

KARYA AKHIR

**KORELASI ANTARA EKSPRESI CD44 TERHADAP GRADING
HISTOPATOLOGI, METASTASIS, DISEASE FREE SURVIVAL, DAN
OVERALL SURVIVAL PADA WANITA PENDERITA KANKER PAYUDARA**

**Correlation Between Cd44 Expression On Histopathological Grading,
Metastasis, Disease Free Survival, And Survival Overall On Women
With Breast Cancer Patients**

AHMAD SYAIFUDIN

C 104 215 115



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

Karya Akhir

**KORELASI ANTARA EKSPRESI CD44 TERHADAP GRADING
HISTOPATOLOGI, METASTASIS, DISEASE FREE SURVIVAL, DAN
OVERALL SURVIVAL PADA WANITA PENDERITA KANKER PAYUDARA**

**Correlation Between Cd44 Expression On Histopathological Grading,
Metastasis, Disease Free Survival, And Survival Overall On Women
With Breast Cancer Patients**

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis – 1

Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan Diajukan Oleh

AHMAD SYAIFUDIN

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

KARYA AKHIR

KORELASI ANTARA EKSPRESI CD44 TERHADAP GRADING HISTOPATOLOGI, METASTASIS, DISEASE FREE SURVIVAL, DAN OVERALL SURVIVAL PADA WANITA PENDERITA KANKER PAYUDARA

Disusun dan diajukan oleh :

AHMAD SYAIFUDIN

Nomor Pokok : C104215115

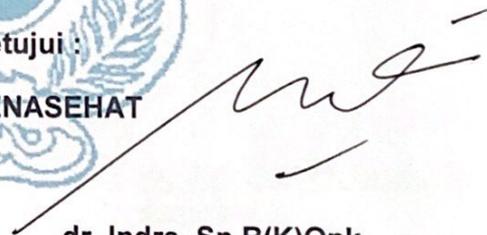
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir
Pada tanggal 13 April 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :

KOMISI PENASEHAT


Dr. Septiman, Sp.B(K)Onk
Ketua


dr. Indra, Sp.B(K)Onk
Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter
Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

a.n. Dekan
Wakil Dekan Bid. Akademik,
Riset dan Inovasi


dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Ahmad Syaifudin
Nomor Mahasiswa : C104215115
Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 13 April 2020
Yang Menyatakan,



Ahmad Syaifudin

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa berkat dan kemurahan-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan karya akhir ini sebagai salah satu syarat dalam Program Pendidikan Dasar Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Kami menyadari banyak hambatan dan tantangan yang kami hadapi dalam penyusunan karya akhir ini tetapi atas bantuan yang tulus serta semangat yang diberikan pembimbing kami, **dr. Septiman, SpB(K)Onk, dr. Indra, SpB(K)Onk, DR. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk** dan **dr. Arifin Seweng, MPH** sehingga penulisan karya ini dapat selesai.

Pada kesempatan ini kami ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Palubuhu, MA** selaku Rektor Universitas Hasanuddin; **dr. Uleng Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D** selaku Manajer Program Pasca Sarjana Unhas; serta **Prof. dr. Budu, PhD, SP.M (K)** sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas ; **Dr. dr Irfan Idris, M.Kes.,** sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi; dan **Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS(K)** sewaktu menjabat sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Kepada **Dr. dr. Warsinggih, SpB.-KBD, Dr. dr. William Hamdani, SpB(K)Onk dan Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk** sebagai Ketua Bagian Ilmu Bedah, saat menjabat sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah dan sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan rasa percaya diri yang kuat dalam diri kami.

Para Guru kami dan Staf Dosen Bagian Ilmu Bedah yang telah mendidik dan membimbing kami dengan sabar dalam meningkatkan ilmu dan keterampilan pada diri kami.

Tak lupa saya mengucapkan banyak terima kasih kepada rekan rekan residen bedah, khususnya teman-teman Bedah Angkatan Juli 2015 yang telah membantu dalam proses pendidikan saya. Terima kasih pula kepada semua pihak yang telah membantu namun tidak dapat kami sebutkan satu persatu.

Terima kasih yang tak terhingga saya ucapkan kepada ayahanda M. Yuseran dan ibunda Nursehan serta kakak-kakak saya, Supiadi Yuseran, Hariadi Yuseran, Yusriadi Yuseran, Suriadi Yuseran, M. Muslich, A. Ridconi, A. Ahyad yang saya banggakan, yang telah memberikan dukungan dan doa selama saya menjalani pendidikan spesialis ini.

Terimakasih juga kepada seluruh staf pegawai bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, rekan rekan sejawat departemen lain dan perawat serta staf kamar operasi di RS Jejaring tempat saya pernah bertugas, yang telah memberikan pengalaman dan bantuan selama proses pendidikan saya.

Akhir kata saya menyadari masih banyak kekurangan dalam penyusunan karya akhir ini dan tidak menutup kemungkinan penulis mempunyai khilaf dan salah, untuk itu saya mengucapkan permohonan maaf yang sebesar-besarnya. Semoga tesis ini dapat bermanfaat dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, 13 April 2020

Ahmad Syaifudin

ABSTRAK

AHMAD SYAIFUDIN. Korelasi antara ekspresi CD44 terhadap grading histopatologi, metastasis, disease free survival, dan overall survival pada wanita penderita kanker payudara (dibimbing oleh **Septiman, Indra, dan Arifin Seweng**)

Penelitian ini bertujuan mengetahui korelasi antara ekspresi CD44 terhadap grading histopatologi, metastasis, disease free survival, dan overall survival pada wanita penderita kanker payudara.

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif dengan rancang *cross sectional* dengan sampel blok paraffin diperiksa ekspresi CD44 yang dihubungkan dengan grading histopatologi, metastasis, disease free survival, dan overall survival pada wanita penderita kanker payudara.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa korelasi antara grading histopatologi dengan ekspresi CD44 pada penderita kanker payudara didapatkan secara statistik tidak signifikan ($p > 0,05$). Korelasi signifikan antara metastasis dengan ekspresi CD44 yang tinggi ($p < 0,01$), ekspresi CD44 tinggi ditemukan signifikan lebih tinggi pada yang ada metastasis (90,0%) dibandingkan yang tidak ada metastasis (75,8%). Persentasi ekspresi CD44 tinggi ditemukan lebih tinggi pada status DFS ya (80,8%) dibandingkan yang tidak (70,6%), namun secara statistik tidak signifikan ($p > 0,05$). Persentasi ekspresi CD44 tinggi ditemukan lebih tinggi pada status OS tidak (77,8%) dibandingkan status OS ya (70,8%), namun secara statistik tidak signifikan ($p > 0,05$). Tidak ada hubungan yang signifikan antara ekspresi CD44 dan peningkatan derajat histopatologi. Ada hubungan yang signifikan antara ekspresi CD44 dan situs metastasis tunggal atau ganda. Tidak ada hubungan yang bermakna antara ekspresi CD44 terhadap penurunan Disease Free Survival (DFS) dan Overall Survival (OS).

Kata Kunci : Kanker payudara, ekspresi CD44, metastasis

ABSTRACT

AHMAD SYAIFUDIN. Correlation between CD44 expression on histopathological grading, metastasis, disease free survival, and overall survival in women with breast cancer (supervised by **Septiman, Indra,** and **Arifin Seweng**)

This study aims to determine the correlation between CD44 expression on histopathological grading, metastasis, disease free survival, and overall survival in women with breast cancer.

This study is a retrospective study with a cross-sectional design with a sample of paraffin block checked CD44 expression which is associated with histopathological grading, metastasis, disease free survival, and overall survival in women with breast cancer.

The results showed the relationship of histopathological grading with CD44 expression in breast cancer sufferers was found to be statistically insignificant ($p > 0.05$). Significant relationship between metastases with high CD44 expression ($p < 0.01$), high CD44 expression was found to be significantly higher in those with metastases (90.0%) than those without metastases (75.8%). The percentage of high CD44 expression was found to be higher in DFS status (80.8%) than in non (70.6%), but not statistically significant ($p > 0.05$). The high percentage of CD44 expression was found to be higher in no OS status (77.8%) than in OS status (70.8%), but not statistically significant ($p > 0.05$). There was no significant relationship between CD44 expression and the increase in histopathological grading. There is a significant relationship between CD44 expression and single or multiple metastasis sites. There was no significant relationship between CD44 expression on decreasing Disease Free Survival (DFS) and Overall Survival (OS).

