

Hubungan antara *Microvessel Density* dan *Lymphovascular Invasion* dengan metastasis jauh pada pasien kanker payudara di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia



Trisye Septiawati^{1*}, Ida Bagus Tjakra Wibawa Manuaba², Putu Anda Tusta Adiputra²

ABSTRACT

Background: Breast cancer is the most common malignant tumor in Indonesia, with a relative frequency of 18,6%. Mortality in breast cancer most are caused by distant metastasis, which then causes multiple organ failure. To start a metastatic process requires new blood vessels (angiogenesis) and infiltration of the lymphatic system. Both can be assessed through microvessel density and lymphovascular invasion. This study aims to determine the relationship between *Microvessel Density* and *Lymphovascular Invasion* with metastasis in breast cancer patients at Sanglah General Hospital, Bali, Indonesia.

Methods: A cross-sectional analytic study was conducted at the oncology surgical clinic from January 2018 - March 2019. Of the 62 biopsy samples were stained using hematoxylin-eosin and

were observed by one pathologist. MVD cut-off points are taken by calculating the mean and standard deviation. Bivariate analysis using Chi-Square Test and multivariate analysis using logistic regression test was used for statistical analysis. Data were analyzed using SPSS version 23 for Windows.

Results: From the results of a bivariate analysis, it was found that the high MVD is correlated with distant metastasis ($P = 0.001$) and positive LVI with metastasis ($P = 0.003$). There is a relationship between high MVD and tumor size ($P = 0,000$).

Conclusion: Multivariate analysis confirmed that high MVD and positive LVI were statistically related to the occurrence of metastasis in breast cancer patients.

Keywords: angiogenesis, microvessel density, lymphovascular invasion, distant metastasis

Cite This Article: Septiawati, T., Manuaba, I.B.T.W., Adiputra, P.A.T. 2020. Hubungan antara *Microvessel Density* dan *Lymphovascular Invasion* dengan metastasis jauh pada pasien kanker payudara di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 11(3): 770-776. DOI: 10.15562/ism.v11i3.823

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia.

²Departemen Ilmu Bedah, Divisi Bedah Onkologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia.

*Korespondensi:

Trisye Septiawati; Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia; s.trisye.dr@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker terbanyak di Indonesia dengan frekuensi relatif sebesar 18,6%. Kematian pada kanker payudara sebagian besar disebabkan oleh metastasis jauh yang kemudian menyebabkan kegagalan organ multipel. Untuk memulai suatu proses metastasis diperlukan pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) dan juga infiltrasi sistem limfatik. Kedua hal tersebut bisa dinilai melalui *microvessel density* dan *lymphovascular invasion*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara *Microvessel Density* dan *Lymphovascular Invasion* dengan metastasis jauh pada pasien kanker payudara di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia.

Metode: Penelitian potong lintang analitik dilakukan pada poliklinik bedah onkologi selama Januari 2018–Maret 2019. Dari 62 sampel biopsi dilakukan pembacaan *microvessel* dan

lymphovascular invasion yang telah lebih dulu diberikan pewarnaan *hematoxylin eosin* oleh 1 patologi anatomi. *Cut off point* MVD diambil dengan cara menghitung mean dan standar deviasi. Analisis bivariat dengan Uji *Chi-Square* dan analisis multivariat dengan menggunakan uji regresi logistik digunakan untuk analisis statistik. Data dianalisis dengan SPSS versi 23 untuk Windows.

Hasil: Dari hasil analisis bivariat didapatkan hubungan antara MVD yg tinggi dengan metastasis ($P = 0,001$) dan hubungan antara LVI positif dengan metastasis ($P = 0,003$). Terdapat hubungan antara MVD dengan ukuran tumor ($P = 0,000$).

Simpulan: Analisis multivariat menegaskan bahwa MVD yang tinggi dan LVI positif berhubungan secara statistik dengan terjadinya metastasis pada pasien kanker payudara.

