




Interferon- γ Expression in Histopathological specimens with Invasive Breast Carcinoma of No Special Type at Menopause and Reproductive age

Yuni Prastyo Kurniati , Syafira Anggraini Khusna, Elisna Dwi Anggraeni

Department of Pathology Anatomy, Medical Faculty, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Indonesia

 ypk134@ums.ac.id

 <https://doi.org/10.53017/ujhs.174>

Received: 15/02/2022

Revised: 25/03/2022

Accepted: 26/03/2022

Abstract

Invasive breast carcinoma of No special type is the most common type of breast cancer with a prevalence of 50% to 80%. Breast cancer is an important threat in women of menopausal age, and only 5-7% are diagnosed under the age of 40 years. The most common risk factor for cancer is immune system disorders. There is a decrease sex hormone during menopause that results disruption of the body's immune system in the elderly. Women of reproductive age have elevated levels of T CD4+ and immunoglobulins in the circulation. Naïve CD4+ cells produce more IFN- γ . IFN- γ is a cytokine at innate and adaptive immunity that has proven important in antitumor immune response. Purpose: This study proves IFN- γ expression in NST histopathology based on reproductive and menopause age. Method: Research is observational analytic with a cross sectional approach. NST paraffin blocks specimens as many as 16 samples from the menopause age and 15 samples from the reproductive age. Then, the painting and examination of Immunohistochemistry IFN- γ . Results: Fisher tests get a value of $p = 0.5$ at the age of menopause and the Mann Whitney test with a value of $p = 0.823$ at reproductive age. Conclusion: There is no association between menopausal age and reproductive age with IFN- γ expression in the histopathology specimen of Invasive breast carcinoma of No special type patients. However, there was an increase in IFN- γ expression in the specimen of reproductive age by 60%.

Keywords: Breast cancer; IFN- γ Expression; Menopause; NST; Reproductive age

Ekspresi Interferon- γ Sediaan Histopatologi Kanker Payudara *Invasive of No Special Type* pada Usia Reproduksi dan Menopause

Abstrak

Invasive breast carcinoma of No special type adalah jenis kanker payudara paling sering dengan prevalensi 50% sampai 80%. Kanker payudara merupakan ancaman penting pada wanita usia menopause, hanya 5-7 % yang didiagnosa pada usia dibawah 40 tahun. Faktor risiko kanker paling umum adalah gangguan sistem imun. Terdapat penurunan hormon seks saat menopause yang mengakibatkan terganggunya sistem imun tubuh pada lanjut usia. Wanita usia subur (reproduktif) memiliki peningkatan kadar T CD4+ dan imunoglobulin di sirkulasi. Sel CD4+ naif menghasilkan lebih banyak IFN- γ . IFN- γ merupakan sitokin pada imunitas bawaan dan adaptif yang terbukti penting dalam respon imun antitumor. Penelitian ini membuktikan ekspresi IFN- γ pada sediaan histopatologi NST berdasarkan usia reproduktif dan menopause. Penelitian bersifat analitik observasional dengan pendekatan cross sectional. Sampel berupa blok parafin NST sebanyak 16 sampel dari usia menopause dan 15 sampel dari yang berusia reproduktif. Selanjutnya dilakukan pengecatan dan pemeriksaan Immunohistokimia IFN- γ . Uji Fisher didapatkan nilai $p = 0,5$ pada usia menopause dan uji Mann Whitney dengan nilai $p = 0,823$ pada usia reproduktif. Kesimpulan: Tidak terdapat

hubungan antara usia menopause serta usia reproduktif dengan ekspresi IFN- γ pada sediaan histopatologi pasien Invasive breast carcinoma of No special type. Namun terdapat peningkatan ekspresi IFN- γ pada specimen kategori usia reproduktif sebanyak 60%.

Kata kunci: Ekspresi IFN- γ ; Kanker Payudara; NST; Menopause; Usia Reproduksi

1. Pendahuluan

Kejadian kanker di dunia meningkat seiring perkembangan demografis dan perubahan epidemiologi. Terdapat 14 juta kasus baru kanker pada tahun 2012 dan diperkirakan akan meningkat menjadi 24 juta pada tahun 2035 [1]. *Breast cancer* (BC) merupakan keganasan paling sering pada wanita dan menjadi penyebab kematian terbanyak ke-2 di dunia [2]. Berdasarkan data Globocan 2018, terdapat 24,2% (2,08 juta) kasus baru kanker payudara dengan mortalitas sebesar 15% dari seluruh kanker [3]. Jenis kanker payudara yang paling sering adalah *Invasive carcinoma of No special type* (NST) dengan prevalensi kejadian 50%-80% [4]. Kemenkes [5] menyebutkan bahwa kejadian kanker di Indonesia (136.2/100.000 penduduk) menempati peringkat ke-23 di Asia dan peringkat ke-8 di Asia Tenggara. Prevalensi kanker payudara di Indonesia tahun 2013 sebesar 5 per 10.000 penduduk wanita di Indonesia.

Faktor risiko kanker payudara menurut *American Cancer Society* [6] antara lain adalah jenis kelamin wanita, penambahan usia, riwayat keluarga, predisposisi genetik, riwayat penyakit payudara sebelumnya, penggunaan *menopausal hormone therapy* (estrogen dan progesteron), *oral contraceptive*, *obesity (postmenopausal)*, menarche dini, dan menopause yang terlambat. Kejadian kanker payudara jarang terjadi pada usia kurang dari 40 tahun [7]. Kanker payudara merupakan ancaman penting pada wanita usia menopause [8], hanya 5-7 % yang didiagnosa pada usia dibawah 40 tahun [9]. Terdapat hubungan penurunan hormon seks saat menopause dengan sistem imun tubuh pada lanjut usia [10].