Keywords: Breast cancer, CD44 expression, metastasis

DAFTAR ISI

Halaman Sampul	i
Lembar Pengesahan	iii
Pernyataan Keaslian Karya Akhir	iv
Kata Pengantar	v
Abstrak	vii
Daftar Isi	ix
Daftar Gambar	xii
Daftar Tabel	xiii
Bab I. Pendahuluan	1
I.1 Latar Belakang Masalah.....	1
I.2 Rumusan Masalah	5
I.3 Tujuan Penelitian	6
I.3.1 Tujuan Umum.....	6
I.3.2 Tujuan Khusus	6
I.4 Manfaat Penelitian.....	6
I.5 Keaslian Penelitian.....	7
Bab II. Tinjauan Pustaka.....	8
II.1 Kanker Payudara.....	8

II.1.1 Definisi	8
II.1.2 Epidemiologi.....	8
II.1.3 Faktor Resiko	9
II.1.4 Patogenesis	12
II.1.5 Gambaran Patologi Kanker Payudara.....	15
II.1.5.1. Grading Histopatologi	16
II.1.6 Gambaran Klinis.....	17
II.1.7 Pemeriksaan Penunjang	20
II.1.8 Stadium Klinis	22
II.1.9 Penatalaksanaan	26
II.2 Penanda Tumor	27
II.2.1 Asal Penanda Tumor.....	27
II.2.2 Aplikasi Klinis Penanda Tumor.....	30
II.2.3 CD44.....	32
II.3 Metastasis Kanker Payudara	36
II.3.1 Metastasis Paru	38
II.3.2 Metastasis Tulang	39
II.3.3 Metastasis Hati.....	42
II.3.4 Metastasis Otak	43
II.4 Disease Free Survival dan Overall Survival dalam hubungannya dengan CD44 pada Kanker Payudara	46
II.5 Kerangka Teori.....	48

II.6 Kerangka Konseptual	49
II.7 Hipotesis Penelitian	50
Bab III. Metode Penelitian	51
III.1 Rancangan Penelitian	51
III.2 Lokasi dan Waktu	51
III.3 Populasi dan sampel	51
III.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	53
III.5 Definisi Operasional	53
III.6 Kriteria Objektif	55
III.7 Cara Pengumpulan Data	57
III.8 Metode Pemeriksaan	58
III.9 Alur Penelitian	59
III.10 Analisis Data	60
III.11 Pertimbangan Etika	61
Bab IV. Hasil dan Pembahasan	62
IV.1 Hasil	62
IV.2 Pembahasan	73
Bab V. Kesimpulan dan Saran	79
V.1 Kesimpulan	79
V.2 Saran	79
Daftar Pustaka	80

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Peran mucin pada proses invasi dan metastasis	15
Gambar 2.	Peran mucin pada motilitas sel.....	15
Gambar 3.	Kurva Kaplan – Meier Hubungan Ekspresi CD44 dan OS..	68
Gambar 4.	Grafik Hazard Hubungan Ekspresi CD44 dan OS	69
Gambar 5.	Kurva Kaplan – Meier Hubungan Ekspresi CD44 dan DFS.	70
Gambar 6.	Grafik Hazard Hubungan Ekspresi CD44 dan DFS.....	71

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Distribusi frekuensi karakteristik subyek penelitian.....	61
Tabel 2.	Analisis Hubungan Umur dengan Ekspresi CD44.....	62
Tabel 3.	Hubungan Grading Histopatologi dengan Ekspresi CD44...	63
Tabel 4.	Hubungan Metastasis dengan Ekspresi CD4.....	63
Tabel 5.	Karakteristik Metastasis pada wanita penderita kanker Payudara.....	64
Tabel 6.	Analisis Hubungan Umur dengan Ekspresi CD44.....	65
Tabel 7.	Distribusi frekuensi karakteristik subyek penelitian.....	66
Tabel 8.	Analisis Hubungan Umur dengan Ekspresi CD44.....	67

BAB I

PENDAHULUAN

1.1.LATAR BELAKANG MASALAH

Kanker payudara merupakan salah satu masalah kesehatan di dunia. Data dari *Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)* tahun 2007, di Amerika Serikat diperkirakan 62.030 dengan kanker in situ, 178.480 wanita didiagnosis menderita kanker payudara invasive dan lebih dari 40.000 wanita meninggal karena penyakit tersebut. Menurut *World Health Organization (WHO)* tahun 2008, kanker payudara menduduki peringkat ke empat penyebab kematian akibat kanker yaitu 458.000. Menurut *American Cancer Society (ACS)* tahun 2012, kanker payudara merupakan penyebab kematian kedua terbanyak pada wanita (14%) setelah kanker paru (26%) di Amerika Serikat, penyakit ini juga dapat diderita pada laki-laki dengan frekuensi sekitar 1% (IARC, 2016).

Di Indonesia, berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2013, kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan prevalensi tertinggi di Indonesia pada tahun 2013, kanker payudara sebesar 0,5 % (61.682 penderita). Dimana terbanyak di Propinsi Jawa Tengah sebanyak 11.511 penderita kanker payudara. Data RS Dharmais Jakarta dalam periode 2010-2013 kanker payudara menempati urutan pertama angka kejadian kanker, rata-rata 700-900 kasus baru pertahun. Menurut *Ramli dkk (2015)*, di Indonesia didapatkan jumlah penderita

kanker payudara stadium IIIA dan IIIB sebanyak 43.4%, stadium IV sebanyak 14.3%, berbeda dengan negara maju dimana kanker payudara ditemukan lebih banyak dalam stadium dini (Kemenkes,2015).

Data di Sulawesi Selatan dalam periode 2008-2012, kanker payudara menempati urutan pertama angka kejadian kanker. Data dari RS Wahidin Sudirohusodo Makassar, penderita kanker payudara yang datang berobat dari tahun 2008-2012 adalah 1497 pasien, dengan rata-rata 299 pasien per tahunnya, dengan frekuensi usia 40-49 tahun sebesar 39.4% (Yulianto R.,2013).

Saat ini banyak modalitas terapi yang telah digunakan dan memberikan hasil yang baik, terutama jika penanganan dilakukan pada tahap awal perkembangan penyakit. Pada kenyataannya pasien datang berobat setelah penyakit dalam keadaan lanjut dan bahkan telah menyebar ke seluruh tubuh. Berbagai usaha telah dilakukan untuk dapat mendeteksi penyakit ini secara dini, dan berbagai usaha lainnya dikembangkan untuk dapat mendeteksi perjalanan penyakit ini (Keyhani M.,2005). Namun demikian belum bisa menurunkan tingkat insiden, morbiditas dan mortalitas secara signifikan. Berbagai masalah yang ditemukan dalam penanganan kanker payudara yaitu sulitnya meramalkan hasil akhir dari kanker payudara dan penanganannya. Terkadang sering penanganan dan terapi yang diberikan sudah optimal, tetapi hasilnya tidak seperti yang diharapkan. Beberapa keadaan ditemukan penderita kanker

payudara dengan stadium yang sama bila diberikan terapi yang sama bisa memberikan hasil yang berbeda.

Berbagai penelitian menunjukkan pentingnya penanda tumor dalam penilaian progresivitas penyakit, pemantauan terapi dan rekurensi pada keganasan khususnya kanker payudara dalam mencapai kelangsungan hidup jangka panjang (longterm survival) yang lebih baik. Penanda tumor atau tumor marker biasa digunakan dalam membantu pemantauan keberhasilan terapi, termasuk diantaranya memantau rekurensi penyakit sehingga intervensi yang lebih dini dapat dilakukan (Bland KI,2009; Benjamin J Swanson dan Michael A Hollingsworth,2004).

Pemeriksaan Patologi Anatomi dapat memperlihatkan aktivitas dan gambaran dari agresivitas sel-sel kanker payudara. Dalam menilai temuan histopatologi ini dipakai grading sesuai tingkat diferensiasinya. Penelitian menunjukkan Grading Histopatologi ini berkaitan erat dengan prognosisnya. Kanker payudara berdiferensiasi baik mempunyai prognosis yang lebih baik dibandingkan yang berdiferensiasi buruk (Bland KI,2009; Benjamin J Swanson dan Michael A Hollingsworth,2004).

Proses berkembangnya sel-sel kanker payudara mulai dari tumbuh, infiltrasi sampai metastasis merupakan proses yang kompleks. Proses ini membutuhkan banyak tahapan yang berbeda-beda seperti : hilangnya ikatan antar sel, meningkatnya kemampuan invasi dan motilitas sel, intravasasi dan bisa bertahan hidup dalam sirkulasi, ekstrasvasasi dan

akhirnya bisa tumbuh serta berkembang membentuk koloni yang baru di tempat yang jauh dari tumor primernya. Benjamin dari Eppley Institute Cancer Research mengemukakan terdapat peran Mucin dalam tahapan proses diatas. Pada kanker payudara menunjukkan ekspresi yang kuat CD44 dan keberadaan glikoprotein ini berfungsi untuk menunjukkan daya tahan pada populasi stem sel kanker payudara (Buerger et al, 2013). CD44 adalah anggota keluarga besar sel molekul adhesi yang bertanggung jawab untuk memediasi hubungan dan adhesi antara sel yang berdekatan serta antara sel dan matriks ekstraseluler. Sel molekul adhesi yang memediasi ini adalah bentuk dasar histologi payudara normal dan penting untuk menjaga integritas jaringan. Gangguan hubungan adhesi ini menyebabkan hilangnya arsitektur jaringan dan merupakan petanda transformasi keganasan (Huang et al, 2017).

