

# PERBANDINGAN PROGNOSIS SUBTIPE MOLEKULER KANKER PAYUDARA ANTARA PASIEN KANKER PAYUDARA WANITA USIA MUDA DAN TUA DI RSUP DR. M. DJAMIL PADANG

Irwan<sup>1</sup>, Azamris<sup>1</sup>, Hafni Bachtiar<sup>2</sup>

## Abstrak

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa sub tipe molekuler kanker payudara memiliki perbedaan distribusi dan efek prognostik antara usia muda dan tua, sedangkan data lokal maupun nasional tidak ada penulis temukan. Metode : Penelitian komparatif dengan metode *cross sectional*. Dilakukan bulan Januari – April 2015, sampel 96 penderita kanker payudara wanita usia  $\leq 40$  tahun dan  $> 40$  tahun yang tercatat di rekam medis dan registrasi kanker payudara dari tahun 2012 – 2014. Hasil : Kejadian kanker payudara wanita usia muda di RSUP dr. M. Djamil Padang selama 3 tahun (2012-2014) yaitu 27,1% dan usia tua 72,9%. Analisa bivariat tidak menunjukkan hubungan yang signifikan antara berbagai karakteristik tumor dengan kejadian residif dan meninggal pada usia muda. Sedangkan pada usia tua, terdapat hubungan yang signifikan antara ukuran tumor dan metastasis terhadap kejadian residif dan meninggal. Kesimpulan : Ada perbedaan karakteristik dan gambaran sub tipe molekuler kanker payudara antara usia muda dan tua, usia muda tumor cenderung berukuran besar, kelenjar getah bening positif, adanya invasi limfovaskuler, *grade* tumor tinggi, indeks proliferasi Ki67 tinggi serta reseptor hormon negatif. Terdapat kecenderungan perbedaan prognosis kanker payudara wanita antara usia muda dan tua berdasarkan sub tipe molekuler namun tidak bermakna secara statistik. **Kata kunci** : Usia, sub tipe molekuler kanker payudara, prognosis

## Abstract

*Previous study showed that molecular subtypes of breast cancer have different distribution and prognostic effect between the young and adult, whereas it cannot found in the local and national data. Method : Comparative research with cross sectional design. Held in January-April 2015, Ninety six samples of breast cancer women with age  $\leq 40$  years old and  $> 40$  years old that has been recorded in medical records and breast cancer registration from year 2012-2014. Result : Breast cancer that happened to young women at General Hospital dr. M. Djamil Padang for 3 years (2012-2014) are 27,1% and the adult are 72,9%. In bivariat analysis, there are not relationship between characteristics of tumor with recurrent and death while in the adult women breast cancer, tumor size and metastases have relation with recurrent and death that are significant statistically. Conclusion : There are different characteristics and description of breast cancer molecular subtype between young and adult women, young ages are tend to have big tumor, lymph node positive, lymphovascular invasion, high grade tumor, proliferation index Ki67 high and negative hormone receptor. There are differences tendency of prognosis women breast cancer between the young and adult based on molecular subtype but statistically, the relationship is not significant.*

**Keyword:** Age, breast cancer molecular subtype, prognosis

**Afiliasi Penulis:** 1. Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP dr. M. Djamil Padang, 2. Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. **Korespondensi** : Irwan, email : [irwanabdulrachman@gmail.com](mailto:irwanabdulrachman@gmail.com), HP: 085365167018

## PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan penyakit heterogen dengan beragam profil biologis serta prognosis klinis.<sup>1</sup> Kanker payudara sebagian besar mengenai wanita usia tua, namun panduan khusus mengenai terapi yang berbasis bukti pada kelompok usia ini masih kurang. Sebaliknya pada populasi wanita kanker payudara usia muda, keputusan mengenai tatalaksana kanker payudara telah didasarkan pada faktor prognostik dan prediktif pasien serta karakteristik tumor.<sup>2</sup> *The European Society of Breast Cancer Specialist* mendefinisikan wanita usia muda (*young women*) adalah wanita yang berusia di bawah 40 tahun.<sup>3</sup>