Sistem imun berkontribusi langsung dalam patogenesis kanker [11]. Kuantitas dan kualitas imun pada tumor menentukan prognosis kanker. *Immun score* yang rendah pada kanker menunjukkan prognosis yang buruk, begitu juga sebaliknya [12]. Sistem Imunitas yang terganggu juga menjadi penyebab terjadinya kanker. Kanker diakibatkan oleh inflamasi kronik. Jaringan yang terkena inflamasi akan menyebabkan nekrotik. Adanya jejas mengakibatkan produk sel-sel yang mati terus bergulir dan proliferasi sel akan terus berjalan yang akan menyebabkan pertumbuhan tumor insipien. Oksigen Radikal Spesifik (ROS) yang dikeluarkan sel inflamasi akan mempercepat pertumbuhan tumor. Tumor akan mengirimkan sinyal pada makrofag dan sel mast untuk mengaktifkan sitokin, kemokin, dan mediator bioaktif merekrut leukosit pada sirkulasi ke jaringan yang rusak [13]. Kanker payudara yang agresif memperlihatkan *disfunctional immune microenvironment* [14].

Interferon-gamma (IFN- γ) merupakan sitokin pleiotropik yang menjaga sistem kekebalan tubuh dalam pertahanan anti tumor dan mempunyai kemampuan untuk menekan pertumbuhan tumor [15]. IFN- γ merupakan sitokin pada imunitas bawaan dan adaptif yang terbukti penting dalam respon imun antitumor [16]. Huffaker *et al* melaporkan adanya defek pada akumulasi ekspresi IFN- γ CD4⁺ dan CD8⁺ pada tumor dari mikro RNA-155 tikus, yang mengindikasikan bahwa mikro RNA-155 memiliki aktifitas regresi tumor. Adanya infiltrasi sel limfosit pada tumor merupakan sumber utama dari IFN- γ yang berperan penting sebagai imunosurveilans tumor. Beberapa studi menjelaskan bahwa sistem kekebalan tubuh berperan penting dalam pengaktifan sitokin ini untuk keberhasilan pengion terapi radiasi [17].

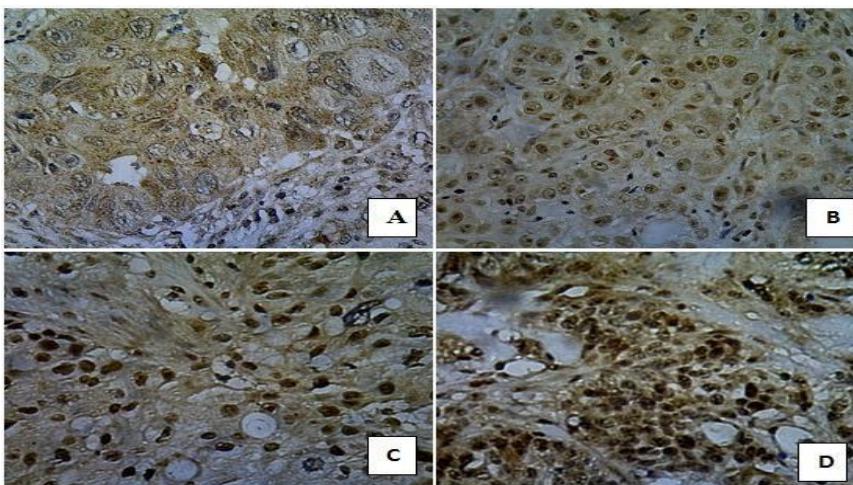
Wanita dengan penyakit tumor payudara mempunyai sistem imun yang buruk, ditandai dengan rendahnya kadar IFN- γ dan peningkatan IL4, IL6, serta IL10. Ketika terjadi

penurunan kadar sitokin ini, tumor akan terpicu. IFN- γ juga memiliki aktivitas anti-angiogenetik yang sitotoksik pada beberapa sel ganas [13]. Peningkatan ekspresi hal ini menunjukkan keberhasilan imunoterapi kanker. Sitokin ini akan menurunkan pertumbuhan tumor dengan cara menginduksi *cell cycle arrest*, apoptosis, dan nekrotopsis sel tumor [17]. Peran lain dari sitokin ini juga dapat menghambat proliferasi dan mengaktifkan makrofag M1 antitumorigenik yang mengfagosit sel kanker payudara [18]. Tujuan dari penelitian ini untuk membuktikan adanya ekspresi IFN- γ pada sediaan *histopatologi Invasive breast carcinoma of No special type* (NST) dan bagaimana hubungannya pada usia reproduktif maupun menopause.

2. Metode

Penelitian bersifat observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Pengecatan imunohistokimia IFN- γ dilakukan di laboratorium Patologi Anatomi FK UMS yang dilengkapi oleh rekam medis milik RS PKU Muhammadiyah Surakarta pada bulan September 2019 sampai Januari 2020. Sampel berupa sediaan blok parafin yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan teknik *consecutive sampling*. Kriteria tersebut diantaranya adalah blok dengan diagnosa histopatologi *Invasive breast carcinoma of No special type*. Penelitian ini menggunakan total 31 sampel yang terdiri atas 16 sediaan dari usia menopause dan 15 sampel dari usia reproduktif. Penelitian ini telah mendapatkan *Ethical Clearance Letter* dari Komisi Etik FK UMS dengan nomor 2603/B.1/KEPK-FKUMS/XI/2019 dan surat ijin penelitian dari RS PKU Muhammadiyah Surakarta dengan nomor 006/KEPK/RSPKU/I/2020.