Hipotesis stem sel kanker yang mendukung bahwa kanker payudara berasal dari yang kelompok sel kecil yang mempunyai kapasitas pembentuk tumor. Grup sel kecil ini disebut stem sel kanker karena bentuknya karakteristiknya yang normal seperti stem sel. Bukti eksperimental mendukung bahwa stem sel kanker bertanggung jawab atas pembentukan kanker, invasi tumor, metastasis dan pengembangan resistensi terhadap beberapa jenis penanganan. Berbagai metode digunakan untuk mengidentifikasi stem sel kanker ini, salah satunya adalah identifikasi stem sel kanker sesuai dengan penanda

permukaannya. Fenotipe stem sel kanker payudara diidentifikasi oleh marker permukaan CD44 + / CD24- / Lin- (Debeza et al, 2013).

Di Indonesia sampai saat ini belum banyak penelitian ataupun publikasi data yang menunjukkan hubungan dari ekspresi CD44 dengan Grading Histopatologi, metastasis kanker dan khususnya dalam kaitan dengan *Disease Free Survival (DFS)* dan *Overall Survival (OS)* pada penderita kanker payudara. Sehingga dalam hal ini penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menyelidiki peran nilai penanda tumor tersebut dalam korelasinya dengan grading histopatologi, ada tidaknya metastasis, dan menganalisa pula *Disease Free Survival* dan *Overall Survival* pada pasien kanker payudara.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Apakah ada hubungan antara ekspresi CD44 dengan grading histopatologi pada pasien kanker payudara di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar ?
2. Apakah ada hubungan antara ekspresi CD44 dengan adanya metastasis pada pasien kanker payudara di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar ?
3. Apakah ada hubungan antara ekspresi CD44 dengan *Disease Free Survival (DFS)* dan *Overall Survival (OS)* pada pasien kanker payudara di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui adanya hubungan antara ekspresi CD44 dengan grading histopatologi, metastasis, *Disease Free Survival (DFS)* dan *Overall Survival (OS)* pada pasien kanker payudara.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Diketahui hubungan antara ekspresi CD44 dengan grading histopatologi pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- b. Diketahui hubungan antara ekspresi CD44 dengan adanya metastasis pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- c. Diketahui hubungan antara ekspresi CD44 dengan *Disease Free Survival (DFS)* dan *Overall Survival (OS)* pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Pengetahuan

Sebagai informasi ilmiah atau bukti empiris tentang hubungan antara ekspresi CD44 dengan grading histopatologi, metastasis dan khususnya dalam kaitan dengan *Disease Free Survival (DFS)* dan *Overall Survival (OS)* pada pasien dengan kanker payudara.

1.4.2 Manfaat Bagi Klinisi

- A. Memberikan informasi data ilmiah tentang penanda ekspresi CD44 dalam hubungannya dengan grading histopatologi, metastasis dan perjalanan penyakit dengan menganalisis *Disease Free Survival (DFS)* dan *Overall Survival (OS)* pada pasien kanker payudara.
- B. Menjadi pedoman dalam memprediksikan progresifitas penyakit, rekurensi dan metastasis pada pasien kanker payudara berdasarkan nilai ekspresi CD44

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2. 1. Kanker Payudara

2.1.1 Definisi

Kanker payudara adalah suatu bentuk keganasan pada payudara yang dapat terjadi pada sistem duktal dan sistem lobular serta dapat menyebar secara infiltratif, melalui aliran limfe maupun melalui aliran darah (Desen, 2008).

2.1.2 Epidemiologi

Kanker Payudara adalah salah satu keganasan yang mengancam nyawa. Sekitar 12-13% wanita mengalami kanker payudara dalam hidupnya. Para ahli di Amerika Serikat memperkirakan pada tahun 2013, terdapat 174.480 kasus baru dan pada laki-laki dalam tahun yang sama terdapat ± 2.030 kasus baru. Meskipun kanker payudara pada laki-laki adalah jarang, tetapi insiden pertahunnya diperkirakan makin meningkat (Bland KI, 2009; ACS,2018).

Kanker payudara adalah kanker paling umum kedua di dunia dan sejauh ini merupakan kanker yang paling sering pada wanita dengan perkiraan 1,67 juta kasus kanker baru didiagnosis pada tahun 2012 (25% dari semua kanker). Kanker payudara menempati urutan sebagai penyebab kelima kematian akibat kanker secara keseluruhan (522.000

kematian) dan merupakan penyebab kematian akibat kanker yang paling sering pada wanita di daerah yang kurang berkembang (324.000 kematian, 14.3% dari total), dan penyebab kedua kematian akibat kanker di daerah yang lebih maju (198.000 kematian, 15.4%) setelah kanker paru-paru. Berdasar data dari WHO tahun 2012, insiden kanker payudara di Indonesia sebesar 48.998 atau tingkat insiden sebesar 40.3 kasus per 100.000 penduduk per tahun, dengan tingkat kematian sebesar 19.750 kasus atau 16.6 kasus kematian per 100.000 kasus per tahun (IARC, 2016).

2.1.3 Faktor Resiko

Faktor resiko adalah faktor-faktor yang dapat menyebabkan terjadinya kanker payudara tapi bukan faktor yang langsung menyebabkan terjadinya kanker tersebut, antara lain:

1. Umur

Insiden kanker payudara meningkat sesuai umur, menjadi 2 kalinya setiap bertambah 10 tahun sampai menopause, kemudian akan menurun secara drastis (McPherson *et al.*,2000)

2. Umur saat menarche dan menopause

Wanita yang terlalu cepat menstruasi di bawah 12 tahun atau terlalu lama menopause (umur di atas 55 tahun) meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara. Hal ini dikarenakan adanya paparan estrogen dalam jangka panjang, sehingga risiko terjadinya

kanker payudara menjadi lebih meningkat (Bland KI,2009).

3. Umur saat hamil pertama

Umur yang lanjut saat melahirkan untuk yang pertama kalinya meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara. Risiko menderita kanker payudara pada wanita yang hamil pertama saat berumur diatas 30 tahun adalah 2 kalinya dibandingkan dengan mereka yang hamil pertama saat berusia dibawah 20 tahun. Total jumlah siklus menstruasi pada wanita yang hamil dan menyusui menjadi berkurang, paparan estrogennya menjadi berkurang, sehingga pada wanita hamil dan menyusui mempunyai efek protektif terhadap risiko terjadinya kanker payudara dikemudian hari (ACS, 2018).

4. Riwayat Keluarga

Di negara-negara barat, 10% kanker payudara disebabkan adanya faktor genetik. Umumnya kanker payudara dicurigai diturunkan secara autosomal dominan, Ini artinya anggota keluarga mempunyai gen yang abnormal tapi tidak berkembang menjadi kanker payudara. Belum diketahui dengan pasti berapa banyak gen kanker payudara yang ada. Sampai saat ini gen kanker payudara yang baru diketahui adalah BRCA1, BRCA2 yang dominan pada wanita Yahudi di eropa timur dan 2,5% nya mengalami mutasi p53, ESR gen yang merupakan variasi dari Estrogen Reseptor Gen, khususnya ESR1-2 yang bermutasi. Kanker payudara yang

berhubungan dengan mutasi genetik cenderung untuk muncul di bawah umur 65 tahun. Wanita yang mempunyai hubungan langsung dengan keluarga yang menderita kanker payudara (ibu, kakak-adik kandung), cenderung untuk menderita kanker payudara 2 kali atau lebih sebelum umur 50 tahun (Box and Russel, 2004).

5. Riwayat tumor jinak payudara

Wanita dengan Atypical Ephetelial Hyperplasia mempunyai resiko 4-5 kali untuk menjadi Kanker Payudara dibandingkan dengan wanita yang tidak mempunyai kelainan di payudaranya, ini adalah pertumbuhan yang tidak semestinya dari payudara dan merupakan faktor yang sangat signifikan dengan terjadinya kanker payudara (Desen, 2008).

6. Radiasi

Resiko kanker payudara meningkat menjadi 2 kali pada remaja putri yang terekspose radiasi selama perang dunia ke 2. Radiasi ionisasi untuk penyakit lainnya juga meningkatkan risiko kanker payudara , karena memicu terjadinya mutasi genetik (Bland KI, 2009).

7. Faktor Hormonal

Hubungan antara faktor hormonal dengan kejadian kanker payudara sudah diketahui sejak abad ke 18. Pada tahun 1896 G.T. Beaston dalam publikasinya di The Lancet membuktikan

bahwa kanker payudara stadium lanjut dapat mengecil setelah dilakukan ovariectomi pada pasien kanker payudara premenopause, juga dibuktikan adanya pengecilan tumor setelah dilakukan adrenalectomi dan hypophisectomy pada kanker payudara stadium lanjut (McPherson *et al.*,2000).