Acuan prognosis untuk masing-masing pasien berdasarkan analisa penanda biologis tumor primer yang mencakup reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), *Human Epidermal Growth Factor receptor 2* (HER2) dan Ki67 bersamaan dengan usia, status menopause, ukuran tumor, grading histologi serta keterlibatan kelenjar getah bening. *St Gallen International Breast Cancer Conference* memberikan definisi tentang subtype intrinsik kanker payudara yaitu luminal A (ER+, PR+, HER2- dan Ki67 rendah), luminal B (ER+ , PR+, HER2-, Ki67 tinggi), *HER2-overexpression* (ER-, PR-HER2+) dan *basal like* atau *triple negative* (ER-, PR-, HER2-).<sup>1,4,5</sup>

Usia merupakan faktor penting untuk resiko rekurensi tanpa bergantung pada faktor lainnya (*independent risk factor*).<sup>6,7</sup> Sekitar 25% kanker payudara terjadi sebelum usia *menopause*.<sup>8</sup> Ketika usia pasien dan status menopause dianalisa secara bersamaan, usia

menjadi faktor penentu utama dalam peningkatan reseptor estrogen. Jadi wanita usia tua memiliki reseptor estrogen yang lebih tinggi dibandingkan wanita usia muda. Namun jika usia yang sama dibandingkan, wanita dengan status premenopausal memiliki konsentrasi reseptor progesteron lebih tinggi daripada wanita postmenopausal.<sup>9</sup>

Terdapat hubungan antara usia dengan karakteristik biologis tumor yang baik (*favorable*). Dibandingkan dengan usia muda, pasien kanker payudara usia tua memiliki lebih banyak tumor yang diploid, fraksi *S-phase* yang rendah, p53 normal, reseptor *epidermal growth factor* dan *c-erbB2* yang negatif atau rendah.<sup>10</sup> Kanker payudara pada wanita usia di bawah 40 tahun cenderung berukuran lebih besar (dengan median tumor 2 cm pada usia muda dan 1,5 cm pada usia tua), stadiumnya lebih lanjut pada saat diagnosis (lebih berkemungkinan dengan kelenjar getah bening positif) dan lebih agresif (kecil kemungkinan untuk berdiferensiasi baik), ekspresi *estrogen/progesterone receptor* (ER/PR) yang rendah dan ekspresi *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) yang tinggi serta proliferasi marker Ki67.<sup>11,12,13,14, 15</sup>

Tumor dengan reseptor hormon positif memiliki luaran yang lebih baik, dimana tumor dengan luminal A bersifat lebih lambat progresifitasnya dibandingkan dengan tumor luminal B, sedangkan tumor dengan reseptor hormon negatif memiliki perjalanan alamiah yang agresif dan keluaran yang jelek.<sup>2</sup> Meskipun dengan terapi yang optimal, beberapa studi klinis menunjukkan bahwa pasien kanker payudara usia muda memiliki luaran yang jelek dibanding pasien yang

mengalami kanker payudara di usia tua.<sup>16</sup>

Jadi penanda biologis imunohistokimia ini dapat menunjukkan perbedaan efek prognostik dan prediktif antara penderita kanker payudara usia tua dengan usia muda. Tetapi sedikit sekali diketahui mengenai implikasi penanda biologis ini terhadap luaran penderita kanker payudara usia tua.<sup>2</sup>

Distribusi dan efek prognostik subtipe molekuler tertentu dari populasi kanker payudara usia tua dibandingkan dengan usia muda masih belum diketahui.<sup>2</sup> Penelitian di Belanda oleh Esther, dkk 2013 telah menunjukkan bahwa subtipe molekuler kanker payudara memiliki perbedaan distribusi dan efek prognostik antara penderita kanker payudara usia tua dibandingkan dengan usia muda.<sup>2</sup> Sedangkan data mengenai perbandingan distribusi dan prognosis subtipe molekuler kanker payudara antara penderita kanker payudara usia muda dan tua baik lokal maupun nasional tidak ada penulis temukan.

Hal inilah yang membuat penulis ingin meneliti bagaimana perbandingan prognosis subtipe molekuler kanker payudara antara penderita kanker payudara usia muda dan tua di RSUP dr. M. Djamil Padang.