Pembagian usia berdasarkan perhitungan bahwa untuk sediaan kategori menopause berasal dari blok parafin histopatologi pasien berusia premenopause hingga post menopause yaitu mulai umur 40 tahun keatas. Sedangkan sediaan kategori usia reproduktif berasal dari blok pasien dengan usia 17 tahun hingga kurang dari 40 tahun. Studi tentang ekspresi imunohistokimia IFN- γ diperoleh dari data primer hasil penghitungan skor sel-sel tumor yang tercatat positif terhadap antibodi IFN- γ pada sampel. Data kemudian dianalisis menggunakan uji *Fisher* dan *Mann whitney*. Metode penghitungan skor sel-sel tumor yang tercatat positif apabila sitoplasma sel tercatat coklat dan kemudian dilakukan skoring semi kuantitatif. Hasil pengecatan imunohistokimia IFN- γ dibaca oleh ahli Patologi Anatomi dengan penetapan skor seperti pada **Tabel 1**. Penilaian setiap *slide* dilakukan sebanyak 5x/lapang pandang besar (400X) secara acak/random. Selanjutnya dilakukan rerata hasil skor pada setiap slide (**Gambar 1**) [13].



Gambar 1.
Penilaian pengecatan Imunohistokimia IFN- γ [13]

Keterangan: (A) Skor 0 (400X); (B) Skor 1 (400X); (C) Skor 2 (400X); (D) Skor 3 (400X)

Tabel 1. Skor Ekspresi Pengecatan Imunohistokimia IFN- γ [13]

Ekspresi IFN- γ	Jumlah sel yang terpulas/ lapang pandang besar (400x)
0	0-25%
1	26-50%
2	51-75%
3	76-100%

3. Hasil

3.1. Karakteristik Univariat

Tabel 2 menunjukkan data bahwa distribusi usia pasien dengan diagnosis *invasive breast carcinoma of No Spesial Type* terbanyak adalah sampel yang memiliki usia 36-45 tahun yaitu sejumlah 8 sampel (53,3 %) pada kategori usia reproduktif rentang umur 36-45 tahun, dan lebih banyak pada kategori pre-menopause (56,3%). Kadar limfosit pada semua kelompok usia berada pada level yang rendah atau sama dengan yang normal. **Tabel 3** menunjukkan terdapat sebaran ekspresi IFN- γ sediaan *Invasive breast carcinoma of No special type* pada kelompok umur reproduktif. Temuan data memperlihatkan bahwa ekspresi IFN- γ positif lebih banyak didapatkan dengan jumlah sebanyak 60%.

Tabel 2. Karakteristik usia dan kadar Limfosit pada Sediaan *Invasive Breast Carcinoma Of No Spesial Type* berdasarkan Usia Reproduksi dan usia Menopause

Parameter	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Usia Reproduksi	15	
17-25 tahun	2	13,3 %
26-35 tahun	5	33,3 %
36-45 tahun	8	53,3 %
Kadar limfosit		
Rendah	6	40,0%
Normal	6	40,0%
Tinggi	3	20,0%
Usia Menopause	16	
Pre-Menopause	9	56,3%
Post menopause	7	43,7%
Kadar Limfosit		
Rendah	7	43,7 %
Normal	6	37,5 %
Tinggi	3	18,8 %

Tabel 3. Karakteristik Ekspresi IFN- γ pada Usia Reproduksi

Parameter	Frekuensi (n)	Persentase (%)
	Ekspresi Interferon- γ	
Positif	9	60,0 %
Negatif	6	40,0 %

Keterangan:

Positif: Jika rerata ekspresi pengecatan IFN- γ lebih dari sama dengan 1,3.

Negatif: Jika rerata ekspresi pengecatan IFN- γ kurang dari 1,3.

Tabel 4 menunjukkan terdapat distribusi rata (50%) baik ekspresi IFN- γ negatif dan positif pada kedua kelompok dalam kategori usia menopause yang dilakukan dalam sediaan histopatologi *Invasive breast carcinoma of No special type*.

Tabel 4. Karakteristik Ekspresi IFN- γ pada usia menopause

Parameter	Frekuensi (n)	Persentase (%)
	Ekspresi Interferon- γ	
Positif	8	50,0 %
Negatif	8	50,0 %

3.2. Analisis Bivariat

Tabel 5 menunjukkan hasil statistik menggunakan uji *Mann-Whitney* didapatkan nilai probabilitas (p) sebesar 0,5. Hal ini menunjukkan bahwa hubungan ekspresi IFN- γ pada usia menopause tersebut tidak bermakna secara statistik.

Tabel 6 menunjukkan hasil statistik menggunakan uji *Fisher* didapatkan nilai probabilitas (p) sebesar 0,5. Hal ini menunjukkan bahwa hubungan ekspresi IFN- γ pada usia menopause tersebut tidak bermakna secara statistik. Namun, ekspresi IFN- γ negatif kategori usia *pre-menopause* selisih lebih banyak (55,6%) dibandingkan pada kategori usia *post menopause*.