Kata kunci: angiogenesis, microvessel density, lymphovascular invasion, metastasis

Sitasi Artikel ini: Septiawati, T., Manuaba, I.B.T.W., Adiputra, P.A.T. 2020. Hubungan antara *Microvessel Density* dan *Lymphovascular Invasion* dengan metastasis jauh pada pasien kanker payudara di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 11(3): 770-776. DOI: 10.15562/ism.v11i3.823

PENDAHULUAN

Kanker payudara (KPD) merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya. Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker terbanyak di Indonesia.¹ Berdasarkan *Pathological Based Registration* di Indonesia, KPD menempati urutan pertama dengan frekuensi relatif sebesar 18,6%.² Diperkirakan angka kejadiannya di Indonesia adalah 12/100.000 wanita, sedangkan di Amerika adalah sekitar 92/100.000 wanita dengan mortalitas yang cukup tinggi yaitu 27/100.000 atau 18 % dari kematian yang dijumpai pada wanita.² Penyakit ini juga dapat diderita pada laki - laki dengan frekuensi sekitar 1 %. Di Indonesia, lebih dari 80% kasus ditemukan berada pada stadium yang lanjut, dimana upaya pengobatan sulit dilakukan.^{1,2}

Kematian pada kanker sebagian besar disebabkan oleh metastasis jauh yang kemudian menyebabkan gagal organ multipel yang kemudian menyebabkan kematian.³ Tumor primer jarang menyebabkan kematian kecuali jika didapatkan perdarahan yang akut.³ Untuk memulai suatu proses metastasis, suatu tumor padat yang tumbuh pada situs primernya bisa menyebar menggunakan jalur yang berhubungan dengan fungsi tubuh normal. Tumor yang agresif bisa menyebar melalui pembuluh darah atau melalui sistem limfatik.³

Angiogenesis adalah langkah penting untuk progresi dan diseminasi pada kanker payudara.⁴ Pembentukan pembuluh darah baru pada kanker dipelopori oleh banyak stimulus baik fisiologis maupun patologis, di mana stimulus utamanya adalah hipoksia.⁴ Nilai numerik dari tumor angiogenesis didefinisikan sebagai *Microvessel Density* (MVD).⁵ Peningkatan MVD pada tumor primer payudara mempengaruhi angka bebas penyakit. Korelasi klinikopatologi juga memastikan peranan penting angiogenesis pada progresifitas kanker payudara.⁵ MVD terbukti tertinggi secara histopatologi pada lesi *invasive ductal carcinoma in situ* dan berhubungan dengan meningkatnya ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Tingginya MVD pada lesi premalignant telah berhubungan sangat erat dengan resiko terjadinya kanker payudara di masa yang akan datang.⁶ Dan juga meningkatnya MVD pada penyakit yang invasif dikorelasikan dengan kemungkinan terjadinya metastasis dan memendeknya masa *free-relapse* dan angka harapan hidup pasien dengan kanker payudara tanpa penyebaran ke kelenjar getah bening (KGB) (*negative node breast cancer*) secara keseluruhan.⁶

Status KGB biasa digunakan menentukan prognosis, staging tumor, dan modalitas terapi. Pasien tanpa metastasis KGB mempunyai prognosis

yang lebih baik, di mana pasien dengan penyebaran KGB lebih dari 6 buah mempunyai resiko lebih tinggi untuk terjadinya metastasis jauh.⁷ Progresifitas dari metastasis limfatik diperkirakan melibatkan proliferasi dari pembuluh limfe (limfangiogenesis), *lymphovascular invasion* (LVI) dan metastasis KGB.⁸ LVI adalah salah satu parameter penting dalam diagnostik dan prognostik pada semua kanker.⁸ Banyak penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara LVI dengan hasil klinis yang buruk termasuk metastasis, kekambuhan, dan usia harapan hidup. Karena itu pada ilmu patologi, LVI telah dimasukkan sebagai salah satu hal penting untuk menentukan prognosis pada berbagai kanker.

Microvessel Density dan *lymphovascular invasion* merupakan parameter yang baik terhadap prognosis, *outcomes* dan hasil terapi pada pasien kanker payudara. Adapun kedua pemeriksaan tersebut cukup sederhana dan murah sehingga dapat dilakukan di laboratorium patologi anatomi tanpa memerlukan pewarnaan khusus (pewarnaan yang digunakan adalah *Hematoxylin eosin*). Oleh karena itu peneliti ingin mengetahui adakah korelasi antara MVD dan LVI terhadap metastasis jauh pada pasien kanker payudara. Berdasarkan pemaparan di atas maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara tingginya MVD maupun LVI yang positif dengan terjadinya metastasis jauh pada kanker payudara.

