

Artikel Penelitian

**HUBUNGAN EKSPRESI RESEPTOR ESTROGEN DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI
PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DI KOTA AMBON**

Desmiranty Tipaheuw¹, Halidah Rahawarin², Achmad Tuahuns³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura, Ambon, Indonesia

²Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura, Ambon, Indonesia

³Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura, Ambon, Indonesia

Korespondensi : hldhrhwrn@gmail.com

Abstrak

Kanker payudara merupakan keganasan yang umumnya berasal dari sel epitel duktus dan berkembang menjadi karsinoma duktal invasif. Data *World Health Organization* (WHO) 2022 menyebutkan angka kematian sebanyak 670.000 kasus dari total 2,3 juta perempuan dengan kanker payudara. Modalitas diagnostik untuk menegakkan diagnosis kanker payudara menggunakan metode pemeriksaan histopatologi. Selain itu, terdapat pemeriksaan imunohistokimia untuk menentukan subtipe molekular, prognosis dan terapinya. Ekspresi reseptor estrogen pada kanker payudara merupakan salah satu penanda untuk menentukan subtipe molekular yang berhubungan dengan terapi dan prognosis kanker payudara. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan ekspresi reseptor estrogen dengan derajat histopatologi pada pasien kanker payudara di Kota Ambon. Penelitian analitik kuantitatif ini menggunakan data sekunder dengan pendekatan *cross-sectional*. Hasil penelitian menunjukkan hasil tertinggi reseptor estrogen positif 23 orang (62,2%) dan derajat II yaitu 23 orang (62,2%). Hasil uji *chi-square* didapatkan nilai $p = 0,372$ menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi reseptor estrogen dengan derajat histopatologi pada pasien kanker payudara di Kota Ambon.

Kata kunci : Kanker Payudara, Reseptor Estrogen, dan Derajat Histopatologi.

Abstract

Breast cancer is a malignancy that commonly originates from ductal epithelial cells that develop into invasive ductal carcinoma. Data from the World Health Organization (WHO) 2022 shows a death rate of 670,000 cases from 2.3 million women who were diagnosed as breast cancer. The main method for determining the diagnosis of breast cancer still uses histopathological examination. Apart from that, there is a more accurate immunohistochemical examination to determine cancer cells. Estrogen receptor expression in breast cancer is by far one of the most useful predictive markers. This study aims to determine the relationship between estrogen receptor expression and histopathological grade in breast cancer patients in Ambon City. This research is a quantitative analytical research. The data source comes from secondary data from medical records using a cross sectional approach. The results of the study showed that the highest level of estrogen receptor positivity was 23 people (62,2%), and grade II was 23 people (62,2%). The chi-square test showed a p value of 0.372, revealed no significant association between expression of estrogen receptor and histopathological grade in breast cancer patients in Ambon City.

Keywords : Breast Cancer, Estrogen Receptor, Histopathological Grade.

Pendahuluan

Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan dan perkembangan sel yang cepat dan tidak terkendali.¹ Dari berbagai jenis kanker, kanker payudara merupakan jenis yang paling banyak terjadi. Keganasan payudara dapat berkembang dari sel epitel duktuli dan asini pada lobulusnya, serta dari sel stromal.²

Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2022 menunjukkan bahwa terdapat angka kematian sebanyak 670.000 kasus dari total 2,3 juta perempuan dengan kanker payudara.³ Di Indonesia, data menurut Kementerian Kesehatan (KEMENKES) kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling banyak pada perempuan dengan jumlah kasus sebanyak 68.858 kasus, dengan jumlah kematian lebih dari 22.000 kasus.⁴ Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Maluku tahun 2018, kasus kanker secara keseluruhan menyumbang 19.019 kasus.⁵