Tabel 5. Analisis Hubungan Usia Reproduksi dengan Ekspresi IFN- γ

Karakteristik	Ekspresi IFN- γ		Nilai P
	Negatif	Positif	
Usia			
17-25 tahun	1 50,0 %	1 50,0 %	0,823
26-35 tahun	2 40,0 %	3 60,0 %	
36-45 tahun	3 37,5 %	5 62,5 %	

Tabel 6. Analisis Hubungan Usia Menopause dengan ekspresi IFN- γ

Karakteristik	Ekspresi IFN- γ		Nilai P
	Negatif	Positif	
Usia			
Pre-Menopause	5 55,6 %	4 44,4 %	0,5
Post Menopause	3 42,9 %	4 57,1 %	

3.3. Pembahasan

3.3.1. Ekspresi Interferon- γ pada Usia Reproduksi

Hasil uji statistik *Mann Whitney* menunjukkan nilai $p = 0,823$ yang menunjukkan bahwa korelasi antara ekspresi IFN- γ dengan usia subur pada *invasive breast carcinoma of No Spesial Type* tidak bermakna secara statistik. Hasil penelitian dari 15 sampel pasien tersebut menunjukkan bahwa sekitar 53,3 % sampel paling banyak pada kisaran usia 36-45 tahun. Hasil tersebut sesuai dengan Partini [19] yang menyebutkan bahwa penderita kanker payudara lebih banyak pada usia 35-39 tahun yaitu sebanyak 47,2% [19]. Bertambahnya usia menjadi faktor risiko tumor atau kanker payudara akibat dari paparan hormon terutama hormon estrogen dalam waktu yang cukup lama [20]. Wanita dengan usia subur memperlihatkan kadar T CD4⁺ lebih banyak dan imunoglobulin di sirkulasi lebih tinggi. Sel CD4⁺ naif menghasilkan lebih banyak IFN- γ . Reseptor estrogen diekspresikan pada sel sistem imun bawaan dan adaptif termasuk sel T, sel B, makrofag, sel dendritik dan sel NK. Kadar estradiol yang tinggi mendorong IL-12 memproduksi DC dan *expansion* IFN- γ memproduksi DC. Sel T regulator meningkat pada siklus menstruasi saat kadar estrogen tinggi [21].

Kanker terjadi akibat ketidakseimbangan antara pertumbuhan sel dan kematian sel. IFN- γ memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan beberapa sel tumor, termasuk menghambat sel-sel tumor payudara. IFN- γ dapat mengobati tumor dengan memperantarai efek anti proliferasi epitel tumor dan sel tumor payudara [13]. Ekspresi IFN- γ pada sampel penelitian usia reproduktif ini lebih banyak mendapatkan hasil positif sebanyak 60% daripada kategori umur menopause. Di satu sisi, hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kurniati [13] dimana ekspresi IFN- γ pada pasien kanker payudara NST lebih banyak menunjukkan hasil positif untuk sitokin IFN- γ yaitu sebanyak 51,8% [13]. Namun pada penelitiannya tersebut belum menyebutkan bagaimana sebaran ekspresinya berdasarkan kategorisasi usia.

Temuan dari penelitian ini menunjukkan sediaan lebih banyak memiliki kadar limfosit yang rendah. Hasil ini sesuai dengan penelitian Tiara [22] bahwa sampel penelitian dari kelompok kanker payudara memiliki kadar limfosit rendah atau sama dengan kadar limfosit normal. Limfosit yang rendah diakibatkan adanya migrasi limfosit dari sirkulasi darah ke jaringan [22]. Infiltrasi limfosit pada sel karsinoma memperbaiki prognosis. Penurunan kadar limfosit T-Helper dapat disebabkan oleh sel karsinoma yang merusak penyajian antigen. Sel karsinoma akan menghasilkan mediator immunosupresi IL-10, *Nitric Oxide* (NO), dan *Transforming Growth Factor- β* [23]. Limfosit menekan maturasi tumor pada keganasan. Limfosit sitotoksik T (CTLs) menginduksi apoptosis sel-sel karsinoma melalui interaksi molekul CD95L [24].

Hormon estrogen didalam plasma darah wanita terbagi tiga: *β -estradiol* merupakan estrogen utama yang diekskresi oleh ovarium, *estron* dihasilkan pada jaringan perifer dari androgen diekskresi korteks ginjal dan sel teka ovarium, estrogen selanjutnya yaitu *estriol* adalah produk oksidasi dari *estradiol* dan *estron*. Fungsi hormon estrogen pada payudara yaitu untuk perkembangan jaringan stroma payudara, pertumbuhan sistem duktus payudara, dan deposit lemak payudara [25]. Kadar hormon estrogen yang tidak seimbang akan memacu faktor pertumbuhan seperti *transforming growth factor- α* , *platelet derived growth factor*, *fibroblast growth factor* memicu perkembangan tumor. Kanker payudara juga terjadi karena adanya mutasi genetik pada gen protoonkogen dan gen supresor tumor payudara. Pada kondisi tersebut terjadi ekspresi yang berlebihan dari protoonkogen NER2/NEU, mutasi gen supresor tumor RB dan TP53. Gen reseptor estrogen juga dapat terjadi inaktivasi akibat hipermetilasi promotor. Mutasi gen BRCA1(kromosom 17q21.3) dan mutasi gen BRCA2 (kromosom 13q12-13) bersifat karsinogenesis yang hipersensitif sehingga menyebabkan terganggunya sistem imun [26]. Pada penelitian ini belum dapat dieksplor bagaimana riwayat kanker pada keluarga sampel.