METODE

Penelitian ini merupakan suatu penelitian rancangan potong lintang analitik untuk mengetahui hubungan antara MVD dan LVI dengan metastasis jauh pada pasien kanker payudara. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar dari bulan Januari 2018 – Juli 2019 terhadap 62 penderita kanker payudara yang sudah menjalani proses biopsi PA dan dilakukan pemeriksaan MVD dan LVI di RSUP Sanglah, Bali. Adapun kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi semua penderita kanker payudara yang telah menjalani prosedur biopsi. Disamping itu, pasien, mempunyai catatan medis (data klinis, histopatologi, dan imunohistokimia) yang lengkap sesuai variabel yang akan dievaluasi dalam penelitian ini. Sedangkan pada kriteria eksklusi adalah pasien tidak sedang menderita infeksi dan inflamasi baik akut maupun kronis, seperti *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE), sirosis hepatis, gangguan ginjal tahap akhir, diabetes mellitus.

Grading histopatologi pada penelitian ini diperoleh dari hasil pemeriksaan histopatologi yang telah diberi perlakuan preendaman dengan

formalin buffer setelah pengambilan jaringan biopsi. Kemudian dilakukan parafin blok, dipotong dengan menggunakan mikrotom dengan ketebalan jaringan 4-6 micrometer, diletakkan pada objek gelas. Selanjutnya dilakukan pengecatan HE dan dilihat di bawah mikroskop dengan interpretasi grade 1 (*well differentiated*), grade 2 (*moderate differentiated*) dan grade 3 (*undifferentiated*). Ukuran tumor (T) dibuat berdasarkan ukuran klinis diameter tumor terpanjang dalam sentimeter ataupun radiologis (MRI) yang lebih akurat dalam menilai volume tumor dengan interpretasi T0 (tumor tidak ditemukan), T1 (tumor dengan ukuran terpanjang 2 sentimeter atau kurang), T2 (tumor dengan ukuran terpanjang lebih dari 2 sentimeter sampai 5 sentimeter), T3 (tumor dengan ukuran terpanjang lebih dari 5 sentimeter), T4 (tumor dengan ukuran berapapun dengan infiltrasi/ekstensi pada dinding dada (termasuk iga/kosta; otot interkostalis; dan otot seratus anterior tetapi tidak termasuk otot pektoralis eksterna maupun interna) atau kulit). Sedangkan kelenjar getah bening didapatkan dari pemeriksaan fisik didukung oleh penunjang ultrasonografi tidak termasuk *scintigraphy* dengan interpretasi N0 (tidak terdapat metastasis pada KGB), N1 (metastasis ke KGB aksila ipsilateral, masih mobile), N2 (metastasis ke

KGB aksila ipsilateral terfiksasi dan konglomerasi, atau klinis adanya metastasis pada KGB Mamaria interna meskipun tanpa metastasis KGB aksila), N3 (klinis ada metastasis pada KGB infraklavikular ipsilateral dengan atau tanpa metastasis pada KGB aksila, atau klinis terdapat metastasis pada KGB mamaria interna dan metastasis KGB aksila). Diinterpretasikan N0 sebagai *negative node* dan N1, N2, N3 sebagai *positive node*.

Microvessel density didapatkan dari sediaan biopsi tumor ganas payudara yang sudah dilakukan pewarnaan *Hematoxylin eosin* dengan menggunakan *light microscope* dengan pembesaran 40X dicari 1 bagian yang paling tinggi densitas *microvessel* dan dibaca sebanyak 10 lapangan pandang. Dari hasil pembacaan dilakukan penghitungan mean dan menentukan *cut off point* MVD dengan menggunakan analisis *Receiver Operating Characteristics* (ROC). Dan kemudian dibagi menjadi 2 kelompok yaitu MVD tinggi dan rendah. Data dianalisis dengan SPSS versi 23 untuk Windows.