Saat ini, metode utama untuk menentukan diagnosis kanker payudara masih menggunakan pemeriksaan histopatologi.⁶ Selain pemeriksaan histopatologi, terdapat pemeriksaan imunohistokimia yang lebih akurat untuk menentukan sel kanker.⁶ Imunohistokimia adalah metode yang digunakan untuk mengevaluasi ekspresi Reseptor Estrogen (ER), Reseptor Progesteron (PR), *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER-2) dan penanda proliferasi sel (ki-67) dalam sampel jaringan kanker payudara yang difiksasi dengan formalin dan parafin.⁶

Ekspresi ER pada kanker payudara sejauh ini merupakan salah satu penanda prediktif yang paling berguna.⁷ Tumor yang mengekspresikan reseptor ER menunjukkan respon yang baik terhadap terapi hormonal dan kemoterapi sehingga menghasilkan prognosis yang lebih baik, kelangsungan hidup yang baik dan angka kematian yang lebih rendah. Prognosis kanker payudara tergantung pada tipe histologis, ukuran tumor, derajat, stadium, status ER, PR, HER-2, ki-67, dan jenis terapi.⁷ Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan antara ekspresi reseptor estrogen dengan derajat histopatologi pada pasien kanker payudara di Kota Ambon.

Metode

Penelitian dengan metode observasional analitik, desain penelitian *cross-sectional* untuk melihat hubungan antara ekspresi reseptor estrogen dengan derajat histopatologi. Data sekunder dari hasil pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan hematoksin-eosin pada pasien kanker payudara dan dari hasil pemeriksaan imunohistokimia di Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Gadjah Mada. Derajat histopatologis dinilai berdasarkan tiga komponen morfologik secara mikroskopik, yaitu bentukan tubular, pleomorfisme inti dan aktivitas mitosis. Pemeriksaan imunohistokimia dinilai berdasarkan intensitas dan area sel tumor yang terwarnai oleh pewarnaan imunohistokimia.

Data diambil berupa data sekunder yang diperoleh dari hasil interpretasi/diagnosis oleh Patolog di Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Gadjah Mada sebanyak 37 orang penderita kanker payudara selama 2019-2024 dengan *total sampling* sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, semua pasien kanker payudara dengan hasil pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia. Data kemudian dianalisis menggunakan *chi-square test*.

Hasil

Berdasarkan hasil pada tabel 1, mayoritas penderita kanker payudara didapatkan pada kelompok usia 45-59 tahun sebanyak 19 sampel (51,3%) dengan sampel terbanyak didapatkan ekspresi reseptor estrogen positif sebanyak 23 (62,2%). Didapatkan kategori derajat histopatologi terbanyak pada derajat II sebanyak 23 sampel (62,2%). Pada sampel dengan metastasis, ditemukan hasil terbanyak pasien kanker payudara dengan metastasis yang tidak teridentifikasi sebanyak 26 (70,2%).

Tabel 1. Karakteristik responden

Karakteristik Responden	Proporsi	
Usia	Frekuensi (n)	Persen (%)
19-44	11	29,8
45-59	19	51,3
>60	7	18,9
Total	37	100
Reseptor Estrogen	n	%
Positif	23	62,2
Negatif	14	37,8
Total	37	100
Derajat Histopatologi	n	%
Derajat I	7	18,9
Derajat II	23	62,2
Derajat III	7	18,9
Total	37	100
Metastasis	n	%
Teridentifikasi	11	29,8
Tidak teridentifikasi	26	70,2
Total	37	100

Berdasarkan tabel 2 didapatkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi reseptor estrogen dengan derajat histopatologi.

