2</sup> Terdapat perbedaan dengan penelitian Firdaus dkk, yang menunjukkan bahwa subtipe Luminal A lebih banyak terjadi pada grade I yaitu 33.3%.<sup>16</sup> Namun berbeda lagi dengan penelitian Omoruyi dkk yang menemukan sebanyak 55.9%, dan Vasconcelos *et al*. menemukan sebanyak 56.3% penderita Luminal A yang mempunyai derajat histopatologi grade 2 (*moderately differentiated*).<sup>4,3</sup>

Tingginya presentase kasus karsinoma payudara subtipe Luminal A dengan derajat III sehingga berbeda dengan penelitian-penelitian lain adalah disebabkan oleh beberapa faktor. Contohnya faktor hormonal bisa berupa penggunaan obat hormonal, penggunaan alat kontrasepsi hormonal, faktor lingkungan, gaya hidup, jenis-jenis makanan, serta faktor ras. Di samping itu, mayoritas pasien datang berobat sudah dalam stadium yang lanjut di mana subtipe Luminal A mengalami metastasis limfonodus sehingga pada *high grade* tumor ini bersifat lebih progresif dan memberikan prognosis yang buruk.

Pada hasil penelitian ini didapatkan bahwa penderita karsinoma payudara subtipe Luminal A banyak yang memiliki metastasis limfonodus yaitu sebanyak 44 (58.7%) orang penderita dibandingkan dengan yang tidak mempunyai metastasis limfonodus sebanyak 31 (41.3%) orang penderita. Hasil memiliki persamaan dengan penelitian yang dilakukan oleh Carmen dkk menemukan bahwa kebanyakan penderita karsinoma payudara subtipe Luminal A mempunyai metastasis limfonodus sebanyak 58.7% persis dengan hasil penelitian ini dan hasil penelitian Munjal dkk juga mempunyai hasil yang sama di mana ditemukan kebanyakan penderita Luminal A di India mempunyai metastasis limfonodus yaitu sebanyak 77.0%.<sup>17,18</sup> Namun berbalik dengan hasil penelitian Zhang *et al*, menemukan sebanyak 51.2% dan Yang dkk menemukan sebanyak 61.0% kasus kanker payudara subtipe Luminal A mayoritasnya tidak mempunyai metastasis limfonodus.<sup>1,13</sup>

Proses terjadinya metastasis limfonodus secara pastinya masih belum diketahui. Hal ini diduga kemungkinan adanya hubungannya dengan faktor keturunan keluarga yang mempunyai riwayat kanker payudara, dari segi lain kemungkinan adanya pengaruh limfovaskuler (LVI) serta ukuran tumor, yang juga berkaitan dengan stadium klinis yang lanjut. Di mana pada hasil penelitian ini menemukan kebanyakan penderita kanker payudara subtipe Luminal A berada dalam stadium III, sehingga apabila sudah terdiagnosis kanker payudara maka seringkali dijumpai metastasis limfonodus.

Sistem imun turut berpengaruh terhadap progresifitas tumor sehingga memainkan peranan penting dalam mekanisme sistem pertahanan tubuh terhadap tumor itu sendiri. Pertumbuhan tumor payudara terdapat hubungan dengan *tumor-infiltrating lymphocytes* (TILs) di mana TILs yang tinggi berpengaruh terhadap karakteristik klinikopatologi yang jelek. Dalam hal ini diduga

adanya infiltrasi limfosit di sel tumor dan ekspresi gen yang berpotensi untuk mempengaruhi karakteristik klinikopatologi seperti metastasis limfonodus. Respon *tumor specific T-cell* turut tergantung pada karakteristik tumor dan individu itu sendiri yang kemudiannya dapat berpengaruh terhadap sensitifitas pasien dalam regimen terapi.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penderita karsinoma payudara subtipe Luminal A mayoritasnya memiliki status reseptor estrogen (ER) positif yaitu sebanyak 69 (92.0%) orang penderita dibandingkan dengan ER negatif yaitu sebanyak 6 (8.0%) orang. Pada status reseptor progesteron (PR) banyak penderita ditemukan dengan status reseptor progesteron (PR) yang positif yaitu sebanyak 71 penderita (94.7%) dibandingkan dengan PR negatif yaitu sebanyak 4 (5,3%) penderita.

