

STUDI DESKRIPTIF RISIKO KANKER PAYUDARA PADA KELOMPOK BERISIKO DAN TIDAK BERISIKO DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT SANGLAH 21 – 26 NOVEMBER 2013

I Gusti Putu Benediktus Bosman Ariesta¹, Ida Bagus Tjakra Wibawa Manuaba²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²Bagian/SMF Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah

ABSTRAK

Penelitian bertujuan untuk mengetahui risiko seumur hidup dan risiko mutasi genetik BRCA1 dan BRCA2 antara wanita berisiko (yang memiliki kerabat terdiagnosa kanker payudara) maupun wanita yang tidak berisiko. Desain penelitian yang digunakan adalah studi deskriptif. Total 100 responden yang sesuai kriteria inklusi diikuti dalam penelitian. Data diambil melalui wawancara tentang identitas diri dan variabel penelitian. Perhitungan dilakukan sesuai model perhitungan risiko yang ada dan dianalisis lebih lanjut dengan SPSS 16 versi Windows. Risiko seumur hidup pada wanita berisiko, dengan menggunakan model Gail, Claus, Claus Extended, dan Cuzick-Tyrer didapatkan rata-rata sebesar 7,85%, 12,82%, 13,13%, dan 14,76% berurut-urut. Risiko seumur hidup pada wanita tidak berisiko dengan model Gail dan Cuzick-Tyrer didapatkan rata-rata sebesar 4,15% dan 7,92% berurut-urut. Rata-rata risiko mutasi BRCA1 dan BRCA2 pada kelompok berisiko adalah 0,43% dan 0,61% berurut-urut, sedangkan pada kelompok tidak berisiko sebesar 0,07% dan 0,13% berurut-urut. Risiko mutasi BRCA1 dan BRCA2 pada populasi adalah 0,12% dan 0,2%. Risiko seumur hidup antara wanita berisiko lebih tinggi dibandingkan dengan wanita tidak berisiko. Risiko mutasi BRCA1 dan BRCA2 pada wanita berisiko lebih tinggi dibandingkan risiko populasi. Sedangkan risiko mutasi BRCA1 dan BRCA2 pada wanita tidak berisiko lebih rendah dibandingkan risiko populasi.

Kata kunci: kanker payudara, risiko seumur hidup, risiko mutasi.

**DESCRIPTIVE STUDY: BREAST CANCER RISK AMONG RISK
GROUP AND NON RISK GROUP IN SANGLAH HOSPITAL
NOVEMBER 21st – 26th 2013**

ABSTRACT

This study evaluates the lifetime risk and BRCA1 and BRCA2 genes mutation risk between risk group and non-risk group. This is a descriptive study. Total 100 respondents according to inclusion criteria are included in this study. The data is obtained from the interview about personal identity and research variable. The calculation of the risk is based on each validated model and analyzed by SPSS 16 for Windows. Average of lifetime risk for risk woman, based on Gail, Claus, Claus Extended, and Cuzick-Tyrer model are 7,85%, 12,82%, 13,13%, dan 14,76% respectively. Average of lifetime risk for non-risk woman based on Gail and Cuzick-Tyrer model are 4,15% and 7,92% respectively. Average mutation risk of BRCA1 and BRCA2 in risk woman are 0,43% dan 0,61% respectively, meanwhile in non-risk woman are 0,07% dan 0,13% respectively. Mutation risk of population are 0,12% and 0,2% respectively. This study suggest higher average of lifetime risk between risk woman and non-risk woman. The risk group have higher mutation risk than population risk, and the non-risk group have lower mutation risk than population risk both BRCA1 and BRCA2.

Keywords: *breast cancer, lifetime risk, mutation risk.*

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan adanya pembelahan sel-sel pada payudara secara abnormal tanpa terkontrol yang dapat menginvasi jaringan lainnya. Kanker mulai berkembang karena adanya mutasi genetik. Mutasi ini dimulai dari beberapa penyebab misalnya rokok/tembakau, virus, faktor diet, obesitas, aktivitas fisik, sampai peran inflamasi dan sindroma terkait.¹ Sel yang abnormal memiliki aksi yang unik yang bisa disebut *hallmark of cancer*. Dengan demikian sel abnormal memiliki kemampuan untuk menghindarkan diri dari kematian sel, mempertahankan sinyal proliferasi, melakukan replikasi secara aktif, menginduksi angiogenesis dan metastasis.² Jika abnormalitas sel ini terjadi pada sel-sel payudara, istilah ini menjadi kanker payudara.³