Tabel 2. Hubungan ekspresi reseptor estrogen dengan derajat histopatologi

Reseptor estrogen	Derajat Histopatologi						Total		Nilai <i>p</i>
	Derajat I		Derajat II		Derajat III				
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Positif	5	21,8	13	56,4	5	21,8	23	100	0,372
Negatif	2	14,2	10	71,6	2	14,2	14	100	
Total	7	18,9	23	62,2	7	18,9	37	100	

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kanker payudara paling banyak ditemukan pada kelompok usia 45-59 tahun (51,3%), paling sedikit ditemukan pada kelompok usia >60 tahun (18,9%). Pada penelitian yang dilakukan oleh Naomi dan Pohan ditemukan bahwa sebagian responden berusia 46-55 tahun (43,7%).⁹ Sejalan dengan penelitian oleh Muhartono dkk.¹⁰ Kanker payudara terbanyak ditemukan pada rentang usia 41-50 tahun (46,3%).¹⁰ Menurut Naomi dan Pohan, seiring bertambahnya usia penderita, risiko untuk menderita kanker payudara semakin besar karena secara fisiologis daya tahan tubuh perlahan lemah dan menurun sehingga rentan terkena penyakit kanker. Selain itu, mungkin juga disebabkan oleh paparan hormonal dalam jangka waktu lama, terutama hormon estrogen dan juga degenerasi fungsi organ atau sel-sel tubuh serta pengaruh faktor risiko lain yang memerlukan waktu lama untuk menginduksi kanker dan dapat memengaruhi status reseptor hormonal.⁹

Berdasarkan hasil penelitian, status reseptor estrogen menunjukkan bahwa pasien dengan ekspresi reseptor estrogen tertinggi yaitu pada kelompok reseptor estrogen positif (62,2%), dan terendah pada kelompok reseptor estrogen negatif (37,8%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Nanto dkk yang menyatakan hasil reseptor estrogen positif lebih tinggi (52,9%). Hal ini dikarenakan akibat dari ekspresi status PR sangat kuat ketergantungannya dengan keberadaan status ER itu sendiri.¹¹

Derajat histopatologi banyak dijumpai pada pasien kanker payudara derajat II (62,2%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Naomi dan Pohan yang menyatakan bahwa sebagian besar memiliki derajat histopatologi *grade* II yaitu sebanyak 45 (63,4%). Lebih banyak ditemukan dengan derajat histopatologi sedang hingga buruk dikarenakan pasien tidak merasakan gejala dari penyakit kanker sehingga kebanyakan pasien datang sudah berada pada stadium lanjut dengan reseptor estrogen negatif sehingga mengakibatkan prognosis yang buruk.⁹

Metastasis sebagian besar pasien ditemukan metastasis yang tidak teridentifikasi (70,2%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Naomi dan Pohan yang menemukan sebagian besar tidak mengalami metastasis ke kelenjar getah bening (57,7%). Hal ini disebabkan oleh keberadaan reseptor estrogen cenderung mendorong pada derajat keganasan dari penyakit, bukan terhadap terjadinya metastasis. Metastasis menggambarkan suatu kompleks interaksi yang melibatkan intravasasi tumor, sirkulasi, ekstrasvasi, proliferasi dan angiogenesis.⁹

Pada hasil penelitian pada tabel 2 menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi reseptor estrogen dengan derajat histopatologi pada pasien kanker payudara di Kota Ambon dengan nilai signifikansi $p = 0,372 (> 0,05)$. Hasil Penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Warjianto dkk.¹¹ mengatakan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara reseptor estrogen dengan derajat histopatologi pada kanker payudara, dengan nilai $p = 0,901 (>0,05)$. Dikatakan karena tingginya kadar estradiol dalam plasma darah tidak berhubungan dengan tingginya grading histopatologi kanker payudara, tetapi yang berpengaruh terhadap derajat histopatologi kanker payudara adalah lamanya paparan terhadap estradiol. Selain itu, menurut penelitian pada populasi Asia cenderung mempunyai *high grade* lebih tinggi dibanding dengan *low grade*.¹¹

Penelitian yang sama oleh Setyorini G dkk.¹² juga menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara reseptor estrogen dengan derajat histopatologi pada kanker payudara, dengan nilai $p = 0,380 (>0,05)$. Berdasarkan klasifikasi histologi, pasien kanker payudara di RSUD M Yunus Bengkulu terbanyak adalah *grade 3*. Selain itu, penilaian grading histologi ini dikaitkan dengan prognosis pasien, dimana semakin tinggi nilai derajatnya maka akan semakin buruk prognosisnya.¹²

