

## PENGARUH GRADING DAN LYMPHOVASCULAR INVASION TERHADAP METASTASIS KELENJAR GETAH BENING AXILLA PADA KANKER PAYUDARA

Albert Simon<sup>1</sup>, Tjakra Wibawa Manuaba<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

<sup>2</sup>Bagian/SMF Bedah Onkologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah  
albert\_@hotmail.com

### ABSTRAK

Kanker payudara merupakan kanker dengan kejadian tertinggi ke-2 di Indonesia. Penelitian dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui hubungan grading kanker payudara dan Lymphovascular Invasion (LVI) terhadap metastasis pada kelenjar getah bening axilla. Pengambilan sample dengan melihat rekam medis dan laporan hasil pemeriksaan patologi anatomi pasien kanker payudara di RSUP Sanglah tahun 2013, dilanjutkan dengan menganalisis hubungan antara grading dengan metastasis kelenjar getah bening axilla, hubungan antara LVI dengan metastasis kelenjar getah bening axilla menggunakan chisquare, dan menilai RO untuk menilai kekuatan hubungan dari grading dengan metastasis kelenjar getah bening axilla dan LVI dengan metastasis kelenjar getah bening axilla. Sample yang didapat pada penelitian ini sebesar 51 sample yang terdiri dari penderita *advance breast cancer*, selanjutnya hasil penelitian ini menunjukkan bahwa; 1) tidak terdapat hubungan antara grading kanker payudara dengan metastasis kelenjar getah bening axilla, 2) terdapat hubungan antara LVI dengan metastasis kelenjar getah bening axilla, 3) kekuatan hubungan LVI dengan metastasis kelenjar getah bening axilla sebesar  $RO=5,34$  dengan persentase 84%. Dapat disimpulkan bahwa LVI berpengaruh terhadap metastasis kelenjar getah bening axilla. Penelitian mengenai faktor lain yang mempengaruhi metastasis kelenjar getah bening axilla dan pengaruh grading dan LVI terhadap metastasis kelenjar getah bening axilla pada *early breast cancer* diperlukan untuk memberikan informasi yang lebih jelas.

**Kata Kunci:** Kanker payudara, grading, lymphovascular invasion, metastasis

## CORELATION OF GRADING AND LYMPHOVASCULAR INVASION WITH AXILLARY LYMPH NODE METASTASE IN BREAST CANCER

### ABSTRACT

In Indonesia, breast cancer is the 2<sup>nd</sup> highest type of cancer. This study was conducted to know the correlation between breast cancer grading and lymphovascular invasion (LVI) with axillary lymph node metastases. This study was carried out by; 1) obtaining the sample from medical record and pathology anatomy examination report of breast cancer patient from RSUP Sanglah 2013, 2) examining the correlation between grading with axillary lymph node metastases and correlation between LVI with axillary lymph node metastases using chisquare, 3) Examining the strength of correlation between grading with axillary lymph node metastases and LVI with axillary lymph node metastases using RO. This study consists of 51 samples which diagnosed with advance breast cancer. The result of this study shows; 1) no correlation between grading with axillary lymph node metastases, 2) there is correlation between LVI with axillary lymph node metastases, 3) the strength of correlation between LVI with axillary lymph node metastases are  $RO=5.34$  with the percentage of 84%. In conclusion, LVI is correlated with axillary lymph node metastases. Further study about other factors which effecting the axillary lymph node metastases and the correlation of grading and LVI with axillary lymph node metastases in early breast cancer should be conducted in order to give more clear information.

**Keywords:** Breast cancer, grading, lymphovascular invasion, metastases

## PENDAHULUAN

Kanker adalah pertumbuhan abnormal yang dari suatu sel yang tidak terkontrol, dimana seharusnya sel akan berkembang saat dibutuhkan, dan mati saat tidak dibutuhkan oleh tubuh. Kanker disebabkan oleh pengaruh banyak faktor seperti, genetic, virus, radiasi, faktor lingkungan, riwayat menstruasi pertama kali, menopause, kehamilan pertama di usia tua, tidak mempunyai anak. Kanker dapat mengenai berbagai organ di dalam tubuh yang dimana salah satunya adalah payudara.<sup>1</sup>

