

HUBUNGAN USIA TERHADAP DERAJAT DIFERENSIASI KANKER PAYUDARA PADA WANITA

Ali Akbar Firasi¹, Eka Yudhanto²

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Sudarto SH., Tembalang Semarang 50275 Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang : Kanker payudara memiliki angka kejadian yang tinggi, terutama wanita dengan angka insidensi 100 kali lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki, adanya hubungan antara usia dengan insidensi kanker payudara, adanya hubungan antara usia dengan status ER, PR, HER-2, angka harapan hidup, dan adanya hubungan antara ER, PR, dan HER-2 terhadap derajat diferensiasi kanker payudara.

Tujuan : Mengetahui hubungan derajat diferensiasi kanker payudara wanita pada usia < 40 tahun dan \geq 40 tahun, membuktikan teori sebelumnya bahwa dilihat dari derajat diferensiasinya kanker payudara pada usia muda memiliki prognosis yang buruk dibandingkan usia tua.

Metode : Penelitian observasional analitik komparatif kategorik tidak berpasangan dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel merupakan rekam medik pasien kanker payudara wanita di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi, dibagi menjadi golongan usia < 40 tahun dan \geq 40 tahun. Berdasarkan WHO, penentuan derajat diferensiasi kanker payudara wanita menggunakan metode Elston dan Ellis. Uji statistik yang digunakan adalah uji *Chi-square*.

Hasil : Analisis antara usia dengan derajat diferensiasi menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna dengan nilai $p=0,189$. Analisis antara ER dengan derajat diferensiasi menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna dengan nilai $p=0,491$. Analisis antara PR dengan derajat diferensiasi menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna dengan nilai $p=0,229$. Analisis antara HER-2 dengan derajat diferensiasi menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna dengan nilai $p=0,218$.

Simpulan : Usia tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap derajat diferensiasi kanker payudara pada wanita.

Kata Kunci : kanker payudara, derajat diferensiasi, usia, ER, PR, HER-2

ABSTRACT

Background : Breast cancer had high incidence rate, especially women, was 100 times higher than men, there were correlation between age and incidence of breast cancer, correlation between age and status of ER, PR, HER-2, survival rate, and correlation between ER, PR, and HER-2 with breast cancer grade.

Aim : Knowing the difference of women breast cancer grade at <40 years and \geq 40 years, proving previous theory, that based on it's grade breast cancer at young age has worse prognosis than older age.

Method : It was an observational studies of comparative analytic unpaired categorical with cross sectional method. Samples were medical records of female breast cancer patients at Laboratory of Pathology Anatomy of dr. Kariadi Hospital Semarang who met the inclusion criteria, were divided into group, age <40 years and \geq 40 years. The statistical test was Chi-square test.

Results : Analysis between age and grading showed no significant difference with $p = 0.189$. Analysis of ER and grading showed no significant difference with $p = 0.491$. Analysis of PR and grading showed no significant difference with $p = 0.229$. Analysis of HER-2 and grading showed no significant difference with $p = 0.218$.

Conclusion : Age does not have significant difference in grading of breast cancer.

Keyword : Breast cancer, carcinoma mammae, grade, age, ER, PR, HER-2

PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah keganasan pada jaringan payudara yang berasal dari epitel duktus atau lobulus. Di Indonesia kanker payudara berada di urutan kedua sebagai kanker yang paling sering ditemukan pada wanita, setelah kanker mulut rahim. Berdasarkan Komite Nasional Penanganan Kanker tahun 2015 angka kejadian kanker payudara di Indonesia adalah 12/100.000 wanita, sedangkan di Amerika adalah sekitar 92/100.000 wanita dengan mortalitas 27/100.000 atau 18% dari kematian yang dijumpai pada wanita. Frekuensi kanker payudara pada laki-laki sekitar 1%. Lebih dari 80% kasus ditemukan pada stadium yang lanjut yang berakibat upaya pengobatan sulit dilakukan.^{1,2}

