

PENGARUH BATAS INSISI, INDEKS MITOSIS, DAN TUMOR NEKROSIS TERHADAP ANGKA REKURENSI TUMOR PHYLLODES

Dian Yuliartha Lestari¹, Gita Sekar Prihanti²

1, 2. Staff Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang

Email : dr_di2en@yahoo.com// gitasp_4@yahoo.com

Abstrak

Latar belakang: Tumor phyllodes adalah salah satu neoplasma fibroepitelial yang jarang ditemukan, sekitar kurang dari 1% dari seluruh neoplasma pada payudara. Penentuan prognosis dari tumor phyllodes berdasarkan klasifikasi histopatologis sukar diterapkan. Untuk mengevaluasi tumor phyllodes, penting adanya penanda faktor prognostik, terutama berdasarkan kriteria dari tumor phyllodes itu sendiri (seperti indeks mitosis, batas insisi).

Tujuan: Untuk mengetahui pengaruh batas insisi, indeks mitosis dan tumor nekrosis terhadap angka rekurensi tumor phyllodes.

Metode: Merupakan penelitian observasional analitik dari periode 2009-2011, dan diikuti hingga 2014. Untuk mengetahui pengaruh batas insisi terhadap angka rekurensi dilakukan uji mann whitney, untuk mengetahui pengaruh indeks mitosis terhadap angka rekurensi dilakukan uji unpaired t-test, dan untuk mengetahui pengaruh tumor nekrosis terhadap angka rekurensi dilakukan uji chi square.

Hasil: Didapatkan 16 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dengan 10 sampel tidak kambuh dan 6 sampel kambuh. Tidak didapatkan pengaruh antara batas insisi ($p=0,05$), indeks mitosis ($p=0,06$), dan tumor nekrosis ($p=0,152$) terhadap angka rekurensi tumor phyllodes

Kesimpulan: Tidak didapatkan pengaruh antara batas insisi, indeks mitosis, dan tumor nekrosis terhadap angka rekurensi tumor phyllodes

Keywords: batas insisi, indeks mitosis, tumor nekrosis, tumor phyllodes, angka rekurensi

Abstract

Background: Phyllodes tumor is one neoplasms fibroepitelial rare, approximately less than 1 % of all breast neoplasms. Determination of prognosis of phyllodes tumors based on histopathologic classification is difficult to implement. To evaluate the phyllodes tumor, an important marker for prognostic factors, mainly based on the criteria of phyllodes tumor itself (such as mitotic index, limits the incision).

Purpose: To determine the effect limits the incision, mitotic index and tumor necrosis against phyllodes tumor recurrence rate.

Methods: An observational analytic study of the period 2009-2011 and followed through 2014. To determine the effect on recurrence rate limit incision Mann Whitney test , to determine the effect on the mitotic index recurrence rate test unpaired t -test , and to determine the effect of the tumor necrosis recurrence rate chi square test .

Result: Obtained 16 samples that met the inclusion criteria with 10 samples and 6 samples did not relapse relapse . There were no influences between adjacent incisions ($p = 0.05$) , mitotic index ($p = 0.06$) , and tumor necrosis ($p = 0.152$) for phyllodes tumor recurrence rate

Conclusion: There were no influences between adjacent incision, mitotic index , and tumor necrosis against phyllodes tumor recurrence rate

Keywords: limits the incision, mitotic index, tumor nekrosis, phyllodestumor, recurrence rate

PENDAHULUAN

Tumor phyllodes adalah salah satu neoplasma fibroepitelial yang jarang ditemukan, sekitar kurang dari 1% dari seluruh neoplasma pada payudara.^{1,2} Insidensi tumor phyllodes pada USA sekitar 2,1 per 1 juta wanita yang didiagnosis, dan biasa terjadi pada wanita usia 45 tahun ke atas.³ Secara histopatologis, tumor phyllodes dibagi menjadi tiga tipe, yaitu jinak (*benign*), borderline (*low-grade malignant*) dan ganas (*high-grade malignant*).^{1,4} Pembagian ini berdasarkan gejala klinis dan kriteria yang dipublikasikan oleh Azzopardi dan Salvadori *et al.*, antara lain; batas tumor, selularitas stroma, mitosis, dan pleiomorfisme inti.¹ Dilaporkan tingkat rekurensi sebesar 8-65% tergantung dari derajat tumor awal, dan metastasis terjadi sebesar 22% pada tumor phyllodes ganas.³ Terapi pembedahan dengan *wide eksisi* merupakan pilihan pertama pada tumor phyllodes mengingat tingginya angka rekurensi. Oleh karena itu penegakan diagnosis pre-operatif menjadi penting. Meskipun diagnosis tumor phyllodes yang *malignant* tidak sulit untuk ditegakkan, akan tetapi diagnosis yang *borderline* (low grade malignant) sukar ditegakkan, terutama dari bahan *core biopsy*.^{5,6}

Penentuan prognosis dari tumor phyllodes berdasarkan klasifikasi histopatologis, terkadang sukar diterapkan dan menjadi suatu masalah tersendiri, sebagai contoh secara histopatologis di diagnosis sebagai tumor phyllodes jinak, akan tetapi secara klinis didapatkan metastasis, begitu juga secara histopatologis didiagnosis ganas ternyata tidak dilaporkan adanya rekurensi ataupun metastasis.^{7,8,9} Selain itu, pada penelitian yang dilakukan Spitaleri *et al.*¹⁰ melaporkan bahwa 58 kasus dari 3574 kasus tumor phyllodes yang diteliti meningkat derajat histopatologis nya saat rekurensi.