Hasil penelitian ini sama dengan hasil penelitian lainnya yaitu seperti penelitian yang dilakukan oleh Kondov *et al*, yang menemukan mayoritas penderita dengan subtipe Luminal A memiliki ER positif yaitu 93.5% dibandingkan ER negatif yaitu 6.5%, ditemukan juga bahwa PR positif lebih dominan yaitu sebanyak 94.8% dibandingkan dengan PR negatif yaitu sebanyak 5.2%.<sup>19</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Spitale *et al*, juga menunjukkan bahwa mayoritas subtipe Luminal A memiliki ER positif yaitu 98.2% dibandingkan dengan ER negatif dengan 15.5%, dan PR positif lebih dominan dengan 84.5% dibandingkan dengan PR negatif yaitu 15.5%.<sup>7</sup> Hal yang sama dijumpai pada penelitian yang dilakukan oleh Munjal dkk, yang menemukan bahwa ER positif lebih dominan yaitu sebanyak 88.0% dibandingkan ER negatif banyak 12.0%, dan PR positif lebih dominan sebanyak 95.0% dibandingkan PR negatif yaitu 5.0% pada karsinoma payudara subtipe Luminal A.<sup>18</sup>

Hal ini diduga adanya pengaruh hormonal seperti pemakaian alat kontrasepsi hormonal yang kemungkinan mempunyai pengaruh

terhadap ekspresi ER dan PR. Mayoritas kanker payudara berasal dari ER positif luminal sel, dan ER negatif kemungkinan berasal dari ER negatif myoepitelial sel atau ER positif prekursor yang telah hilang ekspresinya dalam proses terbentuknya kanker. PR memainkan peranan penting dalam ER target gene yang berpengaruh terhadap aksi estrogen. Tumor yang mengekspresikan ER dan PR mempunyai prognosis yang lebih baik serta mempunyai respon yang baik terhadap terapi hormonal.

Pada hasil penelitian ditemukan tidak ada hubungan yang signifikan antara semua karakteristik klinikopatologi dengan status reseptor ER pada karsinoma payudara subtipe Luminal A.

Hasil penelitian ini mempunyai persamaan dengan penelitian yang dilakukan oleh Shokouh *et al*, yang menyatakan bahwa tidak dijumpai adanya hubungan antara dua variable tersebut.<sup>20</sup> Hal yang sama juga dijumpai pada penelitian Ayadi *et al*, yang menemukan bahwa tidak ada hubungan yang antara ekspresi ER dan PR dengan karakteristik klinikopatologi.<sup>21</sup> Namun hasil penelitian ini berbalik dengan penelitian yang dilakukan oleh Ahmed *et al*, yang menemukan bahwa terdapat hubungan yang signifikan ER dan PR dengan metastasis limfonodus dan tidak ditemukan hubungan yang signifikan dengan grade tumor serta jenis histologi.<sup>22</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Pasaribu dkk dan Abdollahi *et al*, menjumpai adanya hubungan yang signifikan antara ER dan PR dengan derajat histopatologi, dan tidak dijumpai adanya hubungan yang signifikan antara ER dan PR dengan usia, jenis histologi dan metastasis limfonodus.<sup>23-24</sup>

Hal ini kemungkinan karena kebanyakan pasien datang pada stadium yang lanjut sehingga hubungannya dengan ekspresi ER dan PR tidak signifikan. Ekspresi ER dan PR digunakan sebagai faktor prognostik untuk menentukan pemilihan regimen terapi, dimana ER+/ PR+ lebih dianjurkan menggunakan terapi

hormonal dan pada ER-/PR- dianjurkan menggunakan terapi neoadjuvant kemoterapi. Namun dengan ekspresi ER dan PR saja tidak cukup untuk menentukan *clinical outcome*. Penelitian Nanto *et al*, menyatakan bahwa ER dan PR positif menunjukkan stadium klinis yang rendah dan mempunyai prognosis yang lebih baik.<sup>10</sup> St. Gallen juga menyatakan bahwa pada ER+ yang tinggi mempunyai *outcome* yang lebih baik, namun cut-off ER masih belum ditentukan oleh St. Gallen sehingga hal tersebut sulit untuk dinilai. Pada subtipe Luminal A nilai PR  $\geq 20\%$ , namun pada penelitian ini, cut-off nilai PR tidak diambil sehingga kemungkinan merupakan salah satu faktor penyebab yang dapat mempengaruhi hubungan antara karakteristik klinikopatologi dengan status ER dan PR.

Namun hasil perbandingan dengan penelitian di atas kemungkinan tidak berkesuaian karena belum ada penelitian yang meneliti hubungan ER dan PR dengan klinikopatologi khususnya pada kanker payudara subtipe Luminal A sahaja sehingga hasilnya kurang tepat untuk dibandingkan dengan yang lain.

Pada hasil penelitian ini ditemukan tidak ada hubungan yang signifikan antara usia, stadium klinis, jenis histologi dan metastasis limfonodus dengan reseptor Ki67 pada karsinoma payudara subtipe Luminal A. Namun ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara derajat histopatologi dengan status reseptor Ki67 dengan  $p\text{-value}=0,044$ .