8. Diet

Bagaimana diet dan nutrisi dapat mempengaruhi karsinogenesis kanker payudara merupakan suatu pertanyaan yang sangat kompleks, karena kanker payudara terjadi secara multistage yang meliputi inisiasi, promosi dan progresi. Secara umum telah diketahui adanya pengaruh faktor lingkungan terhadap kejadian kanker pada manusia, kebanyakan faktor lingkungan ini dikaitkan dengan gaya hidup termasuk kebiasaan merokok, paparan terhadap cahaya matahari, minum alkohol dan diet. Faktor yang paling penting adalah diet, tapi hubungannya secara langsung terhadap kejadian kanker payudara adalah sangat lemah dan tidak konsisten (ACS,2018).

2.1.4 Patogenesis

Etiologi kanker payudara sampai saat ini masih belum jelas, tapi data menunjukkan adanya hubungan yang erat antara lingkungan, agen penyebab dan penderita itu sendiri yang mungkin merupakan satu atau beberapa faktor resiko sekaligus. Kurang lebih 5% kasus kanker payudara diturunkan secara herediter (

Green FL., *et al*, 2010).

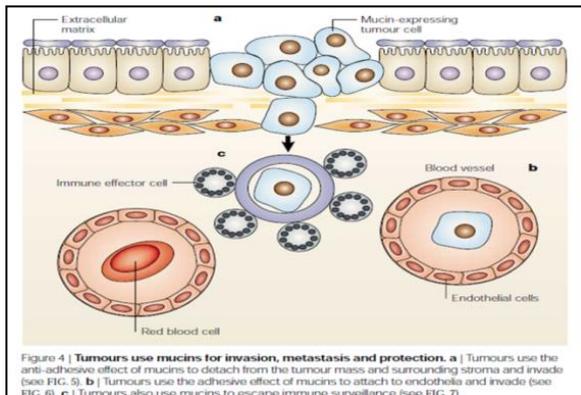
Kanker merupakan penyakit genetik dan disebabkan adanya genom abnormal yang terjadi karena adanya kerusakan gen yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel. Gen pengatur ini disebut *protoonkogen* dan *suppresor gene* dan terdapat pada semua kromosom. Protoonkogen yang telah berubah dan menyebabkan kanker disebut *onkogen*. Kelainan genetik telah diketahui merupakan predisposisi terjadinya kanker payudara, dalam beberapa dekade terakhir ini telah banyak menarik perhatian para ahli, terbukti dengan banyaknya penelitian yang mengarah ke biologi sel dan genetik (Arslan N., *et al*, 2000)

Pada penelitian Luria-Delbruck membuktikan bahwa dalam suatu tumor terdapat kelompok-kelompok sel yang mempunyai kemampuan metastasis yang berbeda-beda. Kang dkk dalam penelitian mereka juga menunjukkan bahwa *tidak semua sel kanker mengekspresikan gen yang dibutuhkan* oleh sel untuk melakukan metastasis (Dorit Laessig, *et al*, 2007).

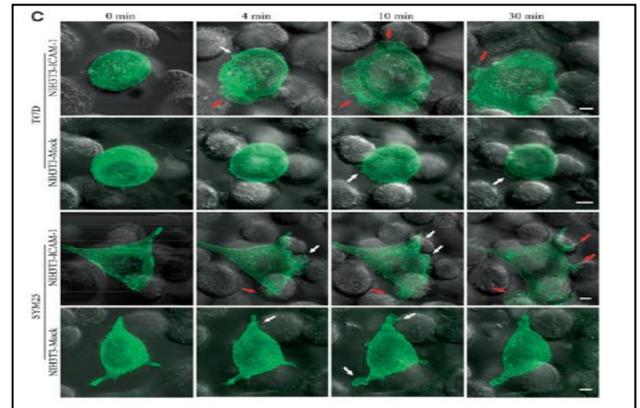
Disamping itu dalam perjalanan penyakitnya, pertumbuhan sel-sel kanker merupakan proses yang kompleks dan dinamis, yaitu seperti sel tubuh yang lain dapat beradaptasi karena pengaruh faktor lingkungan interna atau eksterna. Seperti contoh ketika proses pertumbuhan kanker menjadi invasif, yaitu saat menembus

membran basalis (perubahan dari stadium 0 menjadi stadium I) terjadi perubahan biologi dimana sel kanker berasal dari sistem duktolobular (sel-sel luminal) berubah sifat dengan mengekspresikan *marker* untuk *stemcell* yaitu CD44⁺ / CD24⁻. Sel kanker ini merubah beberapa ekspresi protein penanda sel epitel menjadi penanda untuk sel mesenkimal seperti hilangnya penanda untuk sel epitel sitokeratin dan E-cadherin menjadi Vimentin dan N-cadherin (mesenkimal). Pada sel kanker juga terjadi over ekspresi MUC 1 juga dihubungkan dengan pertumbuhan sel yang tinggi dan perubahan polaritas sel. MUC 1 berfungsi sebagai anti adhesi, proteksi dan kontrol terhadap lingkungan mikro sel kanker selama proses invasi maupun metastasis (Jennifer J Rahn,*et al*, 2008).Lihat gambar 1.

Penelitian yang lebih intensif pengaruh MUC 1 pada sel kanker payudara memberikan hasil yang informatif yaitu terjadi perubahan sel menjadi motil, rangsangan terhadap MUC 1 menyebabkan proses-proses biologi molekular, yaitu dengan hasil akhirnya menyebabkan sel kanker memiliki kemampuan *mobil* atau dapat *bermigrasi* (Jennifer J Rahn, *et al*, 2008). Lihat gambar 2.



Gambar 1. Peran mucin pada proses invasi dan metastasis



Gambar 2. Peran mucin Pada motilitas sel

2.1.5 Gambaran Patologi Kanker Payudara

Berdasarkan WHO *Histological Classification of Breast Tumor*, kanker payudara diklasifikasikan sebagai berikut (Desen, 2008; Manuaba, 2010) :

1. Non-invasif karsinoma
 - Non-invasif duktal karsinoma
 - Lobular karsinoma in situ
2. Invasif Karsinoma
 - Invasif duktal karsinoma
 - Papilobular karsinoma
 - Solid-tubular karsinoma
 - Scirrhou karsinoma
 - Special types

- Mucinous karsinoma
- Medulare karsinoma
- Invasif lobular karsinoma
- Adenoid cystic karsinoma
- karsinoma sel squamos
- karsinoma sel spindel
- Apocrin karsinoma
- Karsinoma dengan metaplasia kartilago atau osseus metaplasia
- Tubular karsinoma
- Sekretori karsinoma

3. Paget's Disease.

2.1.5.1 Grading Histopatologi

Grading tumor bertujuan untuk menilai tingkat agresivitas atau derajat differensiasi tumor. Dengan pemeriksaan histopatologi dilihat 3 poin penting yaitu berdasarkan tingkat kemiripan dengan jaringan normal (Tubular formation), ukuran inti dan pleomorfisme dan aktivitas mitosis. Metode penilaian yang paling sering digunakan adalah *Nottingham Modification of Bloom Richardson System* yakni:

1. Formasi tubular

Nilai 1 bila formasi tubular $\geq 75\%$ dari tumor

Nilai 2 bila formasi tubular 10-75% dari tumor

Nilai 3 bila formasi tubular \leq 10% dari tumor

2. Bentuk nukleus

Nilai 1 bila ukuran/bentuk nucleus variasi minimal

Nilai 2 bila ukuran /bentuk nucleus variasi sedang

Nilai 3 bila ukuran/bentuk variasi nucleus sangat bervariasi

3. Jumlah mitosis

Dihitung berdasar pada 10 lapangan pandang besar (10x40) pada yg representative

Nilai 1: 0-9/LPB

Nilai 2: 10-19/LPB

Nilai 3: \geq 20/LPB

Penilaian :

Nilai 3-5: Diferensiasi baik (low grade)

Nilai 6-7: Diferensiasi sedang (moderate grade)

Nilai 8-9: Diferensiasi buruk (high grade)

Hubungan antara grading histopatologi dengan prognosis berdasarkan WHO adalah untuk grading *low grade* persentase untuk angka ketahanan hidup 5 dan 10 tahun adalah 75% dan 45%. Pada *moderate grade* angka ini sebesar 53% dan 27%, sedangkan untuk *high grade* didapatkan angka 31% dan 18% (Rakha *et al.*, 2010).

2.1.6 Gambaran Klinis

Pertumbuhan sel-sel kanker payudara memberikan gejala dan

tanda akibat penambahan massa, infiltrasi maupun metastasis (Greene FL, *et al*, 2010).