Kanker payudara merupakan kanker terdiagnosis terbanyak kedua (11% dari total kanker) dan merupakan kanker penyebab kematian terbanyak kelima (6% dari total kematian akibat kanker). Beban akibat kesakitan dari kanker payudara sangat tinggi dari beberapa

aspek, termasuk ekonomi, psikologi, dan relasi sosial.⁴

Beberapa faktor risiko berkontribusi pada perkembangan kanker payudara. Faktor tersebut adalah umur saat ini, umur saat haid pertama^{5,6}, kehamilan, dan umur saat hamil pertama^{7,8,9}, riwayat penggunaan kontrasepsi oral¹⁰, faktor diet dan gaya hidup, faktor lingkungan, dan berbagai faktor lainnya. Riwayat keluarga dengan kanker payudara juga turut berperan.⁵ Studi lain tentang kanker payudara multipel atau pada usia muda menunjukkan adanya peningkatan risiko sebesar 2 kali lipat.^{11,12} Risiko tersebut meningkat 5 sampai 20 kali jika ada wanita yang membawa mutasi gen BRCA1 dan BRCA2, dengan risiko seumur hidup sebesar 45% sampai 65% untuk kanker payudara.^{13,14}

Karena adanya peningkatan risiko diantara wanita yang memiliki keluarga dengan kanker payudara, banyak model perhitungan yang dikembangkan untuk memperkirakan risiko kanker payudara seumur hidup. Model perhitungan ini menggunakan beberapa jawaban sebagai dasarnya dan dapat memperkirakan baik risiko seumur

hidup untuk terkena kanker payudara maupun kemungkinan mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2. Beberapa model perhitungan yang sudah divalidasi adalah model Gail¹⁵⁻¹⁸, Claus¹⁹⁻²⁰, dan Cuzick-Tyrer.¹⁷

Walaupun kanker payudara biasanya terjadi pada negara maju, namun hampir 50% dari kasus kanker payudara dan 58% kematian terjadi pada negara berkembang. Pada beberapa negara berkembang, angka insiden terjadi dibawah 40 per 100.000 penduduk.²¹ Indonesia termasuk kategori negara berkembang dan masih mempunyai masalah kesehatan terkait kanker payudara. RSUP Sanglah merupakan salah satu pusat rujukan untuk berbagai kasus kanker payudara di Indonesia. Namun informasi mengenai risiko pada wanita baik yang memiliki kerabat maupun tidak masih sangat kurang. Dengan demikian, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gambaran risiko seumur hidup dari wanita yang memiliki kerabat dengan kanker payudara dan risiko wanita yang memiliki kerabat dengan kanker payudara untuk mengalami mutasi gen BRCA.

BAHAN DAN METODE

Desain penelitian menggunakan studi deskriptif untuk mengetahui gambaran umum risiko seumur hidup dan risiko mutasi gen BRCA pada wanita yang memiliki kerabat penderita kanker payudara. Penelitian ini dilakukan di klinik Onkologi bagian Ilmu Bedah dan ruang rawat inap Angsoka Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah dari tanggal 21 sampai 26 November 2013.

Sampel penelitian adalah kerabat maupun keluarga dari pasien kanker payudara yang masuk di klinik onkologi dan ruang rawat inap pasien onkologi di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah. Jumlah sampel pada kelompok berisiko sebanyak 50 responden, dan jumlah sampel kelompok tidak berisiko sebanyak 50 responden. Sampel dipilih sesuai dengan kriteria inklusi yakni responden harus memiliki kerabat atau keluarga yang terdiagnosa kanker payudara, responden tidak pernah didiagnosa kanker payudara sesuai diagnosa dokter dan konfirmasi histopatologis, responden tidak pernah melakukan mamografi, dan responden tidak pernah melakukan tes genetika untuk pemeriksaan mutasi genetik kanker payudara. Sedangkan kriteria

eksklusi adalah responden menolak untuk ikut dalam penelitian dan secara mental tidak mampu menjawab pertanyaan pada kuisioner.