Pada penelitian yang dilakukan oleh Hasmi *et al*, menemukan adanya hubungan yang signifikan antara Ki67 dengan grade tumor dan usia pada semua subtipe kanker payudara dan tidak menemukan hubungan yang signifikan antara Ki67 dengan karakteristik histologi yang lainnya termasuk metastasis limfonodus.<sup>25</sup> Hal penelitian Shokouh *et al*, juga mengemukakan terdapat hubungan yang signifikan antara Ki67 dengan derajat histopatologi tumor dengan metastasis



limfonodus dan tidak ditemukan adanya hubungan dan karakteristik klinikopatologi yang lainnya.<sup>20</sup>

Namun, hasil perbandingan dengan penelitian di atas kemungkinan tidak berkesuaian karena belum ada penelitian yang meneliti hubungan Ki67 dengan karakteristik klinikopatologi khususnya pada kanker payudara subtipe Luminal A sehingga hasilnya tidak tepat untuk dibandingkan dengan yang lain.

Secara umum, Ki67 merupakan penanda aktivitas proliferasi sel-sel tumor yang diekspresikan selama fase aktif siklus sel kecuali pada fase istirahat (G0) dan ekspresi Ki67 juga mempunyai hubungan dengan derajat diferensiasi tumor. Di mana pada Luminal A bahkan pada subtipe kanker payudara yang lainnya, perhitungan *mitotic cell* digunakan untuk skoring derajat histologi pada tumor payudara, hal ini dapat menyokong index proliferasi yang diekspresikan oleh Ki67. Dalam pemeriksaan imunohistokimia, Ki67 seringkali digunakan untuk mendeteksi aktivitas proliferasi sel kanker.

## 5. Kesimpulan

Karsinoma payudara subtipe Luminal A di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang umumnya ditemukan pada wanita pada usia >40 tahun. Sebagian besar ditemukan berada dalam stadium III, dengan karsinoma NST invasif sebagai jenis histologi yang paling umum ditemukan. Pasien dengan histopatologi derajat III dan metastasis limfonodus banyak ditemukan dalam penelitian ini. Sedangkan untuk ekspresi ER dan PR, ER positif dan PR positif sebagian besar ditemukan pada pasien kanker payudara Luminal A dibandingkan dengan ER dan PR negatif dan sebagian besar memiliki Ki67  $\leq 14\%$ . Dalam penelitian ini, tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara ekspresi ER dan PR dengan karakteristik klinikopatologi pada karsinoma payudara

subtipe Luminal A. Namun, kami menemukan adanya hubungan yang signifikan antara ekspresi reseptor Ki67 dengan derajat histopatologi dalam penelitian ini.

## Daftar Pustaka

1. Zhang, M. H., Man, H. T., Zhao, X. D., Dong, N., & Ma, S. L. (2014). Estrogen receptor-positive breast cancer molecular signatures and therapeutic potentials. *Biomedical reports*, 2(1), 41-52
2. Widodo, I., Dwianingsih, E. K., Triningsih, E., Utoro, T., & Soeripto, S. (2014). *Clinicopathological features of Indonesian breast cancers with different molecular subtypes*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(15), 6109-13.
3. Omoruyi, K. A., Nnoli, M. A., Ebughe, G. A., Irabor, G. I., & Isiwele, E. M. (2018). *Prevalence of Molecular Subtypes of Breast Carcinoma in University of Calabar Teaching Hospital using Immunohistochemistry as surrogates for Intrinsic DNA gene characteristics*.
4. Vasconcelos, I., Hussainzada, A., Berger, S., Fietze, E., Linke, J., Siedentopf, F., & Schoenegg, W. (2016). *The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival*. *The Breast*, 29, 181-185.
5. Kesehatan, D. (2019). *Republik Indonesia. Hari Kanker Sedunia 2019*. Jakarta: DepKes RI. Diakses melalui : <http://www.depkes.go.id/article/view/19020100003/hari-kanker-sedunia-2019.html>
6. Gulzar, R., Shahid, R., & Saleem, O. (2018). *Molecular Subtypes of Breast Cancer by Immunohistochemical Profiling*. *International Journal of Pathology*, 46-51.