HASIL

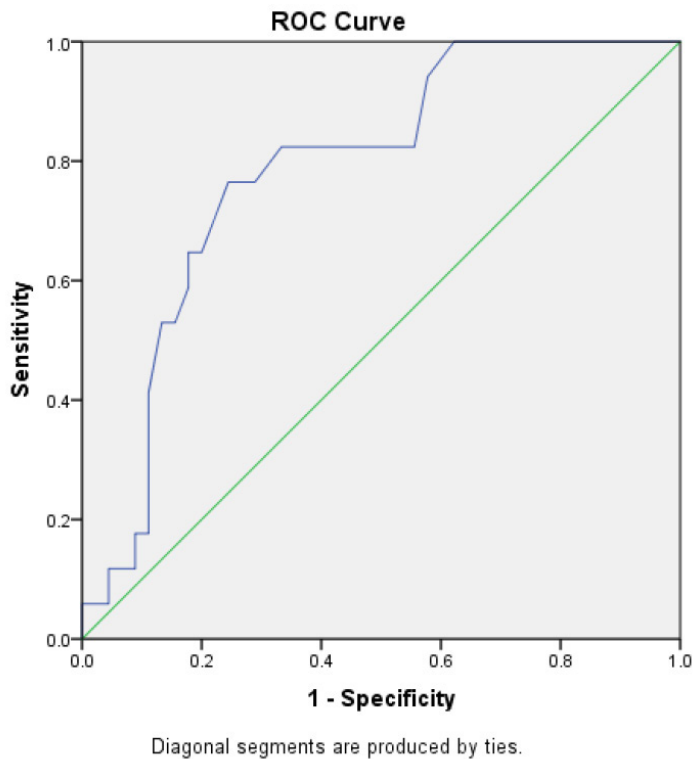
Penelitian ini melibatkan 62 pasien kanker payudara yang datang ke RSUP Sanglah Denpasar pada bulan Januari 2018 – Februari 2019. Sebaran usia pada kelompok sampel dikategorikan menjadi dua yaitu lebih dari 40 tahun sebanyak 87,1% dan kurang dari sama dengan 40 tahun sebanyak 12,9%. Status menopause dibagi menjadi 2 kelompok yang sudah menopause sebesar 56,5% dan yang belum menopause sebesar 43,5% (Tabel 1).

Ukuran tumor dibagi menjadi 3 kelompok yaitu T2 sebanyak 22,6%, T3 sebanyak 22,6% dan T4 sebanyak 54,8%. Tidak didapatkan data kelompok dengan T0-T1. Status KGB dibagi menjadi 4 kelompok yaitu N0 sebesar 21%, N1 sebesar 46,8%, N2 sebesar 29% dan N3 sebesar 3,2%. Metastasis dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu dengan jumlah metastasis jauh sebanyak 17 orang (27,4%) dan tidak metastasis jauh sebanyak 45 orang (72,6%) (Tabel 1). Sedangkan dari pemeriksaan histopatologi patologi anatomi juga dinilai grading tumor yang dibagi menjadi 3 kategori yaitu grade 1 sebesar 6,5%, grade 2 sebesar 25,8% dan grade 3 sebesar 67,7%. *Lymphovascular invasion* dibagi menjadi 2 kelompok yaitu positif sebesar 51,6% dan negatif sebesar 48,4% (Tabel 1).

Sebelum dilakukan analisis bivariat, maka variabel MVD dikelompokkan terlebih dahulu. Dasar pengelompokkan MVD penghitungan *cut off point* yang dihitung menggunakan kurva ROC terhadap metastasis. Titik yang digunakan dengan sensitifitas 82,4% dengan spesifisitas terbaik yaitu 67%, didapatkan titik *cut off point* di angka 34

Tabel 1. Karakteristik responden penelitian

| Variabel | Responden (N=62) |
|--------------------------|------------------|
| Umur (tahun) (rerata±SB) | 50,9 ± 8,9 |
| < 40 tahun | 8 (12,9%) |
| ≥ 40 tahun | 54 (87,1%) |
| Status Menstruasi | |
| Premenopause | 27 (43,5%) |
| Postmenopause | 35 (56,5%) |
| Ukuran Tumor | |
| T2 | 14 (22,6%) |
| T3 | 14 (22,6%) |
| T4 | 34 (54,8%) |
| Status KGB | |
| Positive Node | 49 (79%) |
| Negative Node | 13 (21%) |
| Status Metastasis | |
| Metastasis | 17 (27,4%) |
| Non Metastasis | 45 (72,6%) |
| Grading Histopatologi | |
| Grade 1 | 4 (6,5%) |
| Grade 2 & 3 | 58 (93,5%) |
| LVI | |
| Negatif | 30 (48,4%) |
| Positif | 32 (51,6%) |



Gambar 1. Analisis ROC antara MVD dengan kejadian metastasis

(Gambar 1). Analisis *area under curve* (AUC) menjelaskan bahwa kemampuan prediksi variabel MVD adalah 0,785 atau 78,5% dengan nilai P kurang dari 0,05 sehingga MVD bermakna dalam memprediksi metastasis. Dengan *cut off point* yang didapat maka MVD dapat dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu MVD tinggi ≥ 34 sebesar 46,8% dan MVD rendah sebesar 53,2% (Gambar 1).

Pada kelompok umur < 40 tahun, didapatkan 1 kejadian metastasis (12,5%) dan 7 kejadian tidak metastasis (87,5%). Sedangkan pada kelompok umur > 40 tahun didapatkan 16 kejadian metastasis (29,6%) dan 38 kejadian tidak metastasis (39,2%) (Tabel 2). Uji *Chi-Square* tidak dapat digunakan karena sel yang nilai expected nya kurang dari lima ada 25%. Uji hipotesis yang digunakan adalah uji *Fisher's Exact Test*, dengan nilai p sebesar 0,292. Secara statistik tidak terdapat hubungan bermakna antara umur dengan metastasis ($p > 0,05$) (Tabel 2).