3.3.2. Ekspresi Interferon- γ pada Usia Menopause

Invasive breast carcinoma of No special type merupakan kelompok tumor heterogen yang tidak dapat menunjukkan karakteristik yang cukup untuk diklasifikasikan dalam tipe histologi yang spesifik, seperti tubular atau lobular. Beberapa sinonim nama pada kanker ini seperti: *Invasive breast carcinoma of No special type (ductal NST)*, *invasive carcinoma not otherwise specified (ductal NOS)*, dan *infiltrating ductal carcinoma*. Kanker payudara ini adalah jenis karsinoma invasif yang paling sering sekitar 40%-75% dari seluruh kasus dan jarang terjadi pada usia kurang dari 40 tahun [7]. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa usia 40-50 tahun yang tergolong dalam kategori usia *premenopause* memiliki distribusi yang paling banyak (56,3%). Penelitian Wetan [27] menyebutkan bahwa sebanyak 68,2% responden kanker payudara memiliki status *premenopause*. Penelitian lain menyebutkan bahwa rentang usia sampel kanker payudara terbanyak yang menjadi responden adalah usia 40-49 tahun (51,6%). Hal ini disebabkan karena pada periode *premenopause* jumlah

progesteron tidak dihasilkan dalam jumlah cukup. Sehingga produksi estrogen tidak dapat ditekan. Peningkatan kadar dan durasi terpaparnya hormon estrogen ini dapat memicu kejadian kanker payudara [28]. Paparan estrogen yang tinggi dapat menyebabkan kerusakan DNA dan mutasi genetik seperti P53, BRCA1 dan BRCA2 [29].

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa 43,75% sampel *Invasive breast carcinoma of No special type* kategori usia menopause, memiliki kadar limfosit rendah dan 37,5% sampel memiliki kadar limfosit normal. Hasil ini sesuai dengan penelitian Kusuma & Sya'di [30], yang menyebutkan bahwa sebanyak 81,81% responden kanker payudara memiliki kadar limfosit rendah. Terbukti adanya penurunan limfosit pada kanker payudara. Sel kanker akan menghasilkan IL-10, *Nitric Oxide* (NO), dan *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) yang berperan menurunkan jumlah limfosit [23]. Imunohistokimia merupakan suatu teknik pewarnaan dengan memberikan antibodi pada jaringan. Antibodi akan memvisualisasikan epitop atau protein menarik di jaringan atau di kompartemen spesifik tertentu [31].

Penelitian ini menunjukkan distribusi rata (50%) antara sediaan histopatologi *Invasive breast carcinoma of No special type* (NST) yang memiliki ekspresi IFN- γ positif dan negative pada usia menopause. Hasil penelitian Tunon et al [32], menyebutkan bahwa sekitar 40% sampel *Invasive breast carcinoma of No special type* mempunyai ekspresi IFN- γ positif. Sedangkan dalam penelitian lain menyebutkan bahwa terdapat 51,8% sampel NST yang memiliki ekspresi IFN- γ positif dan 48,2% sampel yang memiliki ekspresi IFN- γ negatif [13]. Hasil penelitian Hajar et al [33], menyebutkan bahwa ekspresi sitokin ini akan meningkat pada kanker payudara stadium I daripada kanker payudara stadium II. Hal ini mungkin disebabkan karena sel-sel tumor menurunkan regulasi IFN- γ sebagai mekanisme untuk melarikan diri dari pengawasan imun. Namun pada penelitian-penelitian tersebut tidak menjelaskan usia sampel NST yang digunakan.

Immunosurveillance cancer merupakan kemampuan sistem kekebalan tubuh dalam mengenali dan menghancurkan sel-sel yang berubah. Temuan Zaidi [34], mengenai pengamatan *immunosurveillance cancer* pada tikus yang diinduksi karsinogen menunjukkan bahwa tidak ditemukan reseptor IFN- γ pada kanker. Terdapat kegagalan sistem imun pada penderita kanker payudara sehingga sel tumor tumbuh dan berkembang dengan pesat [29]. Mekanisme sel kanker menyebabkan kerusakan penyajian antigen [23].

Hasil penelitian ini menunjukkan nilai p sebesar 0,5 dan selisih proporsi 12,7%. Karena nilai $p > 0,05$ dan selisih proporsi $< 20\%$ maka secara statistik dan klinis tidak terdapat hubungan antara usia menopause dengan ekspresi IFN- γ . Secara teori memperlihatkan kecenderungan prevalensi IFN- γ yang lebih rendah pada usia *postmenopause* dibandingkan pada usia *premenopause*. Hal ini disebabkan karena semakin tua usia maka sistem imun tubuh akan menurun. Penurunan sitokin ini pada wanita pascamenopause seringkali dianggap berasal dari tingginya resiko gangguan autoimun. Terdapat hubungan antara perubahan hormon seks pada usia menopause dengan penurunan imun. Sejalan dengan perubahan hormon seks, terdapat penurunan proliferasi limfosit B dan T yang memproduksi IFN- γ . Sehingga terdapat penurunan produksi sitokin ini pada wanita pascamenopause [10].