## METODE

Desain yang digunakan dalam penelitian ini bersifat komparatif, dengan metode penelitian *cross sectional* tentang perbandingan prognosis subtipe molekuler kanker payudara antara penderita kanker payudara usia muda dan tua. Penelitian dilakukan pada bulan Januari – April 2015 di bagian bedah

Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP dr. M. Djamil Padang. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh penderita kanker payudara yang tercatat dalam rekam medis dan registrasi kanker payudara divisi Onkologi bagian Bedah RSUP dr. M. Djamil Padang. Sampel yang diambil dalam penelitian ini adalah penderita kanker payudara yang sudah didiagnosis dan mendapatkan terapi menurut protokol dan tercatat pada Rekam Medis dan Registrasi Kanker Payudara Divisi Onkologi di Bagian Bedah RSUP dr. M. Djamil Padang pada tahun 2012 – 2014 dengan menggunakan teknik *simple random sampling*. Kriteria inklusi yaitu Penderita kanker payudara wanita usia muda ( $\leq 40$  tahun) dan tua ( $>40$  tahun) yang telah dilakukan pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia. Jika penderita kanker payudara disertai kanker pada organ lainnya yang bukan metastasis dari kanker payudara, meninggal dalam periode tiga tahun oleh karena sebab lain dan data rekam medis yang tidak dapat ditelusuri akan dimasukkan ke dalam kriteria eksklusi. Variabel bebas adalah subtipe molekuler kanker payudara, variabel tergantung adalah prognosis kanker payudara dan variabel pendahulu adalah usia.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari data rekam medis dan registrasi kanker payudara didapatkan 96 penderita kanker payudara yang berobat ke RSUP dr. M. Djamil Padang tahun 2012- 2015. Kesulitan penelitian ini adalah kurangnya evaluasi terhadap *grade* tumor dan status invasi limfovaskuler yang dibacakan oleh bagian Patologi Anatomi, dari 96

penderita hanya 59 penderita yang memiliki grade tumor sedangkan status invasi limfovaskuler hanya 32 penderita. Terdapat 27 kasus kanker payudara yang residif dan 15 penderita kanker payudara yang meninggal, namun hanya 12 penderita yang meninggal karena kanker payudara.

Data diolah dengan menggunakan program komputer. Analisis data dilakukan secara deskriptif dan mencari untuk mencari hubungan antar 2 variabel digunakan uji Chi – kuadrat dengan derajat kepercayaan 95%.

**Tabel 1. Karakteristik Sampel**

Karakteristik	F	%
Usia		
≤ 40 tahun	26	27,1
> 40 tahun	70	72,9
Jenis histopatologi		
Invasif ductal ca	76	79,2
Invasif lobular ca	20	20,8
Grade tumor		
Grade I	6	10,2
Grade II	42	71,2
Grade III	11	18,6
Invasi limfovaskuler		
Tidak ada invasi	17	53,1
Ada invasi	15	46,9
Ukuran tumor		
T1	5	5,2
T2	36	37,5
T3	16	16,7
T4	39	40,6
Kelenjar getah bening		
Negatif	27	28,1
Positif	69	71,9
Metastasis		
M0	89	92,7
M1	7	7,3
Subtipe molekuler		
Luminal A	11	11,5
Luminal B	38	39,6
HER2 overexpression	25	26,0
Triple negative	22	22,9
Prognosis		
Residif	27	28,1
Meninggal*	15	15,6

\* Dari 15 penderita yang meninggal, 12 penderita meninggal karena kanker payudara dan 3 penderita karena penyebab lainnya

**Tabel 2. Hubungan karakteristik tumor dengan kejadian residif berdasarkan usia**

Karakteristik	≤ 40 tahun			>40 tahun			Total		
	f	%	p	f	%	p	f	%	p
<b>Histopatologi</b>									
Ductal	8	38,1	1,00	14	25,5	1,00	22	28,9	0,944
Lobular	2	40,0		3	20,0		5	25,0	
<b>Grade</b>									
I	0	0		0	0,0		0	0,0	
II	6	50,0	1,00	7	23,3	0,194	13	31,0	0,226
III	2	100,0		0	0,0		2	18,2	
<b>Invasi Limfovaskuler</b>									
Tidak ada invasi	-	-		2	11,8	0,591	2	11,8	0,209
Ada invasi	3	50,0		2	22,2		5	33,3	
<b>Ukuran Tumor</b>									
T1	-	-		0	0,0		0	0,0	
T2	1	14,3		7	24,1	0,449	8	22,2	0,198
T3	1	100,0		3	20,0		4	25,5	
T4	8	44,4		7	33,3		15	38,5	
<b>N</b>									
Negatif	1	25,0	1,00	4	17,4	0,519	5	18,5	0,290
Positif	9	40,9		13	27,7		22	31,9	
<b>Subtipe Molekuler</b>									
Luminal A	0	0		0	0,0		0	0,0	
Luminal B	6	50,0		7	23,3		13	31,0	
HER2 overexpression	2	100,0	1,00	0	0,0	0,194	2	18,2	0,226
Triple negative	4	44,4		1	7,7		5	22,7	