2.1.6.1 Massa tumor

Sebagian besar bermanifestasi sebagai massa di payudara yang tidak nyeri, sering kali ditemukan secara tidak sengaja. Lokasi massa kebanyakan di kuadran lateral atas, umumnya lesi soliter, konsistensi agak keras, batas tidak tegas, permukaan tidak licin, mobilitas kurang (pada stadium lanjut terfiksasi ke dinding thoraks). Massa cenderung membesar bertahap, dalam beberapa bulan bertambah besar secara jelas (Desen, 2008).

2.1.6.2 Perubahan kulit

1. *Dimpling*: ketika tumor mengenai ligamen glandula mammae, ligamen memendek hingga kulit setempat menjadi cekung.
2. *Peau d'orange* : ketika vasa limfatik subkutis tersumbat sel kanker, hambatan drainase limfe menyebabkan edema kulit, folikel rambut tenggelam ke bawah sehingga tampak seperti kulit jeruk.
3. *Nodul satelit*: ketika sel kanker di dalam vasa limfatik subkutis masing-masing membentuk nodul metastasis, di sekitar lesi primer dapat muncul banyak nodul tersebar, secara klinis disebut nodul satelit.
4. *Invasi, ulserasi kulit* : ketika tumor menginvasi kulit, tampak perubahan berwarna merah atau merah gelap. Bila tumor terus

bertambah besar, lokasi itu dapat menjadi iskemik, ulserasi membentuk bunga terbalik, ini disebut “Cowli flower”.

5. Perubahan inflamatorik: secara klinis disebut “karsinoma mammae inflamatorik”, keseluruhan kulit mammae bengkak dan memerah, mirip peradangan. Tipe ini sering ditemukan pada kanker payudara waktu hamil atau laktasi (Desen, 2008; Manuaba, 2010).

2.1.6.3 Perubahan Papila Mammae

1. Retraksi, distorsi papila mammae: umumnya akibat tumor menginvasi jaringan sub papilar.
2. Sekret papilar (umumnya sanguineus): sering karena karsinoma papilar dalam duktus yang besar atau tumor mengenai duktus besar.
3. Perubahan eksematoid: merupakan manifestasi spesifik dari penyakit Paget. Klinis tampak areola, papila mammae tererosi, berkrusta, sekret, deskuamasi, sangat mirip eksim (Desen, 2008; Manuaba, 2010).

2.1.6.4 Pembesaran Kelenjar Limfe Regional

Pembesaran kelenjar limfe axilar ipsilateral dapat soliter atau multipel. Pada awalnya mobile, kemudian dapat saling adhesi dengan jaringan sekitarnya. Dengan perkembangan penyakit, kelenjar limfe supraklavikular juga dapat menyusul membesar. Yang perlu diperhatikan adalah ada sebagian kecil pasien kanker payudara hanya datang dengan pembesaran kelenjar limfe axilar tanpa adanya massa di payudara,

disebut dengan kanker payudara tipe tersembunyi (Desen, 2008; Manuaba, 2010).

2.1.6.5 Metastase

Kanker payudara yang telah mengalami metastase, yaitu kanker telah menyebar diluar tempat asalnya, hal ini menyebabkan timbulnya gejala-gejala sesuai lokasi munculnya metastase tersebut. Lokasi tersering dari metastase kanker payudara adalah tulang, hati, paru dan otak (Desen, 2008; Manuaba, 2010).

2.1.7 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang yang perlu dilakukan untuk menegakkan diagnosis penyakit ini, antara lain: (Bland KI, 2009; Greene FL, *et al*, 2010)

1. Mamografi

Kelebihan mamografi adalah dapat menampilkan nodul yang sulit dipalpasi atau terpalpasi atipikal menjadi gambar, dapat menemukan lesi payudara yang tanpa nodul namun terdapat bercak mikrokalsifikasi, kadang-kadang terdapat distorsi jaringan payudara disekitar massa tumor dapat digunakan untuk analisis diagnostik dan rujukan tindak lanjut. Ketepatan diagnosis sekitar 80%.

2. USG

Transduser frekuensi tinggi dan pemeriksaan dopler tidak hanya dapat membedakan dengan sangat baik tumor kistik atau padat, tapi juga dapat mengetahui pasokan darahnya serta kondisi jaringan

sekitarnya, dapat juga dipakai untuk panduan pemeriksaan FNA, menjadi dasar diagnostik yang sangat baik, karena sensitifitasnya menjadi lebih baik dimana massa tumor langsung terlihat.

3. MRI payudara

Karena tumor payudara mengandung densitas mikrovaskuler (*MVD=microvascular density*) abnormal, MRI payudara dengan kontras memiliki sensitifitas dan spesifitas tinggi dalam diagnosis kanker payudara stadium dini, tapi pemeriksaan ini cukup mahal, sulit digunakan secara luas, hanya menjadi satu pilihan dalam diagnosis banding terhadap mikro tumor.

4. Pemeriksaan laboratorium

Dewasa ini belum ada penanda tumor yang spesifik untuk diagnosis kanker payudara. Pemeriksaan Penanda tumor CEA dan Ca 15-3 dapat dipertimbangkan untuk pemantauan hasil terapi dan rekurensi.

5. Fine-Needle Aspiration Biopsi (FNAB)

Metode ini sederhana, aman, akurasi mencapai 90% lebih. Data menunjukkan bahwa tehnik ini tidak mempengaruhi hasil terapi.

6. Pemeriksaan Biopsi

Cara biopsi dapat berupa biopsi eksisi atau insisi, tapi umumnya dengan biopsi eksisi. Prosedur "*frozen section*" dapat dikerjakan pada RS dengan fasilitas yang tersedia.

2.1.8 Stadium Klinis

Stadium penyakit kanker adalah suatu keadaan dari hasil penilaian dokter saat mendiagnosis suatu penyakit kanker yang diderita pasiennya, sudah sejauh manakah tingkat penyebaran kanker tersebut baik ke organ atau jaringan sekitar maupun penyebaran ketempat jauh. Stadium hanya dikenal pada tumor ganas atau kanker dan tidak ada pada tumor jinak. Untuk menentukan suatu stadium, harus dilakukan pemeriksaan klinis dan ditunjang dengan pemeriksaan penunjang lainnya yaitu histopatologi atau Patologi Anatomi, radiologi, USG, dan bila memungkinkan dengan CT Scan atau scintigrafi. Banyak sekali cara untuk menentukan stadium, namun yang paling banyak dianut saat ini adalah stadium kanker berdasarkan klasifikasi sistem TNM yang direkomendasikan oleh *IUAC (International Union Against Cancer dari WHO atau World Health Organization)/ AJCC (American Joint Committee On Cancer)* yang disponsori oleh *American Cancer Society and American College of Surgeon* (Compton *et al.*, 2012).

TNM merupakan singkatan dari "T" yaitu *Tumor size* atau ukuran tumor , "N" yaitu Node atau kelenjar getah bening regional dan "M" yaitu metastasis atau penyebaran jauh. Ketiga faktor T, N, M dinilai baik secara klinis sebelum dilakukan operasi, juga sesudah operasi dan dilakukan pemeriksaan histopatologi (PA). Pada kanker payudara, penilaian TNM sebagai berikut (Compton *et al.*, 2012):

T = ukuran tumor primer

Ukuran T secara klinis , radiologis dan mikroskopis adalah sama.

Nilai T dalam cm, nilai paling kecil dibulatkan ke angka 0,1 cm.

- Tx : Tumor primer tidak dapat dinilai.
- T0 : Tidak terdapat tumor primer.
- Tis : Karsinoma in situ.
 - Tis(DCIS) : Ductal carcinoma in situ.
 - Tis (LCIS) : Lobular carcinoma in situ.
 - Tis (Paget) : Penyakit Paget pada puting tanpa adanya tumor.

- T1 : Tumor dengan ukuran diameter terbesarnya 2 cm atau kurang.
 - T1mic : Adanya mikroinvasi ukuran 0,1 cm atau kurang.
 - T1a : Tumor dengan ukuran lebih dari 0,1 cm sampai 0,5 cm.
 - T1b : Tumor dengan ukuran lebih dari 0,5 cm sampai 1 cm.
 - T1c : Tumor dengan ukuran lebih dari 1 cm sampai 2 cm.
- T2 : Tumor dengan ukuran diameter terbesarnya lebih dari 2 cm sampai 5 cm.
- T3 : Tumor dengan ukuran diameter terbesar lebih dari 5 cm.

T4 : Ukuran tumor berapapun dengan ekstensi langsung ke dinding dada atau kulit.

Yang termasuk Dinding dada adalah iga, otot interkostalis, dan serratus anterior tapi tidak termasuk otot pektoralis.

T4a : Ekstensi ke dinding dada (tidak termasuk otot pektoralis).

T4b : Edema (termasuk *peau d'orange*), ulserasi, nodul satelit pada kulit yang terbatas pada 1 payudara.

T4c : Infiltrasi baik pada dinding dada maupun kulit

T4d : Mastitis karsinomatosa.

N = Kelenjar getah bening regional

Klinis :

Nx : Kgb regional tidak bisa dinilai (telah diangkat sebelumnya).