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan Muhartono dkk.¹⁰ yang mengatakan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara status ER dengan derajat histopatologi, dengan nilai $p = 0,000 (<0,05)$. Karena hubungan bersifat terbalik yaitu apabila status ER negatif maka akan terjadi peningkatan derajat keganasan pada penderita kanker payudara, sebaliknya jika status ER positif maka akan terjadi penurunan dari derajat keganasan dari pasien kanker payudara.¹⁰

Penelitian dengan hasil yang berbeda juga didapatkan oleh Shrestha G dkk.¹³ di Nepal menunjukkan bahwa terdapat yang hasil signifikan antara reseptor estrogen dengan derajat histopatologi pada kanker payudara, dengan nilai $p = 0,01 (<0,05)$. Karena sehubungan dengan korelasi tingkat histologis dengan reseptor hormon dan status HER2/neu, sebagian besar karsinoma derajat I adalah ER/PR positif, sedangkan kebalikannya berlaku untuk karsinoma derajat III. Namun, dikatakan bahwa terdapat kemungkinan perbedaan tanda gen karsinoma payudara yang terjadi di Nepal dan negara-negara Asia terdekat.¹³

Derajat histopatologi merupakan evaluasi terhadap jaringan tumor berdasarkan morfologi sel dan dapat menentukan kemungkinan metastasis melalui tingkat agresivitas kanker. Prognosis memburuk sejalan dengan terjadi peningkatan derajat histopatologi.¹⁴ Derajat histopatologi dinilai menggunakan *Nottingham grading system* (NGS) yang merupakan modifikasi Elston-Ellis dari klasifikasi penilaian Bloom dan Richardson.¹⁵

NGS adalah penilaian semikuantitatif terhadap tiga karakteristik morfologi: pembentukan tubulus/kelenjar, pleomorfisme inti, dan jumlah mitosis. NGS merupakan metode sederhana dan murah yang secara prinsip dapat diterapkan pada semua kasus kanker payudara. Penilaian ini dievaluasi dengan sistem penilaian numerik dari 1-3 untuk setiap kategori.¹⁵

Reseptor estrogen merupakan penanda biologis terpenting pada kanker payudara dan sebagai faktor transkripsi yang bekerja pada nukleus untuk mengatur aktivitas estrogen.¹⁰ Ekspresi reseptor estrogen dapat menjadi respons prediktif terhadap hormonal terapi, sehingga meningkatkan prognosis kanker payudara. Tumor dengan reseptor estrogen negatif menunjukkan adanya pertumbuhan tumor yang lebih agresif dan proliferasi dan tingkat kekambuhan yang tinggi. Prinsip aktivitas biologis estrogen adalah mempengaruhi pertumbuhan, diferensiasi dan fungsi fisiologis beberapa organ reproduksi seperti payudara, uterus dan ovarium.¹⁰

Pada jaringan payudara, estrogen memainkan peran penting dalam merangsang pertumbuhan dan diferensiasi epitel duktus, menginduksi aktivitas mitosis sel silinder duktus dan merangsang pertumbuhan jaringan ikat.¹⁶ Estrogen juga memiliki efek seperti histamin pada sirkulasi mikro payudara, yang dapat memengaruhi aliran darah dan permeabilitas kapiler.¹⁶

Kesimpulan dan Saran

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa pasien dengan ekspresi reseptor estrogen tertinggi adalah estrogen positif. Derajat histopatologi terbanyak yaitu derajat II. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi reseptor estrogen dengan derajat histopatologi pada pasien kanker payudara di Kota Ambon dengan nilai $p = 0,372$ ($>0,05$).