Kanker payudara adalah pertumbuhan sel secara abnormal yang muncul pada sel payudara baik pada perempuan maupun laki laki. Lokasi tersering kanker payudara terletak pada ductus yang mengalirkan air susu ibu dari kelenjar payudara menuju ke puting susu, dan yang kedua adalah pada lobulus dari payudara yang berfungsi untuk memproduksi air susu ibu. Kanker payudara dikategorikan menjadi *operable* dan *advance breast cancer* untuk membedakan penanganan pada kanker payudara. *Advance breast cancer* dibedakan menjadi *locally advance* atau *metastatic*.<sup>2</sup> Gejala awal pada kanker payudara biasanya tidak tampak, seringkali gejala timbul saat kanker pada stadium lanjut. Gejala yang mungkin tampak adalah munculnya benjolan pada payudara dengan perubahan ukuran payudara, perubahan permukaan kulit payudara, abnormalitas pada puting dimana terdapat retraksi puting, dan terdapat benjolan pada ketiak.<sup>3</sup> Di Indonesia prevalensi kanker payudara diperkirakan sejumlah 17-25 kasus dari 100.000 populasi penduduk, selain dari pada prevalensi yang cukup tinggi, kanker payudara merupakan jenis kanker dengan kasus tertinggi ke 2 di Indonesia. Kebanyakan kasus kanker payudara terjadi pada wanita karena pada wanita terdapat lebih banyak hormon estrogen dan progesterone yang menyebabkan pertumbuhan sel kanker payudara, namun kanker payudara dapat juga

menyerang pria namun kejadian tersebut sangat jarang. Angka kejadian kanker payudara pada wanita berumur di bawah 50 tahun adalah 44 per 100.000, sedangkan pada wanita berumur di atas 50 tahun mencapai 345 per 100.000. Puncak kejadian kanker payudara adalah umur 50 tahun dan yang kedua adalah umur 70 tahun.<sup>4</sup> Berdasarkan data di amerika serikat pada tahun 2008 kanker payudara menempati penyebab kematian oleh karena kanker tertinggi ke dua dengan jumlah 40.480 kematian dari total 271.530 kematian yang disebabkan oleh kanker, dan perkiraan jumlah kasus kanker payudara baru sejumlah 182.460 dari total 692.000 jumlah kasus kanker.<sup>5</sup>

Penanganan kanker payudara bergantung pada hasil dari pemeriksaan prognosis klinis dan patologis. Dimana hasil prognosis yang sering digunakan adalah *lymph node (LN) status*, ukuran tumor, status hormon receptor, umur dan *histological grade*. Untuk pemeriksaan *histological grade* yang sering digunakan adalah Nottingham Grading System (NGS). NGS adalah pemeriksaan telah direkomendasikan oleh World Health Organization (WHO), American Joint Committee on Cancer (AJCC), European Union (EU), dan Royal College of Pathologist (UK RCPATH). NGS merupakan pemeriksaan yang sederhana, murah dan dapat di aplikasikan secara rutin. Histological tumor grade ditentukan berdasarkan tingkat diferensiasi dari dari tumor. Hasil dari NGS dibuat berdasarkan dari derajat pembentukan tubulus dan kelenjar, *nuclear pleomorphism* dan *mitotic count*. Hasil pemeriksaan NGS di kategorikan menjadi 3, yaitu grade 1, grade 2, dan grade 3. Grading dari kanker menggambarkan tingkat aggressive dari kanker tersebut.<sup>6</sup> *Lymph node status* merupakan faktor prognostik yang paling akurat karena jika ditemukan sel kanker pada kelenjar getah bening maka kemungkinan terjadinya metastasis meningkat. Dengan melakukan pemeriksaan

menganai *Lymphovascular Invasion* (LVI) yaitu terdapatnya emboli sel tumor pada *peritumoural endothelial lined spaces* dapat memberikan informasi mengenai resiko terlibatnya kelenjar getah bening axilla dan metastasis.<sup>7</sup>

## **METODE**

### **Desain Penelitian**

Desain penelitian ini menggunakan desain penelitian analitik cross sectional

### **Lokasi Penelitian**

Penelitian dilaksanakan di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar, Bali.

### **Waktu Penelitian**

Pengumpulan data akan dilaksanakan pada bulan Juni 2014, yang kemudian akan dikaji mulai bulan Juli hingga Desember 2014.

### **Populasi dan Sampel**

#### Populasi Target

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien dengan kanker payudara di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar, Bali.

#### Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien dengan kanker payudara di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar, Bali pada tahun 2013.

### **Sampel Penelitian**

Sample pada penelitian ini adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi.

#### Kriteria Inklusi

1. Pasien kanker payudara *advanced breast cancer*

2. Pasien kanker payudara jenis kelamin perempuan

#### Kriteria Eksklusi

Pasien kanker payudara dengan data rekam medis yang tidak lengkap.