N0 : Tidak terdapat metastasis kgb.

N1 : Metastasis ke kgb aksila ipsilateral yang mobile.

N2 : Metastasis ke kgb aksila ipsilateral terfiksir, berkonglomerasi, atau adanya pembesaran kgb mamaria interna ipsilateral tanpa adanya metastasis ke kgb aksila.

N2a : Metastasis pada kgb aksila terfiksir atau berkonglomerasi atau melekat ke struktur lain.

N2b : Metastasis hanya pada kgb mamaria interna ipsilateral secara klinis dan tidak terdapat metastasis pada kgb aksila.

N3 : Metastasis pada kgb infraklavikular ipsilateral dengan atau tanpa metastasis kgb aksila atau klinis terdapat metastasis pada kgb mamaria interna dan metastasis pada kgb aksila; atau metastasis pada kgb supraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa metastasis pada kgb aksila / mamaria interna.

N3a : Metastasis ke kgb infraklavikular ipsilateral.

N3b : Metastasis ke kgb mamaria interna dan kgb aksila.

N3c : Metastasis ke kgb supraklavikula.

M : metastasis jauh.

Mx : Metastasis jauh belum dapat dinilai.

M0 : Tidak terdapat metastasis jauh.

M1 : Terdapat metastasis jauh.

Setelah masing-masing faktor T, N, M didapatkan, ketiga faktor tersebut kemudian digabung dan didapatkan stadium kanker sebagai berikut (Compton *et al.*, 2012):

Grup stadium :

Stadium	0	:	Tis	N0	M0
Stadium	1	:	T1	N0	M0
Stadium	IIA	:	T0	N1	M0
			T1	N1	M0
			T2	N0	M0

Stadium	IIB	:	T2	N1	M0
			T3	N0	M0
Stadium	IIIA	:	T0	N2	M0
			T1	N2	M0
			T2	N2	M0
			T3	N1	M0
			T3	N2	M0
Stadium	IIIB	:	T4	N0	M0
			T4	N1	M0
			T4	N2	M0
Stadium	IIIC	:	TiapT	N3	M0
Stadium	IV	:	TiapT	Tiap N	M1

2.1.9 Penatalaksanaan

Penanganan kanker payudara harus digunakan secara kombinasi. Terhadap setiap kasus kanker payudara harus ditentukan strategi penanganan yang menyeluruh, strategi yang menyeluruh akan langsung berpengaruh pada hasil terapi. Modalitas terapi dari kanker payudara adalah pembedahan, radioterapi, kemoterapi, terapi hormonal, serta terapi biologis atau imunoterapi (Desen, 2008; Manuaba, 2010)

2.2 Penanda Tumor

Kanker payudara diperkirakan menyerang 180.000 wanita setiap tahunnya, kurang lebih separuhnya tidak didapatkan pembesaran kelenjar getah bening, dan 30% berubah menjadi sangat agresif dan bermetastase. Banyak penelitian dilakukan untuk dapat mengetahui perjalanan kanker payudara apakah berjalan menjadi agresif dan mulai bermetastase yaitu dengan menggunakan tumor marker (Ebeling FG., *et al*, 2002).

Penanda tumor (tumor marker) adalah suatu molekul atau substansi yang dapat diukur dalam serum, plasma atau cairan tubuh lain, ekstrak jaringan atau jaringan sediaan parafin dengan suatu pemeriksaan baik secara kualitatif maupun kuantitatif pada kondisi prakanker dan kanker. Penanda tumor dapat ditemukan dalam jumlah yang banyak dalam darah atau urin penderita kanker, namun dapat pula dijumpai dalam darah atau urine pasien yang tidak menderita kanker. Penanda tumor dapat berupa DNA, mRNA atau protein. Penanda tumor dapat diproduksi oleh sel-sel kanker itu sendiri atau oleh tubuh sebagai respon terhadap kanker atau kondisi yang lain (Atalay C., 2008).

2.2.1 Asal Penanda Tumor

Di bawah berikut merupakan asal dari Penanda tumor :

1. *Produk gen dari sel berdiferensiasi jelek*

Karena transformasi ganas, gen yang semula nonaktif menjadi teraktivasi, produk gen ini mengalami over ekspresi dalam proses

transformasi ganas sel. Misalnya pada serum pasien hepatoma dan karsinoma saluran cerna tertentu dapat ditemukan AFP, CEA, isoenzim fetal. Zat-zat ini pada orang dewasa normal tidak terekspresikan atau terdapat dalam konsentrasi rendah, setelah transformasi ganas dapat terjadi resistensi atau produksi dalam jumlah besar, sebagai penanda tumor mereka memiliki spesifitas relatif tinggi (S Bafna *et al*, 2010).

2. Produk metabolisme sel tumor

Sel tumor memiliki metabolisme yang tinggi, menghasilkan lebih banyak produk glikolisis, peptida jaringan dan degradasi asam nukleat. Berbagai produk ini kurang spesifik sebagai penanda tumor, namun dengan semakin majunya teknik pemeriksaan, peranan zat seperti ini dalam diagnosis maupun pemantauan tumor juga semakin meningkat (Dorit Laessig *et al*, 2007).

3. Zat degradasi nekrosis sel tumor

Terutama adalah unsur protein rangka sel, misalnya CYFR21-1, yang menjadi unsur keratoprotein, zat poliamina serum, zat-zat ini muncul pada tumor stadium lanjut atau setelah diterapi, mereka dapat dijadikan Penanda tumor untuk monitor dinamika hasil terapi (Dorit Laessig *et al*, 2007).

4. Onkogen, gen supresor dan produknya

Onkogen atau gen supresor tumor banyak jenisnya. Didalam jaringan bertransformasi ganas biasanya dapat dideteksi berbagai onkogen

atau gen supresor tumor yang bermutasi beserta produknya. Mereka adalah kunci timbulnya keganasan sel, pendeteksian Penanda demikian dapat menjadi dasar bagi diagnosis pra kanker atau terapi gen terhadap tumor (S Bafna *et al*, 2010).

5. *Produksi reaksi hospes*

Didalam serum pasien tumor juga dapat ditemukan produk reaksi sel tubuh terhadap tumor. Misalnya dalam darah penderita karsinoma nasofaring terdeteksi dalam konsentrasi tinggi antibodi IgA terhadap antigen kapsid (VCA), dan terhadap antigen dini (EA) dari virus EB (VCA-IgA, EA-IgA). Pada serum pasien hepatoma, konsentrasi feritin dan transamine tertentu meningkat, pada pasien kanker stadium sedang dan lanjut konsentrasi serum CRP, asam sialat meningkat. Komponen non spesifik sel tumor ini dapat berubah mengikuti keberadaan dan terapi tumor, oleh karena itu termasuk dalam lingkup (S Bafna *et al*, 2010).

Dari uraian diatas tampak bahwa satu jenis tumor dapat memiliki tidak hanya satu jenis penanda tumor dan satu jenis Penanda tumor juga dapat muncul pada berbagai jenis tumor yang berbeda. Karakteristik ini membuat deteksi klinis tumor bersifat fleksibel dan bervariasi pola kombinasinya.

2.2.2. Aplikasi klinik Penanda Tumor

Ada banyak jenis Penanda tumor, beberapa diantaranya hanya diproduksi oleh satu jenis tumor, namun ada juga yang dibuat oleh beberapa jenis tumor. Kemungkinan penggunaan Penanda tumor :

1. Skrining
2. Membantu diagnosis dini
3. Differensial diagnosis
4. Indikator prognostik pada penyakit yang progresif
5. Pemantauan keberhasilan terapi
6. Memantau rekurensi penyakit
7. Memonitor respons atau resistensi terhadap terapi

(Arslan N.*et al*, 2000)

Dengan metode imunologi atau biokimia mendeteksi zat penanda tumor yang meningkat mencolok dalam serum pasien akan membantu dalam diagnosis tumor tersebut, membantu identifikasi kelompok resiko tinggi dan pelaksanaan tindak lanjut surveilans massal. Pengamatan dinamis berkelanjutan terhadap perubahan kadar penanda tumor serum membantu dalam membedakan tumor jinak dan ganas. Bagi pasien yang sudah diagnosis pasti, pengukuran perubahan kadar penanda tumor dapat menjadi petunjuk prognosis atau observasi hasil terapi (Dorit Laessig *et al*, 2007).

Idealnya suatu penanda tumor harus dibuat oleh tumor tersebut

yang hanya meningkat dalam serum pasien dengan keganasan dan tidak meningkat pada individu sehat atau pada individu dengan kelainan jinak (spesifitas 100%). Oleh karena itu, penanda tumor dapat digunakan sebagai skrining untuk mendeteksi adanya kanker pada individu yang asimtomatis dengan sensitivitas 100% (Arslan N.*et al*, 2000)

Manfaat pengukuran penanda tumor yang paling penting adalah untuk menentukan prognosis, memantau progresivitas dan respons setelah tindakan operasi, kemoterapi, radiasi atau terapi hormon. Untuk meningkatkan sensitivitas pada beberapa jenis keganasan digunakan kombinasi penanda tumor yang relatif spesifik secara multiparametrik (Handy B, 2009).

Selain itu suatu penanda tumor seharusnya meningkat dalam serum pasien kanker pada stadium awal, sehingga memungkinkan deteksi dini dan segera dimulai terapi yang memadai. Namun beberapa penanda tumor dapat ditemukan pada individu sehat dan kelainan jinak, sehingga tidak cukup spesifik untuk digunakan sebagai skrining kanker. Tidak ada satupun penanda tumor yang memenuhi semua sifat tersebut, dan oleh karenanya berbagai penelitian terus dilakukan untuk menuju ke keadaan ideal tersebut (Mahendar Porika *et al*, 2011).

Pada kanker payudara, konsentrasi penanda tumor mengalami perubahan sesuai dengan dinamika perjalanan alamiah atau akibat pengaruh pembedahan dan pengobatan. Penanda tumor biasanya

meningkat seiring dengan progresivitas penyakit, menurun pada penyakit yang mengalami remisi dan tidak ada perubahan yang signifikan pada keadaan yang stabil. Kadar penanda tumor yang menurun secara konsisten merupakan indikasi keberhasilan terapi, sebaliknya bila kadarnya menetap atau meningkat berarti bahwa terapi tidak efektif dan diperlukan pendekatan terapi lain (Keyhani M.*et al*, 2005).

2.2.3. CD 44 (Cluster Differentiation 44)

Diferensiasi kluster 44 (CD44) merupakan glikoprotein sel permukaan transmembran yang berikatan dengan hialuronan dan terlibat pada berbagai fungsi seluler, termasuk adhesi seluler, proliferasi, angka harapan hidup, dan diferensiasi. Pada kanker payudara menunjukkan ekspresi yang kuat CD44 dan keberadaan glikoprotein ini berfungsi untuk menunjukkan daya tahan pada populasi stem sel kanker payudara (Buerger et al., 2013).

CD44 adalah anggota keluarga besar sel molekul adhesi yang bertanggung jawab untuk memediasi hubungan dan adhesi antara sel yang berdekatan serta antara sel dan matriks ekstraseluler (ECM). Sel molekul adhesi yang memediasi ini adalah bentuk dasar histologi payudara normal dan penting untuk menjaga integritas jaringan. Gangguan hubungan adhesi ini menyebabkan hilangnya arsitektur jaringan dan merupakan petanda transformasi keganasan. Selain perannya dalam adhesi seluler, CD44 dapat menjadi sinyal intraseluler

untuk pertumbuhan dan motilitas, dan karenanya terlibat dalam banyak jenis kanker, termasuk payudara, paru-paru, prostat, kanker ovarium, serviks, dan kolorektal dan neuroblastoma. Pada kanker prostat dan neuroblastoma, CD44 telah dijuluki sebagai gen penekan metastasis, meskipun baru-baru ini terbukti meningkatkan pertumbuhan kanker prostat dan metastasis dalam model xenograft. Perannya pada kanker payudara masih tidak jelas dan kontroversial (Huang et al., 2017).

Asal mula stem sel kanker payudara telah memicu kontroversi di lapangan selama bertahun-tahun. Ini masih tidak jelas apakah stem sel kanker payudara berasal dari mammaria stem sel multipoten, yang merupakan populasi progenitor unik, hasil dari dediferensiasi non stem sel, atau timbul dari beberapa kombinasinya. Pandangan yang paling banyak diterima adalah bahwa stem sel kanker payudara muncul dari sel-sel mammaria stem sel dan sel-sel progenitor. Studi penelusuran menunjukkan adanya sel progenitor luminal dan basal pada kelenjar payudara yang mempertahankan dan mendukung penuh diferensiasi luminal dan turunan sel basal untuk periode waktu yang lama. Diperkirakan bahwa akumulasi mutasi pada sel-sel progenitor ini dapat menimbulkan stem sel kanker payudara karena bukti menunjukkan gambaran fenotip CD44 + pada populasi stem sel payudara dan stem sel kanker payudara (Idowu et al, 2012).

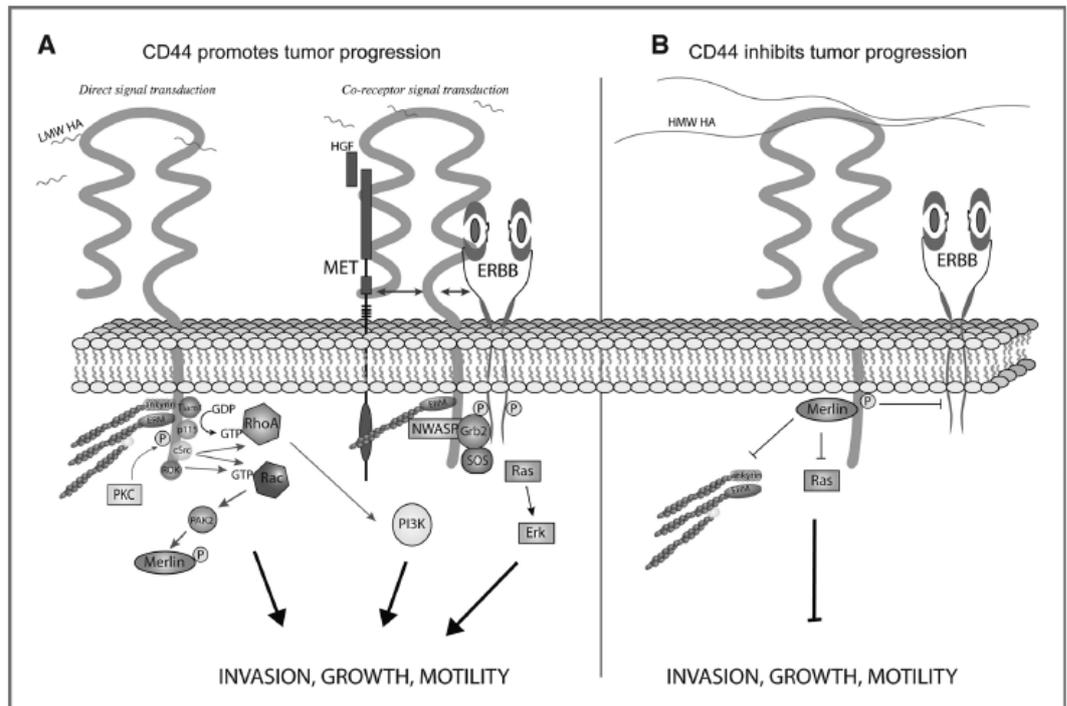


Figure 2. CD44 activates and inhibits oncogenic signaling. A, CD44 promotes tumor progression. CD44 directly mediates signal transduction through activation of LMW hyaluronan, which upon binding recruits signaling mediators to the CD44 cytoplasmic tail. This then activates signaling pathways that promote cell migration and invasion. Alternatively, CD44 can promote signaling by acting as a coreceptor to oncogenes such as c-Met and ErbB receptors. These interactions promote activation of signaling pathways that promote growth and cellular invasion. B, CD44 inhibits tumor progression in response to extracellular cues, primarily binding to HMW hyaluronan. CD44's interaction with HMW hyaluronan promotes its interaction with hypophosphorylated Merlin, inhibits Ras activation, and inhibits CD44-ERM interactions. Additionally, the interaction between CD44 and HMW hyaluronan suppresses EGFR activation.

Ekspresi CD44 pada kanker payudara telah berkorelasi dengan keduanya, yaitu hasil yang buruk dan baik. CD44 memediasi baik pensinyalan pro dan antitumoral *in vitro*, dan dapat menghambat maupun mempromosikan perkembangan metastasis *in vivo*. Meskipun peneliti sering fokus pada satu atau aspek lain dari yang dimediasi oleh CD44, penting untuk dipahami sifatnya dualistik jika ingin digunakan sebagai diagnostik dan alat terapi. Di sini kami meninjau pro dan antitumoral menandakan peristiwa yang dimediasi oleh CD44, dan kami mendiskusikan ekspresinya pada kanker payudara manusia dan penggunaannya sebagai target terapi (Williaws et al., 2013).

Pada penelitian yang dilakukan Shipitsin menemukan bahwa CD44 diekspresikan lebih pada sel-sel progenitor. Secara spesifik ditemukan pada kanker payudara dengan fenotif mengekspresikan CD44 terlibat dalam motilitas sel dan angiogenesis terutama mesenkimal yang bergerak lebih sering pada reseptor estrogen negative.