Penelitian ini menggunakan variabel penelitian yaitu umur responden saat mengisi kuisioner, umur kerabat saat terdiagnosa kanker payudara, umur *menarche*, etnis, umur pertama kali melahirkan, adanya kanker payudara pada kerabat tingkat pertama maupun kedua, riwayat biopsi tumor payudara, adanya kerabat laki-laki dengan kanker payudara, riwayat minum alkohol dan riwayat merokok. Data yang sudah didapatkan kemudian diolah dengan menggunakan model hitung risiko dari model Gail, Claus, Claus Extended, dan Cuzick Tyrer. Hasil perhitungan kemudian dianalisis dengan menggunakan SPSS 16 for Windows. Hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel.

HASIL

Data pada tabel 1 menunjukkan karakteristik responden penelitian. Pada kelompok berisiko, responden rata-rata berumur 37 tahun, sedangkan pada kelompok tidak berisiko rata-rata berumur 36 tahun. Pada kelompok berisiko, 46 wanita (92%) memiliki kerabat derajat satu (*first degree*) yang memiliki kanker payudara, dan 4 wanita memiliki kerabat derajat dua (*second degree*) yang memiliki kanker payudara. Sebanyak 62% wanita memiliki kerabat yang terdiagnosa kanker payudara saat berumur kurang dari 50 tahun. Berdasarkan dari riwayat *menarche*, wanita pada kedua kelompok mengalami *menarche* saat berumur lebih dari 14 tahun. Sebagian besar melahirkan anak pertama saat berusia 20 – 29 tahun. Tidak ada responden yang memiliki riwayat minum alkohol, merokok, ataupun melakukan biopsi payudara sebelumnya.

Tabel 1. Karakteristik responden berdasarkan variabel.

VARIABEL	KELOMPOK RISIKO	KELOMPOK TIDAK BERISIKO
Total (<i>n</i> , %)	50 (100%)	50 (100%)
Jenis Kelamin (<i>n</i> , %)		
○ Lelaki	0 (0%)	0 (0%)
○ Perempuan	50 (100%)	50 (100%)
Umur Saat ini		
○ Rata-rata (SD)	37.02 (SD 1.28)	36.42 (SD 1.32)
○ < 30 tahun	16 (32%)	20 (40%)

○ 30 – 39 tahun	13 (26%)	11 (22%)
○ 40 – 49 tahun	10 (20%)	7 (14%)
○ ≥ 50 tahun	11 (22%)	12 (24%)
Etnis		
○ Kulit Putih	0 (0%)	0 (0%)
○ Kulit Hitam	0 (0%)	0 (0%)
○ Asia/Kepulauan Pasifik	50 (100%)	50 (100%)
○ Amerika India/Alaskan Natif	0 (0%)	0 (0%)
○ Hispanik	0 (0%)	0 (0%)
○ Yahudi Ashkenazi	0 (0%)	0 (0%)
Kerabat wanita yang terdiagnosa kanker payudara		
○ <i>First degree</i>	46 (92%)	0 (0%)
○ <i>Second degree</i>	4 (8%)	0 (0%)
○ Kanker payudara pada laki-laki	0 (0%)	0 (0%)
○ Terdiagnosa kanker < 50 tahun	31 (62%)	0 (0%)
Jumlah kerabat yang terdiagnosa kanker payudara		
○ 1 kerabat	50 (100%)	0 (0%)
○ > 1 kerabat	0 (0%)	0 (0%)
Umur <i>menarche</i>		
○ < 12 tahun	0 (0%)	0 (0%)
○ 12 – 13 tahun	11 (22%)	19 (38%)
○ ≥ 14 tahun	39 (78%)	31 (62%)
Status paritas		
○ Nullipara	7 (14%)	15 (30%)
○ Para	43 (86%)	35 (72%)
○ Umur saat melahirkan anak pertama		
▪ Umur < 20 tahun	4 (8%)	1 (2%)
▪ Umur 20 – 29 tahun	38 (76%)	32 (64%)
▪ ≥ 30 tahun	1 (2%)	2 (4%)
Gaya hidup		
○ Minum alkohol	0 (0%)	0 (0%)
○ Merokok	0 (0%)	0 (0%)
Riwayat biopsi kanker payudara	0 (0%)	0 (0%)

Terdapat peningkatan risiko lebih dari 50% pada kelompok berisiko dibandingkan kelompok tidak berisiko. Berdasarkan model Gail, terjadi peningkatan risiko individu sebesar 89.1% sedangkan berdasarkan model

Cuzick-Tyrer sebesar 86.3%. Jika dibandingkan, kelompok berisiko memiliki risiko individu lebih tinggi dibandingkan dengan risiko pada populasi. Peningkatan angka kejadian kanker payudara pada usia muda

menunjukkan kemungkinan adanya kanker payudara familial. Berdasarkan model Cuzick-Tyrer, rata-rata kemungkinan risiko mutasi BRCA1 dan BRCA2 pada kelompok berisiko mutasi sebesar 0.43% dan 0.61% berurut-urut.