Pada kelompok postmenopause, didapatkan 9 kejadian metastasis (25,7%) dan 26 tidak metastasis (74,3%). Sedangkan pada kelompok premenopause didapatkan 8 kejadian metastasis (29,6%) dan 19 tidak metastasis (70,4%). Uji hipotesis yang digunakan adalah uji *ChiSquare* dengan nilai p sebesar 0,117. Secara statistik tidak terdapat hubungan bermakna antara status menstruasi

Tabel 2. Hubungan antara umur dengan kejadian metastasis

| Variabel | Metastasis (N=62) | | OR | 95% IK | P |
|--------------------------|-------------------|--------------|-------|-------------|-------|
| | Ya (N=17) | Tidak (N=45) | | | |
| Umur, n (%) | | | | | |
| < 40 tahun | 1 (12,5) | 7 (87,5) | 0,339 | 0,04 - 2,99 | 0,292 |
| > 40 tahun | 16 (29,6) | 38 (70,4) | | | |
| Menopause, n (%) | | | | | |
| Post-Menopause | 9 (25,7) | 26 (74,3) | 0,82 | 0,27 - 2,52 | 0,732 |
| Pre-menopause | 8 (29,6) | 38 (70,4) | | | |
| Tumor (T), n (%) | | | | | |
| T2 | 1 (7,1) | 13 (92,9) | - | - | 0,057 |
| T3 | 4 (28,6) | 10 (71,4) | | | |
| T4 | 12 (35,3) | 22 (64,7) | | | |
| Status KGB, n (%) | | | | | |
| KGB Positif | 15 (30,6) | 34 (69,4) | 2,43 | 0,48 - 12,3 | 0,234 |
| KGB negatif | 2 (15,4) | 11 (84,6) | | | |
| Grading Histologi, n (%) | | | | | |
| Grade 1&2 | 5 (29,4) | 12 (70,6) | 2,44 | 0,77 - 7,79 | 0,125 |
| Grade 3 | 9 (21,4) | 33 (78,6) | | | |
| MVD, n (%) | | | | | |
| Tinggi | 14 (48,3) | 15 (51,7) | 9,3 | 2,3 - 37,6 | 0,001 |
| Rendah | 3 (9,1) | 30 (90,9) | | | |
| LVI, n (%) | | | | | |
| Positif | 14 (43,8) | 18 (56,3) | 7,0 | 1,7 - 27,9 | 0,003 |
| Negatif | 3 (10,0) | 27 (90,0) | | | |

dengan metastasis (Tabel 2).

Pada kelompok T2 terdapat 7,1% (1) metastasis positif dan 92,9% (13) yang tidak terjadi metastasis. Pada kelompok T3 terdapat 28,6% (4) metastasis positif dan 71,4% (10) yang tidak terjadi metastasis. Pada kelompok T4 terdapat 35,3% (12) metastasis positif dan 64,7% (22) yang tidak terjadi metastasis (Tabel 2). Nilai P 0,138 dengan uji *Chi-Square*. Secara statistik tidak terdapat hubungan antara ukuran tumor dengan kejadian metastasis ($p > 0,05$) (Tabel 2).

Pada kelompok KGB positif, didapatkan 15 kejadian metastasis (30,6%) dan 34 tidak metastasis (69,4%). Sedangkan pada kelompok KGB negatif didapatkan 2 kejadian metastasis (15,4%) dan 11 tidak metastasis (84,6%). Uji hipotesis yang digunakan adalah uji *Fisher's Exact Test* dengan nilai p sebesar 0,234. Secara statistik tidak terdapat hubungan bermakna antara status KGB dengan metastasis ($p > 0,05$) (Tabel 2).

Pada penelitian lain, status KGB ditentukan dari hasil *sentinel node biopsy* dan atau dari hasil pembedahan MRM dan diseksi KGB aksila yang dihitung dan ditentukan metastasisnya berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi. Pada kelompok grade 1&2, didapatkan 5 kejadian metastasis (40%) dan 12 tidak metastasis (60%). Sedangkan pada kelompok grade 3 didapatkan 9 kejadian metastasis (21,4%) dan 33 tidak metastasis

(78,6%). Dari 62 sampel, terdapat 3 sampel yang tidak dapat dinilai status KGB nya sehingga total sampel yang diperiksa sebanyak 59 (Tabel 2). Uji hipotesis yang digunakan adalah uji *ChiSquare* dengan nilai-p sebesar 0,125 sehingga secara statistik tidak terdapat hubungan bermakna antara grading histologi dengan metastasis (Tabel 2).