Banyak faktor yang mempengaruhi prognostik kanker payudara dan usia merupakan faktor penting untuk resiko rekurensi tanpa bergantung pada faktor lainnya (*independent risk factor*).<sup>6,7,17,18,19</sup> Terdapat hubungan antara usia dengan karakteristik biologis tumor.<sup>10</sup>

Subtipe histologi merupakan salah satu faktor prognostik kanker payudara.<sup>18</sup> Jenis histopatologi kanker payudara terbanyak adalah karsinoma duktal invasif (Samina Khokher, et al

dengan persentase 91% dan *American Cancer Society* dengan perbandingan 10:1 terhadap karsinoma lobular invasif). Terdapat perbedaan karakteristik tumor antara karsinoma duktal invasif dan karsinoma lobular invasif. Karsinoma lobular invasif terjadi pada usia lebih tua, ukuran tumor lebih besar, reseptor hormon yang positif, HER2 dan p53 yang negatif, kurang sering menginvasi pembuluh darah jika dibandingkan dengan karsinoma duktal invasif tetapi lebih sering multifokal, multisentrik dan bilateral, berkaitan dengan meningkatnya resiko terjadinya kanker payudara kontralateral, *grade* histology yang rendah, lebih sering bermetastasis pada lokasi yang tidak biasa seperti saluran cerna dan meningen. Secara khusus, karsinoma lobular invasif menunjukkan ciri yang berkaitan dengan prognosis yang baik dibandingkan karsinoma duktal invasif.<sup>22,23</sup>

Pada penelitian ini karsinoma duktal invasif merupakan jenis yang paling banyak yaitu 76 penderita (79,2%). Dari 20 penderita karsinoma lobular invasif, sebagian besar terjadi pada usia tua (> 40 tahun) yaitu 15 penderita. Namun persentase kejadian residif dan meninggal lebih besar pada penderita kanker payudara usia muda (38,5% dan 16,7%) dengan jenis histopatologi yang sama yaitu karsinoma lobular invasif (40% dan 20%).

Jika dikaitkan dengan karakteristik tumor lainnya, karsinoma lobular invasif pada usia muda dalam penelitian ini memiliki tumor dengan stadium T4 dan kelenjar getah bening yang positif. Sebagian besar dengan ER (-), PR (-) dan HER2 (-). Satu penderita dengan metastasis paru. Jadi pada penelitian ini tampak bahwa usia muda lebih

mempengaruhi karakteristik tumor dibandingkan jenis histopatologi tumor itu sendiri sehingga meskipun karsinoma lobular invasif yang memiliki prognosis lebih baik, akan menjadi buruk jika terjadi pada usia muda.

**Tabel 3. Hubungan karakteristik tumor dengan kejadian meninggal berdasarkan usia**

Karakteristik	≤ 40 tahun			>40 tahun			Total		
	f	%	p	f	%	p	f	%	p
<b>Histopatologi</b>									
Duktal	3	15,8	1,00	6	11,1	1,00	9	12,3	0,717
Lobular	1	20,0		2	13,3		3	15,0	
<b>Grade</b>									
I	0	0	0	0,0	0	0,0			
II	2	18,2	0,464	4	13,3	0,795	6	14,6	0,616
III	1	50,0		1	11,1		2	18,2	
<b>Invasi Limfovaskuler</b>									
Tidak ada invasi	-	-	-	-	-	-	0	0,0	0,092
Ada invasi	3	50,0	-	-	-	3	20,0		
<b>Ukuran Tumor</b>									
T1	-	-	0,317	0	0,0	0,030	0	0,0	0,011
T2	7	100,0		2	7,1		2	5,7	
T3	1	100,0		0	0,0		0	0,0	
T4	12	75,0		6	28,6		10	27,0	
<b>N</b>									
Negatif	0	0,0	1,00	1	4,5	0,421	1	3,8	0,168
Positif	4	20,0		7	14,9		11	16,4	
<b>M</b>									
Negatif	3	13,6	0,312	5	7,8	0,010	8	9,3	0,005
Positif	1	50,0		3	60,0		4	57,1	
<b>Subtipe Molekuler</b>									
Luminal A	1	33,3	0,230	1	12,5	0,973	2	18,2	0,652
Luminal B	2	33,3		9	28,1		11	28,9	
HER2 overexpression	3	37,5		6	35,3		9	36,0	
Triple Negative	4	44,4		1	7,7		5	22,7	