Terdapat peningkatan probabilitas gen BRCA pada wanita yang memiliki riwayat keluarga atau kerabat yang

terkena kanker payudara (0.43% vs. 0.07% pada mutasi BRCA1 dan 0.61% vs 0.13% pada mutasi BRCA2). Kelompok berisiko memiliki risiko lebih tinggi bila dibandingkan dengan risiko populasi, sebaliknya kelompok tidak berisiko memiliki risiko lebih rendah dari risiko populasi baik gen BRCA1 maupun BRCA2.

Tabel 2. Risiko seumur hidup wanita yang memiliki kerabat terkena kanker payudara sesuai perhitungan masing-masing model.

	Gail Rerata (SD)	Claus Rerata (SD)	Claus Extended Rerata (SD)	Cuzick-Tyrer Rerata (SD)
Risiko	7.85 (2.09)	12.82 (3.13)	13.13 (1.25)	14.76 (5.08)
Tidak berisiko	4.15 (0.89)	*	*	7.92 (2.28)

Keterangan: * = Claus dan claus extended hanya memperkirakan risiko seumur hidup pada wanita yang memiliki risiko.

Tabel 3. Perbandingan risiko dalam 10 tahun dan risiko seumur hidup antara risiko personal dan risiko populasi.

	Gail Personal Rerata (SD)	Gail Populasi Rerata (SD)	Cuzick-Tyrer Personal Rerata (SD)	Cuzick-Tyrer Populasi Rerata (SD)	Cuzick-Tyrer 10-year risk Rerata (SD)
Risiko	7.85 (2.09)	4.97 (0.77)	14.76 (5.08)	12.40 (1.41)	2.55 (3.00)
Tidak berisiko	4.15 (0.89)	4.94 (0.85)	7.92 (2.28)	12.41 (1.43)	1.17 (1.43)

Tabel 4. Kemungkinan mutasi gen BRCA antara masing-masing kelompok dan populasi berdasarkan model Cuzick-Tyrer.

	Bukan Mutasi BRCA 1 Rerata (SD)	BRCA1 Personal Rerata (SD)	Rerata Populasi BRCA1	BRCA2 Personal Rerata (SD)	Rerata Populasi BRCA2
Risk	98.95 (0.48)	0.43 (0.25)	0.12	0.61 (0.23)	0.2
Non-Risk	99.80 (0.03)	0.07 (0.04)	0.12	0.13 (0.01)	0.2

DISKUSI

Data diatas menunjukkan informasi secara umum tentang risiko wanita yang memiliki kerabat dengan kanker payudara. Penelitian lainnya pernah dilakukan dengan tujuan yang sama namun bervariasi dari model perhitungan yang digunakan dan sampel yang digunakan baik dari segi skala maupun etnis.²¹ Penelitian lainnya pada populasi Asia Tenggara juga memprediksi jumlah kasus yang akan muncul berdasarkan perkiraan model Gail dan diikuti secara prospektif untuk mengetahui jumlah kasus yang akan terdeteksi.²²

Berdasarkan perhitungan risiko seumur hidup, risiko 10 tahun kedepan, dan risiko mutasi gen BRCA, penanganan lebih lanjut pada wanita yang memiliki kerabat terdiagnosa kanker payudara dapat dilakukan sejak dini. Ada beberapa panduan yang digunakan dari beberapa negara yang memberikan tatalaksana terhadap wanita yang memiliki risiko tinggi untuk berkembang menjadi kanker payudara. Panduan dari NICE²³, yang merupakan panduan di negara Inggris, menyatakan bahwa wanita dengan risiko seumur hidup diatas 17% harus segera dirujuk

ke pelayanan tingkat dua. Jika diketahui memiliki risiko mutasi gen BRCA diatas 20%, wanita tersebut harus segera dirujuk ke spesialis genetika pada pelayanan tersier. Riwayat keluarga yang memiliki 20% kemungkinan untuk berkembang menjadi mutasi BRCA merupakan kandidat yang cocok untuk melakukan tes genetika. Pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) setiap tahun ditawarkan kepada wanita yang diperkirakan memiliki mutasi BRCA, memiliki risiko 10 tahun mendatang lebih tinggi dari 8% pada umur 30 – 39 tahun, 20% pada umur 40-49 tahun, atau 12% pada umur berapapun.²⁴