Banyak faktor yang dapat berhubungan dengan terjadinya kanker payudara. Diantaranya adalah usia, *menarch* di usia < 12 tahun, menopause yang terlambat pada usia > 55 tahun. Peningkatan faktor risiko tersebut berkaitan dengan waktu lamanya terpapar hormon reproduksi. Insidensi kanker payudara meningkat seiring dengan pertambahan usia. Dari hasil penelitian di RSUP H. Adam Malik Medan tahun 2009, bahwa usia merupakan faktor resiko terjadinya kanker payudara pada wanita, wanita diatas usia 35 tahun yang memiliki resiko lebih tinggi terjadinya kanker payudara. Semakin tinggi usia, semakin tinggi resiko terjadinya kanker payudara. Selain itu, pada wanita yang berumur di atas 40 tahun terutama yang masih mengalami masa reproduksi, setiap bulan akan mengalami menstruasi, namun tidak mengalami ovulasi, sehingga hormon progesteron yang dihasilkan tidak cukup menangkal hormon estrogen yang merupakan pemicu terjadinya kanker payudara.³⁻⁵

Prognosis kanker payudara dipengaruhi oleh ukuran tumor, metastasis, derajat diferensiasi, dan jenis histopatologi. Derajat diferensiasi kanker payudara dibagi menjadi derajat diferensiasi baik, sedang, dan buruk. Beberapa faktor yang mempengaruhi penilaian derajat diferensiasi adalah formasi tubulus, nukleus, dan mitosis. Derajat diferensiasi kanker

payudara berpengaruh terhadap prognosis. Ditinjau dari subtipe histologi dan stadium, angka harapan hidup (*survival rate*) kanker payudara pada wanita berusia < 40 tahun relatif rendah dibandingkan dengan wanita berusia ≥ 40 tahun.⁶⁻⁹

Kanker payudara dengan Estrogen Reseptor (ER) negatif cenderung memiliki derajat diferensiasi buruk. Secara umum konsentrasi ER lebih rendah pada wanita premenopause daripada post menopause. ER positif secara signifikan berhubungan dengan derajat diferensiasi yang rendah, tidak adanya nekrosis, dan usia yang tua. Overekspresi *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER-2/neu) ditemukan hampir pada semua kasus dengan derajat diferensiasi tinggi *comedo-type Ductal Carcinoma In situ* (DCIS), pada 20-30% *Invasive Ductal Carcinoma* (IDC), dan persentase yang lebih rendah pada *Invasive Lobular Carcinoma* (ILC). Insidensi ekspresi HER-2 lebih tinggi pada wanita berusia muda.^{10,11}

Berdasarkan data di atas, kanker payudara memiliki angka kejadian yang tinggi, terutama wanita dengan angka insidensi 100 kali lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki, adanya hubungan antara usia dengan status ER, PR, HER-2, angka harapan hidup, dan adanya hubungan antara ER, PR, dan HER-2 terhadap derajat diferensiasi kanker payudara. Namun belum ada penelitian yang mendeskripsikan hubungan usia dengan derajat diferensiasi kanker payudara wanita pada usia < 40 tahun dan ≥ 40 tahun.^{8,9}

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik komparatif kategorik tidak berpasangan dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel diambil dari data rekam medik (RM) pasien kanker payudara wanita yang memiliki rekam medik di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi tersebut meliputi terdiagnosis kanker payudara periode tahun 2011 – 2013, berjenis kelamin wanita, adanya kelengkapan data usia, ER, PR, HER-2, dan derajat diferensiasi pada rekam medik (RM).

Berdasarkan perhitungan, besar sampel yang dibutuhkan untuk penelitian ini adalah minimal 43. Dalam penelitian ini, peneliti menggunakan 446 sampel sebagai subjek penelitian.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah usia pasien kanker payudara wanita dengan skala nominal. Variabel terikat pada penelitian ini adalah derajat diferensiasi kanker payudara

wanita dengan skala kategorik ordinal. Variabel perancu pada penelitian ini adalah ER dengan skala nominal, PR dengan skala nominal, dan HER-2 dengan skala nominal,.

Pada masing-masing variabel dilakukan analisis univariat untuk melihat gambaran distribusi frekuensi serta proporsi yang kemudian akan disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Menggunakan uji korelasi *Chi-Square* untuk menganalisis variabel bebas dan masing – masing variabel perancu terhadap dan variabel terikat. Sedangkan untuk mengetahui hubungan usia, ER, PR, dan HER-2 terhadap derajat diferensiasi kanker payudara wanita digunakan analisis multivariat berupa uji regresi linier. Hasil dianggap bermakna apabila diperoleh hasil $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan 95%. Analisis data dilakukan dengan menggunakan program *SPSS 15.0 for windows*.^{12,13}

HASIL

Sampel diperoleh dengan cara *simple random sampling* dan didapatkan sampel sebanyak 446 kasus. Sampel dengan golongan usia < 40 tahun sebanyak 74 kasus, dan golongan usia ≥ 40 tahun sebanyak 372 kasus.

