

**KARYA AKHIR**

**GRADASI HISTOPATOLOGI SEBAGAI PREDIKTOR  
KEJADIAN KEKAMBUHAN PADA KANKER PAYUDARA**



**Oleh :**

**Vidi Vianney CM Tanggo**

**Pembimbing :**

**Heru Purwanto**

**DEPARTEMEN ILMU BEDAH**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA**

**RSU DR.SOETOMO SURABAYA**

**2016**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**GRADASI HISTOPATOLOGI SEBAGAI PREDIKTOR**

**KEJADIAN KEKAMBUHAN PADA KANKER PAYUDARA**

Telah Disetujui oleh

Panitian Penguji Karya Akhir PPDS I Ilmu Bedah

Pada tanggal 24 Mei 2016

Untuk memenuhi persyaratan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Suranaya

Oleh:

Vidi Vianney Chrisana Magrit Tanggo, dr.

Disetujui oleh:



Heru Purwanto, dr. Sp. B (K)Onk, M.Epid.

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I LAB/SMF ILMU**

**BEDAH**

**FK UNAIR RSUD DR.SOETOMO**

**SURABAYA**

**2016**

## DAFTAR ISI

	Hal
LEMBAR JUDUL.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN.....	ii
DAFTAR ISI.....	iv
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan masalah.....	5
1.3 Tujuan penelitian.....	5
1.4 Manfaat penelitian.. ..	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Rekurensi kanker payudara.. ..	6
2.1.1 Rekurensi lokal.....	8
2.2.2 Rekurensi regional.. ..	9
2.2.3 Rekurensi jauh.. ..	9
2.2 Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian kekambuhan	
2.2.1 Gradasi histopatologi.....	10
2.2.2 Ukuran tumor.....	18
2.2.3 Kelenjar getah bening.. ..	20

2.2.4 Estrogen/ Progesteron Reseptor..	21
2.2.5 HER-2/Neu.....	22
2.2.6 Angioinvasif.....	24
2.2.7 Stadium kanker payudara..	25
2.2.8 Klasifikasi TNM pada kanker payudara.....	27

### BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka konseptual.....	28
3.2 Keterangan kerangka konseptual.....	29
3.3. Hipotesis.....	29

### BAB IV METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan penelitian.....	30
4.2 Populasi, sampel, besar sampel, teknik pengambilan sampel, kriteria inklusi, dan kriteria eksklusi.....	30
4.3 Variabel penelitian.....	31
4.4 Definisi operasional.....	32
4.5 Kerangka operasional.....	34
4.6 Lokasi dan waktu penelitian.....	35
4.7 Tahap penelitian.....	35
4.8 Analisa data.....	35
4.9 Biaya penelitian.....	36
4.10 Jadwal penelitian.....	36

BAB V ANALISIS HASIL PENELITIAN.....	37
BAB VI PEMBAHASAN.....	41
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	46
DAFTAR PUSTAKA.....	47
DAFTAR LAMPIRAN.....	52

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT yang senantiasa melimpahkan karunia-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah akhir “GRADASI HISTOPATOLOGI SEBAGAI PREDIKTOR KEJADIAN KEKAMBUHAN PADA KANKER PAYUDARA” sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis bidang studi Ilmu Bedah di Bagian Ilmu Bedah FK UNAIR/RSU Dr. Soetomo Surabaya.

Saya menyadari bahwa dalam penulisan laporan karya tulis ilmiah akhir ini masih jauh dari sempurna, untuk itu dengan rendah hati saya mengharapkan kritik dan saran agar laporan karya tulis ilmiah akhir ini menjadi lebih baik dan lebih sempurna.

Akhir kata saya ucapkan terima kasih yang tulus dan tak terhingga kepada semua pihak yang telah ikut membimbing, mendidik, dan membantu saya selama menempuh pendidikan program pendidikan spesialis saya.

Dalam kesempatan ini, saya menyatakan rasa terima kasih sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. Rektor Universitas Airlangga Surabaya, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti program pendidikan spesialis dalam bidang studi Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti program pendidikan spesialis dalam bidang studi Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.
3. Direktur Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya, atas kesempatan yang diberikan kepada saya sehingga dapat bekerja sekaligus menimba ilmu di Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya.
4. Agung Prasmono, dr, SpBTKV, selaku Ketua Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, dan selaku guru saya beserta penguji karya akhir, yang selalu memberikan motivasi dan bimbingan selama saya menjalani pendidikan.

5. Dr. Sahudi, dr, SpB(K)KL, selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah beserta penguji, dan guru saya yang selalu menanamkan motivasi dan disiplin yang tinggi serta membimbing saya selama menempuh pendidikan.
6. Heru Purwanto, dr, Sp.B(K)Onk., M.Epid., selaku guru saya, kepala biro penelitian, dan sekaligus sebagai pembimbing karya tulis ilmiah akhir saya, yang selalu memberikan arahan dalam penelitian saya ini serta selalu memberikan motivasi dan bimbingan selama saya menjalani pendidikan.
7. Kustijo Gunawan, dr, Sp.B, Sp.(K)BA, selaku Bapak Asuh saya yang senantiasa memberikan dorongan semangat, motivasi, dan bimbingan selama saya menempuh pendidikan.
8. Iskandar Ali, dr, Sp.B(K)Onk, selaku guru dan penguji karya tulis ilmiah akhir saya, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian memberikan arahan dalam penelitian saya
9. Dwi Hari Susilo, dr, Sp.B(K)Onk, selaku guru dan penguji karya tulis ilmiah akhir saya, yang memberikan dorongan dan perbaikan untuk karya tulis ini.
10. Iwan Kristian, dr, Sp.B(K)BD, selaku penguji karya tulis ilmiah akhir saya, yang memberikan dorongan dan perbaikan untuk karya tulis ini.
11. Seluruh senior dan staf di lingkungan Lab / SMF Ilmu Bedah FK UNAIR / RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah membimbing dan membantu kelancaran pendidikan saya.
12. Terima kasih dan rasa hormat saya yang tulus dan tak terhingga saya sampaikan kepada kedua orangtua saya yang tercinta, ayahanda Dr. Eddy Herman Tanggo, dr, Sp.B(K)Onk dan Mery Soyan, yang selalu memberikan cinta, dorongan, doa, dan dukungan selama pendidikan.
13. Teman-teman seangkatan, Nurudin, Firdaus, Anton, Syahrul, Arief Rahman, dan Kartika. Dengan semangat dan kebersamaan kalian, pendidikan ini menjadi penuh warna.

14. Seluruh teman sejawat, keluarga besar Paguyuban Residen Bedah Umum Surabaya (PRABU Surabaya), paramedik, dan karyawan di lingkungan Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah banyak membantu dan jalinan kerjasama yang baik selama masa pendidikan maupun selama menyelesaikan penelitian ini.
15. Semua pihak yang telah membantu dalam kelancaran penelitian ini, terima kasih yang tulus saya ucapkan.

Surabaya, 24 Mei 2016

Penulis



**DAFTAR TABEL**

Tabel 2.2	Faktor – faktor prognostik terjadinya kekambuhan: <i>based</i> dan <i>non morphology based</i> ).....	10
Tabel 2.2.1.1	<i>Bloom-Richardson</i> Grading Histopatologi Kanker Payudara.....	11
Tabel 2.2.1.2	<i>Bloom-Richardson</i> Grading Histopatologi Kanker Payudara.....	12
Tabel 2.2.1.3	Gradasi Histopatologi ( <i>Nottingham Combined Histologic Grade</i> ).....	15
Tabel 2.2.2.1	Perbandingan antara ukuran tumor dengan <i>axillary node</i> .....	19
Tabel 2.2.2.2	Locoregional recurrence menurut ukuran tumor, status KGB, dan operasi.....	19
Tabel 2.2.8	Klasifikasi TNM pada Kanker Payudara.....	27
Tabel 5.1	Karakteristik Data Penelitian.....	36
Tabel 5.2	Hubungan residif dan faktor – faktor prediktor lainnya.....	37
Tabel 5.3	Hubungan gradasi histopatologis dengan faktor prognostik lainnya...	38

**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 2.2.1.1	<i>Well-Differentiated Tumor (Grade I)</i> .....	15
Gambar 2.2.1.2	<i>Moderately-Differentiated Tumor (Grade II)</i> .....	16
Gambar 2.2.1.3	<i>Poorly-Differentiated Tumor (Grade III) tumor.,,</i> .....	16
Gambar 2.2.1.4	Hazard ratio rekurensi kanker payudara terhadap gradasi- stadium.....	17
Gambar 2.2.3	Rekurensi dan status kelenjar getah bening.....	20
Gambar 2.2.4	Hazard ratio rekurensi kanker payudara terhadap status hormonal reseptor dan stadium.....	22
Gambar 2.2.5.1	Rekurensi dihubungkan dengan status reseptor hormonal.....	23
Gambar 2.2.5.2	Analisa Multivarian resiko kekambuhan dan status hormonal..	24
Gambar 2.2.7.1	Hazard ratio rekurensi kanker payudara terhadap status umur dan stadium.....	26

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang Masalah

Kekambuhan pada kanker payudara merupakan prognostik yang jelek.<sup>(1)</sup> Adanya kekambuhan sering dihubungkan dengan meningkatnya resiko kematian tanpa memperhatikan jenis pengobatan.<sup>(2)</sup> Terjadinya kekambuhan memerlukan penanganan lebih serius karena dapat mempengaruhi *survival*. Beberapa jurnal menyebutkan terjadinya kekambuhan lokal berhubungan dengan terjadinya metastasis di kemudian hari. Keberhasilan terapi kanker payudara ini dapat dinilai dengan memonitor terjadinya kekambuhan atau tidak yang disebut *Disease Free Interval (DFI)*.<sup>(1)</sup>

Kekambuhan kanker payudara adalah manifestasi klinis dan penyebab utama kematian pada kanker payudara.<sup>(3)</sup> Oleh Eubank, et al. dikatakan bahwa rekurensi lokal dan regional sering terjadi pada kira-kira 35% pasien setelah 10 tahun menjalani mastektomi. Menurut Newman, et al. angka rekurensi lokal untuk pasien yang menjalani mastektomi adalah 8,9% dengan 5 *years disease free survival* adalah 73%.<sup>(4)</sup> Sampai saat ini masih banyak penelitian dilakukan untuk mengetahui faktor-faktor resiko yang mempengaruhi terjadinya kekambuhan pada kanker payudara.

Sampai saat ini ada 3 faktor yang telah *established* yang dapat dijadikan faktor prognostik pada kasus kanker payudara yang *operable* yaitu: ukuran tumor, status kelenjar getah bening primer, dan gradasi histopatologi.<sup>(5,6)</sup> Gradasi histopatologi telah ditetapkan sebagai salah satu faktor prognostik yang penting. Tingginya gradasi histopatologis berhubungan dengan rendahnya *survival* jangka panjang.<sup>(3)</sup> Kegagalan respon terapi awal pada *high grade carcinoma* lebih tinggi dibandingkan *low grade carcinoma*. Frekuensi terjadinya kekambuhan pada *high grade carcinoma* juga lebih tinggi.<sup>(7)</sup> Dengan menilai morfologi dan karakteristik jaringan kanker payudara dapat diperoleh informasi mengenai perangai klinis kanker payudara. Perjalanan klinik dari kanker payudara primer berbeda-beda untuk tiap pasien. Kanker payudara adalah penyakit yang heterogen dengan penampakan morfologi dan respon terapi yang bervariasi.<sup>(8)</sup> Selain besarnya tumor dan status KGB maka gradasi histopatologi adalah pemeriksaan histopatologi dasar yang dilakukan pada setiap spesimen operasi kanker payudara yang dengan mudah diperiksa di laboratorium. Meskipun banyak penelitian yang menyebutkan bahwa gradasi histopatologi sebagai faktor utama rekurensi, akan tetapi beberapa peneliti menyebutkan bahwa hasil pemeriksaan HER-2/Neu yang positif yang mempengaruhi terjadinya rekurensi pada keganasan kanker payudara. Disebutkan bahwa hanya usia, status HER2-Neu, serta hormonal reseptor yang berpengaruh terhadap *survival* dan rekurensi, sedangkan ukuran tumor dan gradasi

histopatologi tidak berhubungan secara signifikan terhadap survival dan rekurensi.<sup>(9)</sup>

Di samping faktor stadium (ukuran tumor, status kelenjar getah bening) dan gradasi histopatologi, prognosis kanker payudara juga dipengaruhi oleh sifat molekuler dari kanker tersebut, yaitu *cancer stem cells*, *Epithelial-Mesenchymal Transition* (EMT),  *$\beta$ 1-Integrin*, *Notch Signaling*, *Wnt Signaling*, *Hedgehog Signaling*, miRNAs.<sup>(10)</sup> *Cancer stem cells* banyak ditemukan pada jaringan normal payudara pada *triple negative-breast cancer* (TNBC) dan dapat dijadikan prediktor penting menghadapi resiko kekambuhan dimana belum ada kemopreventif untuk mencegahnya.<sup>(10)</sup> *Epithelial-Mesenchymal Transition* (EMT) adalah proses biologis dimana sel epitel berinteraksi dengan membran basal melalui permukaan basalis yang menyebabkan terjadinya perubahan biokimia yang dapat mengaktifkan *mesenchymal cell phenotype* sehingga terjadi peningkatan kapasitas migrasi, lebih invasif, peningkatan resistensi apoptosis, dan peningkatan produksi ematriks ekstraseluler. Setelah sinyal EMT terdegradasi sempurna sel kanker dapat bermigrasi jauh dari tumor primer dan terjadi proses metastase yang tidak mudah dikontrol dengan kemoterapi.<sup>(11)</sup>  *$\beta$ 1-Integrin* lebih dominan diekspresikan pada lapisan sel basal epitel payudara dibandingkan pada kompartemen luminal.  *$\beta$ 1-Integrin* mempunyai peran penting mempertahankan integritas jaringan, mengontrol *survival* sel, proliferasi kelenjar payudara, dan diferensiasi sel epitel payudara saat masa pertumbuhan. Selebihnya ekspresi  *$\beta$ 1-Integrin* berguna untuk memelihara fungsi *stem*

*cells* payudara, morfogenesis, dan segregasi kompartemen duktus mamaria.<sup>(12)</sup> *Notch Signaling* adalah jalur evolusi lanjutan yang esensial untuk perkembangan embrio, organogenesis, dan homeostasis jaringan. Ekspresi reseptor Notch dan protein ligan meningkat pada jaringan kanker payudara dibandingkan epitel payudara normal. *Notch Signaling* sebagai target potensial terapi *stems* kanker payudara menunjukkan tingginya level ekspresi ligan Notch, reseptornya, atau keduanya, secara potensial mengaktifkan Notch yang meningkatkan progresifitas penyakit sehingga memberikan *outcome* yang jelek.<sup>(13)</sup> *Wnt Signaling*. Aktivasi jalur Wnt pada *triple negative breast cancer* terbukti meningkatkan sinyal Wnt/  $\beta$ -catenin yang berhubungan dengan gradasi jelek, prognosis yang buruk, dan kemungkinan metastase.<sup>(14)</sup> *Hedgehog Signaling* mempunyai peran dalam perkembangan jaringan payudara normal dan penyebab terjadinya kanker payudara. Beberapa tahun terakhir adanya aktivasi jalur sinyal Hedgehog (Hh) menjadi petunjuk terjadinya proses inisiasi, progresi, dan metastasis dari sel kanker.<sup>(15)</sup> miRNAs adalah kelas kecil dari RNAs *noncoding* yang meregulasi ekspresi gen pada level post transkripsi. miRNAs mempunyai peranan pada regulasi hampir semua gen dan terlibat juga dalam deregulasi status patologis yaitu saat munculnya sel kanker. miRNAs dapat dideteksi dalam serum atau plasma. Kadar miRNAs yang ditemukan secara spesifik menunjukkan kondisi patologis yang terjadi dan pemeriksaan ini merupakan pendekatan baru dalam monitoring *behavior* penyakit pasien kanker payudara.<sup>(16)</sup>