#### Besaran Sampel

Besaran sample penelitian ini adalah semua data yang diperoleh sesuai dengan kriteria sampel.

### **Teknik Pengambilan Sampel**

Data penelitian ini diperoleh dengan mengkaji secara langsung data rekam medis dan data hasil pemeriksaan patologi anatomi di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, Bali.

### **Variabel Penelitian**

#### Identifikasi Variabel

- 1) Grading kanker payudara
- 2) LVI
- 3) Metastasis kelenjar getah bening axilla

### **Bahan dan Instrumen Penelitian.**

- 1) Rekam medis data pasien kanker payudara di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2013.
- 2) Laporan pemeriksaan patologi anatomi pasien kanker payudara di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2013.
- 3) Alat tulis.
- 4) Laptop.
- 5) Buku panduan usulan penelitian.

### **Kelemahan Penelitian**

Data yang dikaji pada saat penelitian hanya dilaksanakan dalam satu waktu pengambilan data, sehingga pemanfaatan temuan penelitian ini berlaku terbatas hanya pada pengaruh grading kanker payudara dan LVI terhadap metastasis kelenjar getah bening axilla pada tahun tersebut,

yang belum tentu relevan dengan waktu yang akan datang, dan penelitian ini menggunakan data sekunder yang diambil dari rekam medis dan laporan pemeriksaan patologi anatomi sehingga terdapat kemungkinan data yang tidak lengkap.

#### Analisis Data

Data yang diperoleh akan dianalisa hubungannya masing-masing dengan menggunakan chisquare untuk melihat hubungan antara grading dengan metastasis kelenjar getah bening axilla, dan hubungan antara LVI dengan metastasis pada kelenjar getah bening axilla, setelah itu melihat kekuatan hubungan dengan menggunakan analisa multivariat pada program software spss versi 17 untuk mengetahui ketuatan hubungan antara grading kanker payudara dan LVI dengan metastasis kelenjar getah bening axilla.

#### HASIL

Tabel 1 menunjukkan jumlah sample kanker payudara grade rendah dengan LVI (+) yang mengalami metastasis pada kelenjar getah bening di axilla sebanyak 8 sample dari total sample sebanyak 10 sample. Sample kanker payudara grade rendah dengan LVI (+) yang tidak mengalami metastasis pada kelenjar getah bening di axilla sebanyak 2 sample. Jumlah sample kanker payudara grade rendah dengan LVI – adalah 10 sample, dimana 3 sample mengalami metastasis pada kelenjar getah bening axilla sedangkan 7 sample tidak mengalami metastasis pada kelenjar getah bening axilla.

Pada sample kanker payudara grade rendah yang mengalami metastasis pada kelenjar getah bening axilla sebanyak 11 sample, 72,7% di antaranya berasal dari LVI (+), dan 27,3% berasal dari LVI (-).

Tabel 1 Distribusi Sample

Grading				m.axilla		Total	
				ada	tidak		
Rendah	LVI	positif	Jumlah	8	2	10	
			Persentase	72.7%	22.2%	50.0%	
		negatif	Jumlah	3	7	10	
			Persentase	27.3%	77.8%	50.0%	
	Total			Jumlah	11	9	20
				Persentase	100.0%	100.0%	100.0%
Tinggi	LVI	positif	Jumlah	13	3	16	
			Persentase	61.9%	30.0%	51.6%	
		negatif	Jumlah	8	7	15	
			Persentase	38.1%	70.0%	48.4%	
	Total			Jumlah	21	10	31
				Persentase	100.0%	100.0%	100.0%

Sample kanker payudara grade rendah yang tidak mengalami metastasis pada kelenjar getah bening sebanyak 9 sample, dengan 22,2% sample berasal dari LVI (+) dan 77,8% sample dengan LVI (-).

Sample kanker payudara grade tinggi dengan LVI (+) yang mengalami metastasis pada kelenjar getah bening axilla sebanyak 13 sample, sedangkan yang tidak terdapat 3 sample. Pada kanker payudara grade tinggi dengan LVI – terdapat 8 sample dengan metastasis pada kelenjar

getah bening axilla, dan terdapat 7 sample yang tidak mengalami metastasis pada kelenjar getah bening axilla. Sample kanker payudara grade tinggi yang mengalami metastasis pada kelenjar getah bening axilla sebesar 21, dengan 61,9% sample dengan LVI (+) dan 38,1% sample berasal dari LVI (-). Yang tidak mengalami metastasis pada kelenjar getah bening axilla sebesar 10 sample, 30% berasal dari LVI (+) dan 70% dari LVI (-).