7. Spitale, A., Mazzola, P., Soldini, D., Mazzucchelli, L., & Bordoni, A. (2008). Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Annals of oncology*, 20(4), 628-635
8. Khambri, D., Harahap, W. A., Yanwirasti, Y., Haryono, S. J., & Jamsari, J. (2016). Pentingnya Pemeriksaan Androgen Reseptor (AR) Terhadap Penderita Karsinoma Payudara di Sumatera Barat. *Biotrends*, 6(2), 39-45
9. Leong, S. P., Shen, Z. Z., Liu, T. J., Agarwal, G., Tajima, T., Paik, N. S., ... & Foulkes, W. D. (2010). Is breast cancer the same disease in Asian and Western countries?. *World journal of surgery*, 34(10), 2308-2324.
10. Nanto, S. S., Muhartono, A. J. W., & Wulan, A. J. (2018). *Peran Estrogen Receptor (ER), Progesteron Receptor (PR), dan Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) untuk Memprediksi Stadium Klinis Kanker Payudara*. *Jurnal Agromedicine*, 4(2), 256-259.
11. World Health Organization. (2006). Guidelines for the early detection and screening of breast cancer.
12. Onitilo, A. A., Engel, J. M., Greenlee, R. T., & Mukesh, B. N. (2009). Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clinical medicine & research*, 7(1-2), 4-13
13. Yang, X. R., Sherman, M. E., Rimm, D. L., Lissowska, J., Brinton, L. A., Peplonska, B., ... & Zatonski, W. (2007). *Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study*. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 16(3), 439-443.
14. Nafissi, N., Faraji, M., Hosseini, M., Shojaee, L., Ziaei, F., Akbari, M. E., & Mousavie, S. H. (2018). *Relationships between reproductive risk factors for breast cancer and tumor molecular subtypes*. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 19(7), 1767.
15. Nielsen, T. O., Jensen, M. B., Burugu, S., Gao, D., Jørgensen, C. L. T., Balslev, E., & Ejlersen, B. (2017). High-risk premenopausal luminal a breast cancer patients derive no benefit from adjuvant cyclophosphamide-based chemotherapy: results from the DBCG77B clinical trial. *Clinical cancer research*, 23(4), 946-953
16. Firdaus, V. R. P., Asri, A., Khambri, D., & Harahap, W. A. (2016). *Hubungan Grading Histopatologi dan Infiltrasi Limfovaskular dengan Subtipe Molekuler pada Kanker Payudara Invasif di Bagian Bedah RSUP. Dr. M. Djamil Padang*. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 5(1).
17. Zaha, D. C., Lazar, E., & Lazureanu, C. (2010). Clinicopathologic features and five years survival analysis in molecular subtypes of breast cancer. *Rom J Morphol Embryol*, 51(1), 85-89
18. Munjal, K., Ambaye, A., Evans, M. F., Mitchell, J., Nandedkar, S., & Cooper, K. (2009). Immunohistochemical analysis of ER, PR, Her2 and CK5/6 in infiltrative breast carcinomas in Indian patients. *Asian Pac J Cancer Prev*, 10(5), 773-8
19. Kondov, B., Milenkovic, Z., Kondov, G., Petrushevska, G., Basheska, N., Bogdanovska-Todorovska, M., ... & Ivkovski, L. (2018). *Presentation of the Molecular Subtypes of Breast Cancer Detected By Immunohistochemistry in Surgically Treated Patients*. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 6(6), 961.
20. Shokouh, T. Z., Ezatollah, A., & Barand, P. (2015). Interrelationships between Ki67,

- HER2/neu, p53, ER, and PR status and their associations with tumor grade and lymph node involvement in breast carcinoma subtypes: retrospective-observational analytical study. *Medicine*, 94(32)
21. Ayadi, L., Khabir, A., Amouri, H., Karray, S., Dammak, A., Guermazi, M., & Boudawara, T. (2008). Correlation of HER-2 over-expression with clinico-pathological parameters in Tunisian breast carcinoma. *World Journal of surgical oncology*, 6(1), 112
  22. Ahmed, H. G., Al-Adhraei, M. A., & Al-Thobhani, A. K. (2011). Correlations of hormone receptors (ER and PR), Her2/neu and p53 expression in breast ductal carcinoma among Yemeni women. *The Open Cancer Immunology Journal*, 4(1).
  23. Pasaribu, E. T., Issakh, B., & Maritska, Z. (2018). Trend kanker payudara di Semarang: Analisis tipe histologi dan molekuler. *Jurnal Kedokteran Kesehatan: Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya*, 5(3), 108-113
  24. Abdollahi, A., Sheikhabaei, S., Safinejad, S., & Jahanzad, I. (2013). Correlation of ER, PR, HER-2 and P53 Immunoreactions with Clinico-Pathological Features in Breast Cancer. *Iranian Journal of Pathology*, 8(3), 147-152
  25. Hashmi, A. A., Hashmi, K. A., Irfan, M., Khan, S. M., Edhi, M. M., Ali, J. P., ... & Khan, A. (2019). Ki67 index in intrinsic breast cancer subtypes and its association with prognostic parameters. *BMC research notes*, 12(1).