Karakteristik Usia Pada Kanker Payudara Wanita

Tabel 1. Karakteristik Usia Sampel Kanker Payudara

Karakteristik Usia	Jumlah	Persentase (%)
< 40 tahun	74	16,6
≥ 40 tahun	372	83,4
Total	446	100%

Karakteristik Derajat Diferensiasi Pada Kanker Payudara Wanita.

Tabel 2. Karakteristik Derajat Diferensiasi Kanker Payudara

Derajat Diferensiasi	Jumlah	Persentase
Grade I	32	7,2%
Grade II	291	65,2%
Grade III	123	27,6%

Karakteristik ER, PR, dan HER-2 Pada Kanker Payudara Wanita**Tabel 3.** Karakteristik ER Pada Kanker Payudara Wanita

ER	Jumlah	Persentase
ER (+)	132	29,6%
ER (-)	314	70,4%

Tabel 4. Karakteristik PR Pada Kanker Payudara Wanita

PR	Jumlah	Persentase
PR (+)	144	32,6%
PR (-)	302	67,7%

Tabel 5. Karakteristik HER-2 Pada Kanker Payudara Wanita

HER-2	Jumlah	Persentase
HER-2 (+)	261	58,5%
HER-2 (-)	185	41,5%

Perbandingan Usia Dengan Derajat Diferensiasi Kanker Payudara

Hubungan kedua variabel tersebut diuji signifikansinya secara statistik dengan uji *Chi-Square*. Dari uji tersebut didapatkan nilai signifikansi $p=0,189$ sehingga dapat disimpulkan bahwa variabel bebas usia tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap derajat diferensiasi kanker payudara pada wanita.

Tabel 6. Perbandingan Usia Dengan Derajat Diferensiasi

Usia	Grade I N (%)	Grade II N (%)	Grade III N (%)
< 40 tahun	6 (8,1%)	54 (73%)	14 (18,9%)
\geq 40 tahun	26 (7%)	237 (63,7%)	109 (29,3%)

Perbandingan ER Dengan Derajat Diferensiasi Kanker Payudara

Hubungan kedua variabel tersebut diuji signifikansinya secara statistik dengan uji *Chi-Square*. Dari uji tersebut didapatkan nilai signifikansi $p=0,491$ sehingga dapat disimpulkan bahwa variabel perancu ER tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap derajat diferensiasi kanker payudara pada wanita.

Tabel 7. Perbandingan ER Dengan Derajat Diferensiasi Kanker Payudara

ER	Grade I N (%)	Grade II N (%)	Grade III N (%)
ER (+)	12 (9,1%)	87 (65,9%)	33 (25%)
ER (-)	20 (6,4%)	204 (65%)	90 (28,7%)

Perbandingan PR Dengan Derajat Diferensiasi Kanker Payudara

Hubungan kedua variabel tersebut diuji signifikansinya secara statistik dengan uji *Chi-Square*. Dari uji tersebut didapatkan nilai signifikansi $p=0,229$ sehingga dapat disimpulkan bahwa variabel perancu PR tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap derajat diferensiasi kanker payudara pada wanita.

Tabel 8. Perbandingan PR Dengan Derajat Diferensiasi Kanker Payudara

PR	Grade I N (%)	Grade II N (%)	Grade III N (%)
PR (+)	13 (9%)	98 (68,1%)	33 (22,9%)
PR (-)	19 (6,3%)	193 (63,8%)	90 (29,8%)

Perbandingan HER-2 Dengan Derajat Diferensiasi Kanker Payudara

HER-2 sebagai variabel perancu memiliki skala nominal HER-2 positif (+) dan HER-2 negatif (-). Hubungan kedua variabel tersebut diuji signifikansinya secara statistik dengan uji *Chi-Square*. Nilai signifikansi $p=0,218$ sehingga dapat disimpulkan bahwa variabel perancu HER-2 tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap derajat diferensiasi kanker payudara pada wanita.