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah gradasi histopatologi dapat dijadikan prediktor kejadian kekambuhan pada kanker payudara.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Mengetahui gradasi histopatologi sebagai prognostik untuk terjadinya kejadian kekambuhan kanker payudara.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Penelitian ini dapat memberikan informasi tentang gradasi histopatologi sebagai prediktor kejadian kekambuhan pada kanker payudara paska pembedahan mastektomi di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

### **1.4.2 Manfaat Klinis**

Dengan diketahui gradasi histopatologi sebagai prediktor kejadian kekambuhan pada kanker payudara diharapkan klinisi dapat meningkatkan kewaspadaan dalam melakukan terapi paska pembedahan yang adekuat dan melakukan *follow-up* yang baik dengan memandang faktor prognostik yang lain.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

Kekambuhan kanker payudara adalah munculnya kembali kanker di tempat yang sama atau di tempat lain setelah penanganan primer kanker dikerjakan dan telah melewati satu periode dimana sudah dinyatakan kanker tersebut hilang.<sup>(17)</sup> Selama bertahun-tahun berbagai penelitian dan studi telah dilakukan untuk menentukan faktor-faktor yang mempengaruhi prognosis terjadinya kekambuhan pada kanker payudara. Salah satu faktor yang diteliti pada penelitian ini adalah gradasi histopatologi kanker payudara. Gradasi histopatologi kanker payudara adalah suatu cara untuk menilai perbedaan gambaran penampakan sel kanker payudara dan pola pertumbuhannya dibandingkan dengan sel pada jaringan payudara normal.<sup>(18)</sup>

#### **2.1 Rekurensi kanker payudara**

Kekambuhan kanker payudara merupakan faktor prognostik yang jelek. Keberhasilan terapi kanker payudara dapat dimonitor dari meningkatnya jumlah penderita kanker payudara yang dapat bertahan hidup, terhindar dari terjadinya kekambuhan. Kemampuan memonitor terjadinya kekambuhan secara optimal membutuhkan pengetahuan tentang faktor-faktor prediktor yang dapat menyebabkan terjadinya kekambuhan, lokasi terjadinya kekambuhan, dan keakurasian dalam mendeteksi kekambuhan sedini mungkin.<sup>(19)</sup>



Puncak kekambuhan terjadi pada tahun pertama dan kedua paska pembedahan dan menurun secara konstan sampai tahun ke-5 dan selanjutnya menurun secara perlahan-lahan sampai tahun ke-12. Kekambuhan pada kelenjar getah bening terutama ditemukan pada 4 atau lebih kelenjar getah bening aksila selama 5 sampai 6 tahun paska pembedahan. Kekambuhan yang terjadi setelah 6 tahun paska pembedahan biasanya melibatkan kurang dari 4 kelenjar getah bening. Kekambuhan tertinggi terjadi pada wanita dengan *Estrogen Receptor/ ER* negatif selama *follow-up* 3 tahun paska operasi. Penelitian jangka panjang menyebutkan lokasi yang paling sering terjadi kekambuhan adalah di jaringan lunak sekitar atau lokal, tulang, paru, hati, dan otak. Kekambuhan yang terjadi pada beberapa lokasi yang berbeda disaat yang bersamaan, berhubungan dengan terjadinya metastasis.<sup>(20)</sup>

*Early breast cancer* atau kanker payudara dini dikaitkan dengan kanker payudara pada stadium 0 (carcinoma in situ), stadium 1, dan stadium 2. Banyak penelitian mendukung kejadian kekambuhan pada *Early breast cancer* berhubungan dengan status nodul, status reseptor estrogen, usia, rejimen kemoterapi, waktu dimulainya pemberian hormonal terapi dari saat terdiagnosis. Banyak yang berpendapat pada pasien *early breast cancer* yang mengalami *disease free survival 5 years* tidak mengalami kekambuhan, namun kekambuhan masih mungkin terjadi setelah 5 tahun.<sup>(21)</sup>

Pada penelitian meta-analisis dari 7 penelitian yang berbeda, lebih dari 3.500 pasien *early breast cancer* yang mendapatkan penanganan mengalami kekambuhan 2 tahun setelah operasi. Setelah periode tersebut penelitian menunjukkan penurunan angka kekambuhan sebesar 4,3% per tahun sampai *disease free survival 5 years*. Namun kekambuhan ditemukan pada tahun ke-6 dan tahun ke-12. Angka kekambuhan paling rendah terjadi pada pasien dengan nodul negatif.<sup>(22)</sup>

Kanker payudara dapat mengalami kekambuhan/ rekurensi. Kekambuhan/ rekurensi tersebut dapat terjadi dalam 3 kondisi:

### **2.1.1 Kekambuhan lokal**

Terjadi apabila sel kanker muncul kembali pada tempat awal tumbuhnya tumor primer, kekambuhan lokal ini dipercaya bukan karena penyebaran sel kanker tersebut, namun lebih disebabkan karena kegagalan pada terapi pertama kali. Kekambuhan lokal pada umumnya dapat diketahui dari munculnya *single* atau multiple nodul baru di subkutan dekat dengan luka insisi lama, secara umum kekambuhan tersering terjadi pada 5 tahun pertama. Ukuran tumor yang besar merupakan faktor yang meningkatkan terjadinya kekambuhan lokal.<sup>(23,24)</sup>

Pada pasien setelah mengalami mastektomi, sebagian dari kulit dan lemak payudara ditinggalkan. Hal ini yang menyebabkan kekambuhan lokal dapat terjadi. Pada wanita yang dilakukan BCT (*Breast Conserving Therapy*) diberikan tambahan terapi radiasi, hal ini dimaksudkan untuk menghindari kekambuhan lokal/ *local recurrence* tersebut.<sup>(23,24)</sup>

### 2.1.2. Kekambuhan regional

Merupakan komplikasi yang lebih serius dibandingkan kekambuhan lokal/ rekurensi lokal karena hal ini biasanya menunjukkan bahwa sel kanker telah menyebar keluar dari payudara dan daerah aksila. Kekambuhan regional dapat terjadi di otot dada, kelenjar getah bening mamaria interna, kelenjar getah bening di supraklavikula dan leher. Dua lokasi terakhir menunjukkan bahwa kanker tersebut tumbuh lebih agresif.<sup>(19,20)</sup> Secara keseluruhan angka kekambuhan regional antara 2 - 5 % dari seluruh kasus kanker payudara. Penanganan pada kondisi ini lebih kompleks dari tindakan operasi untuk membuang kelenjar tersebut, kemoterapi, radioterapi, dan hormonal terapi.<sup>(25)</sup>

### 2.1.3 Kekambuhan jauh

Juga dikenal sebagai metastasis jauh, merupakan kekambuhan yang paling berat dan berhubungan dengan harapan hidup yang sangat rendah. Pada umumnya sel kanker menyebar pertama kali ke kelenjar getah bening di aksila. Sekitar 60-75% kekambuhan jauh ditemukan terjadi di tulang, disusul ditempat lain seperti paru, hepar, otak dan organ lain. Terapi yang dapat diberikan antara lain kemoterapi, radioterapi dan hormonal terapi.<sup>(26)</sup>

## 2.2 Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian kekambuhan

Beberapa faktor tumor yang berpengaruh terjadinya kekambuhan dibagi menjadi *morphology-based* dan *non-morphology based* seperti pada tabel 2.2

Tabel 2.2 Faktor – faktor prognostik terjadinya kekambuhan:  
*based dan non morphology based.*<sup>(26)</sup>

<b>Morphology-based</b>	<b>Non-morphology-based "molecular markers"</b>
▲ Tumor type	▲ Estrogen and progesterone receptors
▲ Tumor size	▲ Cell proliferation index (immunostains)
▲ Tumor grade (includes mitotic figure count)	▲ S phase by flow or image cytometry
▲ Vascular invasion	▲ DNA ploidy by flow or image cytometry
▲ Resection margin status	▲ Growth factors
▲ Extent of in situ component	▲ Oncogenes (HER-2/neu, myc, ras)
▲ Tumor vessel density (requires immunostain)	▲ Tumor suppressor genes (p53)
▲ Lymph node status	▲ Proteases (cathepsin D)
	▲ Cell cycle regulators (cyclins, cyclin-dependent kinases)
	▲ Plasminogen system (PAI-1, uPAI)

Dibawah ini akan diuraikan faktor gradasi histopatologi dan faktor – faktor lain terkait tumor yang akan diteliti yang dapat berperan menyebabkan kejadian kekambuhan pada kanker payudara.

### 2.2.1 Gradasi histopatologi

Gradasi histopatologi dapat dijadikan prediktor terjadinya kekambuhan pada kanker payudara. Gradasi histopatologi merupakan subdivisi penilaian tipe histopatologi. Tipe histopatologi tumor juga berguna dalam menilai prognosis, namun dikatakan 60-75% dari keseluruhan tipe histopatologi yang ditemukan pada kanker payudara berjenis '*no special type*' (NST).<sup>(5)</sup>

Menilai gradasi histopatologi kanker payudara berarti menilai morfologi dan karakteristik jaringan payudara berdasarkan derajat diferensiasinya. Penilaian gradasi histopatologi bisa dikerjakan pada senter yang tidak tersedia pemeriksaan imunohistokimia. Penilaian gradasi merupakan penilaian semi-kuantitatif yang sederhana dan murah. Seorang ahli patologi hanya membutuhkan potongan preparat yang adekuat dan diwarnai dengan

pengamatan *hematoxylin-eosin*, kemudian dinilai oleh ahli patologi sesuai protokol yang standar.<sup>(5)</sup>

Gradasi histopatologi memberikan gambaran pola pertumbuhan tumor dilihat secara mikroskopik. Derajat diferensiasi kanker payudara dinilai berdasarkan *System Nottingham Combined Histologic Grade (Elston-Ellis Modification of Scarff- Bloom-Richardson Grading System)* atau biasa disebut dengan *Nottingham Grading System*. Gradasi histologis dibuat berdasarkan modifikasi dari *Bloom-Richardson* yang dikenal dengan *The Nottingham Combined Histologic Grades* yang menilai gradasi histopatologis dengan mengkombinasikan faktor pembentukan tubulus, plemorfisme dari nukleus, dan jumlah mitosis/*mitotic rate*. Sistem ini menggunakan skor 1-3 yang dinilai secara individual pada tiap faktor. Formasi tubulus dinilai dari jumlah persentase struktur glanduler yang jelas menunjukkan adanya lumen. Ambang batas yang dipakai adalah 10% dan 75%.<sup>(27)</sup>

<b><i>Tumor Tubule Formation</i></b>	<b><i>Score</i></b>
<i>&gt;75% of tumor cells arranged in tubules</i>	<i>1</i>
<i>&gt;10% and &lt;75%</i>	<i>2</i>
<i>&lt;10%</i>	<i>3</i>
<b><i>Number of Mitoses (low power scanning (X100), find most mitotically tumor area, proceed to high power (x400))</i></b>	
<i>&lt;10 mitoses in 10 high-power fields</i>	<i>1</i>
<i>&gt;10 and &lt;20 mitoses</i>	<i>2</i>
<i>&gt;20 mitoses per 10 high power fields</i>	<i>3</i>
<b><i>Nuclear Pleomorphism (nuclear grade)</i></b>	
<i>Cell nuclei are uniform in size and shape, relatively small, have dispersed chromatin patterns, and are without prominent nucleoli</i>	<i>1</i>
<i>Cell nuclei are somewhat pleomorphic, have nucleoli, and are intermediate size</i>	<i>2</i>
<i>Cell nuclei are relatively large, have prominent nucleoli or multiple nucleoli, coarse chromatin patterns, and vary in size and shape</i>	<i>3</i>

**Tabel 2.2.1.1 Bloom-Richardson Grading Histopatologi Kanker Payudara**

Dikutip dari: *Disease of the Breast. Pathology of Invasive Breast Cancer Chapter 25.*<sup>(28)</sup>

Untuk mendapatkan hasil akhir *Bloom-Richardson (Nottingham) score*, tambahkan skor dari pembentukan tubulus, ditambah jumlah dari mitosis skor, ditambah skor dari inti pleomorfik. Rata gabungan akan dikonversi sebagai berikut:

<i>Bloom-Richardson (Nottingham) Combined Scores</i>	<i>Differentiation/BR Grade</i>	<i>ICD-O-3 6th Digit</i>
3, 4, 5	<i>Well-differentiated (BR low grade)</i>	1
6, 7	<i>Moderately differentiated (BR intermediate grade)</i>	2
8, 9	<i>Poorly differentiated (BR high grade)</i>	3

**Tabel 2.2.1.2 Bloom-Richardson Grading Histopatologi Kanker Payudara**

Dikutip dari: *Disease of the Breast. Pathology of Invasive Breast Cancer Chapter 25.*<sup>(28)</sup>

Sel kanker berbeda dengan sel normal. Gradasi digunakan sebagai pembeda sel kanker dengan sel normal. Para ahli membandingkan perbedaan sel normal payudara dengan sel kanker payudara menggunakan gradasi. Istilah gradasi berbeda dengan stadium.<sup>(29)</sup> Kanker payudara dengan diferensiasi baik mempunyai prognosis yang lebih baik dibandingkan yang berdiferensiasi buruk.<sup>(5)</sup>

Kategori gradasi menggambarkan karakter biologis suatu karsinoma. Lesi *high-grade* kebanyakan tidak mempunyai ekspresi reseptor estrogen, progesteron, aneuploidy, *high proliferative rate*, angiogenesis periduktal, reaktivitas membran untuk HER-2/Neu, reaktivitas nuklear untuk p53, dan ekspresi bcl-2 yang abnormal. Sebaliknya, karsinoma intraduktal *low grade* mempunyai reseptor estrogen dan progesteron, tidak aneuploidy, *low proliferation rate*, sedikit angiogenesis periduktal, tidak memiliki ekspresi

HER-2/Neu dan p53, dan ekspresi bcl-2 yang normal. Gradasi intermediate mempunyai karakteristik campuran ekspresi marker biologis.<sup>(30)</sup>

Beberapa karsinoma intraduktal yang *high grade* menunjukkan bentukan *basal-like-immunophenotype*; tidak mengaktifkan reseptor estrogen dan progesteron dan HER-2/Neu. Bentuk seperti ini sebenarnya adalah prekursor *basal-like ductal carcinoma*. Bryan et al. menemukan *basal-like-immunophenotype* pada 4(6%) dari 66 karsinoma intraduktal yang *high grade*. Karsinoma intraduktal ini lebih sering mengekspresikan sitokeratin basal dan atau *epidermal growth factor receptor* (EGFR) secara signifikan dibandingkan pada karsinoma intraduktal *high grade* yang tidak mempunyai *basal-like-immunophenotype*.<sup>(30)</sup>

Bcl-2 adalah bagian dari bcl-2 *gene family*, yang berlokasi pada kromosom 18q21. Bcl-2 bekerja dengan memblok apoptosis, dimana rendahnya level apoptosis diinduksi oleh ekspresi bcl-2 sehingga terjadi akumulasi penumpukan sel-sel maligna. Gen ini melakukan supresi pada program kematian sel (apoptosis). Panjangnya masa hidup sel-sel dengan meningkatkan ekspresi gen bcl-2, mempunyai kontribusi terhadap tingginya selularitas dari lesi-lesi yang berproliferasi dan meningkatkan resiko terhadap sel-sel tersebut mengalami perubahan genetika onkogenik secara *acquired*. P53 adalah suatu tumor suppressor genes yang merangsang terjadinya apoptosis, saat fase istirahat G1 arrest.<sup>(30)</sup>

