



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Penelitian Ilmiah

FAKTOR RISIKO TERJADINYA METASTASIS JAUH PADA PASIEN KANKER PAYUDARA

Juli Jamnasi¹, Soehartati Gondhowiardjo^{1,2}, Zubairi Djoerban^{2,3}, Nurjati Chaerani Siregar^{2,4}, Evert DC Poetiray², Anna Puspita Tunggono¹

¹Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

²Jakarta Breast Cancer, Jakarta, Indonesia.

³Departemen Hematologi Onkologi Medik RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

⁴Departemen Patologi Anatomi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima Maret 2016
- Disetujui Mei 2016

Alamat Korespondensi:

dr. Juli Jamnasi

Departemen Radioterapi RSUPN
Cipto Mangunkusumo, Fakultas
Kedokteran Universitas Indonesia,
Jakarta.

E mail: jamnasi@gmail.com

Abstrak/Abstract

Tujuan: Mengetahui faktor risiko yang berpengaruh dan lokasi tersering metastasis jauh pada pasien kanker payudara (KPD). **Metodologi:** Total 1.289 pasien kanker dari periode bulan Januari 2001 sampai Desember 2010 diteliti secara retrospektif. Dari 913 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dikelompokkan menjadi tiga kelompok. Faktor risiko dengan uji *Chi-square* pada kelompok dengan metastasis (Kelompok I+II) dibandingkan dengan kelompok bebas-metastasis (Kelompok III); dan uji *Cox-regression* untuk mengidentifikasi kesintasan bebas metastasis (*DMFS*) **Hasil:** Status T3-T4, pN positif dan *subtipe triple-negative* secara signifikan berhubungan dengan kejadian metastasis jauh di kelompok metastasis dibandingkan kelompok bebas-metastasis ($p < 0.05$). Status pN positif (HR: 2,51; IK95%: 1,65–3,83) dan derajat histopatologis grade-3 (HR: 1,67; IK95%: 1,06–2,64) secara bermakna berhubungan dan dapat memprediksikan *DMFS* untuk 5 dan 10 tahun. Lokasi tersering metastasis pada Kelompok I adalah: tulang (n=73; 64,6%), paru (n=33; 29,2%), hati (n=24; 21,2%), otak (n=1; 0,8%) dan payudara kontralateral (n=5; 0,8%). Sedangkan lokasi metastasis pada Kelompok II adalah tulang (n=76; 62,3%), paru (n=34; 27,9%), payudara kontralateral (n=26; 21,3%), hati (n=22; 18%), dan otak (n=13; 10,7%). **Kesimpulan:** Status T3 – T4, status pN positif, dan *subtipe triple-negative* yang bermakna secara statistik pada metastasis jauh ($p < 0.05$). Lokasi tersering metastasis adalah tulang.

Kata kunci : Faktor risiko, kanker payudara, lokasi, metastasis jauh

Objectives: To identify the risk factors and common sites of distant metastasis in breast cancer patients (BC). **Methods:** 1.289 breast cancer patients from January 2001-December 2010 are retrospectively assessed. Of 913 patients that met the inclusion criteria; were grouped into three group . Risk factors were assessed using Chi-square on Metastasis group (Group I+II) vs Metastasis-free group (Group III); and Cox-regression analysis was used to identify 5-year and 10-year Distant Metastasis-Free Survival (DMFS) **Results:** T3-T4, pN positive and triple-negative subtype were significantly related to distant metastasis occurrences in Metastasis group compares to Metastasis-free group ($p < 0.05$). The pN-positive (HR: 2.51; 95%CI: 1.65 to 3.83) and histopathologic grade-3 (HR: 1, 67; 95%CI: 1.06 to 2.64) were significantly associated to and could predict the 5-year and 10-year DMFS in Metastasis-free-on-admittance group. Common locations of metastasis in Group I were: bone (n = 73; 64.6%), lung (n = 33; 29.2%), liver (n = 24; 21.2%), brain (n = 1; 0.8%) and contralateral breast (n = 5; 0.8%); while the common location of metastasis in Group II were: bone (n = 76; 62.3%), lung (n = 34; 27.9%), contralateral breast (n = 26; 21.3%), liver (n = 22; 18%), and brain (n = 13; 10.7%). **Conclusion:** The T3-T4 status, pN-positive and triple-negative subtype were statistically significant risk factors for distant metastasis ($p < 0.05$). Most common sites for distant metastasis was bone.