Pada kelompok sampel dengan MVD tinggi (≥ 34), didapatkan 14 kejadian metastasis (48,3%) dan 15 tidak metastasis (51,7%). Sedangkan pada kelompok MVD rendah (< 34), didapatkan 3 kejadian metastasis (9,1%) dan 30 tidak metastasis (90,9%). Uji hipotesis yang digunakan adalah uji *Chi-Square*, dengan nilai p sebesar 0,001 (Tabel 2).

Parameter kekuatan yang digunakan adalah *Odds Ratio* (OR), sebesar 9,3 dengan CI 95% 2,32 – 37,56 yang artinya pasien dengan MVD tinggi (≥ 34) mempunyai kemungkinan 9,33 kali untuk terjadi metastasis dibandingkan pasien dengan pasien dengan MVD rendah (< 34) (Tabel 2). Pada kelompok sampel dengan LVI positif, didapatkan kejadian 14 metastasis (43,8%) dan 18 tidak metastasis (56,3%). Sedangkan pada kelompok LVI negatif, didapatkan 3 kejadian metastasis (10%) dan 27 tidak metastasis sebesar (90%). Uji hipotesis yang digunakan adalah uji *Chi-Square*, dengan nilai p sebesar 0,003. Data tersebut signifikan secara statistik ($p < 0,05$) (Tabel 2). Parameter kekuatan yang digunakan adalah *Odds Ratio* (OR), sebesar 7,0 dengan CI 95% 1,7 – 27,9 yang artinya pasien dengan LVI tinggi mempunyai kemungkinan 7 kali untuk terjadi metastasis dibandingkan pasien dengan pasien dengan LVI negatif (Tabel 2).

Pada penelitian ini juga dicari hubungan antara variabel perancu dengan MVD yang tinggi. Pada variabel ukuran tumor (T2, T3 dan T4) setelah dilakukan analisis bivariabel dengan uji *ChiSquare* didapatkan nilai P 0.000. Secara statistik terdapat hubungan yang signifikan antara ukuran tumor dengan MVD tinggi ($p < 0,005$) (Tabel 3).

Tabel 3. Hubungan antara ukuran tumor dan MVD

| Variabel Tumor (T) | MVD (N=62) | | Nilai P |
|--------------------|-----------------------------|--------------------------|---------|
| | Tinggi (≥ 34) (N=29) | Rendah (< 34) (N=33) | |
| T2 | 1 (7,1) | 13 (92,9) | 0,000 |
| T3 | 5 (35,7) | 9 (64,3) | |
| T4 | 23 (67,6) | 11 (32,4) | |

Tabel 4. Hasil uji regresi logistik hubungan MVD dan LVI dengan kejadian metastasis dengan mengendalikan variabel perancu

| Variabel (Kategori) | Model Awal | | | Model Akhir | | |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------|-------------|-------------|-------|
| | Adjusted OR | 95% IK | P | Adjusted OR | 95% IK | P |
| MVD tinggi | 26,01 | 3,3 - 204,6 | 0,002 | 23,8 | 3,8 - 150,5 | 0,001 |
| LVI positif | 17,34 | 2,4 - 122,9 | 0,004 | 13,7 | 2,4 - 77,0 | 0,003 |
| Umur (< 40 tahun) | 0,08 | 0,004 - 1,6 | 0,1 | - | - | - |
| Post menopause | 0,5 | 0,093 - 2,3 | 0,358 | - | - | - |
| Uk Tumor (T4) | 4,63 | 0,2 - 86,4 | 0,9 | - | - | - |
| KGB positif | 2,02 | 0,1 - 35,3 | 0,6 | - | - | - |
| Grading Histologi (Grade 3) | 0,16 | 0,02 - 1,22 | 0,07 | 0,2 | 0,03 - 1,01 | 0,051 |

Setelah dilakukan analisis bivariat pada variabel bebas dan tergantung, maka dilanjutkan dengan melakukan analisis multivariat untuk membandingkan hubungan variabel bebas dan variabel perancu dengan variabel tergantung. Analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik dengan mengendalikan variabel perancu (umur, status menstruasi, ukuran tumor, status KGB dan grading histologi) (Tabel 4).