Pada tahun 1979 Atkin dan Kay menjelaskan hubungan nilai modal DNA dengan prognosis pada 1465 semua kasus malignansi, termasuk kanker payudara. Studi ini mengukur mikrospektrofotometrik DNA dengan *Feulgen-stained imprints* dari jaringan tumor. Secara umum, tumor yang berada dalam *range near-diploid* DNA mempunyai survival yang lebih baik dibandingkan dengan distribusi DNA yang aneuploidy. Studi lain, oleh Auer et al., ketika dikaitkan dengan status reseptor estrogen, tumor dengan *near-diploid* DNA mempunyai reseptor estrogen positif, sedangkan DNA aneuploidy mempunyai reseptor estrogen negatif. Studi patologi menunjukkan adanya hubungan gradasi nukleus tumor dan analisa DNA ploidy yang dianalisa dengan *flow cytometri*. Tumor dengan gradasi rendah menunjukkan *near-diploid* DNA, sedangkan aneuploidy banyak ditemukan pada tumor dengan *high grade nuclei*. Tumor aneuploidy berarti secara histopatologi mitosisnya tinggi dan miskin reseptor hormonal.<sup>(30)</sup>

Pemeriksaan *flow* sitometri juga dapat diketahui fraksi proliferasi sel yaitu *S-phase fraction* atau SPF. Pada tahun 1983, Hedley et al. mengatakan aktifitas proliferasi sel yang direfleksikan dalam SPF berhubungan dengan ploidy. Diploid karsinoma mempunyai SPF yang rendah dibandingkan dengan aneuploidy. Tumor dengan SPF tinggi mempunyai reseptor estrogen yang negatif. SPF berhubungan dengan differensiasi histopatologi dan differensiasi nuklear. Hubungan tingginya SPF dan tingginya kejadian kekambuhan telah didokumentasikan pada banyak studi, namun ada beberapa penelitian yang tidak menemukan hubungan kedua faktor ini.<sup>(30)</sup>



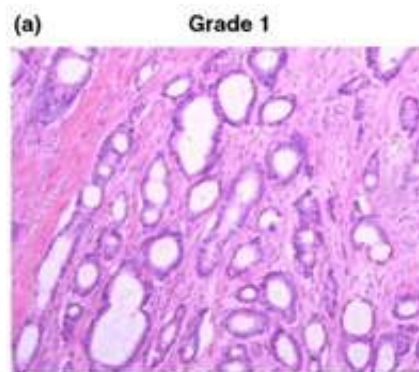
Apoptosis adalah mekanisme kematian sel yang penting. Mengukur indeks apoptosis sama dengan mengukur indeks mitosis. Dari pemeriksaan histopatologi, sel yang mengalami apoptosis akan tampak pada sitoplasma berupa fragmen-fragmen kromatin baik intra maupun ekstraseluler berukuran 2 mikrometer. Tingginya indeks apoptosis ini berkaitan dengan beberapa hal seperti gradasi histopatologis yang *poorly*, tingginya *S-phase fraction* dan kecepatan mitosis, tidak adanya ekspresi hormon reseptor, dan ekspresi p53. Dengan mengetahui karakter biologis sel tumor dapat diketahui dasar terjadinya kekambuhan pada kanker payudara.<sup>(30)</sup>

Gradasi histologis ini penting untuk menentukan prognosis dan optimalisasi pengobatan.<sup>(5)</sup>

<b>Gx</b>	<i>Grade cannot be assessed</i>
<b>G I</b>	<i>Low combined histologic grade (favorable)</i>
<b>G II</b>	<i>Intermediete combined histologic grade (moderately favorable)</i>
<b>G III</b>	<i>High combined histologic grade (unfavorable)</i>

Tabel 2.2.1.3 Gradasi Histopatologi (*Nottingham Combined Histologic Grade*)

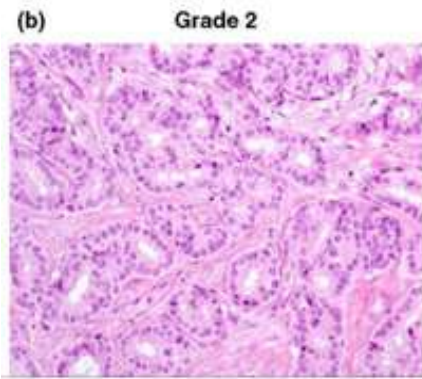
Dikutip dari : *Cancer Principle and Practise of Oncology*. 2000.<sup>(28)</sup>



Gambar 2.2.1.1 *Well-Differentiated Tumor (Grade I)*;

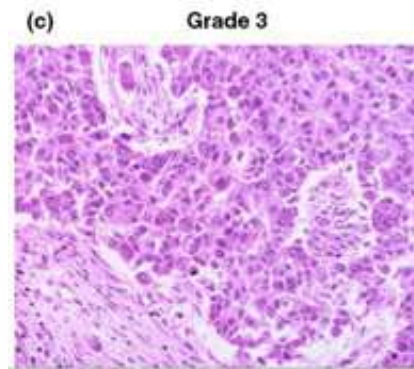
Homologi yang tinggi ke terminal payudara unit saluran lobular normal, pembentukan tubulus (> 75%), tingkat ringan pleomorfisme nuklir, dan jumlah mitosis rendah.

Dikutip dari: *Disease of the Breast. Pathology of Invasive Breast Cancer Chapter 25*.<sup>(28)</sup>



**Gambar 2.2.1.2 Moderately-Differentiated Tumor (Grade II).**

Dikutip dari: *Disease of the Breast. Pathology of Invasive Breast Cancer Chapter 25.*<sup>(28)</sup>



**Gambar 2.2.1.3 Poorly-Differentiated Tumor (Grade III) tumor. Ditandai pleomorfisme seluler, sering mitosis, dan tidak ada pembentukan tubulus (<10%).**

Dikutip dari: *Disease of the Breast. Pathology of Invasive Breast Cancer Chapter 25.*<sup>(28)</sup>

Dalam suatu penelitian besar Henson dan kolega, menilai angka survival dari 22,616 kasus kanker payudara, didapatkan angka survival pasien dengan gradasi histopatologi *low grade*-stadium II sama dengan gradasi histopatologi *high grade*-stadium 1; pasien dengan gradasi histopatologi *low grade* dan ukuran tumor <2cm mempunyai prognosis yang baik, dengan angka ketahanan hidup 5 tahun sebesar 99% meskipun dengan nodul positif.<sup>(5)</sup>

Dari studi yang dilakukan oleh Cheng et.al, kejadian kekambuhan pada masing-masing stadium dan gradasi histopatologi didapatkan angka puncak kejadian kekambuhan terjadi pada evaluasi tahun 1-2 paska terapi kanker payudara. Pada kanker payudara gradasi rendah, mempunyai *hazard ratio* yang lebih rendah dibandingkan dengan kanker payudara dengan gradasi yang lebih tinggi. Penderita dengan gradasi tinggi (*Poorly Differentiated*) mempunyai *hazard ratio* tahunan yang tertinggi dalam angka kejadian kekambuhan dalam evaluasi 5 tahun pertama paska operasi, dibandingkan dengan level gradasi lainnya (semua  $P < 0.01$ ). Demikian pula pada stadium 1 mempunyai HR yang lebih rendah dibandingkan pada stadium 3.<sup>(31)</sup>

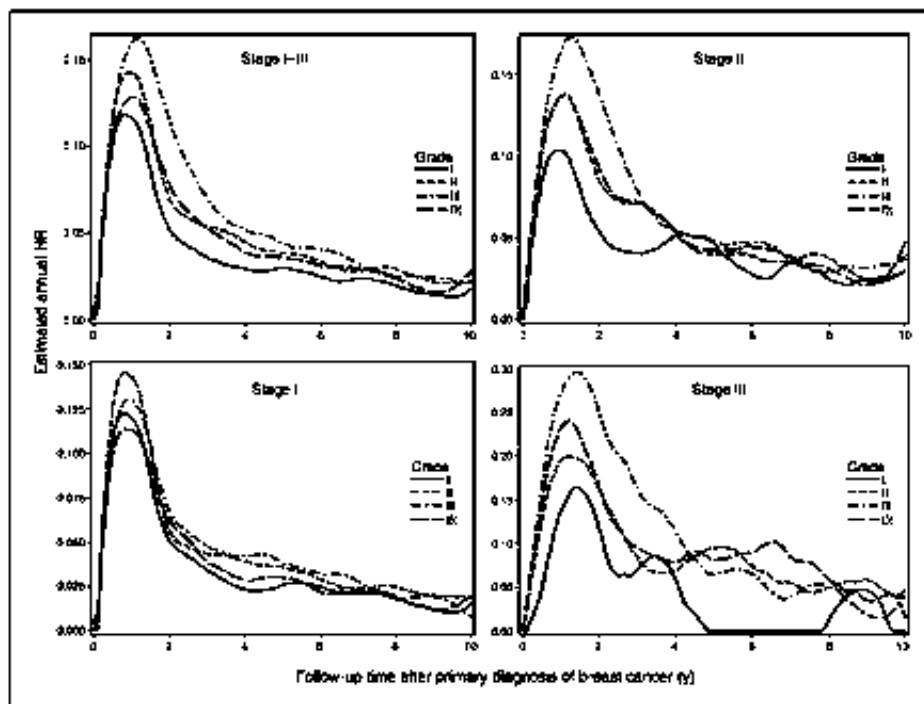


Figure 4. Smoothed hazard functions by histologic grade for first recurrence in women after primary breast cancer treatment. Tumor histologic grade I, well-differentiated (low-grade); grade II, moderately differentiated (intermediate-grade); grade III, poorly differentiated (high-grade); and IV, unknown status of grade. The HRs described showed hazards of recurrence for each 1-year interval. The scale on the y-axis of each figure varies.

Gambar 2.2.1.4 Hazard ratio rekurensi kanker payudara terhadap gradasi-stadium  
Dikutip dari: Lee Cheng et.al. Research Article: *Hazard of Recurrence among Women after Primary Breast Cancer Treatment—A 10-Year Follow-up Using Data from SEER-Medicare*.  
*Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. Maret, 2012.<sup>(31)</sup>

Stierer et al. mengemukakan gradasi histopatologi dihubungkan dengan ukuran tumor dan status limfenodi dari 138 pasien dengan diameter tumor <1cm, gradasi histopatologi *high-grade*, dan nodul negatif, secara signifikan dapat memprediksi kekambuhan dan ketahanan hidup. Prognosis pada status nodul negatif dapat dinilai dari hasil gradasi histopatologinya. Fisher et al. menganalisa 1,157 pasien dengan nodul negatif; dari gradasi histopatologi dapat menilai *outcome* dibandingkan status hormonal didapatkan angka ketahanan hidup 5 tahun sebesar 85%. Dikatakan gradasi histopatologi mempunyai peranan sebagai prognostik *survival* secara keseluruhan meskipun terjadi perubahan ukuran tumor dan jumlah status nodul yang positif.<sup>(32)</sup>

Dalam menilai derajat diferensiasi kanker payudara *Nottingham Grading System* (NGS) mempunyai keterbatasan menilai prognostik pada tumor-tumor *high grade* (grade 3) yg memiliki HER-2/Neu positif dan *triple negative*. Tumor-tumor ini secara tipikal memiliki penanda gen yang berprognosis buruk. Penelitian-penelitian yg terakhir membuktikan bahwa gradasi histopatologis tidak dipakai sebagai acuan untuk mengubah keputusan dalam penanganan kasus-kasus kanker payudara lanjut atau yang telah mengalami metastase (stadium 3 atau stadium 4).<sup>(33)</sup>

### **2.2.2 Ukuran Tumor**

Ukuran tumor secara langsung berhubungan dengan persentase keterlibatan kelenjar getah bening aksila. Semakin besar diameter tumor tersebut, maka semakin tinggi pula kejadian terkenanya kelenjar di aksila.<sup>(34)</sup>

Tabel 2.2.2.1 Perbandingan antara ukuran tumor dengan *axillary node*.<sup>(35)</sup>

<b>Tumor Diameter (cm)</b>	<b>Axillary Node-Positivity (%)</b>
<b>0.1 – 0.5</b>	<b>28.6</b>
<b>0.6 – 1.0</b>	<b>24.7</b>
<b>1.1 – 2.0</b>	<b>34.1</b>
<b>2.1 – 3.0</b>	<b>42.1</b>
<b>3.1 – 4.0</b>	<b>50.1</b>
<b>4.1 – 5.0</b>	<b>56.5</b>
<b>&gt; 5.0</b>	<b>64.5</b>

Pada penelitian 588 pasien, kejadian rekurensi lokoregional dihubungkan dengan usia, ukuran tumor, dan status limfenodi, ditemukan terjadi rekurensi lokoregional berupa pembesaran kelenjar getah bening axilla sebesar 96,4% dan sering terjadi pada usia kurang dari 50 tahun dengan  $p=0.0177$ . LRR rates secara signifikan meningkat pada pasien dengan pembesaran kelenjar getah bening axilla ( $P = .0125$  and  $P < .0001$ , respectively).<sup>(35)</sup>

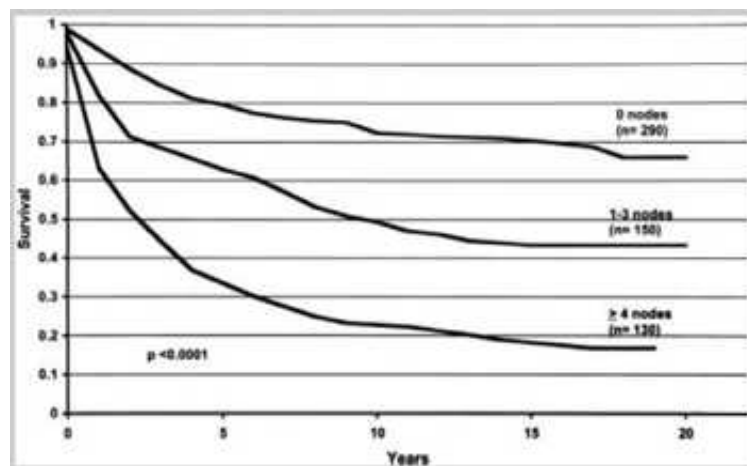
	Radical Mastectomy			Mod. Rad. Mastectomy		
	≤2.0	2.1-5.0	>5.0	≤2.0	2.1-5.0	>5.0
Pathologic Tumor Size (cm) in						
No Patients						
LRR* Rate (%)	6.8 (3/44)	2.8 (1/36)	0 (0/4)	6.5 (4/62)	5.6 (3/54)	10.0 (1/10)
# Lymph Nodes Involved	0	1-3	≥4	0	1-3	≥4
LRR Rate (%)†	5.5 (6/109)	7.5 (5/67)	11.0 (11/57)	6.1 (11/181)	16.9 (14/83)	24.7 (18/73)
* Locoregional recurrence						
† $p < 0.0001$						

**Tabel 2.2.2.2 Locoregional recurrence menurut ukuran tumor, status KGB, dan operasi.**  
Dikutip dari: Beenken et al. *Axillary Lymph Node Status, But Not Tumor Size, Predicts Locoregional Recurrence and Overall Survival After Mastectomy for Breast Cancer. Ann Surg. 2003. May;732* <sup>(35)</sup>

### 2.2.3 Kelenjar Getah Bening (KGB)

Kelenjar getah bening daerah aksila merupakan daerah awal terjadinya penyebaran sel kanker payudara. Dari sistem kelenjar ini sel kanker menyebar keseluruh tubuh. Dari hasil pemeriksaan patologi dapat dinilai apakah pembesaran kelenjar aksila hanya merupakan reaksi hiperplasi atau sudah terjadi metastase ke sistem kelenjar tersebut. Secara patologi kelenjar getah bening yang terlibat dibagi menjadi 4 group: pN0 : tidak ada kelenjar yang terlibat, pN1: 1-3 kelenjar terkena, pN2 : 4 – 9 kelenjar terkena, pN3: lebih dari 9 kelenjar.<sup>(36)</sup>

Dari penelitian yang dilakukan oleh Beenken SW et al. *Locoregional disease-free survival* pada 570 pasien lebih baik bila jumlah KGB yang terlibat semakin sedikit ( $P < .0001$ ). Bila tidak ditemukan pembesaran kelenjar getah bening, berapapun ukuran tumor secara patologis tidak merubah rekurensi lokoregional setelah operasi mastektomi.<sup>(37)</sup>



Gambar 2.2.3 Rekurensi dan status kelenjar getah bening.