Estrogen adalah enzim penting untuk kesehatan. Enzim ini dikonversi dari androgen melalui aromatase. Namun estrogen juga menjadi pusat penyebab hampir semua penyakit. Hiperestrogen maupun hipoestrogen berkaitan dengan penyakit akut dan kronis. Normalnya pada usia tua level estrogen menurun. Penurunan estrogen menyebabkan degenerasi jaringan, ketidakseimbangan metabolit dan peningkatan agen inflamasi. Hal ini menyebabkan dominasi estrogen dari tirunan estrogen. Kelebihan estrogen mengakibatkan induksi berlebih reseptor estrogen, merusak jaringan, penyakit autoimun, dan neoplasma.

Peningkatan level estrogen yang sangat buruk terdapat pada kanker payudara [35]. Secara fisiologis terdapat 3 jenis estrogen pada wanita: estrone (E1), estradiol (E2, atau 17 β -estradiol), dan estriol (E3). E1 merupakan bentuk utama estrogen pada pascamenopause yang disintesis di kulit dan jaringan adiposa. E2 merupakan estrogen yang disintesis di ovarium pada wanita subur. Namun E2 tetap estrogen yang paling aktif pada wanita pascamenopause meski kadarnya sedikit [36]. Terjadi perubahan siklus haid pada usia *premenopause* (40-50 tahun). Panjang siklus haid menjadi meningkat. Perubahan yang terjadi pada usia 40-50 tahun berupa: peningkatan kadar FSH, penurunan kadar inhibin, kadar LH tetap normal, dan kadar estradiol yang sedikit meninggi [37]. Konsentrasi estradiol (E2) mulai berubah cepat sekitar 2 tahun sebelum *Final Menstrual Period* (FMP) dan stabil beberapa tahun setelah FMP [38]. Estradiol adalah ligan agonis *Estrogen Receptor* atau sering disebut ER, ikut terlibat dalam promosi proliferasi sel kanker. Peningkatan ekspresi reseptor estrogen dan progesteron pada sel kanker dapat meningkatkan pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel tumor. Hiperaktif ER dapat mengurangi efektivitas pengaturan untuk represi ekspresi ESR1 sebagai faktor predisposisi kanker payudara yang berhubungan dengan hormone [39]. Dua pertiga kanker payudara memiliki ER positif [40]. Penelitian ini belum mengkaji mengenai kadar estradiol pada pasien *Invasive breast carcinoma of No special type* (NST) usia menopause.

The International Agency for Research on Cancer menyebutkan bahwa terdapat cukup bukti kontrasepsi oral kombinasi estrogen-progesteron memiliki sifat karsinogenik pada manusia [41]. Penelitian Ermi & Kamsu [42], menyebutkan bahwa semakin lama durasi penggunaan kontrasepsi hormonal, maka semakin tinggi pula resiko terjadinya kanker payudara. Penggunaan kontrasepsi hormonal pil lebih dari 4 tahun dapat meningkatkan resiko kanker payudara sebesar 1,52 kali. Hal ini disebabkan karena peningkatan paparan hormon estrogen dan progesterone akan dapat menyebabkan proliferasi dan menghambat apoptosis sel di kelenjar payudara [43]. Namun pada penelitian ini belum mengkaji mengenai riwayat penggunaan kontrasepsi pada pasien usia menopause.

Resiko kanker payudara meningkat 2 kali lipat pada wanita yang mempunyai satu orang *first-degree relatif* (orang tua, anak, atau saudara kandung) dan akan semakin meningkat 3-4 kali jika memiliki lebih dari satu orang *first-degree relatif* [6]. Resiko ini akan lebih tinggi pada wanita dengan *first-degree relatif* yang didiagnosis saat usia *premenopause* atau kurang dari 50 tahun. Wanita yang mempunyai riwayat keluarga kanker payudara memiliki level estrone atau estradiol yang lebih tinggi dibandingkan pada wanita tanpa riwayat keluarga [44]. Namun pada penelitian ini belum mengkaji mengenai riwayat keluarga.

Faktor Body Mass Index (BMI) juga banyak dikaitkan dengan kejadian kanker. Setiap peningkatan BMI 5 kg/m² berhubungan dengan peningkatan resiko kanker payudara pada wanita yaitu sebesar 2%. BMI yang lebih tinggi pada wanita *premenopause* dapat menjadi faktor protektif resiko kanker payudara. Namun, sebaliknya peningkatan BMI pada wanita *postmenopause* dapat meningkatkan resiko kanker payudara. Hal ini berhubungan dengan tingkat estrogen yang lebih tinggi yang berasal dari aromatisasi pada jaringan adiposa. BMI yang tinggi juga dapat menjadi faktor prediktif. Hal ini disebabkan adanya siklus anovulasi yang panjang dan tingkat estrogen dan progesteron yang rendah, akan menjadi faktor resiko untuk tumbuhnya tumor [45].

4. Kesimpulan dan Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat diambil kesimpulan bahwa tidak terdapat hubungan antara usia reproduktif dan usia menopause dengan ekspresi IFN- γ pada sediaan

histopatologi pasien *Invasive breast carcinoma of No special type*. Namun, ekspresi IFN- γ pada sampel penelitian usia reproduktif lebih banyak mendapatkan hasil positif sebanyak 60% daripada kategori umur menopause. Penelitian selanjutnya perlu wawancara langsung dengan subjek untuk mengetahui dengan pasti riwayat keluarga dan status menopausenya. Kemudian perlu perhatian pada faktor-faktor lain yang mungkin beresiko seperti riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal, *first-degree relatif*, dan *Body Mass Index*.