*Grade* histologi tumor dinilai berdasarkan derajat diferensiasi dari jaringan tumor.<sup>24</sup> Tumor dengan *grade* tinggi memiliki gambaran abnormal dan cenderung menjadi agresif, rekurensi dan metastasis. Penderita kanker

payudara dengan tumor yang *high grade* termasuk dalam kelompok *high risk* dan terdapat indikasi untuk kemoterapi adjuvant.<sup>25</sup> Terdapat hubungan terbalik antara *grade* diferensiasi tumor dengan *pathomorphological response* (PMR) *grade* pada pasien kanker payudara yang diberikan kemoterapi neoadjuvant, dimana tumor yang berdiferensiasi baik rata-rata memiliki respon yang jelek.<sup>26</sup>

Pada penelitian ini didapatkan kejadian residif dan meninggal lebih tinggi pada tumor dengan *grade* II dan III. Berdasarkan usia, penderita kanker payudara usia muda memiliki prognosis yang lebih jelek dibandingkan usia tua karena sebagian besar tumor memiliki *grade* III. Sedangkan pada usia tua kejadian residif dan meninggal, sebagian besar terdapat pada tumor dengan *grade* II. Pada umumnya tumor – tumor ini berukuran lebih besar ( $\geq T2$ ), memiliki kelenjar getah bening yang positif pada saat diagnosis, reseptor hormon bervariasi baik positif maupun negatif namun sebagian besar tumor memiliki indeks Ki67 tinggi  $\geq 14\%$ . Hal ini sesuai dengan sifat – sifat tumor dengan *grade* histologi yang tinggi, dimana semakin tinggi *grade* tumor akan semakin agresif dan cepat proliferasinya yang ditandai dengan indeks Ki67 tinggi, ukuran yang besar, adanya invasi ke jaringan lain seperti kelenjar getah bening meskipun belum terdapat metastasis jauh saat diagnosis. Sebagian besar penderita mendapatkan terapi adjuvant, namun terjadi residif baik lokoregional maupun jauh serta meninggal dalam waktu  $\leq 3$  tahun setelah diagnosis. Hal ini kemungkinan disebabkan karena telah adanya proses rekurensi ketika dalam terapi dan kriteria lainnya yang membuat penderita berada dalam kelompok resiko

tinggi yaitu usia muda dan kelenjar getah bening yang positif.

Invasi limfovaskuler merupakan sebuah langkah penting dalam proses kompleks untuk terjadinya metastasis dari suatu tumor dan sebuah kriteria yang sangat penting untuk terapi selanjutnya.<sup>27</sup> Invasi limfovaskuler merupakan sebuah faktor prognostik jelek yang tidak tergantung (*independent*) pada penderita dengan kanker payudara invasif.<sup>28</sup> Young Ju Song, dkk mendapatkan persentase OS dan DFS 5 tahun lebih rendah pada penderita dengan invasi limfovaskuler dibandingkan dengan yang tidak.<sup>28</sup> Pada penelitian ini, penderita dengan invasi limfovaskuler memiliki prognosis yang jelek dengan persentase residif dan meninggal lebih tinggi (33,3% dan 20%). Hasil uji statistik menunjukkan tidak ada hubungan antara invasi limfovaskuler dengan residif dan meninggal dunia ( $p = 0,209$  dan  $p = 0,092$ ). Tidak ada data mengenai kejadian residif pada penderita usia muda tanpa invasi limfovaskuler dan kematian pada penderita usia tua dengan atau tanpa invasi limfovaskuler sehingga sulit untuk membandingkan prognosis dengan adanya invasi limfovaskuler pada kedua kelompok usia tersebut. Hal ini karena dari 96 penderita hanya 32 orang yang memiliki status invasi limfovaskuler.

Semua pasien dengan invasi limfovaskuler yang residif dan meninggal dalam penelitian ini memiliki jenis histopatologi karsinoma duktal invasif, hal ini sesuai dengan kepustakaan dimana jenis ini lebih sering menginvasi jaringan limfovaskuler dibandingkan karsinoma lobular invasif. Penderita usia muda memiliki prognosis lebih jelek. Semua penderita muda yang residif,

meninggal setelah terapi sedangkan pada penderita usia tua yang residif tidak ada yang meninggal. Jika dilihat dari karakteristik tumor, alasan yang dapat dikemukakan mengenai jeleknya prognosis pada usia muda adalah ukuran tumor yang besar, adanya kelenjar getah bening yang positif, *grade* tumor yang tinggi, reseptor hormon yang negatif serta indeks proliferasi Ki67 yang tinggi. Jadi terdapat akumulasi beberapa faktor prognostik yang jelek pada penderita kanker payudara usia muda. Perbedaan dengan penderita kanker payudara usia tua, prognosis yang lebih baik karena adanya reseptor hormon estrogen dan progesteron yang positif dan nilai Ki67 yang rendah.

Ukuran tumor merupakan salah satu faktor prognostik kanker payudara.<sup>17</sup> Ukuran tumor berkorelasi dengan terdapatnya dan jumlah kelenjar getah bening aksila yang terlibat, dan juga merupakan sebuah faktor prognostik yang tidak tergantung (*independent*), dengan peningkatan rata – rata rekurensi jauh seiring bertambah besarnya ukuran tumor.<sup>29</sup> Letalitas kanker payudara meningkat dengan ukuran tumor dan adanya kelenjar getah bening regional.<sup>30</sup> Pada penelitian ini didapatkan kejadian residif dan meninggal meningkat seiring dengan meningkatnya ukuran tumor (38,5% dan 27%). Pada usia muda, tumor cenderung berukuran lebih besar dan kejadian residifnya lebih tinggi dibandingkan usia tua. Persentase tumor dengan T4 pada usia muda yang mengalami residif (44,4%) sedangkan pada usia tua (33,3%). Pada kedua usia, sebagian besar tumor dengan T4 ini memiliki kelenjar getah bening yang positif. Penderita kanker payudara usia muda lebih banyak yang meninggal

dengan persentase (16,7%) dibandingkan usia tua (11,6%), namun tumor dengan T4 lebih banyak yang meninggal pada usia tua (28,6%). Hal ini kemungkinan disebabkan karena sebagian besar penderita telah memiliki metastasis jauh pada saat diagnosis. Hubungan ini bermakna secara statistik baik ukuran tumor dengan kejadian meninggal pada usia tua ( $p=0,03$ ) maupun metastasis dengan kejadian meninggal pada usia tua ( $p=0,01$ ). Hal ini dapat diterangkan bahwa sebagian besar penderita usia tua yang meninggal dengan tumor T4 memiliki metastasis.

Reseptor hormon, ekspresi HER2 dan Ki67 merupakan salah satu faktor prognostik kanker payudara.<sup>18</sup> Tumor dengan reseptor hormon positif memiliki luaran (*outcome*) yang lebih baik dibandingkan tumor dengan reseptor hormon negatif.<sup>2</sup> Sedangkan Ki67 menggambarkan proliferasi sel tumor dan memberikan informasi tambahan dan prediksi independen terhadap respon kemoterapi dan prognosis pada kelompok pasien kanker payudara yang mendapatkan terapi neoadjuvant.<sup>20,21</sup> Kanker payudara pada wanita usia muda ( $\leq 40$  tahun) cenderung memiliki ekspresi reseptor estrogen/progesteron yang rendah dan ekspresi HER2 yang tinggi serta proliferasi penanda Ki67.<sup>11,12,13,14,15</sup> Hasil penelitian ini sesuai dengan kepustakaan tersebut dimana penderita kanker payudara wanita usia muda ( $\leq 40$  tahun) memiliki prognosis yang lebih jelek dari usia tua ( $> 40$  tahun) dengan persentase residif dan meninggal yang lebih tinggi (38,5% vs 24,3% dan 16,7% vs 11,6%). Prognosis yang jelek pada usia muda ini juga sesuai dengan jenis subtipe molekuler yang didapatkan yaitu *triple negative*

(ER/PR-, HER2 -). Pada usia tua (> 40 tahun) kejadian residif lebih banyak pada subtype HER2 *overexpression* dan persentase yang meninggal lebih tinggi pada subtype Luminal B. Namun secara statistik, hubungan antara subtype molekuler dengan prognosis kanker payudara berdasarkan usia tidak signifikan. Kejadian residif dan meninggal pada penderita usia muda, lebih tinggi pada subtype molekuler apapun dibandingkan usia tua, hal ini kemungkinan besar karena adanya akumulasi berbagai faktor prognosis yang jelek pada kelompok usia tersebut yaitu ukuran tumor yang relatif besar, kelenjar getah bening yang positif, adanya invasi limfovaskuler, *grade* tumor yang tinggi, indeks proliferasi Ki67 yang tinggi. Jadi usia muda berhubungan dengan prognosis kanker payudara yang jelek.

Seperti kanker lainnya, kanker payudara dianggap sebagai bagian dari akumulasi perubahan genetik yang multipel sehingga terjadi ekspresi onkogen yang berlebihan dan kehilangan penekan tumor (*tumor suppressor*). Perubahan metilasi DNA pada akhirnya akan menyebabkan ketidakstabilan karakteristik genetik pada kanker melalui beberapa cara.<sup>31</sup> Data mengenai metilasi telah dihubungkan dengan parameter klinikopatologi untuk menjelaskan peranan metilasi pada karsinogenesis kanker payudara. Laporan dari Widschwendter, dkk menunjukkan adanya perbedaan signifikan pada status reseptor hormon diantara kelompok dengan metilasi DNA.<sup>32</sup> Melalui analisa Southern dari region promoter BRCA1, metilasi ditemukan pada 11% kasus kanker payudara sporadik dan berhubungan terbalik dengan ekspresi estrogen maupun progesteron reseptor

(Catteaa et al, 1999).<sup>31</sup> Ketika meneliti frekuensi relatif metilasi pada dua kelompok usia penderita kanker payudara antara etnis Afrika-Amerika dan Eropa-Amerika, Songping dkk mendapatkan bahwa penderita kanker payudara etnis Afrika-Amerika berusia muda (< 50 tahun) dan ER negatif secara signifikan memiliki indeks metilasi lebih tinggi pada lokus *CDH13* dibandingkan dengan penderita kanker payudara etnis Eropa-Amerika dengan karakteristik yang sama.<sup>33</sup>

## SIMPULAN

Kejadian kanker payudara wanita usia muda di RSUP dr. M. Djamil Padang selama 3 tahun (2012-2014) yaitu 27,1% sedangkan usia tua 72,9%. Terdapat perbedaan karakteristik dan gambaran subtype molekuler kanker payudara antara penderita kanker payudara wanita usia muda dan tua, dimana penderita kanker payudara usia muda cenderung memiliki ukuran tumor relatif besar, kelenjar getah bening positif, adanya invasi limfovaskuler, *grade* tumor yang tinggi, indeks proliferasi Ki67 tinggi serta reseptor hormon yang negatif.

Ada kecenderungan perbedaan prognosis kanker payudara wanita antara penderita usia muda dan tua berdasarkan subtype molekuler namun tidak bermakna secara statistik.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Falck AK, Fernö M, Bendahl PO, Rydén L. St Gallen molecular subtypes in primary breast cancer and matched lymph node metastases – aspects on