Tabel 9. Perbandingan HER-2 Dengan Derajat Diferensiasi Kanker Payudara

HER-2	Grade I N (%)	Grade II N (%)	Grade III N (%)
HER-2 (+)	23 (8,8%)	164 (62,8%)	74 (28,4%)
HER-2 (-)	9 (4,9%)	127 (68,6%)	49 (26,5%)

PEMBAHASAN

Berdasarkan usia, pasien dengan usia ≥ 40 tahun (83,4%) lebih banyak dibandingkan dengan pasien dengan usia < 40 tahun (16,6%). Jumlah sampel kanker payudara wanita usia ≥ 40 tahun lebih banyak dibandingkan dengan jumlah sampel pada wanita usia < 40 tahun. Hal tersebut sesuai dengan hasil program SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) tahun 2009 – 2013 yang dilakukan NCI (*National Cancer Institute*) jumlah penderita kanker payudara usia 20-34 tahun (1,8%), 35 – 44 tahun (8,9%), 45 – 54 tahun (21,3%), 55 tahun – 64 tahun (25,7%), 65 – 74 tahun (22,6%), 75 – 84 tahun (14%), > 84 tahun (5,7%). Insidensi kanker payudara meningkat seiring dengan pertambahan usia. Dari hasil penelitian di RSUP H. Adam Malik Medan tahun 2009, bahwa usia merupakan faktor resiko terjadinya kanker payudara pada wanita, wanita diatas usia 35 tahun yang memiliki resiko lebih tinggi terjadinya kanker payudara.^{3-5,14}

Jumlah sampel derajat diferensiasi sedang (*Grade II*) yaitu sebanyak 291 pasien (65,2%). Sedangkan pasien yang ditemukan pada derajat diferensiasi buruk (*Grade III*) sebanyak 123 pasien (27,6%), dan sebagian kecil pasien ditemukan pada derajat diferensiasi baik (*Grade I*) yaitu sebanyak 32 pasien (7,2%). Jumlah sampel derajat diferensiasi sedang (*Grade II*) ditemukan dengan jumlah paling banyak, baik pada usia < 40 tahun, usia ≥ 40 tahun, ER positif, ER negatif, PR positif, PR negatif, HER-2 positif, HER-2 negatif. Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Rahman dkk di bagian Bedah Onkologi RS dr. Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring di Makassar, bahwa derajat keganasan sedang ditemukan dengan jumlah paling banyak (62,5%), derajat diferensiasi keganasan tinggi (28.10%), dan yang paling sedikit adalah dengan derajat keganasan rendah (9.40%).¹⁵

Terdapat 76 sampel kanker payudara wanita dengan penulisan *Grade I/II* dan *Grade II/III*. Berdasarkan kriteria WHO, penulisan *Grade I/II* dan *Grade II/III* tidak terdapat pada metode Elston dan Ellis untuk menentukan derajat diferensiasi kanker payudara wanita. Sampel yang memiliki penulisan derajat diferensiasi *Grade I/II* dan *Grade II/III* dikategorikan sebagai derajat diferensiasi sedang (*Grade II*), karena derajat diferensiasi sedang (*Grade II*) merupakan derajat diferensiasi yang paling sering ditemukan pada kanker payudara.^{7,10}

Dari perbandingan antara usia dan derajat diferensiasi didapatkan bahwa usia tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap derajat diferensiasi kanker payudara pada wanita. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Pradhiki tahun 2014 mengenai profil

pasien dan ekspresi protein HER-2 pada karsinoma payudara ductal invasif wanita, dengan hasil tidak ada hubungan yang bermakna antara ekspresi HER-2 dengan usia.¹⁶

Dari perbandingan antara ER dan derajat diferensiasi didapatkan bahwa ER tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap derajat diferensiasi kanker payudara pada wanita. Dari perbandingan antara PR dan derajat diferensiasi didapatkan bahwa PR tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap derajat diferensiasi kanker payudara pada wanita. Dari perbandingan antara HER-2 dan derajat diferensiasi didapatkan bahwa HER-2 tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap derajat diferensiasi kanker payudara pada wanita. Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Rahman dkk di bagian Bedah Onkologi RS dr. Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring di Makassar, yang menyebutkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ER, PR, dan HER-2 dengan derajat diferensiasi.¹⁵

Tabel 10. Hasil Uji *Chi-Square*

Variabel	Grade						p
	1		2		3		
	n	%	n	%	n	%	
Usia							
Usia < 40 tahun	6	8,1	54	73	14	18,9	0,189
Usia ≥ 40 tahun	26	7	237	63,7	109	29,3	
ER							
ER (+)	12	9,1	87	65,9	33	25	0,491
ER (-)	20	6,4	204	65	90	28,7	
PR							
PR (+)	13	9	98	68,1	33	22,9	0,229
PR (-)	19	6,3	193	63,9	90	29,8	
HER-2							
HER-2 (+)	23	8,8	164	62,8	74	28,4	0,218
HER-2 (-)	9	4,9	127	68,6	49	26,5	

Hasil dianggap bermakna apabila diperoleh hasil $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan 95%. Karena hasil uji Chi-square antara variabel usia, ER, PR, HER-2 dengan derajat diferensiasi tidak memiliki hubungan yang signifikan, tidak dilakukan uji multivariat.