Referensi

- [1] S. Pilleron *et al.*, "Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: a population-based study," *International journal of cancer*, vol. 144, no. 1, pp. 49–58, 2019.
- [2] M. Segovia-Mendoza and J. Morales-Montor, "Immune tumor microenvironment in breast cancer and the participation of estrogen and its receptors in cancer physiopathology," *Frontiers in immunology*, vol. 10, p. 348, 2019.
- [3] J. Ferlay *et al.*, "Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods," *International journal of cancer*, vol. 144, no. 8, pp. 1941–1953, 2019.
- [4] R. de A. Natal *et al.*, "Exploring collagen parameters in pure special types of invasive breast cancer," *Scientific reports*, vol. 9, no. 1, pp. 1–11, 2019.
- [5] Kemenkes, "Hari Kanker Sedunia 2019," *depkes.go.id*, 2019. <http://www.depkes.go.id/article/view/19020100003/hari-kanker-sedunia-2019.html> (accessed Jul. 27, 2019).
- [6] American Cancer Society, *Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018*. Atlanta: American Cancer Society, Inc, 2017.
- [7] WHO, *WHO Classification of Tumours of the Breast*, 4th Editio. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2012.
- [8] F. Sánchez-Jiménez, A. Pérez-Pérez, L. De la Cruz-Merino, and V. Sánchez-Margalet, "Obesity and breast cancer: role of leptin," *Frontiers in oncology*, vol. 9, p. 596, 2019.
- [9] H. A. Azim and A. H. Partridge, "Biology of breast cancer in young women," *Breast cancer research*, vol. 16, no. 4, pp. 1–9, 2014.
- [10] J. W. Honour, "Biochemistry of the menopause," *Annals of clinical biochemistry*, vol. 55, no. 1, pp. 18–33, 2018.
- [11] M. Stakheyeva *et al.*, "Integral characteristic of the immune system state predicts breast cancer outcome," *Exp Oncol*, vol. 41, pp. 32–38, 2019.
- [12] C. N. Baxevanis, M. Sofopoulos, S. P. Fortis, and S. A. Perez, "The role of immune infiltrates as prognostic biomarkers in patients with breast cancer," *Cancer Immunology, Immunotherapy*, vol. 68, no. 10, pp. 1671–1680, 2019.
- [13] Y. Prastyo, U. Sadhana, and D. Puspasari, "Gambaran Histopatologi Ekspresi Interferon Gamma (Ifny) Pada Fibroadenoma Mammae (Fam) Dan Invasive No Special Type (Nst) Breast Carcinoma," *Biomedika*, vol. 9, no. 2, 2018.
- [14] A. Elkhanany *et al.*, "Abstract P4-06-05: PanCancer profiling reveals population difference in breast cancer immune microenvironment," *Cancer Research*, vol. 79, no. 4_Supplement, pp. P4-06, 2019.
- [15] H. Al Ssadh and W. Al Abdulmonem, "Novel predication of protein biomarkers in interferon-gamma-stimulated breast cancer cells," *International Journal of Health Sciences*, vol. 13, no. 2, p. 35, 2019.
- [16] H. S. Han *et al.*, "Abstract P2-09-15: A phase I study of interferon-gamma (γ) plus weekly paclitaxel, trastuzumab and pertuzumab in patients with HER-2 positive breast cancer," *Cancer Research*, vol. 79, no. 4_Supplement, pp. P2-09, 2019.
- [17] L. Ni and J. Lu, "Interferon gamma in cancer immunotherapy," *Cancer medicine*, vol. 7, no. 9, pp. 4509–4516, 2018.
- [18] C. A. Edechi, N. Ikeogu, J. E. Uzonna, and Y. Myal, "Regulation of immunity in breast cancer," *Cancers*, vol. 11, no. 8, p. 1080, 2019.
- [19] P. D. O. Partini, I. W. Niriyana, and P. A. T. Adiputra, "Karakteristik kanker payudara usia muda di Subbagian Bedah Onkologi Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah tahun 2014-2016," *Intisari Sains Medis*, vol. 9, no. 1, 2018.
- [20] M. Sihombing and A. N. Sapardin, "Faktor risiko tumor payudara pada perempuan umur 25-65 tahun di lima kelurahan kecamatan Bogor Tengah," *Indonesian Journal of Reproductive Health*, vol. 5, no. 3, pp. 175–184, 2014.