Saran

1. Bagi peneliti selanjutnya perlu dipertimbangkan untuk menambahkan tipe histologis tumor, ukuran tumor, dan metastasis.
2. Menilai secara langsung slide pemeriksaan derajat histopatologi tetapi dinilai oleh lebih dari satu orang pemeriksa.
3. Dibutuhkan modalitas pemeriksaan lain seperti reseptor progesteron, Her-2, dan Ki-67.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ketut S, Luh S, Karuni M. Kanker payudara : diagnostik, faktor risiko, dan stadium. *Ganesha Medical Journal*. 2022;2(1):42–8.
2. Rizka A, Akbar Mk, Putri Na. Carcinoma mammae sinistra T4bn2m1 metastasis pleura. *Averrous Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Malikussaleh*. 2022;8(1):23.
3. World Health Organization. Breast cancer. 2023.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Benarkah kanker payudara menjadi kasus kanker terbanyak di Indonesia. 2022.
5. Riskesdas Maluku Lp. Laporan Provinsi Maluku. 2018. 117–118 P.
6. Wahyudin GG, Sugiarto S, Marindawati M. Karakteristik reseptor estrogen, reseptor progesteron dan reseptor epidermal manusia – 2 uji pada grading histologi karsinoma payudara RS Pusat Pertamina Jakarta tahun 2015 - 2020. *Muhammadiyah Journal of Midwifery*. 2022;3(2):44.
7. Sohail SK, Sarfraz R, Imran M, Kamran M, Qamar S. Estrogen and progesterone receptor expression in breast carcinoma and its association with clinicopathological variables among the pakistani population. *Cureus*. 2020;12(8).
8. Naomilaksita, Pohan PU. Profile of breast cancer patients on estrogen receptor expression in RSUD. Dr. Pirngadi Medan 2018-2019. *Scripta Score Scientific Medical Journal*. 2023;4(2):35–44.
9. Muhartono M, Ramanisa S, Mutiara H, Riduan RJ. Hubungan antara status reseptor estrogen, reseptor progesteron dan human epidermal growth factor receptor 2 dengan derajat keganasan karsinoma payudara invasif. *Majalah Kedokteran Andalas*. 2016;39(2):65
10. Nanto SS, Muhartono, Wulan AJ. Peran estrogen receptor (ER), progesteron receptor (PR), dan human epidermal growth factor receptor 2 (Her-2) untuk memprediksi stadium klinis kanker payudara. *J Agromed Unila*. 2017;4(2):257–9.
11. Warjianto W, Soewoto W, Alifianto U, Wujoso H. Hubungan reseptor estrogen, reseptor progesteron dan ekspresi her-2/neu dengan grading histopatologi pada pasien kanker payudara di RSUD dr. Moewardi Surakarta. *Smart Medical Journal*. 2020;3(2):96.
12. Setyorini G, Sasmitae L, Fianza PI, Kurnia D. Hubungan subtype molekuler kanker payudara dengan grading histopatologi di RSUD M Yunus Bengkulu. *Intisari Sains Medis*. 2023;14(2):519–24.
13. Shrestha G, Satyal B, Sherpa P. Correlation of histological grade with estrogen, progesterone and HER2 / neu reactivity in breast cancer. *Journal of Pathology of Nepal*. 2019;9:1518–22.
14. Riyadhi Akbar R, Heriady Y, Adhia G L. Hubungan antara ukuran tumor dan gradasi histopatologi dengan metastasis kelenjar getah bening pada penderita kanker payudara di RSUD Al-Ihsan Provinsi Jawa Barat. *Bandung Conference Series: Medical Science*. 2022;2(1):49–56.
15. van Dooijeweert C, van Diest PJ, Ellis IO. Grading of invasive breast carcinoma: the way forward. *Virchows Archiv*. 2022;480(1):33–43.
16. Clusan L, Ferrière F, Flouriot G, Pakdel F. A basic review on estrogen receptor signaling pathways in breast cancer. *International Journal of Molecular Science*. 2023;24(7).