SIMPULAN DAN SARAN

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara derajat diferensiasi kanker payudara wanita pada usia < 40 tahun dan ≥ 40 tahun di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP dr. Kariadi Semarang. Penelitian ini tidak bisa membuktikan teori sebelumnya yang menyatakan bahwa dilihat dari derajat diferensiasinya, kanker payudara pada usia muda memiliki prognosis yang buruk dibandingkan usia tua. Penelitian ini dapat diperbaiki dan dilanjutkan dengan meneliti faktor – faktor lain yang dapat mempengaruhi derajat diferensiasi kanker payudara.

UCAPAN TERIMA KASIH

Bersama ini kami menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro, Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada kami sehingga kami dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik lancar, dr. Eka Yudhanto, M.Si. Med, Sp.B(K)Onk selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing kami dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini, dr. Agus Priambodo, Sp.B, Sp. OT(K) selaku ketua penguji dan dr. Tanti Ajoe Kesoema, M.Si.Med, Sp.KFR selaku penguji yang berkenan memberikan saran-saran berharga untuk karya tulis ilmiah ini, orang tua beserta keluarga kami yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material. Akhir kata, kami berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

DAFTAR PUSTAKA

1. Komite Nasional Penanggulangan Kanker (KPKN). 2015. Panduan Nasional Penanganan Kanker Payudara. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
2. Anggorowati, Linda. 2013. Faktor Risiko Kanker Payudara Wanita. Jurnal Kesehatan Masyarakat. Vol 8, No.2.
3. Alteri, Rick. 2013. Breast Cancer Facts & Figures. Atlanta : Amercian Cancer Society.

4. Harianto. 2005. Risiko Penggunaan Pil Kontrasepsi Kombinasi Terhadap Kejadian Kanker Payudara Pada Reseptor KB Di Perjan RS Dr. Cipto Mangunkusumo. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. Vol 2, No.1.
5. Elisabet, Surbakti. 2013. Hubungan Riwayat Keturunan Dengan Terjadinya Kanker Payu- dara Pada Ibu Di RSUP H . Adam Malik Medan The Relationship Between Heredity And Incident Of Breast Can- cer Among Mothers At RSUP H . Adam Malik , Medan.
6. Kumar, V. dkk. 2013. *Robbins Basic Pathology Edisi ke-9*. Canada : Elsevier.
7. Lakhani, S., dkk. 2012. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. International Agency for Research On Cancer.
8. K. Anders, Carey, dkk. 2009. *Breast Cancer Before Age 40 Years*. NIH Public Access Semioncol vol 36, pp. 237-49.
9. Assi, Hussein A., dkk. 2013. *Epidemiology and prognosis of breast cancer in youg women*. American University of Beirut Medical Center Lebanon.
10. Rosai, J. 2011. *Rosai And Ackerman Surgical Pathology 10th ed. Vol 2*. Philadelphia : Elseiver Sanders.
11. Maru, D., dkk. 2005. *HER-2 / neu and p53 Overexpression As Biomarkers of Breast Carcinoma in Women Age 30 Years and Younger*. American Cancer Society.
12. Dahlan, dr. M. Sopiudin. 2010. *Langkah-Langkah Membuat Proposal Penelitian Bidang Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta : CV Agung Setyo.
13. Sastroasmoro, Prof. Dr. Sudigdo dan Ismail, Prof. Dr. Sofyan. (2011). *Dasar- Dasar Metodologi Penelitian Klinis Edisi ke-4*. Jakarta: Sagung Seto.
14. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Sat Fact Sheet : Female Breasct Cancer [Internet]*. 2013 [cited 2016 June 6]. Available from : <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
15. Rahman, A., dkk. *Hubungan Ekspresi HER-2/neu Dan Hormonal Reseptor Dengan Grading Histopatologi Pada Penderita Kanker Payudara Usia Muda*.
16. Pradhiki, Muhammad. 2015. *Profil Pasien Dan Ekspresi Protein HER-2/neu Pada Wanita Di Laboratorium Patologi Anatomi Sentra Diagnostik Patologia Makassar*. Universitas Hasanuddin Makassar.