SIMPULAN

Risiko seumur hidup pada wanita yang memiliki kerabat dengan kanker payudara yang masuk di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah dari tanggal 21 – 26 November 2013 sesuai model Gail, Claus, Claus Extended, dan Cuzick-Tyrer adalah 7,85%, 12,82%, 13,13% dan 14,76% berurut-urut. Kemungkinan wanita yang memiliki kerabat dengan kanker payudara untuk memiliki mutasi gen BRCA1 adalah 0,43% dan BRCA2 sebesar 0,61%. Risiko wanita yang

memiliki kerabat dengan kanker payudara lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tidak berisiko. Namun perbedaan ini belum diuji secara statistik.

DAFTAR PUSTAKA

1. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, penyunting. Principles & Practice of Oncology. Edisi ke-8. New York: Lippincott William & Wilkins, 2008; h. 147-244.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *The Cell*. 2011;144.
3. National Cancer Institute. Breast Cancer. [serial online] 2013 [diakses 23 November 2013]. Diunduh dari: URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast>.
4. World Health Organization. Breast cancer burden. [serial online] 2013 [diakses 23 November 2013]. Diunduh dari: URL: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html>.
5. Russo J, Russo IH, Moral R, Mailo D, Balogh GA. Protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2005;7(3):131–42.
6. Britt K, Smalley M, Ashworth A. Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2007;14(4):907–33.
7. Lord SJ, Johnson KA, Bernstein L, Mc Donald JA, Malone KE, Marchbanks PA, dkk. Breast cancer risk and hormone receptor status in older women by parity, age of first birth, and breastfeeding: a case-control study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers, and Prevention*. 2008;17(7):1723–30.
8. Ma H, Pike MC, Bernstein L, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Research*. 2006;8(4):43.
9. Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2002;7(1):3–15.
10. Lacey JV, Buys SS, Marcus PM, Kreimer AR, Leitzmann MF, Chang SC, dkk. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk

- factors in the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening trial cohort. *BMC Cancer*. 2009;9:84.
11. Gronwald J, Cybulski C, Narod SA, Lubinski J. Phenocopies in breast cancer 1 (BRCA1) families: Implications for genetic counselling. *J Med Genet*. 2007;44:76.
 12. Rowan E, Poll A, Narod SA. A prospective study of breast cancer risk in relatives of BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *J Med Genet*. 2007;44:89.
 13. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25:1329-33.
 14. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Hoper JL, Loman N, Olsson H, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1117-30.
 15. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Schairer C, Milvihill JJ, Green SB. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white female who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81:1879-86.
 16. Costantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J, Wieand HS. Validation studies for model projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:1541-8.
 17. Amir E, Evans DG, Moran A, Boggis C, Shenton A, Lalloo F, Wilson M, Howell A. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *J Med Genet*. 2003;40:807-14.
 18. Euhus DM, Huth JF, Leitch AM, Peters GN. Limitations of the gail model in the specialized breast cancer risk assessment clinic. *Breast*. 2002;8:23-7.
 19. Claus EB, Thompson WD, Risch N. The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1993; 28:115-20.
 20. Asperen CJ, Jonker MA, Jacobi CE, Diemen-Homan JE, Bakker E, Breuning MH, Houwelingen JC,

- Bock GH. Risk estimation for healthy women from breast cancer families: new insights and new strategies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13:87-93.
21. Gao F, Machin D, Chia KS. Assessing risk of breast cancer in an ethnically south-east asia population (results of a multiple ethnic groups study). *BMC Cancer.* 2012; 12:529.
22. McTiernan A, Kuniyuki A, Yasui Y, Bowen D, Burke W, Culver JB, dkk. Comparisons of two breast cancer risk estimates in women with a family history of breast cancer. *Canc Epid Bio Prev.* 2001;10:333-8.
23. National Institute for Health and Care Excellence. Familial Breast Cancer. [serial online] 2006 [diakses 26 November 2013]. Diunduh dari: URL: www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg41niceguidance.pdf.
24. Gadzicki D, Evans DG, Harris H, Reynier CJ, Nippert I, Schmidtke J, dkk. Genetic testing for familial/hereditary breast cancer, comparison of guidelines and recommendations from the uk, france, the netherlands and germany. *J Comm Genet.* 2011; 2:53