- distribution and prognosis with luminal A tumours: result from a prospective randomized trial. *BMC cancer*. 2013; 13: 558: 1–10
2. De Kruif EM, Bastiannet E, Rubertá F, De Craen AJM, Kuppen PJK, Smit V TBHM, et al. Comparison of frequencies and prognostic effect of molecular subtypes between young and elderly breast cancer patients. *Mol Oncol* 2014; 8: 1014-1025
  3. Cardoso F et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Europ J Cancer* 2012; 48: 3355– 3377
  4. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlight of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 00: 1-18
  5. Lyman GH, Kuderer NM, Lyman SL, Debus M, Minton S, Balducci L, et al. Menopausal status and the impact of early recurrence on breast cancer survival. *Cancer Control* 1997; 4(4): 335-341
  6. Rudat V et al. Age 40 years or younger is an independent risk factor for locoregional failure in early breast cancer: a single-institutional analysis in Saudi Arabia. *Journal of oncology Hindawi Publishing Corporation*. 2012: 1-10
  7. Mutlu H, Ozdogan M, Colak T, Akca Z, Buyukcelik A. Variation in prognostic factors and molecular phenotype with menopausal status in Turkish patients with breast cancer. *Int J Hematol Oncol* 2013; 2(23): 109-116
  8. Livi L et al. The impact of young age on breast cancer outcome. *Europ J Surg Oncol* 2010; 36: 639-645
  9. Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. Correlation between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2(10): 1102-1109
  10. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristic and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *Journal National Cancer Institute*. 2000; 92(7): 550-556
  11. Meagan B, James F, Nehmat H, Judy K, John B: Breast cancer in young women. *Australian Family Physician*. 2005; 34: 851-855
  12. Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, Sjöström-Mattson J. Breast cancer in very young women. *Europ J Surg Oncol* 2011; 37: 1030-1037
  13. Assi HA., Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thoracic Dis* 2013; 5(S1): S2-S8
  14. Freedman RA, Partridge AH. Management of breast cancer in very young women. *The Breast*. 2013; 22: S176-S179
  15. Kwon JH et al. Triple negativity and young age as prognostic factors in lymph node-negative invasive ductal carcinoma of 1 cm or less. *BMC Cancer*. 2010; 10: 557
  16. Beadle BM. Ten-year recurrence rates in young women with breast cancer by locoregional treatment approach. *Int J Rad Oncol* 2009; 73(3): 734-744
  17. Stopeck AT. Breast cancer. Diakses dari: <http://emedicine.medscape.com/article/1947145-overview#aw2aab6b2b7>.
  18. Bradley KT. Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer. *Newspath*. Diakses dari: [http://www.cap.org/apps/docs/newspath/0709/prognostic\\_and\\_predictive\\_factors\\_in\\_breast\\_cancer.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/newspath/0709/prognostic_and_predictive_factors_in_breast_cancer.pdf).
  19. National Cancer Institute. Cancer staging. Diakses dari: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/staging>.

20. Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Endocrine-Relat Cancer* 2010; 17: R245-R262
21. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BioMed Central Cancer* 2011; 11 (486): 1-13
22. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 international breast cancer study group clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:3006-3014
23. Reed AEM, Kutasovic JR, Lakhani SR, Simpson PT. Invasive lobular carcinoma of the breast: morphology, biomarkers and 'omics. *Breast Cancer Research* 2015; 17(12):1-11
24. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Research* 2010, 12: 207
25. Suyatno, Pasaribu ET. *Bedah onkologi diagnostik dan terapi*. Sagung seto. 2010: 62
26. Timovska YO, Pivnyuk VM, Oliynichenko GP, Anikushko MF, Zachartseva LM, Chekhun VF. Relation between pathomorphological response in tumors after neoadjuvant chemotherapy and clinico-morphological and molecular prognostic factors in patients with breast cancer. *Experiment Oncol* 2009; 31(4): 231-236
27. Mohammed ZMA, McMillan DC, Edwards J, Mallon E, Doughty JC, 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. *BMC Clin Pathol* 2013; 13(31): 1-9
28. Song YJ, Shin SH, Cho JS, Park MH, Yoon JH, Jegal YJ. The role of lymphovascular invasion as a prognostic factor in patients with lymph node positive operable invasive breast cancer. *J breast Cancer*. 2011; 14(3): 198-203
29. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early stage breast cancer. *The Oncologist*. 2004;9:606-616
30. Michaelson JS, Silverstein M, Cheongsiatmoy JA, Taghian A, Powell S, Hughes K, et al. The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. *Cancer* 2003;98(10): 2133-2143
31. Yang X, Yan L, Davidson NE. DNA methylation in breast cancer. *Endocrine-relat Cancer* 2001;8: 115-127
32. Feng W, Shen L, Wen S, Rosen DG, Jelinek J, Hu X, et al. Correlation between CpG methylation profiles and hormone receptor status in breast cancers. *Breast Cancer Research* 2007;9(R57): 1-13
33. Wang S, Dorsey TH, Terunuma A, Kittles RA, Ambis S, Kwabi-Addo B. Relationship between tumor DNA methylation status and patient characteristics in African-American and European-American Women with breast cancer. *Plos One* 2012;7: 1-10