- [21] C. Giefing-Kröll, P. Berger, G. Lepperdinger, and B. Grubeck-Loebenstein, “How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination,” *Aging cell*, vol. 14, no. 3, pp. 309–321, 2015.
- [22] D. Tiara, M. Tiho, and Y. M. Mewo, “Gambaran kadar limfosit pada pekerja bangunan,” *e-Biomedik*, vol. 4, no. 2, 2016.
- [23] Y. E. Prasetyo, U. Bahrhun, and R. D. N. Pakasi, “Neutrofil/Lymphocyte Ratio in Carcinoma Mammae,” *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, vol. 21, no. 2, pp. 125–129, 2015.
- [24] B. Hartono, V. S. Pontoh, and M. A. Merung, “Penilaian jumlah neutrofil, limfosit dan trombosit, kadar protein reaktif C, kadar albumin, rasio neutrofil limfosit, serta rasio trombosit limfosit sebelum dan setelah terapi pada penderita karsinoma payudara,” *Jurnal Biomedik: JBM*, vol. 7, no. 3, 2015.
- [25] G. Hall and A. C. Guyton, “Buku ajar fisiologi kedokteran,” *Keduabelas. Ermita Isfandiary, Dr. dr. MA, Dkk., editors. Singapura: Elsevier Ltd*, 2014.
- [26] A. Kumar, A. K. Abbas, and C. Jon, “Aster: Robbins and Cotran pathologic basis of disease,” *Professional Edition*, 2015.
- [27] N. M. Y. Wetan, “Perbedaan Karakteristik Pasien Kanker Payudara Stadium Dini Dengan dan Tanpa Metastasis Kelenjar Getah Bening Aksila di RSUP Sanglah Denpasar,” *JBN (Jurnal Bedah Nasional)*, vol. 3, no. 1, pp. 11–15, 2019.
- [28] R. A. Lubis, E. Efrida, and D. Elvira, “Perbedaan jumlah leukosit pada pasien kanker payudara pasca bedah sebelum dan Sesudah radioterapi,” *Jurnal Kesehatan Andalas*, vol. 6, no. 2, pp. 276–282, 2017.
- [29] F. M. Alkabban and T. Ferguson, “Cancer, Breast,” *ncbi.nlm.nih.gov*, 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286>.
- [30] H. S. Kusuma and Y. Kholifatudin, “Gambaran Kadar Albumin, Limfosit, Asupan Protein dan Vitamin A pada Pasien Kanker Payudara,” in *PROSIDING SEMINAR NASIONAL & INTERNASIONAL*, 2016, vol. 1, no. 1.
- [31] S. Libard, D. Cerjan, and I. Alafuzoff, “Characteristics of the tissue section that influence the staining outcome in immunohistochemistry,” *Histochemistry and Cell Biology*, vol. 151, no. 1, pp. 91–96, 2019.
- [32] I. García-Tuñón, M. Ricote, A. Ruiz A, B. Fraile, R. Paniagua, and M. Royuela, “Influence of IFN-gamma and its receptors in human breast cancer,” *BMC cancer*, vol. 7, no. 1, pp. 1–11, 2007.
- [33] H. Yaghoobi, H. Azizi, V. K. Oskooei, M. Taheri, and S. Ghafouri-Fard, “Assessment of expression of interferon γ (IFN-G) gene and its antisense (IFNG-AS1) in breast cancer,” *World journal of surgical oncology*, vol. 16, no. 1, pp. 1–7, 2018.
- [34] M. R. Zaidi, “The interferon-gamma paradox in cancer,” *Journal of Interferon & Cytokine Research*, vol. 39, no. 1, pp. 30–38, 2019.
- [35] S. Patel, A. Homaei, A. B. Raju, and B. R. Meher, “Estrogen: the necessary evil for human health, and ways to tame it,” *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 102, pp. 403–411, 2018.
- [36] H. Zhao, L. Zhou, A. J. Shangguan, and S. E. Bulun, “Aromatase expression and regulation in breast and endometrial cancer,” *Journal of molecular endocrinology*, vol. 57, no. 1, p. R19, 2016.
- [37] K. G. Baratawidjaja and I. Rengganis, *Imunologi Dasar*. Jakarta: Badan Penerbit FKUI, 2014.
- [38] C. Kim, S. D. Harlow, H. Zheng, D. S. McConnell, and J. F. Randolph, “Changes in androstenedione, dehydroepiandrosterone, testosterone, estradiol, and estrone over the menopausal transition,” *Women’s midlife health*, vol. 3, no. 1, pp. 1–9, 2017.
- [39] I. Nassiri, A. Inga, E. M. Meškytė, F. Alessandrini, Y. Ciribilli, and C. Priami, “Regulatory crosstalk of doxorubicin, estradiol and TNF α combined treatment in breast cancer-derived cell lines,” *Scientific reports*, vol. 9, no. 1, pp. 1–11, 2019.
- [40] M. Iizuka, T. Susa, M. Tamamori-Adachi, H. Okinaga, and T. Okazaki, “Intrinsic ubiquitin E3 ligase activity of histone acetyltransferase Hbo1 for estrogen receptor α ,” *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, vol. 93, no. 7, pp. 498–510, 2017.
- [41] S. K. Bardaweel, A. A. Akour, S. Al-Muhaissen, H. A. AlSalamat, and K. Ammar, “Oral contraceptive and breast cancer: do benefits outweigh the risks? A case-control study from Jordan,” *BMC women’s health*, vol. 19, no. 1, pp. 1–7, 2019.
- [42] N. Ermi and S. Kamso, “Correlation Between Hormonal Contraceptives Use and Age of Menarche with Breast Cancer Among Women in Indonesia: A Systematic Review,”

- KnE Life Sciences*, pp. 92–101, 2018.
- [43] S. A. Agustina and L. Barokah, “Correlation between Obesity and Contraceptive Method on Estrogen and Progesterone Receptors and Human Epidermal Growth Factor Receptor–2 Expression among Breast Cancer Patients in Dr. Moewardi Hospital, Surakarta,” *Indonesian Journal of Medicine*, vol. 4, no. 3, pp. 259–265, 2019.
- [44] N. M. Niehoff, H. B. Nichols, S. Zhao, A. J. White, and D. P. Sandler, “Adult physical activity and breast cancer risk in women with a family history of breast cancer,” *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 28, no. 1, pp. 51–58, 2019.
- [45] K. Liu *et al.*, “Association between body mass index and breast cancer risk: Evidence based on a dose–response meta-analysis,” *Cancer management and research*, vol. 10, p. 143, 2018.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)