Untuk mengevaluasi tumor phyllodes, penting adanya penanda faktor prognostik, terutama berdasarkan kriteria dari tumor phyllodes itu sendiri (seperti indeks mitosis, batas insisi). Cohen-Cedemark memasukkan tumor nekrosis sebagai salah satu faktor prognostik.¹⁰

Mengingat pentingnya penegakan diagnosis pre-operatif serta penentuan prognostik dalam angka rekurensi dalam tumor phyllodes, maka hal tersebut menggugah keingintahuan penelitian untuk mengetahui apakah indeks mitosis, batas insisi, serta ada tidaknya nekrosis dapat berpengaruh pada tingkat rekurensi

dari tumor phyllodes. Oleh karena itu, penelitian ini diharapkan memberi kontribusi baik ilmu pengetahuan tentang parameter yang dapat mempengaruhi tingkat rekurensi dari tumor phyllodes, dengan tujuan dapat memahami alasan mengapa tingkat rekurensi tumor phyllodes masih tinggi, sehingga dapat dilakukan tindakan preventif. Selain itu penelitian ini diharapkan dapat memberikan wacana atau pengetahuan kepada masyarakat luas bahwa terdapat banyak jenis keganasan payudara, sehingga masyarakat pun tahu secara dini bagaimana gambaran klinis serta prognosis dari tumor phyllodes.

METODE PELAKSANAAN

Rancangan penelitian ini menggunakan studi observasional analitik dengan menggunakan metode *cross sectional*. Populasi yang diambil dalam penelitian ini adalah semua blok paraffin dari penderita yang telah didiagnosis sebagai tumor phyllodes di Rumah

Sakit Dr. Soetomo Surabaya periode Januari 2009-Desember 2011 dan diikuti hingga Desember 2014. Metode pengambilan sampel menggunakan *totally sampling* yang dibatasi oleh kriteria inklusi. Adapun kriteria inklusi yang ditetapkan pada penelitian ini adalah: 1). Pasien memiliki identitas yang lengkap (usia, lokasi tumor, gejala awal), 2) Pasien masih kontrol rutin hingga tahun 2014.

HASIL

Dari tabel dibawah dapat dilihat bahwa dari keseluruhan sampel, didapatkan 10 sampel yang memiliki tumor nekrosis, serta 9 sampel yang tidak didapatkan tumor nekrosis. Batas insisi terdekat dari sampel adalah < 1 mm, sementara terjauh adalah 35 mm. Jumlah mitosis dari keseluruhan sampel yang paling sedikit adalah 0/10 hpF, sementara yang paling banyak adalah 31/10 hpF.

	Rekuren (%)	Tidak rekuren (%)
Derajat Keganasan		
Benign	2 (33,3%)	4 (40%)
Borderline	1 (16,7%)	4 (40%)
Malignant	3 (50%)	2 (20%)
Nekrosis		
(+)	4 (66,7%)	3 (30%)
(-)	2 (33,3%)	7 (70%)
Batas insisi		
< 1 mm	5 (83,3%)	1 (10%)
1-5 mm	1 (33,3%)	4 (40%)
= 5 mm	0 (0%)	5 (50%)
Jumlah Mitosis		
0-4/10 HpF	1 (33,3%)	6 (60%)
5-9/10 HpF	1 (33,3%)	3 (30%)
=10/10 HpF	4 (66,7%)	1 (10%)

Sumber: Data primer

Selanjutnya hasil analisis menggunakan *mann whitney*, didapatkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara batas insisi dengan angka rekurensi ($p=0,05$). Hasil analisis menggunakan *unpaired t-test* tidak didapatkan pengaruh yang signifikan antara indeks mitosis dengan angka rekurensi ($p=0,06$). Dan hasil analisis menggunakan *chi square* tidak didapatkan pengaruh antara tumor nekrosis dengan angka rekurensi ($p=0,152$).

PEMBAHASAN

Pada penelitian dapat dilihat dari keseluruhan sampel didapatkan jumlah jenis tumor phyllodes yang jinak (benign) lebih banyak dibandingkan yang borderline dan ganas (malignant) (tabel 2). Hal ini sesuai dengan teori, yang menyatakan bahwa distribusi tumor phyllodes lebih banyak dibandingkan dengan jenis lainnya, sekitar 52% dari keseluruhan tumor phyllodes.¹⁰ Dari tabel 2 juga dapat dilihat bahwa jenis tumor phyllodes yang jinak (benign) dan borderline lebih banyak tidak rekuren. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa tumor phyllodes jenis ganas memiliki kecenderungan rekurensi hingga sebesar 8-65%.³

Faktor resiko yang menentukan ada tidaknya rekurensi lokal sangat susah di pastikan secara histopatologi. Meskipun secara teori jenis malignant lebih sering rekuren dibandingkan dengan jenis borderline, dan terutama yang jinak. Terapi untuk tumor phyllodes memang disarankan terapi eksisi luas, dengan batas insisi minimal 1-2 cm, untuk menghindari kekambuhan lokal. Akan tetapi pada penelitian ini tidak dapat pengaruh yang signifikan antara batas insisi terhadap angka rekurensi. Hal yang sama dilaporkan oleh Spitaleri *et al* (2013), yang menyatakan bahwa adanya sel tumor phyllodes yang jinak pada batas insisi tidak serta merta membuktikan adanya prognosis yang buruk pada pasien.

Tumor nekrosis terjadi karena pertumbuhan tumor yang sangat besar, dimana memungkinkan daerah sentral dari tumor tersebut kekurangan pasokan darah dan nutrisi, akhirnya sel menjadi mati dan nekrosis. Tumor nekrosis biasanya merupakan tanda dari keganasan. Pada penelitian ini tumor nekrosis tidak dapat digunakan sebagai faktor penentu rekurensi pada tumor

phyllodes. Hal yang sama dilaporkan oleh Spitaleri *et al* (2013), yang menyatakan tidak adanya hubungan antara tumor nekrosis dengan angka rekurensi ($p=0,23$). Secara makroskopis, tumor phyllodes merupakan tumor dengan karakteristik ukuran yang besar. Sehingga tidak menutup kemungkinan tumor nekrosis terdapat pada tumor phyllodes baik jenis yang jinak maupun yang ganas.¹¹

Klasifikasi derajat keganasan pada tumor phyllodes salah satunya berdasarkan jumlah mitosis per 10 lapang pandang (hpF). Pada tumor phyllodes jenis jinak tidak didapatkan mitosis, pada tumor phyllodes jenis borderline dapat ditemukan mitosis tapi tidak banyak. Tumor phyllodes diklasifikasikan ganas jika didapatkan mitosis $>10/10$ hpF.¹¹ Pada penelitian ini jumlah mitosis yang $>10/10$ hpF mayoritas memang rekuren (66,7%). Akan tetapi saat dilakukan analisis statistik tidak didapatkan perbedaan yang signifikan. Hal ini dapat dikarenakan keterbatasan penelitian ini, yaitu jumlah sampel yang terlalu sedikit, mengingat tumor phyllodes sendiri merupakan jenis tumor yang jarang (1-2%).

KESIMPULAN

Tidak didapatkan pengaruh antara batas insisi, indeks mitosis, dan tumor nekrosis terhadap angka rekurensi tumor phyllodes

REFERENSI

1. Parkers, SJ; Harries, SA. Phyllodes Tumor. Postgrad Med I. 2001. 77: 428-435
2. Tse, Gary MK; Lui, Philip CW; Vong, Joaquim SL; Lau, Kin-Mang; Putti, Thomas C; Karim, Rooshdiya; Scolyer, Richard A; Lee, C-Sonn; Yu, Alex MC; Ng, David CH; Tse, Agnes KY; Tan, Puay-Hoon. Increased epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in malignant mammary phyllodes tumors. Breast Cancer Res Treat. 2009. 114: 441-448
3. Kuijper, Arno. Pathogenesis and Progression of Fibroepithelial Breast Tumours. 2006. Universiteit Utrecht
4. Rosen, Paul Peter. Rosen's Breast Pathology, 3rd Edition. 2009. Lippincott Williams and Wilkins. New York

5. Jacklin, RK; Ridgway, PF; Ziprin, P; Healy, V; Hadjilminos, D; Darzi, A. Optimising preoperative diagnosis in phyllodes tumour of the breast. *J Clin Pathol.* 2006. 59(5): 454-459
6. Bandyopadhyay, Ranjana; Nag, Dipawita; Mundal, Santhos Kumar; Mukhopadhyay, Subhalaksmi; Roy, Sumit; Sinha, Swapankumar. Distinction of phyllodes tumor from fibroadenoma: Cytologist perspective. *Journal of Cytology.* 2010. Vol 27. Issue 2: 59-62
7. Esposito, Nicole Nicosia MD; Mohan, Deepak MD; Brufsky, Adam MD.PhD; Lin, Yan. PhD; Kapali, Malathy, MD; Dabbs, David J. MD. Phyllodes Tumor. A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 30 Cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2006. 130: 1516-1521
8. Klee, Celina G; Giordano, Thomas J; Braun, Thomas; Oberman, Harold A. Pathologic, Immunohistochemical, and Molecular Features of Benign and Malignant Phyllodes Tumors of the Breast. *Mod Pathol.* 2001. 14(3): 1985-1990
9. Tan, Puay-Hoon; Jayabaskar, Thiyagarajan; Chuah, Khoo-Leong; Lee, Hwie-Yee; Tan, Yen; Hilmy, Maryam; Huang, Huunh; Salvarajan,