Keywords: Breast cancer, distant metastasis, location, risk factors

Pendahuluan

Kanker payudara (KPD) merupakan salah satu penyakit keganasan terbanyak pada wanita. Tahun 2008, data GLOBOCAN menunjukkan terdapat 1,38 juta kasus baru dengan 458 ribu kematian di seluruh dunia, dan dinegara berkembang insiden mengalami peningkatan hingga 5% pertahun. Di Indonesia, insidens dan angka mortalitas dilaporkan sebesar 39.381 kasus dan 20.052 kematian di tahun yang sama. Di negara maju seperti Amerika Serikat dan Kanada, sekitar 70% kasus baru diketahui secara histopatologis pada KPD stadium awal, sedangkan di negara berkembang seperti Asia Tenggara, kebanyakan KPD terdiagnosis pada stadium III atau IV.^{1,2}

Salah satu penyebab utama kematian pada KPD adalah metastasis jauh. Diperkirakan hampir sepertiga pasien baru yang terdiagnosa KPD, diprediksi akan mengalami metastasis dan kemudian meninggal dunia akibat metastasis tersebut. Median kesintasan hidup sejak ditemukan metastasis jauh adalah 3 tahun. Data *American Cancer Society* (ACS) menyebutkan bahwa kesintasan 5 tahun (*5-year survival rate*) pada KPD yang telah bermetastasis adalah sebesar 23,3%.^{3,4} Penyebaran sel tumor keluar dari lokasi primer KPD dapat terjadi melalui darah (hematogen), pembuluh limfatik (limfogen) dan/atau ekstensi langsung melalui dinding dada (perkontinuitatum). Metastasis jauh dapat terjadi dengan atau tanpa adanya kekambuhan lokal di payudara. Onset waktu terjadinya sulit diramalkan, tetapi terdapat beberapa faktor yang mungkin berpengaruh terhadap risiko terjadinya metastasis seperti ukuran tumor, dan/atau keterlibatan kelenjar getah bening, status hormonal, status HER2, invasi limfovaskuler, derajat histopatologis, kadar protein *uPA/PAII* dan profil genetik.⁵⁻¹⁰

Lokasi tersering metastasis jauh pada KPD adalah tulang, hati, paru-paru, otak, dan payudara kontralateral. Pada pasien KPD jarang ditemukan metastasis lebih dari 1 lokasi secara bersamaan. Semakin banyak lokasi metastasis yang terlibat, semakin buruk juga kesintasan dan kualitas hidup pasien. Begitu juga beban metastasis secara langsung adalah beban biaya pengobatan yang harus ditanggung. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui faktor risiko dalam menurunkan angka metastasis jauh pada pasien KPD.

Metode

Total 1.289 pasien yang berobat di Departemen Radioterapi RSCM (DRT-RSCM) dan Jakarta Breast Center (JBC) dari periode Januari 2001- Desember 2010

diteliti secara retrospektif. Dari 913 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, pasien dikelompokkan berdasarkan : kelompok I sebanyak 113 pasien (12,4%) dengan positif metastasis saat datang berobat; kelompok II sebanyak 122 pasien (15,3%) yang ditemukan positif metastasis sewaktu pasien menjalani terapi atau melakukan *follow up* dan kelompok III sebanyak 678 pasien (72,3%) yang tetap bebas metastasis sampai dengan waktu *follow up* terakhir. (Tabel. 1).

Tabel 1. Karakteristik pasien yang dikelompokkan berdasarkan status metastasis pada saat pasien datang ke sentra pelayanan (n=913)

Faktor risiko	kelompok		
	I (n = 113)	II (n = 122)	III (n = 678)
Median Usia (range)	52 tahun (26-84)	52 tahun (23-79)	51 tahun (25-94)
Status Pernikahan (%)			
Belum Menikah	14 (12,5)	17 (13,9)	83 (12,3)
Menikah	98 (87,5)	105 (86,1)	591 (87,7)
Menyusui (%)			
Tidak	24 (25,5)	35 (33,0)	172 (31,0)
Ya	70 (74,5)	71 (67,0)	383 (69,0)
Lokasi Tumor Primer (%)			
Kanan	53 (46,9)	67 (54,9)	349 (51,6)
Kiri	51 (45,1)	54 (44,3)	319 (47,1)
Bilateral	9 (8,0)	1 (0,8)	9 (1,3)
Riwayat KB Hormonal (%)			
Tidak	41 (87,2)	55 (90,2)	281 (84,1)
Ya	6 (11,1)	6 (9,8)	53 (15,9)
Menopause (%)			
Belum	51 (45,1)	63 (52,9)	363 (53,9)
Sudah	62 (54,9)	56 (47,1)	311 (46,1)
Status T (%)			
T1	1 (1,1)	10 (9,1)	75 (13,5)
T2	18 (19,8)	53 (48,2)	276 (49,7)
T3	17 (18,7)	27 (24,5)	112 (20,2)
T4	55 (60,4)	20 (18,2)	92 (16,6)
Status pN (%)			
N0	31 (34,1)	70 (63,6)	413 (74,4)
N1	30 (33,0)	30 (27,3)	119 (21,4)
N2	24 (26,4)	7 (6,4)	19 (3,4)
N3	6 (6,6)	3 (2,7)	4 (0,7)
Derajat Keganasan (%)			
Tipe 1	0 (0,0)	6 (7,6)	16 (5,6)
Tipe 2	17 (85,0)	43 (54,4)	200 (66,2)
Tipe 3	3 (15,0)	30 (38,0)	85 (28,1)
Riwayat Batas Sayatan (%)			
Bebas		73 (96,1)	261 (92,9)
Dekat (< 2mm)		1 (1,3)	12 (4,3)
Positif		2 (2,6)	8 (2,8)
ER (%)			
Positif	16 (30,8)	44 (40,4)	178 (47,6)
Negatif	36 (69,2)	65 (59,6)	196 (52,4)
PR (%)			
Positif	11 (21,2)	39 (37,5)	160 (42,8)
Negatif	41 (78,8)	65 (62,5)	214 (57,2)
HER2 (%)			
Positif	12 (22,6)	36 (35,3)	140 (38,4)
Negatif	41 (77,4)	66 (64,7)	225 (61,6)
Subtipe (%)			
Luminal	16 (30,8)	34 (33,3)	139 (38,2)
Luminal HER2	5 (9,6)	18 (17,6)	70 (19,2)
HER2	8 (15,4)	18 (17,6)	70 (19,2)
Triple-negative	23 (44,2)	32 (31,4)	85 (23,4)

Sejumlah 376 pasien dikeluarkan dari penelitian ini disebabkan menolak terapi, tidak datang kembali berobat, tidak selesai menjalani terapi, tidak datang untuk *follow up* atau data rekam medisnya tidak lengkap.

Faktor risiko dianalisis dengan menggunakan *Chi-square* membandingkan kelompok metastasis (kelompok I+II) dengan kelompok bebas metastasis (kelompok III). Analisis *Cox-regression* digunakan untuk mengetahui kesintasan bebas metastasis (DMFS) 5 dan 10 tahun pada kelompok bebas metastasis sewaktu pasien menjalani terapi atau melakukan follow-up (kelompok II+III).

HASIL

Status T3-T4, pN positif, dan *subtipe triple-negative* secara signifikan berkorelasi dengan kejadian metastasis pada kelompok metastasis (kelompok I+II) di bandingkan kelompok bebas metastasis, dengan $p < 0,05$ (Tabel 2).

Status pN positif (HR: 2,51; IK95%: 1,65–3,83) dan derajat histopatologis grade-3 (HR: 1,67; IK95%: 1,06–2,64) secara bermakna berhubungan dan dapat memprediksikan DMFS untuk 5 dan 10 tahun pada

Tabel 2. Hubungan antara faktor risiko dengan terjadinya metastasis

Faktor risiko		kelompok metastasis n = 235	Kelompok bebas metastasis n = 678	
Status T (%)	T1 - T2	81 (40,3)	351 (63,2)	$p < 0,05$
	T3 - T4	120 (59,7)	204 (36,8)	
Status pN (%)	Negatif	101 (50,2)	413 (74,4)	$p < 0,05$
	Positif	100 (49,8)	142 (25,6)	
Derajat Keganasan (%)	Grade 1-2	6 (6,1)	16 (5,3)	$p > 0,05$
	Grade 3	93 (93,9)	285 (94,7)	
ECE (%)	Negatif	14 (32,6)	34 (40,5)	$p > 0,05$
	Positif	29 (67,4)	50 (59,5)	
ER (%)	Negatif	96 (61,5)	196 (52,4)	$p > 0,05$
	Positif	60 (38,5)	178 (47,6)	
PR (%)	Negatif	106 (67,9)	214 (57,2)	$p > 0,05$
	Positif	50 (32,1)	160 (42,8)	
HER2 (%)	Negatif	107 (69,0)	225 (61,6)	$p > 0,05$
	Positif	48 (31)	140 (38,4)	
LVSI (%)	Negatif	16 (21,1)	6 (25,0)	$p > 0,05$
	Positif	60 (78,9)	18 (75,0)	
Margin (%)	Negatif	78 (96,3)	261 (92,9)	$p > 0,05$
	Positif	3 (3,7)	20 (7,1)	
Subtipe	<i>Triple-negative</i>	55 (35,7)	85 (23,4)	$p < 0,05$
	<i>HER2- enriched</i>	26 (16,9)	70 (19,2)	
	<i>Luminal/HER2</i>	23 (14,9)	70 (19,2)	
	<i>Luminal</i>	50 (32,5)	139 (38,2)	

kelompok II dan kelompok III, kelompok bebas metastasis jauh sewaktu pasien menjalani terapi atau melakukan follow-up. (Tabel 3)

Lokasi tersering metastasis pada Kelompok I adalah: tulang (64,6%), paru (29,2%), hati (21,2%), otak (0,8%) dan payudara kontralateral (0,8%). Sedangkan lokasi metastasis pada Kelompok II adalah tulang (62,3%), paru (27,9%), payudara kontralateral (21,3%), hati (18%), dan otak (10,7%).

Diskusi

Penelitian ini dilakukan pada pasien di dua pusat kanker payudara di Jakarta, pasien yang memiliki banyak keragaman secara etnis, budaya, agama, pendidikan, dan latar belakang sosial lainnya. Kebanyakan pasien adalah pasien KPD stadium awal. Status T, pN dan subtipe histopatologis merupakan faktor risiko yang bermakna untuk terjadinya metastasis jauh KPD. Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa pN dan derajat histopatologi, dapat digunakan untuk memprediksi DMFS 5 tahun dan 10 tahun. Pasien dengan pN-positif dengan kata lain,

Tabel 3. Korelasi faktor risiko dengan kesintasan bebas metastasis jauh untuk 5 tahun dan 10 tahun pada pasien kelompok II dan III (n=800)

		Kesintasan bebas metastasis / <i>Distant-Metastasis-Free Survival</i> (%)			
		5 Tahun	10 Tahun	HR	IK 95%
Usia (tahun)	≤ 49	85,3	80	0,93	0,65-1,33
	> 49	85	76,4		
Status menopause	Premenopause	85,5	85,1	0,98	0,68-1,41
	Postmenopause	79,4	77,3		
Lokasi Tumor primer	Kanan	86,1	76,6	1,49	0,21-10,75
	Kiri	83,9	80,5		
Status T	Lanjut (T3-4)	79,9	77,5	1,33	0,91-1,94
	Dini (T1-2)	85,6	75,9		
Batas Sayatan	Dekat + Positif	95,7	83,7	0,57	0,18-1,81
	Negatif	78,3	71,8		
pN	Positif	69	54,6	2,51	1,65-3,83
	Negatif	87,5	79,2		
ECE	Positif	65,4	54,6	1,46	0,75-2,86
	Negatif	74,8	60,1		
Derajat Keganasan	3	75,2	54,7	1,67	1,06-2,64
	1-2	82,1	71,8		
ER	Negatif	78,3	67,7	1,14	0,77-1,68
	Positif	80,2	65		
PR	Negatif	78,1	66,8	1,18	0,79-1,76
	Positif	82	67,3		
HER2	Negatif	80,3	55,5	1,25	0,83-1,88
	Positif	78,7	74,3		
Subtipe	<i>Triple-negative</i>	76,5	62,7	1,39	0,86-2,25
	<i>HER2- enriched</i>	80,3	74,9	0,93	0,52-1,64
	Luminal/HER2	76,9	73,2	0,92	0,52-1,64
	Luminal	82,9	48,7	Ref	