Setelah melakukan analisis data dengan variabel bebas tergantung dan variabel perancu, didapatkan bahwa faktor yang berhubungan dengan kejadian metastasis adalah MVD dengan *adjusted OR* 23,8 dengan nilai *p* 0,001 dan LVI dengan *adjusted OR* 13,7 dengan nilai *p* 0,003 yang signifikan secara statistik (Tabel 4). Variabel bebas seperti usia, status menstruasi tidak berhubungan dengan kejadian metastasis.

PEMBAHASAN

Kejadian metastasis terbanyak terjadi pada kelompok umur dan atau sama dengan 40 tahun. Pada suatu kohort yang menghubungkan antara usia saat terdiagnosis dan terjadi metastasis, didapatkan kesimpulan bahwa semakin tua usia semakin rendah resiko terjadinya metastasis, namun bila terjadi metastasis resiko kematian akan lebih tinggi.⁹ Hal ini mungkin terkait dengan komposisi dan remodelling dari matriks ekstraseluler. Kedua faktor tersebut sangat berperan dalam tumorigenesis dan proses metastasis. Proses penuaan dapat mengganggu matriks ekstraseluler dengan mengurangi matriksnya sehingga progresi metastasis dapat berkurang.¹⁰

Secara klinikopatologis semakin besar ukuran tumor dan ekstensi ke daerah sekitar meningkatkan persentase kejadian metastasis. Persentase metastasis pada T4 merupakan yang terbesar yaitu 35,3% dibandingkan dengan T2 (7,1%) dan T3 (28,6%). Tumor tidak bisa tumbuh lebih dari 1-2 mm pada diameter jika tidak ada vaskularisasi. Besarnya ukuran tumor berbanding lurus dengan pembentukan pembuluh darah (angiogenesis) yang kemudian berlanjut pada proses metastasis.¹¹ Pada status KGB, persentase terjadinya metastasis lebih besar pada *positive node* (30,6%) dibandingkan dengan *negative node* (15,2%). Hal ini sesuai dengan dasar teori bahwa penyebaran yang telah mencapai KGB aksila dan mamaria interna disebabkan oleh emboli sel kanker ke dalam pembuluh darah yang akan mengawali penyebaran kanker ke tempat yang lebih jauh atau metastasis.¹² Pada penelitian ini persentase terjadinya metastasis pada grade 3 sebesar 21,4%. Hal ini tidak sesuai dengan teori yang mengatakan bahwa secara histopatologi grade 3 menunjukkan prognosis paling buruk dengan

angka harapan hidup paling rendah.¹²

Kejadian metastasis merupakan variabel yang dipengaruhi oleh MVD. Pada penelitian ini didapatkan angka kejadian metastasis terjadi pada 48,3% pasien dengan MVD tinggi, dan hasil ini signifikan secara statistik. Pada penelitian ini didapatkan angka *cut off* MVD sebesar 34. Angiogenesis merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru dan dalam beberapa tahun terakhir telah dibuktikan bahwa pertumbuhan tumor, invasi dan metastase sangat bergantung dengan angiogenesis.¹³ *Microvessel density* merupakan nilai numerik dari tumor angiogenesis. *Microvessel density* berhubungan sangat erat dengan metastasis pada tumor primer.¹³

Lymphovascular invasion merupakan salah satu variabel bebas yang diperkirakan berhubungan dengan kejadian metastasis. Pada penelitian ini didapatkan angka kejadian metastasis sebesar 48,3% pada pasien dengan LVI positif sedangkan pada LVI negatif hanya 10% saja. Setelah dilakukan uji bivariat didapatkan nilai *p* 0,003 yang menunjukkan bahwa LVI positif secara statistik berhubungan dengan kejadian metastasis. *Lymphovascular invasion* adalah penyebaran sel kanker ke pembuluh limfe lokal dan ke pembuluh darah dan menandakan bahwa sel kanker telah mencapai kedua pembuluh tersebut.¹⁴ *Lymphovascular invasion* mengacu pada keberadaan sel tumor di antara celah vaskular di sekitar tumor yang kemudian akan menentukan resiko muncul atau tidaknya *sentinel node* atau KGB positif pada *early stage breast cancer*.¹⁵ *Lymphovascular invasion* yang positif juga berhubungan dengan rendahnya angka harapan hidup dan *distant metastasis free survival* dalam kurun waktu 5 atau 10 tahun, LVI positif berhubungan dengan buruknya *outcomes* dan pada pasien dengan *negative node* jika digabungkan dengan ukuran tumor juga akan memperburuk *outcomes*.¹⁶

Berdasarkan analisis multivariat dengan menggunakan uji regresi logistik didapatkan MVD dan LVI merupakan variabel yang berhubungan dengan kejadian metastasis yang signifikan secara statistik. Walaupun demikian diperlukan penelitian lanjutan dengan sampel yang lebih besar untuk membuktikan apakah variabel lainnya memang tidak berhubungan dengan kejadian metastasis mengingat sebaran data pada masing-masing kelompok variabel lainnya tidak merata sehingga bisa mempengaruhi validitas data.

SIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa *Microvessel density* tinggi berhubungan dengan kejadian metastasis pada kanker payudara. *Lymphovascular*

invasion positif diketahui juga berhubungan dengan kejadian metastasis kanker payudara. Sedangkan *Microvessel density* yang tinggi dipengaruhi secara bermakna oleh ukuran tumor.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan laporan penelitian ini.

ETIKA PENELITIAN

Persetujuan etik telah diterima oleh Komisi Etik, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia sebelum penelitian berjalan dan telah memenuhi pedoman COPE.

PENDANAAN

Tidak ada.

KONTRIBUSI PENULIS

Semua penulis memiliki kontribusi yang sama dalam penulisan laporan penelitian ini baik dari penyusunan kerangka konsep, pengumpulan data, analisis data penelitian, hingga interpretasi laporan penelitian dalam bentuk publikasi ilmiah.

DAFTAR PUSTAKA

- Ghoncheh M, Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiology, Incidence and Mortality of Breast Cancer in Asia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(S3):47-52.
- Ng CH, Pathy NB, Taib NA, The YC, Mun KS, Amiruddin A, Evlina S, et al. Comparison of breast cancer in Indonesia and Malaysia--a clinico-pathological study between Dharmas Cancer Centre Jakarta and University Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(11):2943-2946.
- Cao Z, Shang B, Zhang G, Miele L, Sarkar FH, Wang Z, Shou Q, et al. Tumor cell-mediated neovascularization and lymphangiogenesis contrive tumor progression and cancer metastasis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1836(2):273-286.
- Karamysheva AF. Mechanisms of angiogenesis. *Biochemistry (Mosc)*. 2008;73(7):751-762.
- Chand R, Chandra H, Chandra S, Verma SK. Role of Microvessel Density and Vascular Endothelial Growth Factor in Angiogenesis of Hematological Malignancies. *Bone Marrow Res*. 2016;2016:5043483.
- Kraby MR, Opdahl S, Russnes HG, Bofin AM. Microvessel density in breast cancer: the impact of field area on prognostic informativeness. *J Clin Pathol*. 2019;72(4):304-310.
- Hadi NI, Jamal Q. Comparison of clinicopathological characteristics of lymph node positive and lymph node negative breast cancer. *Pak J Med Sci*. 2016;32(4):863-868.
- Schoppmann SF, Bayer G, Aumayr K, Taucher S, Geleff S, Rudas M, et al. Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. *Ann Surg*. 2004;240(2):306-312.
- Colzani E, Johansson AL, Liljegren A, Foukakis T, Clements M, Adolfsson J, et al. Time-dependent risk of developing distant metastasis in breast cancer patients according to treatment, age and tumour characteristics. *Br J Cancer*. 2014;110(5):1378-1384.
- Purushotham A, Shamil E, Cariati M, Agbaje O, Muhidin A, Gillett C, et al. Age at diagnosis and distant metastasis in breast cancer--a surprising inverse relationship. *Eur J Cancer*. 2014;50(10):1697-1705.
- Laitakari J, Näyhä V, Stenbäck F. Size, shape, structure, and direction of angiogenesis in laryngeal tumour development. *J Clin Pathol*. 2004;57(4):394-401.
- Tímár J, Csuka O, Orosz Z, Jeney A, Kopper L. Molecular pathology of tumor metastasis. I. Predictive pathology. *Pathol Oncol Res*. 2001;7(3):217-230.
- Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Microvessel density as a prognostic factor in women with breast cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Cancer Res*. 2004;64(9):2941-2955.
- Lee AH, Pinder SE, Macmillan RD, Mitchell M, Ellis IO, Elston CW, et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer*. 2006;42(3):357-362.
- Shen SD, Zhong SZ, Wang CZ, Huang WH. Correlation of lymphovascular invasion with clinicopathological factors in invasive breast cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):17789-17795.
- Rakha EA, Martin S, Lee AHS, Morgan D, Pharoah PDP, Hodi Z, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2012;118(15):3670-3680.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution