

HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI ESTROGEN RECEPTOR- α DAN PROGESTERONE RECEPTOR JARINGAN STROMA DENGAN UKURAN TUMOR PADA JARINGAN TERSIMPAN FIBROADENOMA MAMMAE

Kemala Anita Isdiawan¹, Dini Sri Damayanti^{2*}, Aris Rosidah³
Universitas Islam Malang

¹. Prodi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, UNISMA, Malang, Indonesia.

Email: kemalanita53@gmail.com

². Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, UNISMA, Malang, Indonesia.

*Korespondensi :Email: dinisridamayanti@unisma.ac.id

³. Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, UNISMA, Malang, Indonesia. Email: aris.rosidah@unisma.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Fibroadenoma mammae (FAM) merupakan tumor jinak fibroepitelial mammae yang pembentukannya dipengaruhi oleh hormon estrogen dan progesteron yang berikatan pada Estrogen Receptor- α (ER- α) dan Progesterone Receptor (PR). Ikatan ini diduga mengaktivasi jalur sinyal intraseluler yang menginduksi faktor pertumbuhan di jaringan stroma dan bekerja secara parakrin pada jaringan epitel untuk mendukung proliferasi sel tumor. Namun korelasi langsung antara proses pertumbuhan dan pembesaran ukuran FAM masih belum diketahui sehingga penelitian ini perlu dilakukan.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan desain cross-sectional dilakukan pada 24 jaringan tersimpan pasien FAM dari RSI UNISMA yang telah dilakukan eksisi. Ukuran tumor sebagai variabel terikat diperoleh dari data rekam medis, sedangkan ekspresi ER- α dan PR di jaringan stroma sebagai variabel bebas dianalisis melalui pengecatan imunohistokimia menggunakan antibodi spesifik. Hasil pulasan dihitung menggunakan software ImageJ dan dianalisa dengan uji korelasi Spearman pada $p < 0.05$.

Hasil: Sebanyak 24 kasus FAM di RSI UNISMA memiliki rentang ukuran tumor antara 2-10 cm. Rata-rata ekspresi ER- α dan PR di jaringan stroma sebesar 2,46% dan 5,58%. Uji korelasi Spearman menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan dengan ukuran tumor FAM ($p > 0,05$), meskipun masing-masing ekspresi berkontribusi sebesar 23% dan 11% terhadap ukuran tumor FAM. Hal ini diduga karena ekspresi ER- α dan PR yang lebih dominan di epitel duktus laktiferus, sedangkan di jaringan stroma berperan sebagai modulator mikro lingkungan daripada pengendali langsung proliferasi FAM.

Kesimpulan: ER- α dan PR pada jaringan stroma tidak berhubungan dengan ukuran tumor pasien pada jaringan tersimpan FAM di RSI UNISMA.

Kata Kunci: Fibroadenoma mammae; ukurna tumor; ER- α ; PR

ABSTRACT

Introduction: Fibroadenoma of the breast (FAM) is a benign fibroepithelial tumor whose development is influenced by estrogen and progesterone binding to estrogen receptor- α (ER- α) and progesterone receptor (PR). These interactions are thought to activate intracellular signaling pathways that induce growth factors in stromal tissue, which act in a paracrine manner on epithelial cells to support tumor proliferation. However, the direct correlation between this process and FAM size enlargement

remains unclear, warranting further investigation.

Methods: An observational analytic study with a cross-sectional design was conducted on 24 archived FAM specimens from excised cases at RSI UNISMA. Tumor size, as the dependent variable, was obtained from medical records, while stromal ER- α and PR expression, as independent variables, were analyzed through immunohistochemical staining with specific antibodies. Staining results were quantified using ImageJ software, and data were analyzed with Spearman's correlation test at a significance level of $p < 0.05$.

Results: 24 FAM cases analyzed showed tumor sizes ranging from 2 to 10 cm. The mean stromal expression of ER- α and PR was 2.46% and 5.58%, respectively. Spearman's correlation test revealed no significant association with tumor size ($p > 0.05$), although ER- α and PR contributed 23% and 11%, respectively, to tumor size variation. This may be explained by the predominance of ER- α and PR expression in the epithelial compartment of the lactiferous ducts, while in stromal tissue they mainly function as microenvironmental modulators rather than direct regulators of FAM proliferation.

Conclusion: Stromal ER- α and PR expression were not associated with tumor size in archived FAM specimens at RSI UNISMA.

Keywords: Fibroadenoma mammae; tumor size; ER- α ; PR

PENDAHULUAN

Fibroadenoma mammae (FAM) merupakan tumor jinak payudara tersering pada wanita, khususnya pada usia reproduktif. Tumor ini berasal dari jaringan fibroepitelial dan umumnya muncul sebagai massa tunggal, padat, dengan batas tegas, serta berukuran bervariasi dari <1 cm hingga >10 cm (Salati, 2020). Secara keseluruhan, angka kejadian tumor atau benjolan payudara di Indonesia meningkat setiap tahunnya. Pada tahun 2022, tercatat sebanyak 2.477 kasus dan meningkat menjadi 2.572 kasus pada tahun 2023 di Jawa Timur (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur Tahun, 2023; Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur Tahun, 2024). Data ini memperkuat bahwa FAM tetap menjadi tantangan kesehatan yang signifikan, terutama pada wanita usia reproduktif.

FAM umumnya terjadi pada wanita berusia 12–50 tahun, dimana pada usia tersebut wanita mengalami fase fisiologis seperti pubertas, menstruasi, kehamilan, dan laktasi. Fase-fase ini ditandai oleh lonjakan hormon estrogen dan progesteron yang berperan penting dalam proliferasi jaringan *mammae* (Dafriani, 2021; Pandit, 2023). Pengaruh hormonal berlebih dapat meningkatkan hipersensitivitas lobulus, sehingga memicu terbentuknya lesi (Mesakh, 2024; Pandit, 2023). Estrogen dan progesteron bekerja melalui reseptornya masing-masing—*estrogen receptor* (ER) dan *progesterone receptor* (PR)—yang diekspresikan baik pada inti sel epitel maupun stroma (Moreno, 2022; Stingl, 2011; Tanos, 2012). ER- α berperan dalam stimulasi proliferasi dan diferensiasi sel, sedangkan ER- β berfungsi sebagai penghambat pertumbuhan sekaligus regulator negatif dari ER- α . PR merupakan regulator penting dalam perkembangan normal *mammae*, berperan sebagai faktor transkripsi dengan efek biologis yang dipengaruhi

oleh rasio PRA:PRB (Branchini, 2009; Suparman, 2014).

Ikatan ER dan PR pada jaringan stroma mengaktivasi sinyal intraseluler dan merangsang produksi faktor pertumbuhan, seperti *Hepatocyte Growth Factor* (HGF), yang dapat memicu proliferasi tumor melalui mekanisme parakrin (Tyan, 2011). Mekanisme ini berkontribusi pada pertumbuhan berlebih jaringan stroma dan pembesaran tumor pada jaringan yang hipersensitif terhadap hormon. Meskipun peran hormonal dalam patogenesis FAM telah banyak diteliti, sebagian besar bukti berasal dari luar Indonesia sehingga relevansinya terhadap populasi lokal masih terbatas. Selain itu, hubungan antara ekspresi stromal ER- α dan PR dengan ukuran tumor FAM masih belum banyak dieksplorasi.

Dengan demikian, penelitian ini ditujukan untuk menganalisis hubungan antara dengan ukuran tumor menggunakan sampel jaringan tersimpan dari pasien FAM di RSI UNISMA Malang periode 2023–2024. Pemilihan RSI UNISMA didasarkan pada kemudahan akses data, ketersediaan fasilitas penelitian, serta keinginan untuk memberikan kontribusi terhadap pengembangan ilmu di lingkungan institusi yang sama dengan peneliti. Diharapkan penelitian ini mampu memberikan wawasan yang lebih relevan secara lokal mengenai patofisiologi FAM terkait regulasi hormonal. Selain itu, penelitian ini memiliki keterkaitan dengan *Sustainable Development Goal* (SDG) 3: *Good Health and Well-Being*, melalui dukungan terhadap strategi deteksi dini, peningkatan akurasi diagnosis, serta pengelolaan yang lebih tepat, sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup perempuan dengan FAM.

METODE PENELITIAN

Desain, Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Subjek penelitian terdiri atas jaringan tersimpan dan data rekam medis pasien FAM di RSI Universitas Islam Malang (UNISMA) pada periode Januari 2023–Desember 2024. Jaringan tersimpan dan data rekam medis diperoleh dari Departemen Patologi Anatomi dan Unit Rekam Medis RSI UNISMA, kemudian diproses untuk pemulasan imunohistokimia di Departemen Patologi Anatomi RS Saiful Anwar, dan selanjutnya diperiksa di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran UNISMA. Data rekam medis digunakan sebagai sumber data ukuran tumor, yang merupakan variabel terikat dalam penelitian ini. Ukuran tumor diukur berdasarkan diameter terbesar dan dinyatakan sebagai variabel numerik kontinu. Sebanyak 24 sampel dipilih menggunakan teknik *purposive sampling* sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel yang memenuhi syarat adalah pasien perempuan dengan diagnosis FAM di RSI UNISMA pada periode Januari 2023–Desember 2024, memiliki rekam medis lengkap, telah menjalani eksisi bedah, serta jaringan blok parafin arsip yang digunakan

memiliki kualitas memadai sesuai standar histopatologi. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Maret hingga Juni 2025 dan telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSI UNISMA dengan **No. 14/KEPK/RSI-U/II/2025**.

Pemulasan Imunohistokimia

Jaringan tersimpan dalam bentuk blok paraffin dipotong tipis dengan ketebalan 3-4 μm diletakkan pada slide kaca yang sudah dilapisi poly-L-Lysine. Jaringan dimasukkan ke larutan xylene lalu diberi alkohol konsentrasi menurun dan rendam pada alkohol 5 – 10 menit sebanyak 3 kali pengulangan lalu bilas dengan air mengalir. Slide direndam dalam larutan *peroxide block* selama 25 menit, kemudian ditetesi larutan DIVA. Setelah itu, slide dimasukkan ke dalam decloacking chamber pada suhu 90° selama 45 menit, dan selanjutnya dicuci dengan PBD selama 5 menit. Dilakukan optimasi pengenceran antibodi ER- α (*GeneTex; Cat. No. GTX75361*) dan PR (*Genomeme Lab Inc.; Cat. No. IHC751-7*). bertahap lalu PR ditetaskan pada slide dengan pipet dan diinkubasi selama 60 menit, kemudian dilakukan penambahan polymer dan pewarnaan DAB *chromogen (Histofine, Simple Stain MAX PO (MULTI) Plus DAB for 1500 tests; Cat. No. H2407)*. Dilakukan *counterstain* dengan hematoksin dan lithium karbonat selama 2 menit kemudian Slide direndam dalam larutan xylol dan ditutup dengan kaca penutup dan biarkan mengering (Quzwain, 2016; Suvarna, 2019).

Perhitungan Ekspresi ER- α dan PR

Analisis ekspresi dilakukan menggunakan mikroskop OLYMPUS Optica B-510-5 dengan perbesaran objektif 40 $\times$ untuk menghitung inti stroma yang terpulas positif ditandai dengan inti sel berwarna coklat. Sebanyak 200 inti sel dievaluasi dari lima lapang pandang (LP) yang dipilih dengan pola zig-zag, dengan mengecualikan artefak seperti lipatan jaringan, lepasnya jaringan, atau pulasan nonspesifik. Penilaian difokuskan pada proliferasi stroma, dan ekspresi dihitung secara independen oleh dua peneliti dengan metode *blind evaluation* untuk meminimalkan bias. Kriteria penentuan sel positif diterapkan secara seragam, dan hasil kuantifikasi ekspresi ER- α serta PR selanjutnya dianalisis menggunakan *software* ImageJ secara manual.

Analisis Data

Data ukuran tumor dan persentase rata-rata sel positif dianalisis menggunakan *software* SPSS versi 29.0. Uji normalitas dilakukan dengan *Shapiro–Wilk test*, yang menunjukkan data tidak terdistribusi normal; sehingga analisis bivariat dilakukan menggunakan uji korelasi Spearman. Analisis ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara ekspresi ER- α dan PR pada jaringan stroma dengan ukuran tumor FAM. Perbedaan ekspresi diukur dalam bentuk nilai numerik yang merepresentasikan persentase sel positif pada setiap sampel dari masing-masing kelompok.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Sampel

Dari total 43 jaringan tersimpan pasien wanita dengan diagnosis FAM di RSI UNISMA pada periode Januari 2023–Desember 2024, sebanyak 24 sampel dipilih berdasarkan kriteria inklusi. Pengurangan jumlah sampel disebabkan karena data klinis pada rekam medis yang tidak lengkap sehingga ukuran tumor tidak dapat dikonfirmasi, ketidaktersediaan blok parafin di arsip laboratorium, serta kerusakan blok parafin yang membuatnya tidak layak untuk proses imunohistokimia.

Karakteristik pasien berupa ukuran tumor dan usia pasien, diperoleh dari rekam medis periode 2023–2024. Pada **Tabel 1** menunjukkan sebanyak 20 pasien (83%0 memiliki ukuran tumor ≤ 5 cm, sedangkan 4 pasien (17%) memiliki ukuran tumor > 5 cm. Usia pasien FAM di RSI UNISMA berkisar antara 15 hingga 36 tahun, dengan prevalensi tertinggi pada kelompok usia 15–20 tahun sebanyak 41% dari total 24 kasus.

Tabel 1.
Distribusi karakteristik pasien

Ukuran		
Ukuran (cm)	Frekuensi	Persentase (%)
≤ 5	20	83
> 5	4	17
Usia		
Rentang	Frekuensi	Persentase (%)
15 – 20 tahun	10	41
20 – 25 tahun	8	33
26 – 30 tahun	2	8
31 – 35 tahun	3	12
> 36 tahun	1	4

Ekspresi ER- α dan PR Jaringan Stroma dengan Ukuran Tumor FAM

Ekspresi ER- α dan PR pada jaringan stroma dari sampel jaringan tersimpan FAM pasien di RSI UNISMA dianalisis menggunakan metode imunohistokimia dengan antibodi spesifik terhadap ER- α dan PR. Potongan jaringan berasal dari blok parafin yang disimpan di Departemen Patologi Anatomi RSI UNISMA, sehingga dalam penelitian ini tidak dilakukan pengambilan sampel pasien baru.

Seperti ditunjukkan pada **Tabel 2**, rata-rata ukuran tumor dari 24 sampel jaringan tersimpan FAM adalah $4,71 \pm 1,65$ cm dengan rentang 2–10 cm. Rata-rata ekspresi ER- α di stroma sebesar $2,46 \pm 2,23\%$, sedangkan rata-rata ekspresi PR sebesar $5,58 \pm 5,01\%$. Nilai standar deviasi yang relatif tinggi pada ER- α maupun PR menunjukkan adanya variabilitas antarindividu yang cukup

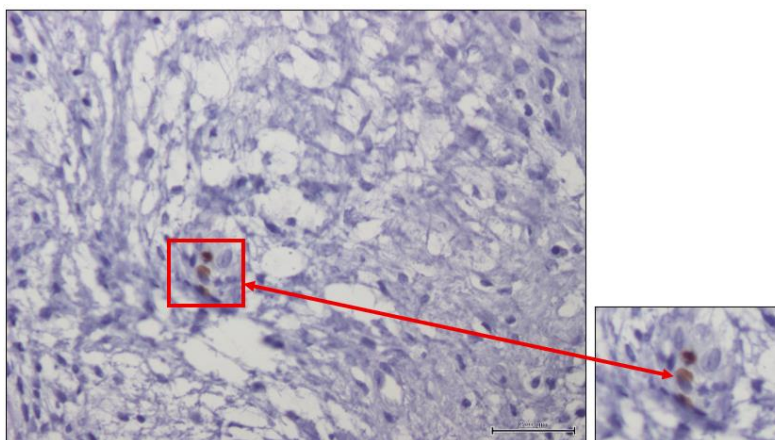
besar dalam ekspresi reseptor stromal.

Tabel 2.
Rata-rata ukuran tumor dan ekspresi ER- α dan PR pada jaringan tersimpan FAM

Variable	n	Min	Max	Mean $\pm$ SD
Ukuran tumor (cm)	24	2	10	4.71 $\pm$ 1.65
Ekspresi ER- α (%)	24	0	9	2.46 $\pm$ 2.23
Ekspresi PR (%)	24	1	17	5.58 $\pm$ 5.01

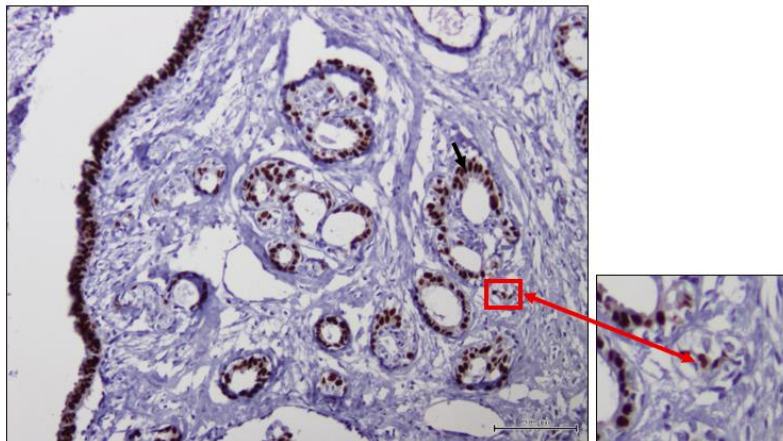
Keterangan: **n:** jumlah sampel. **Min:** nilai terkecil pada ukuran tumor atau rerata ekspresi ER- α dan PR. **Max:** nilai terbesar pada ukuran tumor atau rerata ekspresi ER- α dan PR. **ER- α :** Estrogen receptor alpha. **PR:** Progesteron receptor.

Hasil visualisasi histologi ekspresi ER- α pada jaringan tersimpan FAM dapat dilihat pada **Gambar 1 dan 2** dibawah ini. Penilaian ekspresi dilakukan dengan menghitung persentase inti sel stroma yang menunjukkan pewarnaan coklat dari total 200 sel pada 5 lapang pandang. Berdasarkan hasil visualisasi preparat histologi jaringan stroma *mammae* dengan pewarnaan imunohistokimia, didapatkan bahwa ekspresi ER- α dan PR hanya muncul dalam jumlah terbatas pada jaringan stroma FAM pasien RSI UNISMA.



Gambar 1. Hasil Pemulasan Jaringan Stroma FAM dengan Antibodi ER- α (IHK 400x)

Keterangan: Gambar menunjukkan struktur histopatologi jaringan stroma pada jaringan tersimpan *Fibroadenoma mammae* dengan pemberian antibodi ER- α pada perbesaran 400x. **IHK:** Imunohistokimia. **Panah merah** menunjukkan inti sel positif di jaringan stroma. Skala menunjukkan 200 μ m.



Gambar 2. Hasil Pemulasan Jaringan Stroma FAM dengan Antibodi PR (IHK 400x)

Keterangan: Gambar menunjukkan struktur histopatologi jaringan stroma pada jaringan tersimpan *Fibroadenoma mammae* dengan pemberian antibodi PR pada perbesaran 400. **IHK:** Immunohistokimia. **Panah merah** menunjukkan inti sel positif di jaringan stroma. **Panah hitam** menunjukkan inti sel positif di jaringan epitel. Skala menunjukkan 200μm.

Hasil analisis korelasi antara ekspresi ER-α dan PR di jaringan stroma dengan ukuran tumor pada sampel FAM tersimpan di RSI UNISMA ditampilkan pada **Tabel 3**. Berdasarkan analisis dengan uji korelasi Spearman, ekspresi ER-α stroma tidak menunjukkan hubungan signifikan dengan ukuran tumor ($p = 0,262$), dengan koefisien korelasi lemah ($r = -0,238$; 23%). Demikian pula, ekspresi PR stroma tidak berkorelasi signifikan dengan ukuran tumor ($p = 0,605$), dengan korelasi yang sangat lemah ($r = -0,111$; 11%). Temuan ini menunjukkan bahwa ekspresi ER-α dan PR stroma tidak berhubungan dengan ukuran tumor pada pasien FAM di RSI UNISMA.

Tabel 3.
Analisa hubungan ekspresi ER-α dan PR di jaringan stroma dengan ukuran tumor FAM

Variabel		Ukuran tumor	Ekspresi
Ekspresi ER-α	Koefesien korelasi	- 0.238	1.000
	Sig. (2-tailed)	0.262	
	N	24	
Ekspresi PR	Koefesien korelasi	- 0.111	1.000
	Sig. (2-tailed)	0.605	
	N	24	

Keterangan: Analisa ekspresi ER-α dan PR dengan uji *Spearman* $p > 0.05$.

PEMBAHASAN

Karakteristik Penelitian

Dalam penelitian ini, ukuran tumor FAM berkisar antara 2–10 cm dengan rata-rata 4,71 cm, dan sebanyak 4 kasus (17%) berukuran lebih dari 5 cm. Temuan ini sejalan dengan penelitian di Ghana yang melaporkan rata-rata ukuran tumor 3,8 cm (rentang 1–9 cm), dengan 7 kasus berukuran lebih dari 5 cm dari total 31 pasien (Sanders, 2015). Hasil serupa juga dilaporkan pada penelitian di Pakistan dengan 300 pasien, yang menemukan rata-rata ukuran FAM $2,5 \pm 1,9$ cm dengan rentang 1–5 cm (Bhattani, 2019). Sementara itu, distribusi usia pasien FAM di RSI UNISMA (2023–2024) berkisar antara 15 hingga >36 tahun, dengan sebagian besar kasus terjadi pada kelompok usia 15–25 tahun. Temuan ini konsisten dengan studi sebelumnya yang menunjukkan mayoritas kasus FAM terjadi pada wanita usia reproduktif, yakni 80,5% pada kelompok usia 16–30 tahun (Putri, 2022) dan 75% pada kelompok usia 18–39 tahun di Nigeria (Ogochukwu, 2023), yang mengindikasikan adanya keterkaitan erat dengan aktivitas hormonal pada masa reproduktif.

Ekspresi ER- α di Jaringan Stroma dengan Ukuran Tumor

Ekspresi ER- α pada jaringan stroma *mammæ* diketahui berperan dalam mendukung perkembangan tumor melalui mekanisme angiogenesis yang meningkatkan kepadatan vaskular, sehingga suplai darah, oksigen, dan nutrisi ke jaringan tumor menjadi lebih optimal (Péqueux, 2012). Namun, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi ER- α stromal pada jaringan tersimpan pasien FAM di RSI UNISMA relatif rendah (rata-rata 2,46%) dan tidak berkorelasi dengan ukuran tumor ($p > 0,05$). Hasil ini sejalan dengan penelitian Gaonkar *et al.* (2023) dan Rizkiyah *et al.* (2025), yang melaporkan ekspresi ER- α lebih dominan pada jaringan epitel dibandingkan stroma (Gaonkar, 2023; Rizkiyah, 2025 on going). Dengan demikian, pengaruh estrogen terhadap pertumbuhan FAM lebih mungkin dimediasi oleh jaringan epitel.

ER pada jaringan stroma lebih berperan sebagai pendukung dibandingkan sebagai pemicu utama terjadinya proliferasi. Jaringan stroma *mammæ* mempengaruhi respons estrogen dalam sel epitel yang dimediasi oleh HGF sebagai mediator utama. HGF yang berasal dari jaringan stroma berperan penting dalam mendukung perkembangan dan pertumbuhan tumor dengan berikatan pada reseptornya, c-Met, yang diekspresikan pada sel epitel FAM, sehingga interaksi antara jaringan stroma dan epitel ini mendorong terjadinya proliferasi dan transformasi seluler melalui sekresi faktor sitokin tertentu (Tyan, 2011; Haslam, 2003). Estrogen juga berperan sebagai regulator utama dalam menginduksi ekspresi PR melalui jalur transkripsi yang dimediasi oleh ER- α (Haslam, 2003). Dengan kata lain, keberadaan estrogen dan aktivasi ER- α diperlukan agar PR dapat diekspresikan dan berfungsi optimal dalam jaringan *mammæ*. Pada *glandula mammæ* dewasa, proliferasi jaringan lebih banyak dimediasi oleh PR melalui target gen spesifiknya, seperti Wnt4, yang bekerja secara parakrin pada sel PR di sekitarnya (Tyan, 2011). Hal ini

menunjukkan bahwa meskipun estrogen dan ER- α berperan penting dalam regulasi biologis jaringan *mamme*, aktivitas proliferaatif di *mammæ* sangat bergantung pada jalur PR.

Ketidakesesuaian penelitian ini dengan studi sebelumnya yang melaporkan bahwa aktivasi ER- α pada sel stroma berperan penting dalam pertumbuhan tumor melalui mekanisme angiogenesis, dapat dijelaskan oleh adanya perbedaan karakteristik biologis FAM sebagai tumor jinak fibroepitelial yang cenderung memiliki heterogenitas lebih tinggi (Aydin, 2015; Tan, 2020). Pada FAM, ekspresi ER- α yang rendah di jaringan stroma berfungsi sebagai mediator komunikasi parakrin dengan epitel dibandingkan sebagai pemicu langsung proliferasi, sehingga pengaruhnya terhadap ukuran tumor menjadi terbatas (Tyan, 2011). Selain itu, faktor lain seperti mekanisme angiogenesis yang dikendalikan oleh VEGF dan FGF2, serta kadar estrogen sistemik yang tidak dievaluasi dalam penelitian ini, kemungkinan memiliki peran yang lebih dominan dalam memengaruhi pertumbuhan ukuran tumor. Oleh karena itu, tidak adanya hubungan antara ekspresi ER- α di jaringan stromal dan ukuran tumor pada penelitian ini menunjukkan bahwa pertumbuhan FAM dipengaruhi oleh faktor-faktor lain, bukan hanya melalui jalur ER- α di jaringan stroma.

Kondisi metabolik pasien seperti obesitas dapat memengaruhi ukuran tumor melalui peningkatan aktivitas aromatase pada jaringan adiposa, yang meningkatkan kadar estrogen lokal dan memicu proliferasi sel tumor (Sachdeva, 2010). Studi Bhattani *et al.* (2019) menunjukkan hubungan antara obesitas dan tingginya prevalensi FAM, diduga akibat stimulasi estrogen yang lebih aktif (Bhattani, 2019). Mekanisme tambahan, seperti inflamasi kronis dan stres oksidatif pada obesitas, juga memperburuk lingkungan mikro tumor (Bhardwaj, 2021). Namun, faktor non-estrogenik seperti aktivasi FGFR1 oleh FGF1 juga dilaporkan berkontribusi terhadap pertumbuhan tumor (Wellberg, 2018), sehingga ukuran tumor tidak semata-mata ditentukan oleh jalur ER- α stromal.

Variasi hasil antar studi juga dapat dipengaruhi oleh perbedaan populasi dan etnis. Purrington *et al.* (2017) melaporkan bahwa perempuan Afrika-Amerika memiliki ekspresi ER yang lebih rendah dibandingkan perempuan Eropa-Amerika (Purrington, 2020). Sementara itu, di Indonesia, Choridah *et al.* (2017) menemukan adanya polimorfisme ESR1 pada wanita Jawa yang berkaitan dengan sensitivitas estrogen dan karakteristik jaringan *mammæ* (Choridah, 2017). Hal ini menunjukkan bahwa faktor etnis dan genetik turut berperan dalam variasi ekspresi ER dan profil biologis FAM di berbagai negara.

Secara keseluruhan, temuan penelitian ini menegaskan bahwa ekspresi ER- α stromal bukan merupakan faktor utama yang memengaruhi ukuran tumor FAM. Pertumbuhan tumor lebih mungkin dipengaruhi oleh ekspresi reseptor di jaringan epitel, faktor angiogenik non-ER, kondisi metabolik pasien, serta variasi genetik dan etnis. Dengan demikian, interpretasi hubungan antara ER- α stromal dan pertumbuhan FAM perlu mempertimbangkan konteks biologis yang lebih luas serta heterogenitas pasien.

Ekspresi PR di Jaringan Stroma dengan Ukuran Tumor

Progesteron berperan penting dalam regulasi proliferasi jaringan mammae dengan bekerja sama dengan estrogen dan reseptornya (ER) untuk mendukung pertumbuhan struktur glandular, serta menjadi mediator utama perkembangan sel punca mammae melalui ikatan dengan PR (Briskin, 2020). Aktivasi PR dapat memicu sekresi RANKL serta mengatur transkripsi sejumlah gen penting yang berperan dalam mekanisme proliferasi dan diferensiasi (Diep, 2015; Trabert, 2020). Pada kasus FAM, peningkatan PR diduga berkontribusi terhadap proliferasi jaringan mammae. Namun, hasil penelitian ini menunjukkan rata-rata ekspresi PR di jaringan stroma hanya 5,58% dan tidak berkorelasi dengan ukuran tumor ($p > 0,05$). Rendahnya ekspresi ini sejalan dengan temuan Gaonkar *et al.* (2023) dan Rizkiyah *et al.* (2025), yang menunjukkan bahwa PR jauh lebih dominan diekspresikan di jaringan epitel dibandingkan stroma (Gaonkar, 2023; Rizkiyah, 2025 on going).

Studi terdahulu menyebutkan bahwa PR lebih banyak berperan dalam sel epitel *mammae*, baik melalui mekanisme autokrin maupun parakrin, dengan mensekresikan molekul sinyal seperti RANKL, Wnt4, dan amphiregulin yang merangsang proliferasi sel target. Sebaliknya, PR di stroma lebih berfungsi sebagai mediator pendukung yang mengatur komunikasi silang dengan epitel melalui faktor pertumbuhan, sitokin, dan jalur sinyal seperti MAPK/ERK dan PI3K/AKT lain (Briskin, 2020). Oleh karena itu, peran biologis PR stromal terhadap pertumbuhan ukuran tumor relatif terbatas, yang konsisten dengan hasil penelitian ini.

Kontribusi PR terhadap ukuran tumor dalam penelitian ini hanya sekitar 11%, menandakan adanya faktor lain di luar ekspresi PR stromal yang memengaruhi variasi ukuran FAM. Beberapa studi menunjukkan bahwa faktor hormonal sistemik, seperti penggunaan kontrasepsi oral dan terapi hormonal, dapat memodulasi pertumbuhan FAM (Estevão, 2007; Grouthier, 2020; Naeem, 2023). Studi terdahulu menunjukkan bahwa penggunaan terapi hormonal berupa progestin, terutama lynestrenol, dapat menurunkan ukuran tumor FAM terutama bila digunakan dalam jangka panjang (Grouthier, 2020). Selain itu, kondisi fisiologis seperti kehamilan juga memengaruhi ukuran FAM, dengan kecenderungan pembesaran selama kehamilan akibat peningkatan estrogen dan progesteron, serta regresi pasca menopause (Jaksa, 2024; Salati, 2020). Namun, faktor-faktor sistemik tersebut tidak dapat dievaluasi dalam penelitian ini karena keterbatasan data klinis.

Selain aspek hormonal, faktor genetik juga dilaporkan berperan dalam perkembangan FAM. Studi sebelumnya mengidentifikasi mutasi somatik pada gen MED12, terutama di jaringan stroma, yang ditemukan pada sekitar 71–83% kasus FAM (Loke, 2018; Xie, 2019). Mutasi ini dapat memengaruhi regulasi transkripsi dan mendorong proliferasi sel yang berlebihan. Akan tetapi, pada penelitian ini tidak dilakukan analisis molekuler untuk mendeteksi adanya mutasi genetik, sehingga mekanisme dasar yang mungkin berkontribusi terhadap proliferasi ukuran tumor FAM pada penelitian ini belum dapat

dipastikan dan perlu adanya studi lebih lanjut.

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menegaskan bahwa ekspresi PR pada jaringan stroma bukan merupakan faktor dominan dalam memengaruhi ukuran tumor FAM. Pertumbuhan FAM lebih mungkin dimediasi oleh ekspresi reseptor pada epitel, modulasi hormonal sistemik, serta faktor genetik tertentu. Dengan demikian, interpretasi hubungan PR stromal dengan pertumbuhan FAM memerlukan pertimbangan konteks biologis yang lebih luas serta penelitian lanjutan pada tingkat molekuler dan sistemik.

Hasil penelitian yang tidak signifikan ini juga dapat dipengaruhi oleh adanya keterbatasan penelitian yang terletak pada metode sampling dengan cakupan populasi terbatas di satu rumah sakit dalam periode tertentu. Hal ini dapat menimbulkan bias karena hasil penelitian belum tentu mewakili populasi yang lebih luas. Kurangnya data klinis sekunder, seperti riwayat penggunaan kontrasepsi atau terapi hormonal, faktor metabolik, dan riwayat keluarga, juga membatasi interpretasi hasil. Penelitian ini tidak mencakup pengukuran kadar hormon serum, padahal status hormonal pasien dapat memengaruhi aktivitas reseptor. Oleh karena itu, penelitian selanjutnya disarankan menggunakan populasi lebih besar dan beragam dari berbagai daerah, serta dilengkapi dengan data klinis dan hormonal yang lebih komprehensif.

Meskipun terdapat keterbatasan, hasil penelitian ini tetap menegaskan bahwa meskipun ekspresi ER- α dan PR pada jaringan stroma tidak berhubungan langsung dengan ukuran tumor, keduanya berperan penting dalam mendukung aktivitas sel epitel dan membentuk lingkungan mikro tumor yang kondusif bagi proliferasi. Peran ini menunjukkan bahwa interaksi antara stroma dan epitel tetap berperang penting dalam patogenesis FAM. Dengan pendekatan penelitian yang lebih luas dan metode analisis yang lebih komprehensif, diharapkan data yang diperoleh pada penelitian selanjutnya dapat lebih representatif dan mampu menggambarkan peran hormon secara lebih akurat dalam pertumbuhan FAM.

KESIMPULAN

Berdasarkan temuan penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa ekspresi *estrogen receptor- α* (ER- α) dan *progesterone receptor* (PR) pada jaringan stroma pasien *Fibroadenoma Mammariae* (FAM) di RSI UNISMA tidak berhubungan dengan ukuran tumor. Hasil ini kemungkinan disebabkan oleh dominannya ekspresi ER- α dan PR pada jaringan epitel duktus laktiferus dibandingkan pada jaringan stroma.

Saran

Sebagai pengembangan dari penelitian ini, disarankan untuk:

- Melakukan analisis terhadap faktor-faktor lain, seperti genetik, paritas, riwayat penggunaan kontrasepsi, riwayat terapi pengganti hormon, serta faktor metabolik, dengan dukungan data yang lebih lengkap.

- Mengkaji ekspresi reseptor lain pada jaringan stroma yang berperan dalam pertumbuhan FAM.
- Menganalisis kadar hormon estrogen dan progesteron dalam serum untuk memperoleh gambaran status hormonal pasien secara lebih komprehensif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang (UNISMA) atas dukungan pendanaan dalam pelaksanaan penelitian ini, serta kepada dosen pembimbing dan penguji sebagai *peer reviewer* sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Aydin, O. U., Soyulu, L., Ilkme Ercan, A., Bilezikci, B., & Kocak, S. (2015). Invasive Ductal Carcinoma Developing From Fibroadenoma. *Journal of Breast Health*, 11(4), 195–198. <https://doi.org/10.5152/tjbh.2015.2417>
- Bhardwaj, P., & Brown, K. A. (2021). Obese Adipose Tissue as a Driver of Breast Cancer Growth and Development: Update and Emerging Evidence. *Frontiers in Oncology*, 11(March), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.638918>
- Bhettani, M. K., Rehman, M., Altaf, H. N., Ahmed, S. M., Ahmad, A., Khan, M. S., & Imran, T. (2019). *Correlation Between Body Mass Index and Fibroadenoma*. 54(7), 1–8. <https://doi.org/10.7759/cureus.5219>
- Branchini, G., Schneider, L., Cericatto, R., Capp, E., & Brum, I. S. (2009). Progesterone receptors A and B and estrogen receptor alpha expression in normal breast tissue and fibroadenomas. *Endocrine*, 35(3), 459–466. <https://doi.org/10.1007/s12020-009-9176-0>
- Briskin, C., & Scabia, V. (2020). Progesterone receptor signaling in the normal breast and its implications for cancer. *Journal of Molecular Endocrinology*, 65(1), T81–T94. <https://doi.org/10.1530/JME-20-0091>
- Choridah, L., Aryandono, T., Faisal, A., Sadewa, A. H., & Purnomosari, D. (2017). Mammographic density and estrogen receptor a gene polymorphism in Javanese women. *Journal of Thee Medical Sciences (Berkala Ilmu Kedokteran)*, 49(02), 72–79. <https://doi.org/10.19106/jmedsci004902201704>
- Dafriani, P., Nur, S. A., & Delfitri, R. (2021). The Risk Factors of Fibroadenoma: Cross Sectional Study in Solok Selatan Hospital, Indonesia. *Advances in Health Sciences Research*, 39(August 2019), 246–248. <file:///C:/Users/hp/Downloads/125962088.pdf>
- Diep, C. H., Daniel, A. R., Mauro, L. J., Knutson, T. P., & Lange, C. A. (2015). Progesterone action in breast, uterine, and ovarian cancers. *Journal of Molecular Endocrinology*, 54(2), R31–R53. <https://doi.org/10.1530/JME->

14-0252

- Estevão, R. A. F., Nazário, A. C. P., & Baracat, E. C. (2007). Effect of oral contraceptive with and without associated estriol on ultrasound measurements of breast fibroadenoma: Randomized clinical trial. *Sao Paulo Medical Journal*, 125(5), 275–280. <https://doi.org/10.1590/s1516-31802007000500005>
- Gaonkar, V. B., Mathur, S., Hussain, S., Priyadarshini, A., Sharma, C. K., Mehrotra, R., Kataria, K., Ranjan, P., Dhar, A., Seenu, V., Hari, S., & Srivastava, A. (2023). Estrogen and Progesterone Receptors in Fibroadenoma in Response to Centchroman — a Selective Oestrogen Receptor Modulator (SERM). *Indian Journal of Surgery*, 85(3), 536–544. <https://doi.org/10.1007/s12262-022-03496-z>
- Grouthier, V., Chakhtoura, Z., Tejedor, I., Badachi, Y., Goffin, V., & Touraine, P. (2020). Positive association between progestins and the evolution of multiple fibroadenomas in 72 women. *Endocrine Connections*, 9(6), 570–577. <https://doi.org/10.1530/EC-20-0012>
- Haslam, S. Z., & Woodward, T. L. (2003). Epithelial-cell-stromal-cell interactions and steroid hormone action in normal and cancerous mammary gland. *Breast Cancer Research*, 5(4), 208–215. <https://doi.org/10.1186/bcr615>
- Jaksa, S., Fachri, M., Andriyani, A., Lusida, N., Ahmad, G., & Labib, M. (2024). Risk factors for fibroadenoma mammae (FAM) among adult women at the South Tangerang General Hospital in Indonesia. *Trends in Immunotherapy*, 8(1), 1–10. <https://doi.org/10.24294/ti.v8.i1.6410>
- Loke, B. N., Nasir, N. D., Thike, A. A., Yu, J., Lee, H., Lee, C. S., Teh, B. T., Tan, P. H., & Alfred, R. P. (2018). *Genetics and genomics of breast fibroadenomas*. 381–387. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204838>
- Mesakh, B. D., Binti, C. G. S., Banjarnahor, D. P. P., Rambung, E., & Adrianto, H. (2024). Fibroadenoma Mammae: Prevensi Berdasarkan Karakteristik dan Faktor Risiko. *Jurnal Kedokteran Meditek*, 30(1), 45–52. <https://doi.org/10.36452/jkdoktmeditek.v30i1.2613>
- Moreno, G. A., Molina, M. I., Eastwood, D., Auer, P. L., & Jorns, J. M. (2022). Contemporary evaluation of estrogen receptor and progesterone receptor expression in breast cancer-associated stroma. *Breast Cancer Research and Treatment*, 196(3), 453–461. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06754-6>
- Naeem, S., Naz, S., Amanullah, K., Javed, H., Khan, O., Afridi, E. A. K., & Ahmed, S. (2023). Oestrogen And Progesterone Receptors' Expression Pattern In Fibro-Adenoma Of The Female Breast. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*, 35(3), 400–404. <https://doi.org/10.55519/JAMC-03-11495>
- Ogochukwu, A. G. (2023). Age Prevalence and Management of Breast Fibroadenoma At a Nigerian Tertiary Hospital: A Five Year (2016-2020) Analytical Review. *Japanese Journal of Medical Science*, 1(1), 01–07. <https://doi.org/10.33140/jjms.01.01.01>



- Pandit, P., Murkey, S. P., Agarwal, A., Jaiswal, A., & Agrawal, S. (2023). Understanding Fibroadenoma of the Breast: A Comprehensive Review of Pre-operative and Post-operative Clinicopathological Correlations. *Cureus*, 15(12). <https://doi.org/10.7759/cureus.51329>
- Péqueux, C., Raymond-Letron, I., Blacher, S., Boudou, F., Adlanmerini, M., Fouque, M. J., Rochaix, P., Noël, A., Foidart, J. M., Krust, A., Chambon, P., Brouchet, L., Arnal, J. F., & Lenfant, F. (2012). Stromal estrogen receptor- α promotes tumor growth by normalizing an increased angiogenesis. *Cancer Research*, 72(12), 3010–3019. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3768>
- Profil Kesehatan Provinsi Jawa Timur Tahun 2022. (2023). *Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur*, 6.
- Profil Kesehatan Provinsi Jawa Timur Tahun 2023. (2024). *Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur*, 6.
- Purrington, K. S., Gorski, D., Simon, M. S., Hastert, T. A., Kim, S., Rosati, R., Schwartz, A. G., & Ratnam, M. (2020). Racial differences in estrogen receptor staining levels and implications for treatment and survival among estrogen receptor positive, HER2-negative invasive breast cancers. *Breast Cancer Research and Treatment*, 181(1), 145–154. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05607-4>
- Putri, K., Hardini, N., Dewi, S., & Supartono, B. (2022). The relationship of age and obesity with the histopathological profile of mammae fibroadenoma patients in Pasar Minggu Hospital 2018-2019. *Seminar Nasional Riset Kedokteran (SENSORIK)*, 1–9. <https://conference.upnvj.ac.id/index.php/sensorik/article/view/2065>
- Quzwain, F., Effendi, Y., Suryawati, B., & Parwati, I. (2016). Imunoekspresi ER- α , PR, Wnt5a, dan HMGA2 pada Berbagai Gradasi Tumor Filodes Payudara. *Global Medical and Health Communication*, 4(2), 95–102. <https://10.29313/gmhc.v4i2.1820>
- Rizkiyah, D. (2025). *Hubungan Antara Ekspresi Reseptor Estrogen Alfa dan Progesteron Jaringan Epitel Dengan Jumlah Tumor Fibroadenoma Mammae Di RSI UNISMA. Unpublished*
- Sachdeva, M., & Mo, Y.-Y. (2010). Stroma-mediated expression of estrogen and its role in cancer. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*, 15(1), 237. <https://doi.org/10.2741/3618>
- Salati, S. A. (2020). Breast fibroadenomas: a review in the light of current literature. *Polish Journal of Surgery*, 93(1), 40–48. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0014.5676>
- Sanders, L. M., & Sara, R. (2015). *The growing fibroadenoma*. 4(4), 1–5. <https://doi.org/10.1177/2047981615572273>
- Stingl, J. (2011). Estrogen and Progesterone in Normal Mammary Gland Development and in Cancer. *Hormones and Cancer*, 2(2), 85–90. <https://doi.org/10.1007/s12672-010-0055-1>
- Suparman, E., & Suparman, E. (2014). PERAN ESTROGEN DAN

PROGESTERON TERHADAP KANKER PAYUDARA. *JURNAL BIOMEDIK (JBM)*, 6(3), 141–148.
<https://doi.org/10.35790/jbm.6.3.2014.6319>

- Suvarna, S. K., Layton, C., & Bancroft, J. D. (2019). Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques. In *Ophthalmic Pathology: The Evolution of Modern Concepts* (8th editio). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95788-5.00027-3>
- Tan, B. Y., Md Nasir, N. D., Chang, H. Y., Ng, C. C. Y., Guan, P., Nagarajan, S., Rajasegaran, V., Lee, J. Y., Lim, J. Q., Thike, A. A., Teh, B. T., & Tan, P. H. (2020). Morphologic and genetic heterogeneity in breast fibroepithelial lesions—a comprehensive mapping study. *Modern Pathology*, 33(9), 1732–1745. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0533-0>
- Tanos, T., Rojo, L. J., Echeverria, P., & Briskin, C. (2012). ER and PR signaling nodes during mammary gland development. *Breast Cancer Research*, 14(4). <https://doi.org/10.1186/bcr3166>
- Trabert, B., Sherman, M. E., Kannan, N., & Stanczyk, F. Z. (2020). Progesterone and breast cancer. *Endocrine Reviews*, 41(2), 320–344. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnz001>
- Tyan, S. W., Kuo, W. H., Huang, C. K., Pan, C. C., Shew, J. Y., Chang, K. J., Lee, E. Y. H. P., & Lee, W. H. (2011). Breast cancer cells induce cancer-associated fibroblasts to secrete hepatocyte growth factor to enhance breast tumorigenesis. *PLoS ONE*, 6(1), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015313>
- Wellberg, E. A., Kabos, P., Gillen, A. E., Jacobsen, B. M., Brechbuhl, H. M., Johnson, S. J., Rudolph, M. C., Edgerton, S. M., Thor, A. D., Anderson, S. M., Elias, A., Zhou, X. K., Iyengar, N. M., Morrow, M., Falcone, D. J., El-Hely, O., Dannenberg, A. J., Sartorius, C. A., & MacLean, P. S. (2018). FGFR1 underlies obesity-associated progression of estrogen receptor-positive breast cancer after estrogen deprivation. *JCI Insight*, 3(14). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.120594>
- Xie, S. N., Zhou, J. Di, Ma, B., & Chen, J. (2019). *The genomic mutation spectrums of breast fibroadenomas in Chinese population by whole exome sequencing analysis*. January, 2372–2379. <https://doi.org/10.1002/cam4.2081>