pasien dengan keterlibatan nodal memiliki 2,51 risiko lebih tinggi untuk ditemukan metastasis dibandingkan tanpa keterlibatan nodal. Meskipun penelitian ini tidak dapat membuktikan prosedur pengobatan yang memadai yang dapat menurunkan risiko metastasis, beberapa penelitian dari Amerika Utara dan Eropa melaporkan hasil yang bermakna, mereka juga menyimpulkan bahwa pasien ER-positif memiliki kecenderungan lebih tinggi untuk ditemukan metastasis tulang, sementara pasien KPD invasif lobular cenderung ditemukan metastasis ke saluran pencernaan atau ovarium.¹¹

Sebuah studi dari MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, Amerika Serikat pada tahun 2005 mengkaji secara retrospektif 226 pasien KPD stadium I sampai III, yang mengalami respon komplisit secara patologi pascakemoterapi neoadjuvan namun mengalami metastasis jauh di kemudian hari. Didapatkan bahwa faktor-faktor risiko yang bermakna pada penelitian tersebut adalah status menopause, stadium III, dan diseksi KGB aksilla

kurang adekuat (kurang dari 10). Dengan demikian, uji coba terkontrol secara acak dengan sampel lebih banyak dianjurkan untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat.¹² Penelitian ini tidak dapat membuktikan hubungan antara status ER/PR/HER2, waktu tunda ketika didiagnosa KPD sampai menjalani perawatan; dengan kejadian jauh-metastasis. Penelitian *multicenter* dengan sampel yang lebih besar dianjurkan.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini, status T3 – T4, status pN positif, dan subtipe *triple-negative* merupakan faktor risiko KPD yang bermakna secara statistik pada metastasis jauh ($p < 0.05$) pada kelompok metastasis dibandingkan dengan kelompok bebas metastasis. Status pN positif dan derajat histopatologis grade-3 terdapat korelasi erat dengan kesintasan bebas dari metastasis dalam rentang 5 tahun maupun 10 tahun (DMFS). Lokasi tersering metastasis jauh adalah tulang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistic. *Cancer Journal for Clinician*. 2011; 61: 69-90.
2. Coughlin SS, Ekwueme DU. Breast cancer as a global health concern. *Cancer Epidemiology*. 2009; 33: 315-8.
3. American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2011 – 2012*. Atlanta: American Cancer Society. 2011; p.1-28.
4. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C. The decline in breast cancer mortality in Europe: An Update (to 2009). *The Breast*. 2012;21 (1):77-82.
5. Foekens JA, Peters HA, Look MP, Portengen H, Schmitt M, Kramer MD, et al. The urokinase system of plasminogen activation and prognosis in 2780 breast cancer patients. *Cancer Research*. 2000; (60):636-43.
6. Konecny G, Untch M, Arboleda J, Wilson C, Kahlert S, Boettcher B, et al. Her-2/neu and urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor in breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 2001;(7):2448-57.
7. Janicke F, Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M, et al. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *Journal of National Cancer Institute*. 2001;(93):913-20.
8. Harbeck N, Kates RE, Schmitt M. Clinical relevance of invasion factors urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 for individualized therapy decisions in primary breast cancer is greatest when used in combination. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;(20):1000-7.
9. Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C, et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *Journal of National Cancer Institute*. 2001; (94):116-28.
10. Harbeck N, Kates RE, Look MP, Meijer-Van Gelder ME, Klijn JG, Krüger A, et al. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n = 3424). *Cancer Research*. 2001; (62):4617-22.
11. van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002; (415):530-6.
12. Gonzalez-Angulo AM, McGuire SE, Buchholz TA, Tucker SL, Kuerer HM, Rouzier R, et al. Factors Predictive of Distant Metastases in Patients With Breast Cancer Who Have a Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(28): 7098-104.