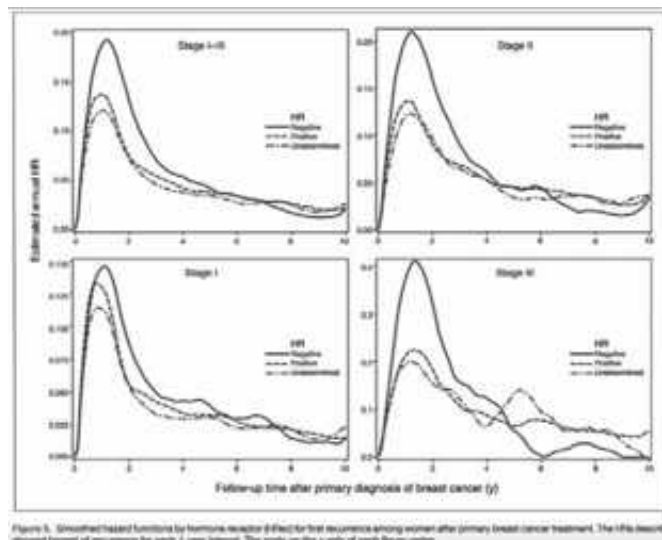
Dikutip dari: Beenken et al. *Axillary Lymph Node Status, But Not Tumor Size, Predicts Locoregional Recurrence and Overall Survival After Mastectomy for Breast Cancer. Ann Surg. 2003. May; 237(5): 732-739* <sup>(37)</sup>

#### 2.2.4 Estrogen/ Progesteron Reseptor

Estrogen reseptor (ER) dan progesteron reseptor (PR) merupakan reseptor pada sel kanker yang dapat mengikat hormon estrogen atau progesteron. Dikatakan positif apabila didapatkan minimal 10% reseptor. ER/PR positif berarti sel kanker tersebut tumbuh dengan rangsangan hormon estrogen dan progesteron. Kurang lebih 75% kanker payudara adalah ER positif dan sekitar 65 % adalah PR positif.<sup>(38)</sup>

Arti klinis dari persentase tersebut adalah bila ER/PR positif maka sekitar 60% sel kanker tersebut memberikan respon terhadap pemberian hormonal terapi. Apabila ER/PR negatif, maka sel kanker tersebut hanya 5-10% yang berespon terhadap pemberian hormonal terapi. Mekanisme kerja dari hormonal terapi ini adalah dengan memblokir efek dari hormon estrogen sehingga rangsangan pertumbuhan dapat ditekan sehingga dapat menghindari terjadinya kekambuhan.<sup>(39)</sup>

Status hormonal reseptor mempunyai peranan yang cukup penting dalam memperkirakan kejadian kekambuhan pada kanker payudara. Penelitian yang dilakukan oleh Cheng et.al. pada 20.027 pasien kanker payudara dari tahun 1991-1997 dan di follow-up selama 10 tahun, rekurensi dihubungkan dengan status hormonal reseptor dan stadium didapatkan angka kekambuhan terjadi paling tinggi pada status hormonal yang negatif pada semua stadium kanker payudara. Pada penderita dengan hormone reseptor-negative, nilai hazard meningkat tajam dan tertinggi secara statistik pada 5 tahun pertama paska terapi.<sup>(31)</sup>



**Gambar 2.2.4 Hazard ratio rekurensi kanker payudara terhadap status hormonal reseptor dan stadium.**

Dikutip dari: Lee Cheng *et al.* *Research Article: Hazard of Recurrence among Women after Primary Breast Cancer Treatment—A 10-Year Follow-up Using Data from SEER-Medicare. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* Maret, 2012<sup>(31)</sup>

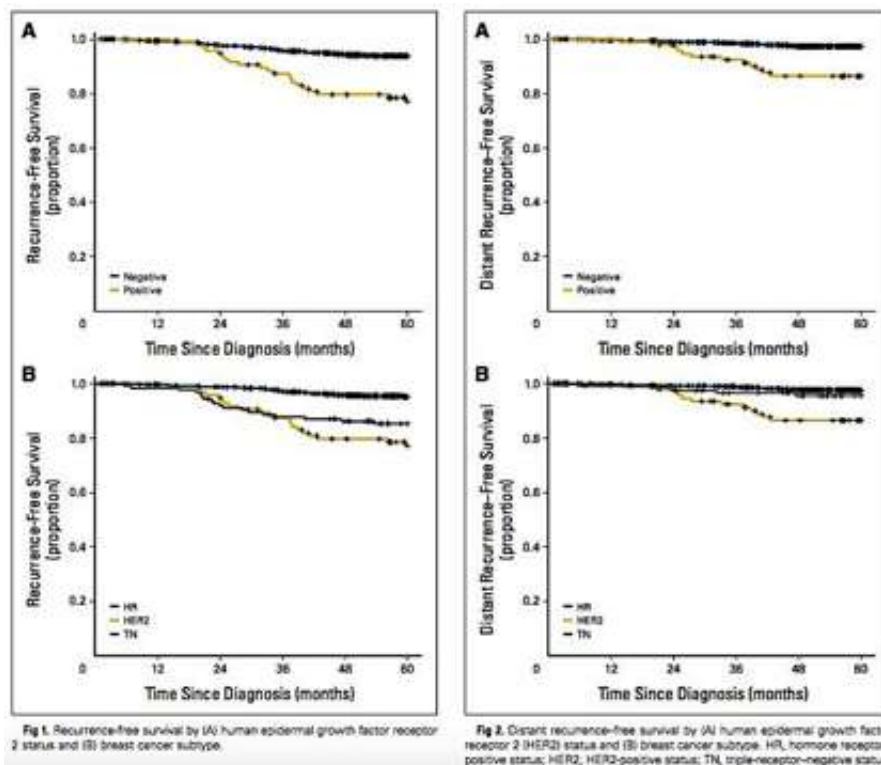
### 2.2.5 HER-2/Neu

HER-2/Neu merupakan protoonkogen yang terdapat pada kromosom 17q dan mengkode *transmembrane tyrosine kinase growth factor receptor*. Asal nama HER-2 berasal dari “*Human Epidermal growth factor Receptor*”, secara substansial memiliki kesamaan dengan EGFR. Gen HER2/Neu pada hewan coba berhubungan dengan pertumbuhan sel kanker payudara, HER2-Neu merupakan kelompok dari *protein growth protein receptor* yaitu EGFR atau HER-1 (*erb-B1*); HER-2 (*erb-B2*); HER-3 (*erb-B3*) and HER-4 (*erb-B4*) yang berhubungan dengan pertumbuhan sel kanker pada saluran cerna, saluran urogenital, saluran pernapasan, dan neoplasma lainnya. HER-2/Neu didapatkan pada 10 % - 34 % dari kasus kanker payudara dan mempunyai arti sifat kanker tersebut lebih agresif dan tumbuh lebih cepat. HER-2/Neu memiliki skor negatif, +1,+2,+3. Dikatakan HER-2/Neu positif apabila



didapatkan hasil +3 pada pemeriksaan dengan menggunakan pemeriksaan imunohistokimia.<sup>(24,27)</sup>

Dari penelitian oleh Ana M.Gonzales et.al antara tahun 1990-2002 pada 965 pasien kanker payudara T1a dan T1b, *node* negatif, dan Her2-Neu positif, didapatkan 10 % pasien dengan HER-2/Neu positif, dalam median follow up 74 bulan ditemukan 72 pasien mengalami kekambuhan. Ratio penilaian 5 years RFS (*Relaps Free Survival*) pada HER-2/Neu positif sebesar 77,1% dan rasio HER-2/Neu negatif adalah 93,7% ( $P<0,001$ ). Sedangkan rasio 5-years DRFS (*Disease Relaps Free Survival*) pada HER-2/Neu positif adalah 86,4% dan rasio HER-2/Neu negatif adalah 97,2% ( $P<0,001$ ).<sup>(40)</sup>



**Gambar 2.2.5.1 Rekurensi dihubungkan dengan status HER-2/Neu.**  
 Dikutip dari: Ana M. Gonzalez-Angulo, et.al. *High Risk of Recurrence for Patients With Breast Cancer Who Have Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Node Negative Tumors 1 cm or Smaller. Journal of clinical Oncology Vol.27. Desember 2009*<sup>(40)</sup>

Dari hasil analisa multivarian penderita dengan HER-2/Neu positif mengalami resiko kekambuhan yang lebih tinggi dengan *hazard ratio* 2,68;  $P < 0,002$ ; sedangkan pada HER-2/Neu negatif dengan *hazard ratio* 5,3;  $P < 0,001$ . Penderita dengan HER-2/Neu positif mengalami kekambuhan dengan rasio 5,09 kali ( $P < 0,0001$ ) dan 7,81 kali ( $P < 0,0001$ ) kekambuhan pada organ jauh dibandingkan dengan penderita yang mempunyai reseptor hormonal yang positif.<sup>(40)</sup>

**High Recurrence Risk in Small, HER2-Positive Breast Cancers**

Comparative Variable	Recurrence Free			Distant Recurrence-Free		
	Hazard Ratio	95% CI	P	Hazard Ratio	95% CI	P
HER2 status						
Positive v negative	2.68	1.44 to 5	.002	5.30	2.23 to 12.62	.0002
Hormone receptor status						
Positive v negative	0.41	0.23 to 0.72	.002	0.59	0.25 to 1.37	.219
Age at diagnosis, years*	0.96	0.94 to 0.98	.001	0.73	0.32 to 1.7	.467
Tumor grade						
3 v 1-2	1.34	0.75 to 2.41	.320	0.97	0.54 to 1	.680
Stage						
Ib v Ia	1.59	0.91 to 2.78	.103	1.47	0.68 to 3.18	.329

Abbreviations: MDACC, M. D. Anderson Cancer Center; HER2, human epidermal growth factor receptor 2.  
\*Continuous variable.

**Gambar 2.2.5.2 Analisa Multivarian resiko kekambuhan dan status HER-2/Neu. Dikutip dari: Ana M. Gonzalez-Angulo, et.al. High Risk of Recurrence for Patients With Breast Cancer Who Have Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Node Negative Tumors 1 cm or Smaller. Journal of clinical Oncology Vol.27. December 2009<sup>(40)</sup>**

## 2.2.6 Angiomasif

Pada pemeriksaan patologi anatomi dapat dilihat apakah sel kanker tersebut telah melakukan invasi ke sistem vaskular. Adanya angiomasif menunjukkan bahwa kanker tersebut tumbuh lebih agresif. Angiogenesis tumor untuk menilai prognosis dilihat dengan ada atau tidaknya pembuluh darah yang merangsang pertumbuhan tumor dan metastasis. Tumor angiogenesis relevan sebagai faktor prognostik pertama kali dilaporkan oleh

Weidner et al, dengan menghitung jumlah mikrovaskularisasi (vena dan arteri) tumor dimana tampak tumor memiliki area densitas vaskularisasi yang tinggi. Invasi vaskuler berada di luar tumor primer dengan dikelilingi lapisan endotelial dan berhimpit dengan pembuluh darah kecil.<sup>(32,41)</sup>

Studi Rosen et al mengatakan pasien dengan T1N0 disertai invasi vaskuler positif mempunyai prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan T1N1 sehingga diberi ajuvan terapi sistemik. Laura et al juga menyampaikan hal yang serupa, pasien dengan nodul negatif disertai invasi vaskuler yang positif juga mendapat ajuvan terapi sistemik. Namun beberapa analisa multivarian menyebutkan invasi vaskuler bukan merupakan faktor prognostik.<sup>(41)</sup>

### **2.2.7 Stadium Kanker payudara**

Stadium kanker payudara dinilai berdasarkan ukuran tumor, keterlibatan kelenjar getah bening, dan apakah sel kanker telah mengadakan metastasis. Tujuan menilai stadium kanker payudara adalah mengetahui prognosis penyakit kanker payudara dan pengambilan keputusan dalam memberikan terapi yang adekuat.<sup>(36)</sup>

A. Stadium I : Tumor terbatas pada payudara dengan ukuran < 2 cm, tidak terfiksasi pada kulit atau otot pektoralis, tanpa dugaan metastasis axilla.

B. Stadium II : Tumor dengan diameter < 2 cm dengan metastasis axilla atau tumor dengan diameter 2 – 5 cm dengan atau tanpa metastasis axilla.

C. - Stadium IIIa : Tumor dengan diameter > 5 cm tapi masih bebas dari jaringan sekitarnya dengan atau tanpa metastasis axilla yang masih bebas satu sama lain atau tumor dengan metastasis axilla yang melekat.

- Stadium IIIb : Tumor dengan metastasis infra atau supraklavikula atau tumor yang telah menginfiltrasi kulit atau dinding toraks.

D. Stadium IV : Tumor yang telah mengadakan metastasis jauh.

Hubungan antara angka terjadinya kekambuhan dengan stadium dan kekambuhan dengan kelompok umur. Stadium I menunjukkan angka kekambuhan yang lebih rendah dibandingkan dengan pada kanker stadium II – III. Penderita kanker payudara stadium III secara statistik menunjukkan angka hazard tertinggi dibandingkan pada stadium I ( $P < 0,01$ ) diikuti stadium II ( $P < 0,01$ ). Angka kekambuhan terjadi lebih tinggi secara statistik pada kelompok umur yang lebih muda ( $P < 0,01$ ).<sup>(31)</sup>

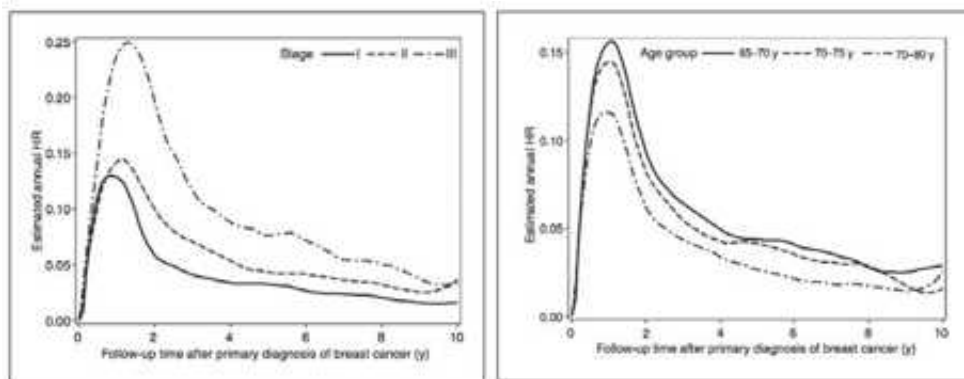


Figure 1. Smoothed hazard functions by tumor stage for first recurrence among women after primary breast cancer treatment. The HRs describe showed hazard of recurrence for each 1-year interval.

Figure 2. Smoothed hazard functions by age group for first recurrence among women after primary breast cancer treatment. The HRs describe showed hazard of recurrence for each 1-year interval.

**Gambar 2.2.7.1 Hazard ratio rekurensi kanker payudara terhadap status umur dan stadium**  
 Diambil dari: Lee Cheng et.al. *Research Article: Hazard of Recurrence among Women after Primary Breast Cancer Treatment—A 10-Year Follow-up Using Data from SEER-Medicare. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. Maret 2012*<sup>(31)</sup>

Beberapa tahun terakhir dilakukan penelitian tes genetik dalam memprediksi kekambuhan pada kanker payudara. Beberapa contoh tes yaitu: *MammaPrint*, *Oncotype DX* dengan menilai lebih dari 70 gen yang berhubungan dengan kanker payudara, tes ini dikenal dengan nama *gene expression profiling*. Namun tes ini terbatas pada kanker payudara dengan reseptor estrogen positif dan tidak menunjukkan adanya penyebaran ke kelenjar getah bening.<sup>(25)</sup>

## 2.2.8 Klasifikasi TNM pada Kanker Payudara

T (tumor size)	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ: intraductal carcinoma, lobular carcinoma in situ, or Paget's disease of the nipple with no associated tumor
T1	Tumor 2.0 cm or less in greatest dimension T1mic: micrometastasis 0.1 cm or less in greatest dimension T1a: tumor more than 0.1 cm but not more than 0.5 cm in greatest dimension T1b: tumor more than 0.5 cm but not more than 1.0 cm in greatest dimension T1c: tumor more than 1.0 cm but not more than 2.0 cm in greatest dimension
T2	Tumor more than 2.0 cm but not more than 5.0 cm in greatest dimension
T3	Tumor more than 5.0 cm in greatest dimension
T4	Tumor of any size with direct extension to: T4a: extension to chest wall T4b: edema (including peau d'orange) or ulceration of the skin of the breast or satellite skin nodules confined to the same breast T4c: both of the above (T4a and T4b) T4d: inflammatory carcinoma
N (nodes)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g. previously removed)
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis to movable ipsilateral axillary lymph node(s) pN1a: only micrometastasis (none larger than 0.2 cm) pN1b: metastasis to lymph node(s), any larger than 0.2 cm pN1c: metastasis to one to three lymph nodes, any more than 0.2 cm and all < 2.0 cm in greatest dimension pN1d: metastasis to four or more lymph nodes, any more than 0.2 cm and all < 2.0 cm in greatest dimension pN1e: extension of tumor beyond the capsule of a lymph node metastasis < 2.0 cm in greatest dimension pN1f: metastasis to a lymph node 2.0 cm or more in greatest dimension
N2	Metastasis to ipsilateral axillary lymph node(s) fixed to each other or to other structures
N3	Metastasis to ipsilateral internal mammary lymph node(s)
M (distant metastasis)	
MX	Presence of distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis present (includes metastasis to ipsilateral supraclavicular lymph nodes)

p, pathologically determined.

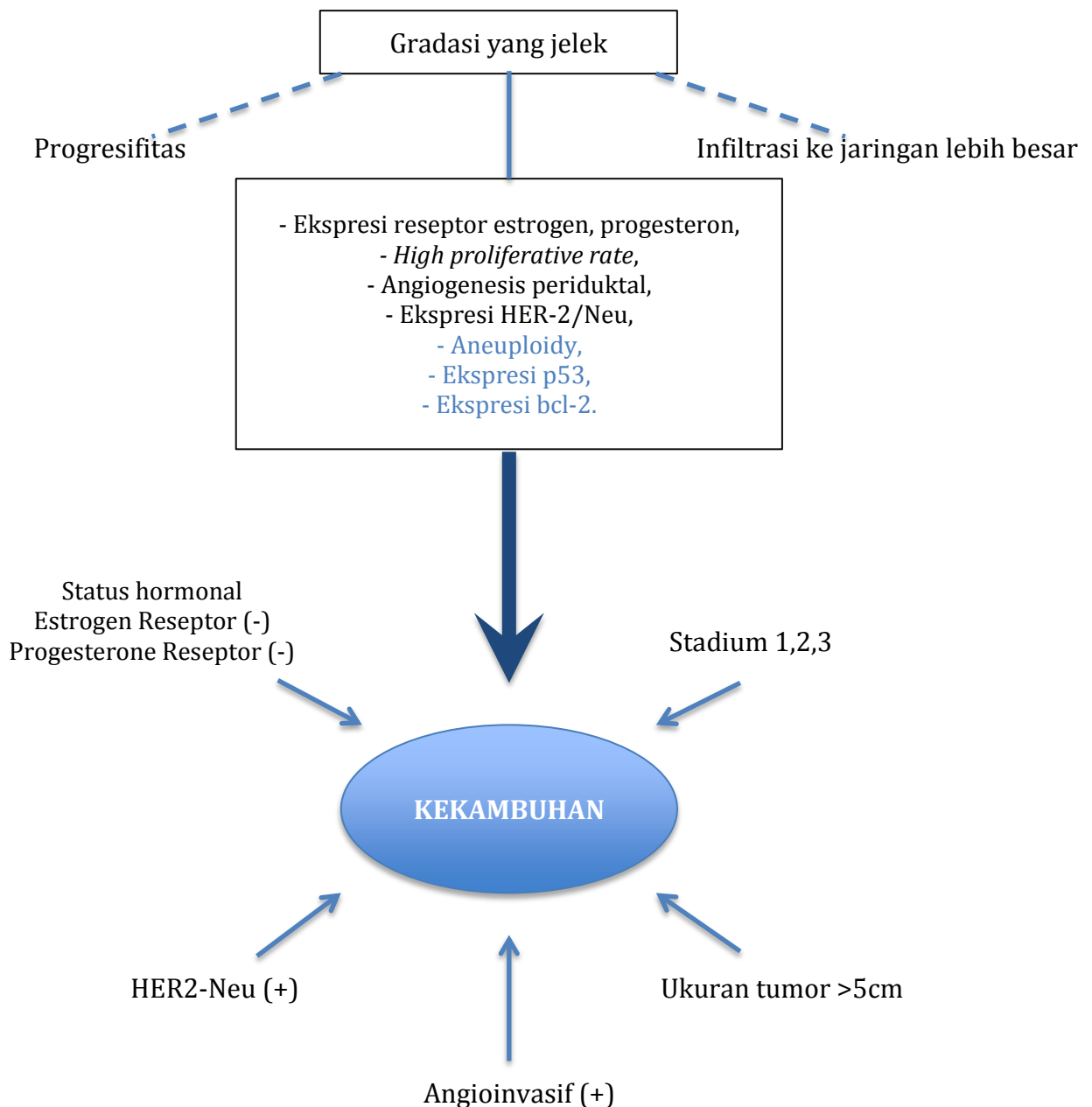
**Tabel 2.2.8 Klasifikasi TNM pada Kanker Payudara**  
Dikutip dari : *Klasifikasi TNM Kanker Payudara (AJCC, 1992)*.<sup>(36)</sup>

Dari penjelasan di atas diketahui beberapa faktor dapat memprediksi kejadian kekambuhan pada kanker payudara dan salah satunya adalah gradasi histopatologi. Studi ini akan menilai faktor gradasi histopatologi yang mungkin merupakan faktor prediktor terjadinya kekambuhan.

### BAB III

## KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

### 3.1 Kerangka Konseptual



\*Aneuploidy\*tidak dilakukan analisa  
\*Ekspresi p53\*tidak dilakukan analisa  
\*Ekspresi bcl-2\*tidak dilakukan analisa

### 3.2 Keterangan kerangka konseptual

Kejadian kekambuhan kanker payudara dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti faktor ukuran tumor, status kelenjar getah bening, status hormonal, stadium, status hormonal (*Estrogen Reseptor/ER*, *Progesteron Receptor/PR*), HER2-Neu, gradasi histopatologi, dan angioinvasi. Pada kasus kanker payudara yang *operable*, tindakan pembedahan yang dilakukan (mastektomi) adalah tindakan mengangkat tumor secara radikal. Dalam *follow-up* paska pengangkatan tumor akan dievaluasi adanya kejadian kekambuhan paska pembedahan, dimana faktor gradasi histopatologi akan dinilai hubungannya dengan angka kejadian kekambuhan.

### 3.3 Hipotesis

Gradasi histopatologis sebagai prediktor kejadian kekambuhan pada kanker payudara baik secara independen maupun bersama-sama dengan faktor lainnya.

## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Rancangan penelitian**

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gradasi histopatologi sebagai prediktor kejadian kekambuhan pada kanker payudara. Penelitian ini dilakukan dengan desain kohort retrospektif. Penelitian ini menggunakan data sekunder rekam medis pada pasien paska pembedahan mastektomi dari Januari 2011 sampai Desember 2013.

#### **4.2 Populasi, sampel, besar sampel, teknik pengambilan sampel, kriteria inklusi dan eksklusi**

##### **4.2.1 Populasi**

Populasi penelitian adalah semua pasien kanker payudara yang telah dilakukan operasi mastektomi dari Januari 2011 sampai Desember 2013 dan mendapat terapi tambahan sesuai prosedur standar yang ada.

##### **4.2.2 Sampel**

Sampel adalah pasien kanker payudara sesuai kriteria inklusi dan eksklusi.

##### **4.2.2.1 Kriteria inklusi**

- Penderita kanker payudara yang telah dilakukan terapi pembedahan mastektomi dan bila ada terapi tambahan dilakukan sesuai prosedur standar Divisi Bedah Onkologi -



Departemen Ilmu bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSU Dr Soetomo Surabaya dari Januari 2011 sampai Maret 2013 di RSU Dr Soetomo Surabaya

- Tersedia data pemeriksaan histopatologi anatomi yang standar dan benar atau didapatkan *paraffin block* untuk *review* ulang.

#### 4.2.2.2 Kriteria eksklusi

- Rekam medis tidak ditemukan.
- Rekam medis tidak lengkap atau tidak bisa dievaluasi dari Januari 2011 sampai Maret 2013.

#### 4.2.3 Besar sampel

Besar sampel yaitu seluruh jumlah penderita kanker payudara yang telah dilakukan operasi mastektomi dari Januari 2011 sampai Maret 2013 dan mendapat terapi tambahan sesuai prosedur standar yang ada, sesuai kriteria inklusi dan eksklusi.

#### 4.2.4 Pengambilan sampel

Sampel diambil melalui data operasi mastektomi di RSUD Dr. Soetomo dari Januari 2011- Desember 2013.

### 4.3 Variabel penelitian

Pada penelitian ini variabel yang diteliti adalah:

5.3.1 Variabel *dependent* : rekurensi kanker payudara.

5.3.2 Variabel *independent* : gradasi histopatologi tumor dan variabel ukuran tumor, stadium, status hormonal, status HER-2/Neu, dan angioinvasi.

#### 4.4 Definisi Operasional

**Kejadian kekambuhan** : kekambuhan kanker dapat berupa lokal, regional dan jauh; terlihatnya tanda-tanda penyakit kanker payudara baik lokal, regional, dan jauh yang didasari baik klinis dan penunjang setelah dilakukan mastektomi.

**DFI** : *Disease Free Interval*, rentang waktu bebas penyakit, sejak dilakukan operasi pengangkatan kanker payudara hingga munculnya kembali sel kanker/rekurensi dalam waktu 2 tahun.

**Kekambuhan lokal** : terjadi bila sel kanker muncul kembali pada tempat awal tumbuhnya tumor primer; dibuktikan dengan pemeriksaan fisik dan atau dengan pemeriksaan histopatologis.

**Kekambuhan regional** : merupakan komplikasi yang lebih serius dimana bahwa sel kanker telah menyebar keluar dari payudara dan daerah aksila; dibuktikan dengan pemeriksaan fisik dan *imaging*(foto toraks, USG, CT Scan) dan atau dengan pemeriksaan histopatologis.

**Kekambuhan jauh** : Juga dikenal sebagai metastasis jauh; dibuktikan secara klinis dan pemeriksaan *imaging* (foto toraks, USG, CT Scan).

**Ukuran tumor** : besar tumor yang diukur dalam satuan sentimeter saat tumor pertama kali diperiksa.

**Stadium** : suatu *assessment* klinis tumor payudara yang dinilai berdasarkan ukuran tumor (T), status kelenjar getah bening (N), dan metastase(M).

**Gradasi histopatologi** : penilaian histopatologi yang dibagi dalam 3 kelompok : *low*, *moderate*, dan *high grade* ( berdasarkan pemeriksaan patologi anatomi). Gradasi ditentukan dari indeks mitosis, formasi tubuler, dan *nuclear formation*.

**Gradasi histopatologi *low grade*** : Tumor dengan gradasi baik didapatkan dari hasil pemeriksaan histopatologi dengan menghitung *score* pembentukan tubulus, ditambah *score* jumlah dari mitosis, dan *score* intipleomorfik adalah 3,4,5 sesuai *Bloom-Richardson (Nottingham) Combined Scores*.

**Gradasi histopatologi *moderate grade*** : Tumor dengan gradasi sedang didapatkan dari hasil pemeriksaan histopatologi dengan menghitung *score* pembentukan tubulus, ditambah *score* jumlah dari mitosis, dan *score* intipleomorfik adalah 6,7 sesuai *Bloom-Richardson (Nottingham) Combined Scores*.

**Gradasi histopatologi *high grade*** : Tumor dengan gradasi jelek didapatkan dari hasil pemeriksaan histopatologi dengan menghitung *score* pembentukan tubulus, ditambah *score* jumlah dari mitosis, dan *score* intipleomorfik adalah 8,9 sesuai *Bloom-Richardson (Nottingham) Combined Scores*.

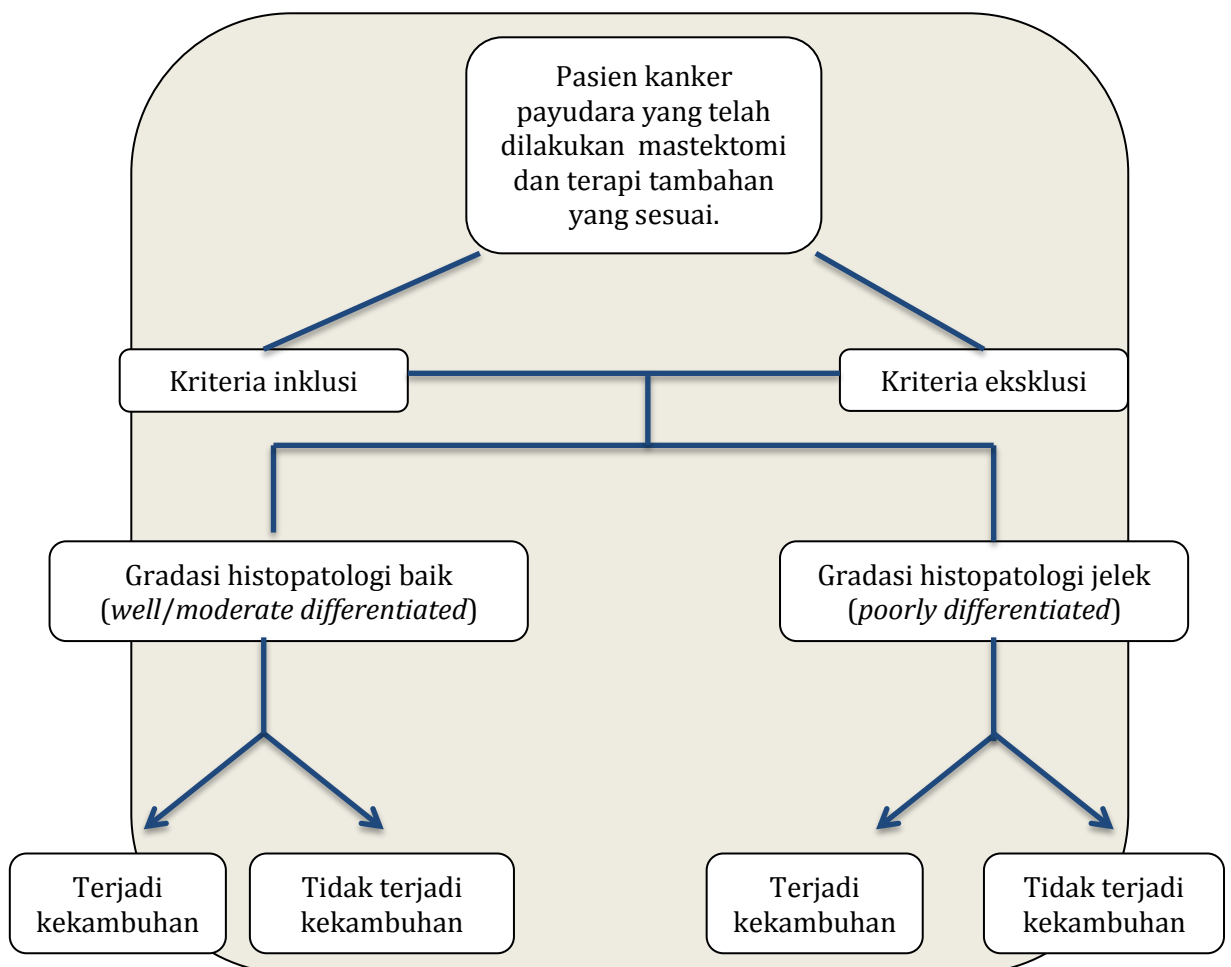
**Ekspresi reseptor estrogen dan progesteron** : Hasil pemeriksaan status hormonal estrogen reseptor (ER) dan progesteron reseptor (PR) yang didapatkan dari pemeriksaan imunohistokimia jaringan kanker payudara.

***High proliferative rate*** : kecepatan pertumbuhan (proliferasi) sel-sel tumor.

**Ekspresi HER-2/Neu :** Hasil pemeriksaan *protein growth receptor* HER-2/Neu yang didapatkan dari pemeriksaan imunohistokimia jaringan kanker payudara yang mempunyai arti sifat kanker tersebut lebih agresif dan tumbuh lebih cepat. HER-2/neu memiliki skor negatif, +1,+2,+3. Dikatakan HER-2/Neu positif apabila didapatkan hasil +3 pada pemeriksaan dengan menggunakan pemeriksaan imunohistokimia.

**Angioinvasif :** Ditemukan sel kanker yang melakukan invasi ke sistem vaskuler secara mikroskopis.

#### 4.5 Kerangka operasional



## 4.6 Lokasi dan waktu penelitian

### 4.6.1 Lokasi

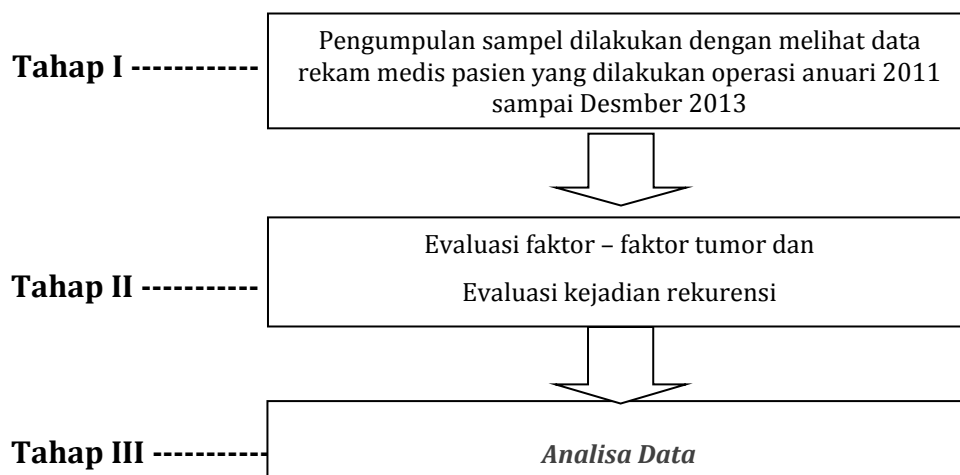
Divisi Bedah Onkologi - Departemen Ilmu Bedah dan bagian rekam medis Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSU Dr Soetomo Surabaya.

### 4.6.2 Waktu penelitian

Selama 2 bulan sejak penentuan sampel.

## 4.7 Tahap Penelitian

Tahap eksekusi penelitian adalah:



## 4.8 Analisis data

Analisa data berupa resiko relatif faktor-faktor tumor terhadap kejadian kekambuhan pada kanker payudara. Analisa berupa *univariate* dan *multivariate* untuk menilai faktor resiko yang paling signifikan dengan menggunakan software SPSS 17.

#### 4.9 Biaya Penelitian

No	Keterangan	Biaya
1	Alat tulis	Rp. 500.000
2	Biaya penelurusan rekam medis	Rp 1.000.000
3	Biaya penelurusan kepustakaan	Rp 1.000.000
4	Penyusunan proposal & hasil penelitian	Rp 2.000.000
5	Biaya konsultasi penelitian	Rp 500.000
	Total	Rp 5.000.000

#### 4.10 Jadwal Penelitian

No	Kegiatan	Durasi	Sept	Okt	Nov	Des	Jan	Feb	Mar
1	Proposal	120	■						
2	Pengumpulan data	90					■		
3	Analisa data	30							■
4	Penulisan hasil akhir	30							■

**BAB V****ANALISIS HASIL PENELITIAN**

Penelitian tentang gradasi sebagai prediktor kekambuhan pada kanker payudara akan dianalisa pada bab ini. Pasien yang menjadi sampel penelitian ada 193 pasien. Pada tahap awal akan dilakukan analisis berdasarkan frekuensi, selanjutnya adalah analisis pada hasil pengujian data.

**Tabel 5.1 Karakteristik Data Penelitian**

<b>Aspek</b>	<b>Frekuensi</b>	<b>(%)</b>
Gradasi histopatologis		
Baik	14	7.3
Sedang	63	32.6
Jelek	116	60.1
Stadium		
Stadium 1	6	3.1
Stadium 2	65	33.7
Stadium 3	122	63.2
Estrogen Reseptor		
Negatif	90	46.6
Positif	103	53.4
Progesteron Reseptor		
Negatif	83	43.0
Positif	110	57.0
HER-2/Neu		
Negatif	106	54.9
Positif	87	45.1
Angioinvasi		
Negatif	146	75.6
Positif	47	24.4
Tempat Operasi		
RS.Dr.Soetomo Surabaya	151	78.2
RS di luar	42	21.8

Kekambuhan			
Tidak Residif	160	82.9	
Residif	33	17.1	
Tempat Residif			
Tidak residif	161	83.4	
Residif lokal	11	5.7	
Residif regional	1	.5	
Residif jauh	4	2.1	
Residif lebih dari satu tempat	16	8.3	
<b>Total</b>	<b>193</b>	<b>100.0</b>	

Untuk mengetahui hubungan *bivariate* gradasi histopatologis baik dan gradasi histopatologis jelek dengan faktor prognostik lainnya dapat dilihat pada tabel berikut :

**Tabel 5.2 Hubungan gradasi histopatologis dengan faktor prognostik lainnya**

	Gradasi histopatologi				p value
	Gradasi Baik	(%)	Gradasi Jelek	(%)	
Usia					
<40tahun	14	18.4	24	20.5	0.864
≥40tahun	62	81.6	93	79.5	
Ukuran tumor					
<5cm	41	53.9	54	46.2	0.362
≥5cm	35	46.1	63	53.8	
Stadium					
Stadium 1	3	3.9	3	2.6	0.009
Stadium 2	35	46.1	30	25.6	
Stadium 3	38	50.0	84	71.8	
Estrogen_Reseptor					
Negatif	43	56.6	47	40,2	0.037
Positif	33	43.4	70	59.8	
Progesteron Reseptor					
Negatif	38	50.0	45	38.5	0.152
Positif	38	50.0	72	61.5	



HER-2/Neu					
Negatif	52	68.4	54	46.2	0.004
Positif	24	31.6	63	53.8	
Angioinvasif					
Negatif	60	78.9	86	73.5	0.491
Positif	16	21.1	31	26.5	

Hasil perhitungan menunjukkan faktor prognostik yang berhubungan dengan gradasi histopatologi baik gradasi baik maupun gradasi jelek adalah stadium, status estrogen reseptor, dan HER-2/Neu dengan probabilitas yang kurang dari 0,005. Usia, ukuran tumor, dan angionvasif tidak berhubungan dengan gradasi histopatologi ( $p > 0,005$ ).

Untuk mengetahui hubungan *bivariate* faktor – faktor prediktor terhadap kekambuhan pada kanker payudara dapat dilihat pada tabel berikut:

**Tabel 5.3 Hubungan residif dan faktor – faktor prediktor lainnya**

	Tidak residif	Residif	p value
Usia			
<40tahun	32	6	1.000
≥40tahun	129	26	
Ukuran tumor			
<5cm	87	8	0.005
≥5cm	74	24	
Stadium			
Stadium 1	6	0	0.002
Stadium 2	58	7	
Stadium 3	97	25	
Gradasi histopatologis			
Gradasi baik	64	12	0.846
Gradasi jelek	96	21	

Estrogen Reseptor	82	8	
Negatif	79	24	0.013
Positif			
Progesteron Reseptor			
Negatif	77	6	
Positif	84	26	0.005
HER-2/Neu			
Negatif	93	13	0.113
Positif	67	19	
Angioinvasi			
Negatif	128	17	0.002
Positif	32	15	

---

Hasil perhitungan menunjukkan faktor prediktor kekambuhan pada kanker payudara adalah ukuran tumor, status estrogen reseptor, dan angioinvasi dengan probabilitas yang kurang dari 0,005. Usia, HER-2/Neu dan gradasi histopatologis bukan prediktor kekambuhan pada kanker payudara.

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Kekambuhan kanker payudara merupakan faktor prognostik yang jelek. Studi ini adalah untuk menilai gradasi sebagai faktor prognostik untuk kemungkinan terjadinya kekambuhan pada pasien paska mastektomi sehingga studi yang terbaik dan *reliable* adalah studi cohort. Analisa statistik yang dilakukan menggunakan *Statistical Package for the Social Sciences software (version 23.0; SPSS, Chicago, IL, USA)*. Untuk membandingkan variabel berkategori kami menggunakan uji *chi-square* yaitu menguji hubungan atau perbedaan antara dua variabel dengan data berskala nominal atau kategori.

Didapatkan 193 subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi, sebesar 17% subyek penelitian mengalami kekambuhan. Dari 151 subyek penelitian setelah dilakukan operasi di RS Dr. Soetomo mengalami kekambuhan 9,2%. Sedangkan 42 subyek penelitian yang dilakukan operasi di luar RS dr.Soetomo mengalami kekambuhan sebesar 45,2% dengan rata-rata kekambuhan yang terbanyak terjadi pertama kali antara 6 bulan sampai 1 tahun paska pembedahan (*Disease Free Interval*). Kekambuhan terbanyak terjadi pada lebih dari satu tempat, disusul kekambuhan local, kekambuhan jauh, dan kekambuhan regional. Hal itu kemungkinan disebabkan karena radikalitas operasi tidak tercapai, penetapan stadium pre operatif tidak benar, dan *timing* operasi yang tidak tepat. Kenanyakan subyek penelitian pada stadium 3,

pemberian neoajuvan kemoterai tidak diberikan atau cara pemberiannya tidak adekuat.

Dari perhitungan statistik yang kami lakukan pada 193 subyek penelitian menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara gradasi histopatologi dengan terjadinya kekambuhan pada kanker payudara. Gradasi histopatologi tertinggi adalah gradasi jelek sebesar 60%. Apakah hal ini berhubungan dengan banyaknya subyek penelitian pada stadium 3 (63,2%) belum ada penjelasan di literatur karena kedatangan pasien saat stadium lanjut dipengaruhi juga oleh kepedulian pasien, keterlambatan dari pihak rumah sakit, dan lain-lainnya. Setelah dilakukan uji homogenitas, hubungan *bivariate* gradasi dengan faktor prognostik lainnya, didapatkan faktor prognostik yang berhubungan dengan gradasi histopatologi adalah stadium ( $p$  0,009), status hormonal reseptor yang positif ( $p$  0,0037), dan HER-2/Neu ( $p$  0,004). Disini terlihat anomali bahwa subyek penelitian dengan status ER atau PR positif justru mempunyai gradasi histopatologi yang jelek dan resiko kekambuhan yang tinggi. Mungkin saja hal ini disebabkan subyek penelitian kebanyakan stadium lanjut.

Hubungan kekambuhan pada kanker payudara dengan faktor-faktor prognostik dengan  $p < 0,005$  adalah ukuran tumor, stadium, status hormonal, dan angioinvasi. Pada penelitian ini dari 193 subyek penelitian didapatkan gradasi histopatologi tidak berhubungan dengan kejadian kekambuhan pada kanker payudara. Hal ini mungkin disebabkan subyek penelitian banyak ditemukan pada stadium 3 yang mempunyai resiko kekambuhan lebih tinggi. Dengan meningkatnya stadium secara signifikan meningkatkan resiko terjadinya kekambuhan ( $p$  0,002). Ukuran tumor lebih dari 5cm pada saat awal diagnosis

juga secara signifikan meningkatkan resiko kekambuhan ( $p < 0,005$ ). Sesuai dengan penelitian oleh Samuel et al., semakin besar ukuran tumor, keterlibatan kelenjar getah bening semakin besar sehingga *locoregional recurrence rates* meningkat secara signifikan. Sedikit berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Cheng Lee et al., angka *hazard ratio* tahunan untuk kekambuhan pertama kali dalam sepuluh tahun *follow up* menunjukkan penderita dengan gradasi jelek mempunyai angka kekambuhan yang tertinggi pada 5 tahun pertama dibandingkan pada gradasi yang lain ( $p < 0.01$ ). Perbedaan *hazard ratio* akan semakin dinamis pada penderita-penderita dengan stadium *advanced*. Tidak seperti pada penderita stadium 1, penderita-penderita pada stadium 3 dengan gradasi yang baik menunjukkan peningkatan angka kekambuhan pada 10 tahun *follow up*. Penelitian Sirer et al. pada 138 pasien, gradasi histopatologi dihubungkan dengan ukuran tumor dan status kelenjar getah bening, pada tumor diameter  $< 1\text{cm}$ , gradasi histopatologi jelek secara signifikan dapat memprediksi kekambuhan. Prognosis pada tumor dengan ukuran  $< 1\text{cm}$  dan status kelenjar getah bening negatif dapat dinilai dengan melihat gradasi histopatologinya.

Pasien dengan ER positif memiliki *disease free survival* dan *overall survival* yang lebih panjang dibandingkan dengan kelompok pasien dengan ER negatif. Sebaliknya pada penelitian ini dari 193 sampel didapatkan status hormonal secara signifikan berhubungan dengan kekambuhan ( $p < 0,005$ ). Kejadian kekambuhan justru ditemukan terjadi pada sampel dengan ER atau PR yang positif. Status ER yang positif berhubungan dengan gradasi histopatologi yang jelek dan tidak selalu mempunyai hasil yang lebih baik dalam menurunkan

resiko kejadian kekambuhan pada kanker payudara. Data pemeriksaan IHC adalah data retrospektif yang belum bisa dipertanggungjawabkan atau hal ini merupakan anomali yang belum dapat kami jelaskan. Dari penelitian Cheng et al., angka kekambuhan paling tinggi pada status hormonal yang negatif pada semua stadium kanker payudara. Pada status hormonal negatif, hazard ratio meningkat tajam dan tertinggi secara statistik pada 5 tahun pertama paska terapi pembedahan.

Angioinvasi yang positif menunjukkan bahwa kanker tersebut tumbuh lebih agresif. Pada penelitian ini angioinvasi secara signifikan berhubungan dengan kekambuhan ( $p < 0,005$ ). Angioinvasi yang positif banyak ditemukan pada gradasi histopatologi jelek namun secara statistik gradasi histopatologi tidak berhubungan dengan angioinvasi ( $p = 0,491$ ). Angioinvasi yang positif ditemukan sebesar 80%-100% pada stadium 2 dan 3. Tumor angiogenesis relevan sebagai faktor prognostik pertama kali dilaporkan oleh Weidner et al. dengan menghitung jumlah mikrovaskularisasi (vena dan arteri) tumor dimana tampak tumor memiliki area densitas vaskularisasi yang tinggi. Angiogenesis tumor menilai prognosis ada atau tidaknya pembuluh darah yang merangsang pertumbuhan tumor dan metastasis.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Ana M.Gonzales dari 965 subyek penelitian dengan T1a dan T1b didapatkan 10% penderita kanker payudara dengan HER2-/Neu positif mengalami kekambuhan dengan rasio 5,09 kali ( $p < 0,001$ ) dan mengalami metastase atau kekambuhan jauh sebanyak 7,81 kali ( $p < 0,0001$ ) dibandingkan dengan penderita kanker payudara yang mempunyai reseptor hormonal yang negatif. Penderita dengan HER-2/Neu positif

mempunyai angka yang signifikan secara statistik untuk mengalami kekambuhan tanpa memandang status hormonal dan gradasi histopatologi. Sedangkan pada penelitian yang kami lakukan, HER-2/Neu secara statistik tidak berhubungan dengan kekambuhan ( $p = 0,113$ ). Gradasi histopatologi berhubungan dengan HER-2/Neu secara signifikan ( $p = 0,004$ ). HER-2/Neu positif didapatkan pada 10%-30% kasus kanker payudara yang mempunyai arti sifat sel kanker tersebut lebih agresif dan tumbuh cepat.

## **BAB VII**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

Dari penelitian ini didapatkan bahwa gradasi histopatologi bukan sebagai prediktor (faktor prognostik) untuk terjadinya kekambuhan pada kanker payudara. Faktor-faktor prognostik lain harus ditelaah untuk memprediksi kejadian kekambuhan pada kanker payudara.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Disease of the Breast. Evaluation After Primary Therapy and Management of Reccurent Breast Cancer Chapter 67*. USA. 2014; 871.
2. Newman LA, Kuerer HM, et.al. *Local Recurrence and Survival Among Black Women With Early-Stage Breast Cancer Treated With Breast-Conservation Therapy or Mastectomy*. *Ann Surg Oncol* 1999 ; 6(3) : 241-7.
3. Soerjomataram I, Jan Willem W. Coebergh. *An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer*. *Breast Cancer Res Treat*. 2002. Februari; 107(3): 309–30.
4. Eubank WB, Livingston RB, et.al. *Detection of Locoregional and Distant Recurrences in Breast Cancer Patients by Using FDG PET*. *Radiographics* 2002 ; 22 : 5-17.
5. Rakha EA, Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ et al., *Breast Cancer Prognostic Classification in the Molecular Era : The Role of Histological Grade*. *J of Breast Cancer Research*. 2010
6. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, Blamey RW, Ellis IO. *Prognostic Significance of Nottingham Histologic Grade in Invasive Breast Carcinoma: OriginalReport*. *Journal of Clinical Oncology* Vol 26. 2008
7. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology 3<sup>rd</sup> Ed. Assessment of Prognosis, Morphologic Prognostic Markers, and Tumor Growth Rate. Chapter 12*. Philadelphia. 2009, p373-74

8. Clark GM. *Prognostic and Predictive Factors. In : Disease of the Breast, edited by Jay R.Harris, et all, Lippincott-Raven Publishers Philadelphia, 2004, p461-79*
9. Philippe R. et al. *Cancer Medicine, Original research: Her2 overekspression a major risk factor for recurrence in pT1a-bN0M0 breast cancer: results from a French regional cohort. Journal of Clinical Oncology. Vol 27. Number 34. Dec 1, 2009.*
12. Atkinson R, Rosen DG, et. Al. *Breast Cancer Research: Cancer stem cell markers are enriched in normal tissue adjacent to triple negative breast cancer and inversely correlated with DNA repair deficiency. Sept 4, 2013.*
11. Kalluri R. et.al., *The basics of epithelial-mesenchymal transition. Journal of Clinical Invest. May 3, 2010.*
12. Lahlou H, Muller W., *Breast Cancer Research:  $\beta$ 1-Integrins, signaling and mammary tumor progression in transgenic mouse models: implications for human breast cancer. Nov 30,2011.*
13. Han J. et.al., *Breast Cancer Research: Notch Signaling as a therapeutic target for breast cancer treatment. May 31,2011.*
14. Dey N. et.al., *Breast Cancer Research: Wnt Signaling, Wnt signaling in triple negative breast cancer is associated with metastasis. Nov 10,2013.*
15. Hui M. et.al., *Breast Cancer Research: The Hedgehog signalling pathway in breast development, carcinogenesis and cancer therapy. Mar 28, 2013.*

16. Mangolini A. et. Al., *Biomarkers research : Diagnostic and prognostic microRNAs in the serum of breast cancer patients measured by droplet digital PCR.* May 26,2015.
17. *American Cancer Society. When Cancer Comes Back : Cancer Recurrence.* August 2015.1
18. *Breast Cancer Cell Grade.* [www.breastcancer.org](http://www.breastcancer.org). Oct 23. 2015
19. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Disease of the Breast. Pathology of Invasive Breast Cancer Chapter 67.* USA. 2014; 871
20. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Disease of the Breast. Evaluation After Primary Therapy and Management of Reccurent Breasct Cancer Chapter 67.* USA. 2014; 871
21. Chia S et al. *Ten-year outcomes in a population based cohort of node-negative, lymphatic and vascular invasion negative early breast cancer without adjuvant systemic therapies.* *J Clin Oncol.* 2004; 22:1630-1637
22. Saphner T et al. *Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy.* *J Clin Oncol.* 1996; 14: 2738-2746
23. William L. *Tumor-Related Prognostic Factors for Breast Cancer.* *CACancer JCI.* 1997; 47: 28-51
24. Nielsen M. *The relationship between breast cancer recurrence and bi-modal hazard rate (BMH)* *Journal of Clinical Oncology*, Vol 24, No 15 (May 20), 2006: pp. 2268-2275
25. Goldfarb Y. Ben-Eliyahu S. *Surgery as a Risk Factor for Breast Cancer Recurrence and Metastasis: Mediating. Mechanisms and Clinical Prophylactic Approaches.* *Breast Disease* 24 (2005,2006) 1–16

26. Monique G. *Prognostic Factors for Death after an Isolated Local Recurrence in Patients with Early-Stage Breast Carcinoma*. *CANCER* June. 2002 .94
27. Dabbs DJ. *Breast Pathology: Invasive Ductal Carcinoma and histological grade Chapter 23*. Philadelphia. p437
28. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Disease of the Breast. Pathology of Invasive Breast Cancer Chapter 25*. USA. 2014; 382
29. Weiss M., *Your Guide to the Breast Cancer Pathology Report*. [www.breastcancer.org.9](http://www.breastcancer.org.9)
30. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology 3<sup>rd</sup> Ed. Assessment of Prognosis, Morphologic Prognostic Markers, and Tumor Growth Rate. Chapter 12*. Philadelphia. 2009, p320-92
31. Cheng et al. *Lee Cheng et.al. Research Article: Hazard of Recurrence among Women after Primary Breast Cancer Treatment—A 10-Year Follow-up Using Data from SEER-Medicare. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. March 16, 2012.*
32. Donegan WL et al. *Tumor-related prognostik factors for breast cancer. J Clin* 1997;47:28-51
33. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, van't Veer LJ, Perou CM: *Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. N Engl J Med* 2006, 355:560-569.
34. William L. *Tumor-Related Prognostic Factors for Breast Cancer. CA Cancer JCI*. 1997; 47: 28-51

35. Andre F. *Local Failure Is Responsible for the Decrease in Survival for Patients With Breast Cancer Treated With Conservative Surgery and Postoperative Radiotherapy. J of Clinical Oncology*, Vol 17, No 1 (January), 1999: pp 101-109
36. Tjakra W, Panduan Penatalaksanaan Kanker Solid: Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara. PERABOI 2010; 17-47
37. Beenken SW et.al. *Axillary Lymph Node Status, But Not Tumor Size, Predicts Locoregional Recurrence and Overall Survival After Mastectomy for Breast Cancer. Ann Surg. 2003. May; 237(5): 732-739*
38. Anderson M, *Surgical Oncology Handbook*, 4th ed, 2008. p267-301
39. Westenend P J, C J C Meurs, R A M Damhuis. *Tumour size and vascular invasion predict distant metastasis in stage I breast cancer. Grade distinguishes early and late Metastasis. J Clin Pathol* 2005; 58:196–201.
40. Ana M. Gonzalez-Angulo, Jennifer K. Litton. *High Risk of Recurrence for Patients With Breast Cancer Who Have Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive, Node Negative Tumors 1 cm or Smaller. Journal of clinical Oncology Vol. 27. December 2009.*
41. Westened PJ et al. *Tumour size and vascular invasion predict distant metastasis in stage I breast cancer. Grade distinguish early and late metastasis. J Clin Pathol* 2005; 58:196-201.

**LAMPIRAN****Frequencies****Frequency Table**

		<b>Stadium</b>			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	stadium 1	6	3.1	3.1	3.1
	stadium 2	65	33.7	33.7	36.8
	stadium 3	122	63.2	63.2	100.0
	Total	193	100.0	100.0	

		<b>Estrogen_Reseptor</b>			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Negatif	90	46.6	46.6	46.6
	Positif	103	53.4	53.4	100.0
	Total	193	100.0	100.0	

		<b>Progesteron_Reseptor</b>			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Negatif	83	43.0	43.0	43.0
	Positif	110	57.0	57.0	100.0
	Total	193	100.0	100.0	

**HER-2/Neu**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Negatif	106	54.9	54.9	54.9
	Positif	87	45.1	45.1	100.0
	Total	193	100.0	100.0	

**Angioinvasi**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Negatif	146	75.6	75.6	75.6
	Positif	47	24.4	24.4	100.0
	Total	193	100.0	100.0	

**Tempat\_Operasi**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	RS.Dr.Soetomo Surabaya	151	78.2	78.2	78.2
	RS di luar	42	21.8	21.8	100.0
	Total	193	100.0	100.0	

**Kekambuhan**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Tidak Kambuh	160	82.9	82.9	82.9
	Kambuh	33	17.1	17.1	100.0
	Total	193	100.0	100.0	

**TempatResidif**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent





	% within Kekambuhan	86.3%	39.4%
	% of Total	71.5%	6.7%
RS di luar	Count	22	20
	% within Kekambuhan	13.8%	60.6%
	% of Total	11.4%	10.4%
Total	Count	160	33
	% within Kekambuhan	100.0%	100.0%
	% of Total	82.9%	17.1%

#### Tempat\_Operasi \* Kekambuhan Crosstabulation

			Total
Tempat_Operasi	RS.Dr.Soetomo Surabaya	Count	151
		% within Kekambuhan	78.2%
		% of Total	78.2%
RS di luar		Count	42
		% within Kekambuhan	21.8%
		% of Total	21.8%
Total		Count	193
		% within Kekambuhan	100.0%
		% of Total	100.0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	35.277 <sup>a</sup>	1	.000		
Continuity Correction <sup>b</sup>	32.579	1	.000		
Likelihood Ratio	29.836	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	35.095	1	.000		
N of Valid Cases	193				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.18.

b. Computed only for a 2x2 table

#### Crosstabs

#### TempatResidif \* Kekambuhan Crosstabulation

			Kekambuhan	
			Tidak Kambuh	Kambuh
TempatResidif	Tidak residif	Count	160	1

	% within Kekambuhan	100.0%	3.0%
	% of Total	82.9%	.5%
Residif lokal	Count	0	11
	% within Kekambuhan	.0%	33.3%
	% of Total	.0%	5.7%
Residif regional	Count	0	1
	% within Kekambuhan	.0%	3.0%
	% of Total	.0%	.5%
Residif jauh	Count	0	4
	% within Kekambuhan	.0%	12.1%
	% of Total	.0%	2.1%
Residif lebih dari satu tempat	Count	0	16
	% within Kekambuhan	.0%	48.5%
	% of Total	.0%	8.3%
Total	Count	160	33
	% within Kekambuhan	100.0%	100.0%
	% of Total	82.9%	17.1%

#### TempatResidif \* Kekambuhan Crosstabulation

			Total
TempatResidif	Tidak residif	Count	161
		% within Kekambuhan	83.4%
		% of Total	83.4%
Residif lokal	Residif lokal	Count	11
		% within Kekambuhan	5.7%
		% of Total	5.7%
Residif regional	Residif regional	Count	1
		% within Kekambuhan	.5%
		% of Total	.5%
Residif jauh	Residif jauh	Count	4
		% within Kekambuhan	2.1%
		% of Total	2.1%
Residif lebih dari satu tempat	Residif lebih dari satu tempat	Count	16
		% within Kekambuhan	8.3%
		% of Total	8.3%
Total	Total	Count	193
		% within Kekambuhan	100.0%
		% of Total	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	185.989 <sup>a</sup>	4	.000
Likelihood Ratio	164.417	4	.000
Linear-by-Linear Association	143.653	1	.000
N of Valid Cases	193		

a. 6 cells (60.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .17.

**Descriptives****Descriptive Statistics**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Umur	193	29	84	49.59	10.414
Ukuran_Tumor	193	1	20	6.36	3.849
Valid N (listwise)	193				

**Crosstabs****Usia \* Gradasi2****Crosstab**

		Gradasi2		Total
		Gradasi Baik	Gradasi Jelek	
Usia <40 tahun	Count	14	24	38
	% within Gradasi2	18.4%	20.5%	19.7%
>= 40 tahun	Count	62	93	155

	% within Gradasi2	81.6%	79.5%	80.3%
Total	Count	76	117	193
	% within Gradasi2	100.0%	100.0%	100.0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.127 <sup>a</sup>	1	.721		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.030	1	.864		
Likelihood Ratio	.128	1	.720		
Fisher's Exact Test				.853	.435
Linear-by-Linear Association	.127	1	.722		
N of Valid Cases	193				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14.96.

b. Computed only for a 2x2 table

### Estrogen\_Reseptor \* Gradasi2

#### Crosstab

			Gradasi2		Total
			Gradasi Baik	Gradasi Jelek	
Estrogen_Reseptor	Negatif	Count	43	47	90
		% within Gradasi2	56.6%	40.2%	46.6%
	Positif	Count	33	70	103
		% within Gradasi2	43.4%	59.8%	53.4%
Total	Count	76	117	193	
	% within Gradasi2	100.0%	100.0%	100.0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.984 <sup>a</sup>	1	.026		
Continuity Correction <sup>b</sup>	4.347	1	.037		
Likelihood Ratio	4.994	1	.025		
Fisher's Exact Test				.028	.018
Linear-by-Linear Association	4.958	1	.026		
N of Valid Cases	193				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 35.44.

b. Computed only for a 2x2 table

**Progesteron\_Reseptor \* Gradasi2****Crosstab**

			Gradasi2		Total
			Gradasi Baik	Gradasi Jelek	
Progesteron_Reseptor	Negatif	Count	38	45	83
		% within Gradasi2	50.0%	38.5%	43.0%
	Positif	Count	38	72	110
		% within Gradasi2	50.0%	61.5%	57.0%
Total		Count	76	117	193
		% within Gradasi2	100.0%	100.0%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.503 <sup>a</sup>	1	.114		
Continuity Correction <sup>b</sup>	2.054	1	.152		
Likelihood Ratio	2.498	1	.114		
Fisher's Exact Test				.137	.076
Linear-by-Linear Association	2.490	1	.115		
N of Valid Cases	193				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 32.68.

b. Computed only for a 2x2 table

## HER-2/Neu \* Gradasi2

**Crosstab**

			Gradasi2		Total
			Gradasi Baik	Gradasi Jelek	
HER-2/New	Negatif	Count	52	54	106
		% within Gradasi2	68.4%	46.2%	54.9%
	Positif	Count	24	63	87
		% within Gradasi2	31.6%	53.8%	45.1%
Total		Count	76	117	193
		% within Gradasi2	100.0%	100.0%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)

Pearson Chi-Square	9.227 <sup>a</sup>	1	.002		
Continuity Correction <sup>b</sup>	8.350	1	.004		
Likelihood Ratio	9.382	1	.002		
Fisher's Exact Test				.003	.002
Linear-by-Linear Association	9.179	1	.002		
N of Valid Cases	193				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 34.26.

b. Computed only for a 2x2 table

## Stadium \* Gradasi2

Crosstab

			Gradasi2		Total
			Gradasi Baik	Gradasi Jelek	
Stadium	stadium 1	Count	3	3	6
		% within Gradasi2	3.9%	2.6%	3.1%
	stadium 2	Count	35	30	65
		% within Gradasi2	46.1%	25.6%	33.7%
	stadium 3	Count	38	84	122
		% within Gradasi2	50.0%	71.8%	63.2%
Total	Count	76	117	193	
	% within Gradasi2	100.0%	100.0%	100.0%	

## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	9.445 <sup>a</sup>	2	.009
Likelihood Ratio	9.389	2	.009
Linear-by-Linear Association	8.154	1	.004
N of Valid Cases	193		

a. 2 cells (33.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.36.

## Angioinvasi \* Gradasi2

Crosstab

			Gradasi2		Total
			Gradasi Baik	Gradasi Jelek	
Angioinvasi	Negatif	Count	60	86	146
		% within Gradasi2	78.9%	73.5%	75.6%
	Positif	Count	16	31	47
		% within Gradasi2	21.1%	26.5%	24.4%
Total	Count	76	117	193	
	% within Gradasi2	100.0%	100.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.741 <sup>a</sup>	1	.389		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.475	1	.491		



Likelihood Ratio	.750	1	.386		
Fisher's Exact Test				.493	.247
Linear-by-Linear Association	.737	1	.391		
N of Valid Cases	193				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 18.51.

b. Computed only for a 2x2 table

## Ukurantumor \* Gradasi2

Crosstab

			Gradasi2		Total
			Gradasi Baik	Gradasi Jelek	
Ukurantumor < 5	Count	41	54	95	
	% within Gradasi2	53.9%	46.2%	49.2%	
Ukurantumor >= 5	Count	35	63	98	
	% within Gradasi2	46.1%	53.8%	50.8%	
Total	Count	76	117	193	
	% within Gradasi2	100.0%	100.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.120 <sup>a</sup>	1	.290		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.830	1	.362		
Likelihood Ratio	1.121	1	.290		
Fisher's Exact Test				.306	.181
Linear-by-Linear Association	1.114	1	.291		
N of Valid Cases	193				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 37.41.

## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.120 <sup>a</sup>	1	.290		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.830	1	.362		
Likelihood Ratio	1.121	1	.290		
Fisher's Exact Test				.306	.181
Linear-by-Linear Association	1.114	1	.291		
N of Valid Cases	193				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 37.41.

b. Computed only for a 2x2 table

## Usia \* Residif

## Crosstab

			Residif		Total
			Tidak residif	Residif	
Usia	<40 tahun	Count	32	6	38
		% within Residif	19.9%	18.8%	19.7%
	>= 40 tahun	Count	129	26	155
		% within Residif	80.1%	81.3%	80.3%
Total		Count	161	32	193
		% within Residif	100.0%	100.0%	100.0%

## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.021 <sup>a</sup>	1	.884		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.022	1	.883		
Fisher's Exact Test				1.000	.552
Linear-by-Linear Association	.021	1	.884		
N of Valid Cases	193				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.30.

b. Computed only for a 2x2 table

## Estrogen\_Reseptor \* Residif

**Crosstab**

			Residif		Total
			Tidak residif	Residif	
Estrogen_Reseptor	Negatif	Count	82	8	90
		% within Residif	50.9%	25.0%	46.6%
	Positif	Count	79	24	103
		% within Residif	49.1%	75.0%	53.4%
Total	Count	161	32	193	
	% within Residif	100.0%	100.0%	100.0%	

## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7.213 <sup>a</sup>	1	.007		
Continuity Correction <sup>b</sup>	6.209	1	.013		
Likelihood Ratio	7.552	1	.006		
Fisher's Exact Test				.011	.006
Linear-by-Linear Association	7.176	1	.007		
N of Valid Cases	193				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14.92.

b. Computed only for a 2x2 table

## Progesteron\_Reseptor \* Residif

**Crosstab**

			Residif		Total
			Tidak residif	Residif	
Progesteron_Reseptor	Negatif	Count	77	6	83
		% within Residif	47.8%	18.8%	43.0%
	Positif	Count	84	26	110
		% within Residif	52.2%	81.3%	57.0%
Total	Count	161	32	193	
	% within Residif	100.0%	100.0%	100.0%	

## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	9.207 <sup>a</sup>	1	.002		
Continuity Correction <sup>b</sup>	8.059	1	.005		
Likelihood Ratio	9.991	1	.002		
Fisher's Exact Test				.003	.002
Linear-by-Linear Association	9.160	1	.002		
N of Valid Cases	193				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13.76.

b. Computed only for a 2x2 table

## HER-2/New \* Residif

**Crosstab**

			Residif		Total
			Tidak residif	Residif	
Her2New	Negatif	Count	93	13	106
		% within Residif	57.8%	40.6%	54.9%
	Positif	Count	68	19	87
		% within Residif	42.2%	59.4%	45.1%
Total		Count	161	32	193
		% within Residif	100.0%	100.0%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)

Pearson Chi-Square	3.167 <sup>a</sup>	1	.075		
Continuity Correction <sup>b</sup>	2.513	1	.113		
Likelihood Ratio	3.156	1	.076		
Fisher's Exact Test				.083	.057
Linear-by-Linear Association	3.151	1	.076		
N of Valid Cases	193				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14.42.

b. Computed only for a 2x2 table

## Stadium \* Residif

**Crosstab**

			Residif		Total
			Tidak residif	Residif	
Stadium	stadium 1	Count	6	0	6
		% within Residif	3.7%	.0%	3.1%
	stadium 2	Count	58	7	65
		% within Residif	36.0%	21.9%	33.7%
	stadium 3	Count	97	25	122
		% within Residif	60.2%	78.1%	63.2%
Total	Count	161	32	193	
	% within Residif	100.0%	100.0%	100.0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)

Pearson Chi-Square	4.129 <sup>a</sup>	2	.127
Likelihood Ratio	5.219	2	.074
Linear-by-Linear Association	4.104	1	.043
N of Valid Cases	193		

a. 1 cells (16.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .99.

## Angioinvasi \* Residif

**Crosstab**

			Residif		Total
			Tidak residif	Residif	
Angioinvasi	Negatif	Count	129	17	146
		% within Residif	80.1%	53.1%	75.6%
	Positif	Count	32	15	47
		% within Residif	19.9%	46.9%	24.4%
Total		Count	161	32	193
		% within Residif	100.0%	100.0%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	10.563 <sup>a</sup>	1	.001		
Continuity Correction <sup>b</sup>	9.148	1	.002		
Likelihood Ratio	9.462	1	.002		
Fisher's Exact Test				.003	.002

Linear-by-Linear Association	10.508	1	.001	
N of Valid Cases	193			

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.79.

b. Computed only for a 2x2 table

## Ukurantumor \* Residif

**Crosstab**

			Residif		Total
			Tidak residif	Residif	
Ukurantumor < 5	Count	87	8	95	
	% within Residif	54.0%	25.0%	49.2%	
Ukurantumor >= 5	Count	74	24	98	
	% within Residif	46.0%	75.0%	50.8%	
Total	Count	161	32	193	
	% within Residif	100.0%	100.0%	100.0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	9.005 <sup>a</sup>	1	.003		
Continuity Correction <sup>b</sup>	7.881	1	.005		
Likelihood Ratio	9.376	1	.002		
Fisher's Exact Test				.003	.002
Linear-by-Linear Association	8.959	1	.003		
N of Valid Cases	193				



- a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 15.75.  
 b. Computed only for a 2x2 table

## Crosstabs

**Gradasi2 \* Residif Crosstabulation**

			Residif		Total
			Tidak residif	Residif	
Gradasi2	Gradasi Baik	Count	64	12	76
		% within Residif	39.8%	37.5%	39.4%
	Gradasi Jelek	Count	97	20	117
		% within Residif	60.2%	62.5%	60.6%
Total		Count	161	32	193
		% within Residif	100.0%	100.0%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.057 <sup>a</sup>	1	.812		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.002	1	.968		
Likelihood Ratio	.057	1	.811		
Fisher's Exact Test				.846	.488
Linear-by-Linear Association	.056	1	.812		
N of Valid Cases	193				

- a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 12.60.  
 b. Computed only for a 2x2 table

## Cox Regression

**Case Processing Summary**

		N	Percent
Cases available in analysis	Event <sup>a</sup>	73	37.8%
	Censored	110	57.0%
	Total	183	94.8%
Cases dropped	Cases with missing values	9	4.7%
	Cases with negative time	1	.5%
	Censored cases before the earliest event in a stratum	0	.0%
	Total	10	5.2%
Total		193	100.0%

a. Dependent Variable: Durasi waktu (bulan)

**Categorical Variable Codings<sup>b,c,d</sup>**

		Frequency	(1)	(2)
Stadium <sup>a</sup>	1=stadium 1	6	0	0
	2=stadium 2	65	1	0
	3=stadium 3	112	0	1
Estrogen_Reseptor <sup>a</sup>	0=Negatif	86	0	
	1=Positif	97	1	
Her2New <sup>a</sup>	0=Negatif	101	0	
	1=Positif	82	1	

a. Indicator Parameter Coding

b. Category variable: Stadium

c. Category variable: Estrogen\_Reseptor

d. Category variable: Her2New

**Block 0: Beginning Block****Omnibus Tests of  
Model Coefficients**

-2 Log Likelihood
703.486

**Block 1: Method = Enter****Omnibus Tests of Model Coefficients<sup>a</sup>**

-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step		
	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
690.964	12.824	4	.012	12.522	4	.014

a. Beginning Block Number 1. Method = Enter

**Omnibus Tests of Model  
Coefficients<sup>a</sup>**

Change From Previous Block		
Chi-square	df	Sig.
12.522	4	.014

a. Beginning Block Number 1. Method = Enter

**Variables in the Equation**

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Estrogen_Receptor	-.355	.243	2.137	1	.144	.701

Her2New	-.288	.266	1.175	1	.278	.750
Stadium			6.373	2	.041	
Stadium(1)	.039	.605	.004	1	.949	1.040
Stadium(2)	-.583	.609	.917	1	.338	.558

#### Variables in the Equation

	95.0% CI for Exp(B)	
	Lower	Upper
Estrogen_Reseptor	.435	1.129
Her2New	.445	1.262
Stadium		
Stadium(1)	.318	3.402
Stadium(2)	.169	1.842

#### Covariate Means

	Mean
Estrogen_Reseptor	.530
Her2New	.448
Stadium(1)	.355
Stadium(2)	.612

## Crosstabs

### Stadium \* Kekambuhan

Crosstab

			Kekambuhan		Total
			Tidak Kambuh	Kambuh	
Stadium	stadium 1	Count	6	0	6
		% within Kekambuhan	3.8%	.0%	3.1%
	stadium 2	Count	58	7	65
		% within Kekambuhan	36.3%	21.2%	33.7%
	stadium 3	Count	96	26	122
		% within Kekambuhan	60.0%	78.8%	63.2%
Total	Count	160	33	193	
	% within Kekambuhan	100.0%	100.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4.602 <sup>a</sup>	2	.100
Likelihood Ratio	5.752	2	.056
Linear-by-Linear Association	4.578	1	.032
N of Valid Cases	193		

a. 2 cells (33.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.03.

**Estrogen\_Reseptor \* Kekambuhan****Crosstab**

			Kekambuhan		Total
			Tidak Kambuh	Kambuh	
Estrogen_Reseptor	Negatif	Count	82	8	90
		% within Kekambuhan	51.3%	24.2%	46.6%
	Positif	Count	78	25	103
		% within Kekambuhan	48.8%	75.8%	53.4%
Total	Count		160	33	193
	% within Kekambuhan		100.0%	100.0%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	8.018 <sup>a</sup>	1	.005		
Continuity Correction <sup>b</sup>	6.970	1	.008		
Likelihood Ratio	8.417	1	.004		
Fisher's Exact Test				.007	.004
Linear-by-Linear Association	7.977	1	.005		
N of Valid Cases	193				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 15.39.

b. Computed only for a 2x2 table

**Progesteron\_Reseptor \* Kekambuhan**

**Crosstab**

			Kekambuhan		Total
			Tidak Kambuh	Kambuh	
Progesteron_Reseptor	Negatif	Count	77	6	83
		% within Kekambuhan	48.1%	18.2%	43.0%
	Positif	Count	83	27	110
		% within Kekambuhan	51.9%	81.8%	57.0%
Total	Count	160	33	193	
	% within Kekambuhan	100.0%	100.0%	100.0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	10.007 <sup>a</sup>	1	.002		
Continuity Correction <sup>b</sup>	8.823	1	.003		
Likelihood Ratio	10.890	1	.001		
Fisher's Exact Test				.002	.001
Linear-by-Linear Association	9.955	1	.002		
N of Valid Cases	193				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14.19.

b. Computed only for a 2x2 table

## HER-2/Neu \* Kekambuhan

**Crosstab**

			Kekambuhan		Total
			Tidak Kambuh	Kambuh	
HER-2/Neu Negatif	Count	93	13	106	
	% within Kekambuhan	58.1%	39.4%	54.9%	
Positif	Count	67	20	87	
	% within Kekambuhan	41.9%	60.6%	45.1%	
Total	Count	160	33	193	
	% within Kekambuhan	100.0%	100.0%	100.0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3.877 <sup>a</sup>	1	.049		
Continuity Correction <sup>b</sup>	3.157	1	.076		
Likelihood Ratio	3.866	1	.049		
Fisher's Exact Test				.056	.038
Linear-by-Linear Association	3.857	1	.050		
N of Valid Cases	193				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14.88.

b. Computed only for a 2x2 table

## Angioinvasi \* Kekambuhan

**Crosstab**

	Kekambuhan	Total



			Tidak Kambuh	Kambuh	
Angioinvasi	Negatif	Count	128	18	146
		% within Kekambuhan	80.0%	54.5%	75.6%
	Positif	Count	32	15	47
		% within Kekambuhan	20.0%	45.5%	24.4%
Total	Count		160	33	193
	% within Kekambuhan		100.0%	100.0%	100.0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	9.622 <sup>a</sup>	1	.002		
Continuity Correction <sup>b</sup>	8.290	1	.004		
Likelihood Ratio	8.668	1	.003		
Fisher's Exact Test				.003	.003
Linear-by-Linear Association	9.572	1	.002		
N of Valid Cases	193				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8.04.

b. Computed only for a 2x2 table

#### Gradasi2 \* Kekambuhan

#### Crosstab

			Kekambuhan		Total
			Tidak Kambuh	Kambuh	
Gradasi2	Gradasi Baik	Count	64	12	76

	% within Kekambuhan	40.0%	36.4%	39.4%
Gradasi Jelek	Count	96	21	117
	% within Kekambuhan	60.0%	63.6%	60.6%
Total	Count	160	33	193
	% within Kekambuhan	100.0%	100.0%	100.0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.152 <sup>a</sup>	1	.697		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.037	1	.846		
Likelihood Ratio	.153	1	.696		
Fisher's Exact Test				.845	.427
Linear-by-Linear Association	.151	1	.698		
N of Valid Cases	193				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 12.99.

b. Computed only for a 2x2 table

### Usia \* Kekambuhan

#### Crosstab

			Kekambuhan		Total
			Tidak Kambuh	Kambuh	
Usia	<40 tahun	Count	32	6	38
		% within Kekambuhan	20.0%	18.2%	19.7%
	>= 40 tahun	Count	128	27	155

	% within Kekambuhan	80.0%	81.8%	80.3%
Total	Count	160	33	193
	% within Kekambuhan	100.0%	100.0%	100.0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.057 <sup>a</sup>	1	.811		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.058	1	.810		
Fisher's Exact Test				1.000	.514
Linear-by-Linear Association	.057	1	.811		
N of Valid Cases	193				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.50.

b. Computed only for a 2x2 table

### Ukurantumor \* Kekambuhan

#### Crosstab

			Kekambuhan		Total
			Tidak Kambuh	Kambuh	
Ukurantumor	< 5	Count	87	8	95
		% within Kekambuhan	54.4%	24.2%	49.2%
	>= 5	Count	73	25	98
		% within Kekambuhan	45.6%	75.8%	50.8%
Total		Count	160	33	193

Crosstab

			Kekambuhan		Total
			Tidak Kambuh	Kambuh	
Ukurantumor < 5	Count		87	8	95
	% within Kekambuhan		54.4%	24.2%	49.2%
>= 5	Count		73	25	98
	% within Kekambuhan		45.6%	75.8%	50.8%
Total	Count		160	33	193
	% within Kekambuhan		100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	9.938 <sup>a</sup>	1	.002		
Continuity Correction <sup>b</sup>	8.769	1	.003		
Likelihood Ratio	10.373	1	.001		
Fisher's Exact Test				.002	.001
Linear-by-Linear Association	9.887	1	.002		
N of Valid Cases	193				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 16.24.

b. Computed only for a 2x2 table