Pada table uji chi-square mengenai hubungan antara grading kanker payudara dengan metastasis pada kelenjar getah bening axilla di dapatkan nilai signifikansi sebesar 0,358 yang berarti tidak terdapat hubungan antara grade pada kanker payudara terhadap metastasis pada kelenjar getah bening di axilla.

#### **Grading dengan Metastasis Kelenjar Getah Bening Axilla**

Parameter hubungan yang digunakan adalah RO, sebesar 0,58 dengan interval kepercayaan 95% 0,183-1,855. Artinya grade rendah memiliki kemungkinan 0,58 kali untuk mengalami metastasis pada kelenjar getah bening axilla di dibandingkan dengan grade tinggi. Nilai RO sebesar 0,58 dapat juga diinterpretasikan bahwa probabilitas kanker payudara dengan grade rendah untuk mengalami metastasis pada kelenjar getah bening axilla sebesar 36%.

#### **LVI dengan Metastasis Kelenjar Getah Bening Axilla Tabel**

Pada tabel uji chi-square mengenai hubungan antara LVI dengan metastasis pada kelenjar getah bening axilla di dapatkan nilai significancy sebesar 0,007 yang berarti terdapat hubungan antara LVI dengan metastasis pada kelenjar getah bening axilla (Tabel 2).

Tabel 2 Risk Estimate Grading dengan Metastasis Kelenjar Getah Bening Axilla

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grading (rendah / tinggi)	.582	.183	1.855
For cohort m.axilla = ada	.812	.510	1.292
For cohort m.axilla = tidak	1.395	.690	2.819
N of Valid Cases	51		

#### **Rasio Odds LVI dengan Metastasis Kelenjar Getah Bening Axilla**

Tabel 3 Risk Estimate LVI dengan Metastasis Kelenjar Getah Bening Axilla

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for lvi (positif/ negatif)	5.345	1.524	18.750
For cohort m.axilla = ada	1.836	1.135	2.968
For cohort m.axilla = tidak	.343	.145	.812
N of Valid Cases	51		

Parameter kekuatan hubungan yang digunakan adalah RO, yaitu sebesar 5,34 dengan interval kepercayaan 95% 1,52-18,75 dapat dilihat pada Tabel 3. Artinya LVI positif mempunyai kemungkinan 5,34 kali untuk mengalami metastasis kelenjar getah bening axilla dibandingkan dengan LVI negatif. Nilai RO sebesar 5,34 dapat juga diinterpretasikan bahwa probabilitas kanker payudara dengan LVI positif untuk mengalami metastasis kelenjar getah bening axilla adalah sebesar 84%.

#### **PEMBAHASAN**

Kanker payudara merupakan kanker dengan prevalensi tertinggi ke 2 tertinggi di Indonesia, dengan angka kejadian pada wanita di bawah 50 adalah 44/100.000, dan pada wanita di atas 50 adalah 345 per 100.000. Pada kanker payudara

untuk membedakan cara penanganannya dibagi menjadi 2 yaitu *operable* dan *advance breast cancer*. *Advance breast cancer* di bagi menjadi 2 yaitu *locally advance breast cancer* dan *metastatic breast cancer*. Untuk memperkirakan prognosis kanker payudara dapat dilakukan pemeriksaan histological grading dan memeriksa LVI. Grading dapat menentukan tingkat agresif suatu kanker, dimana semakin agresif kanker dapat meningkatkan kemungkinan metastasis, LVI menandakan adanya sel kanker pada aliran pembuluh limfe dan pembuluh darah sehingga meningkatkan kemungkinan untuk metastasis di kelenjar getah bening axilla. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara grading kanker payudara dan LVI dengan metastasis pada kelenjar getah bening axilla.

Data penelitian ini diambil dari laporan hasil pemeriksaan patologi anatomi pasien kanker payudara RSUP Sanglah, Denpasar, Bali tahun 2013. Pasien kanker payudara yang dimasukkan sebagai sample adalah *advance breast cancer*. Jumlah sample yang didapatkan adalah 51 sample dimana di golongan antara grade dan LVI. Untuk grade di kelompokkan menjadi grade rendah untuk grade 2 dan grade tinggi untuk grade 3, grade 1 tidak di masukkan dalam pengelompokan karena pada penelitian tidak terdapat sampel kanker payudara dengan grade 1. Untuk LVI di kelompokkan menjadi LVI (+) dan LVI (-).

Tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara grading dengan metastasis kelenjar getah bening axilla. Pada penelitian sebelumnya pada tahun 2010, tidak ditemukan hubungan antara grading dengan metastasis kelenjar getah bening axilla.<sup>8</sup> Antara LVI dengan metastasis kelenjar getah bening axilla ditemukan hubungan yang signifikan dan pada analisa multivariat didapatkan LVI sebagai faktor yang berpengaruh terhadap metastasis kelenjar getah bening axilla. Pada

penelitian tahun 2004<sup>4</sup> menyatakan LVI menyebabkan peningkatan yang signifikan terhadap terjadinya metastasis kelenjar getah bening axilla karena LVI merupakan syarat untuk penyebaran tumor primer menuju kelenjar getah bening axilla dimana memiliki prognosis yang buruk.

Hasil dari penelitian ini belum tentu relevan dengan waktu yang akan datang karena sampel penelitian hanya di kaji dalam satu waktu pengambilan data, sehingga hanya terbatas pada pengaruh grading dan LVI terhadap metastasis kelenjar getah bening axilla pada tahun tersebut.

## SIMPULAN

Sample yang di ambil berdasarkan hasil laporan pemeriksaan patologi anatomi pasien kanker payudara tahun 2013, sample yang di teliti adalah yang termasuk *advance breast cancer*. Hasil uji chisquare pada hubungan antara grading dengan metastasis kelenjar getah bening axilla didapat nilai signifikansi 0,358 berarti tidak terdapat hubungan antara grading dengan metastasis kelenjar getah bening axilla. Uji chisquare hubungan antara LVI dengan metastasis pada kelenjar getah bening axilla menunjukkan hasil yang signifikan dengan nilai 0,007. Pada analisa multivariate hubungan antara grading kanker payudara dan LVI terhadap metastasis kelenjar getah bening axilla menunjukkan LVI memiliki hubungan yang kuat terhadap metastasis kelenjar getah bening axilla. Berdasarkan hasil penelitian ini terdapat hubungan antara LVI terhadap metastasis kelenjar getah bening axilla pada pasien kanker payudara tahun 2013 di RSUP Sanglah, Denpasar.

## SARAN

Untuk penelitian selanjutnya disarankan meneliti lebih lanjut mengenai pengaruh grading dan LVI pada *early breast cancer*, dan faktor lain

yang dapat mempengaruhi metastasis pada kelenjar getah bening axilla seperti tipe kanker, dll.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Dugdale, D.C. Zieve, D. 2012. *Cancer*. Melalui <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/P/MH0002267/>> [14/2/13]
2. Rustogi, A. Budrukkar, A. Dinshaw, K. Jalali, R. 2005. *Management of Locally Advance Breast Cancer: Evolution and Current Practice*. J cancer Res Ther.1:21-30.
3. Chen, Y. Zieve, D. Eltz, D.R. Slon, S. Wang, N.2012. *Breast cancer*. Melalui <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/P/MH0001911/>> [14/2/13]
4. Stopeck, A.T. Chalasani, P. Thompson, P.A. (tanpa tahun). *Breast Cancer*. Melalui <<http://emedicine.medscape.com/article/1947145-overview#aw2aab6b2b4>> [14/2/13]
5. Jemal, A. Siegel, R. Ward, E. Hao, Y. Xu, J. Murray, T. Thun, M.J. 2008. *Cancer Statistics, 2008*. CA Cancer J Clin 2008. 58: 71-96.
6. Rakha, EA. Martin, S. Lee, A. Morgan, D. Pharoah, P. Hodi, Z. MacMillan, D. Ellis, I. 2012. *The Prognostic Significance of Lymphocascular Invasion in Invasive Breast Carcinoma*. Cancer. 3670-3680.
7. Gurleyik, G. Guryelik, E. Aker, F. Aktekin, A. Emir, S. Gunfor, O. Saglam, A.2007. *Lymphovascular Invasion, as a Prognostic Marker in Patients with Invasive Breast Cancer*. Acta chir belg. 107:284-287.
8. Kennecke, H. Yerushalim, R. Woods, R. Cheang, MC. Voduc, D. Speers, CH. Nielsen, TO. Gelmon, K. 2010. *Metastatic Behavir of Breast Cancer Subtypes*. Journal of Clinical Oncology.28(20):3271-3277.
9. Schoppmann, SF. Bayer, G. Aumary, K. Taucher, S. Geleff, S. Rudas, M. Kubista, E. Hausmaninger, H. Samonigg, H. Gnant, M. Jakesz, R. Horvat, R. 2004. Prognostic Value of Lymphangiogenesis and Lymphovascular Invasion in Invasive Breast Cancer. *Annals of Surgery*.240(2):306-312.