Pertumbuhan yang tidak terkendali, penghindaran apoptosis, angiogenesis, motilitas dan invasi sel adalah ciri khas perkembangan kanker. CD44 juga dapat mempromosikan fungsi-fungsi ini secara mandiri atau bekerja sama dengan reseptor permukaan sel lainnya, tetapi juga dapat menghambat fungsi-fungsi ini. CD44 terbukti mengaktifkan sejumlah jalur pensinyalan pusat, termasuk Rho GTPases dan Ras-MAPK dan jalur PI3K/AKT, tetapi juga telah terbukti bertindak sebagai penghambat pertumbuhan, sebagai respons terhadap isyarat dari lingkungan mikro, dapat menghambat pertumbuhan, mempromosikan apoptosis, menghambat angiogenesis dan invasi. Walaupun banyak inisiasi sinyal CD44 pada berbagai macam ligan matriks ekstraseluler, pensinyalan yang disebabkan oleh hialuronan adalah yang paling luas (Zheng et al., 2015).

CD44 tidak memiliki aktivitas kinase intrinsik, sehingga menginduksi pensinyalan dengan merekrut kinase dan protein adaptor intraseluler yang menghubungkan ekor sitoplasma CD44 ke aktinoskeleton dan menginduksi kaskade pensinyalan. Selain itu, CD44 dapat bertindak sebagai koreseptor melalui interaksi dengan reseptor

permukaan sel lainnya. Seperti disebutkan di atas, CD44 utama untuk pembelahan biologis di ekstraseluler dan ekor sitoplasma, di mana CD44 dapat mempengaruhi pensinyalan dan transkripsi sekitar. Selain itu, CD44 dapat memengaruhi pensinyalan dengan menyimpan sel permukaan terkait faktor pertumbuhan, enzim, dan sitokin (Hanxiao et al., 2016).

Identifikasi dan deskripsi populasi stem sel kanker terutama tergantung pada beberapa penanda seluler, kombinasi yang spesifik untuk fenotipe stem sel kanker pada tumor yang sesuai. Ekspresi penanda permukaan sel CD44 diidentifikasi dalam percobaan pada garis sel yang terkait dengan proliferasi dan invasi sel kanker payudara. Efek tumorigenik dominan dari CD44 dengan bukti klinis yang lebih buruk dan disease free survival lebih pendek telah memberikan dasar pemikiran menggunakan penanda CD44 sendiri atau dalam kombinasi dengan penanda permukaan lain. (Grinevich, et al., 2013)

2.3 Metastase Kanker Payudara

Metastasis adalah menyebarnya sel kanker dari tumor primer ke organ-organ vital atau tempat yang jauh pada tubuh pasien. Metastasis biasanya merupakan manifestasi akhir dari perkembangan tumor. Metastasis berlangsung melalui 5 tahap berurutan sebagai berikut (Yanagawa M. *et al*, 2012) :

1. *Invasi dan migrasi* : sel-sel kanker masing-masing melepaskan diri dari tumor primer dan menginvasi jaringan sehat yang ada di sekitarnya.

Selama proses ini terjadi sekresi berbagai enzim litik yang menghancurkan matriks ekstraseluler, dengan demikian memfasilitasi migrasi.

2. *Intravasasi* : masuknya sel-sel kanker ke dalam sirkulasi darah dan limfe. Setelah melekat pada sel endotel melalui molekul adhesi, sel kanker mensekresikan enzim proteolitik yang menyebabkan sel-sel dapat menginfiltrasi pembuluh darah.
3. *Sirkulasi* : sel kanker beredar dalam sirkulasi dan harus menghadapi berbagai kondisi yang ada dalam darah. Kondisi itu antara lain adalah konsentrasi oksigen yang tinggi dan limfosit sitotoksik. Pada kondisi ini terjadi seleksi sel-sel tumor yang resisten dan agresif.
4. *Ekstravasasi* : sel-sel kanker terperangkap di kapiler organ tertentu, meninggalkan pembuluh darah dengan cara penetrasi endotel setelah mengeluarkan enzim proteolitik.
5. *Kolonisasi, proliferasi dan angiogenesis* : sel-sel kanker membentuk tumor sekunder di tempat baru dengan berproliferasi dan menginduksi neoangiogenesis untuk memastikan vaskularisasi yang cukup.

Tempat tersering dari metastasis kanker payudara yaitu paru, tulang, otak, hati atau ada organ tubuh lainnya walaupun jarang. Gejala yang ditimbulkan tergantung dari tempat yang terkena. Angka kejadian metastasis payudara ke setiap organ tersebut dapat terjadi pada umur muda hingga usia lanjut, terutama yang datang terlambat karena beberapa alasan diantaranya karena ketidaktahuan, sosial ekonomi,

atau ketakutan akibat kehilangan payudara sebagai body image, mencoba terapi herbal dengan segala janji yang tidak masuk akal serta lokasi yang jauh dari pusat kesehatan. Keadaan metastasis dapat juga terjadi setelah terapi pada kanker primer, kemudian kanker tersebut kambuh pada lokasi jauh (tulang, otak, paru, hati), sedangkan lokasi primernya tidak kambuh. Dari berbagai organ, metastasis otak merupakan yang terburuk dalam prognosis dan manifestasi klinisnya (Kurnia A.,2010).

2.3.1 Metastase Paru

Metastasis paru biasa terjadi pada parenkim paru dengan segala akibatnya, biasa dalam bentuk efusi pleura. Penyebaran ke parenkim paru dapat terjadi melalui aliran limfatik dan memberikan gambaran lymphangitis carcinomatosis atau dalam bentuk satu nodul. Jika tumor tersebut menutup hilus akan menyebabkan batuk, nafas pendek, atau batuk darah. Jika metastasis pada endobronchial dapat menyumbat saluran napas, stridor, atelektasis dan pneumonia. Efusi pleura dapat timbul dari kanker paru sendiri (35%), kanker payudara (23%), lymphoma (10%), kanker yang tidak diketahui asalnya (10%). (Alexander HR *et al*, 2008).

Efusi pleura dapat ipsilateral, kontralateral atau bilateral, dari lokasi tersebut dapat diperkirakan kemungkinan metastasis. Pada sisi kontralateral kemungkinan penyebaran hematogen, sedangkan pada sisi ipsilateral bisa hematogen, infiltrasi langsung dinding dada atau dari

kelenjar yang kambuh. Bila bilateral bisa hematogen, kedua parenkim payudara terkena atau akibat lymphadenopathy mediastinal masif dengan obstruksi lymphatik. Beberapa patofisiologi terjadinya pengumpulan cairan pada rongga pleura diantaranya akibat infiltrasi aliran lymphatik pada mediastinal dan subpleura sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas, peningkatan tekanan hidrostatik, penurunan tekanan onkotik, gangguan drainase lymphatik yang semua dapat menyebabkan kemampuan penyerapan cairan dari rongga pleura berkurang sehingga terjadi penumpukan cairan di dalam rongga pleura (Alexander HR *et al*, 2008; Kurnia,2010).

Diagnosis kelainan paru akibat metastasis dapat ditegakkan bila didapatkan riwayat batuk atau batuk darah dengan sesak yang tidak sembuh dengan pengobatan biasa dan didapatkan riwayat sebelumnya pernah menderita kanker. Pemeriksaan tambahan lain dipakai untuk melihat kelainan pada paru diantaranya dengan foto thorak, MRI, CT Scan dan PET scan. Dari pemeriksaan tersebut dapat diperkirakan lokasi, ukuran nodul dan banyaknya nodul, sehingga dapat dilakukan biopsi dalam bentuk *transthoracal biopsi* atau *bronchoscopy transbronchial biopsi* (Alexander HR *et al*, 2008; Kurnia, 2010).

2.3.2 Metastase Tulang

Tulang merupakan lokasi metastasis yang paling sering ditemukan pada penderita kanker payudara. Di Amerika Serikat, setiap tahun diperkirakan ada 350.000 kematian akibat metastasis tulang.

Insidens metastasis ke sumsum tulang diperkirakan sekitar 13% sampai 45% dan hanya sebagian kecil penderita yang metastasis ke sumsum tulang, tidak mengalami metastasis ke tulang. (Kmietowicz, 1998).

Coleman dan Rubens, hampir 70% penderita kanker payudara yang telah meninggal ternyata mengalami metastasis ke tulang. Metastasis kanker ke tulang adalah kejadian yang umum terjadi pada kebanyakan keganasan. Narcopsy dalam penelitiannya melaporkan insiden metastasis tulang yang tinggi pada beberapa jenis keganasan yang sering ditemukan seperti kanker payudara 73%, prostat 68%, mulut rahim 50%, thyroid 42%, buli-buli 40% dan paru-paru 36% (Kmietowicz, 1998; Adam R., 2006).

Koizumi dkk. dalam penelitiannya terhadap 5538 kasus kanker payudara mendapatkan insiden metastasis tulang sebesar 2.13% dan insiden metastasis tulang ada korelasinya dengan ukuran tumor, status kelenjar dan tipe histologik. Penderita kanker payudara dengan ukuran tumor yang besar memiliki resiko yang lebih tinggi untuk terjadi metastasis ke tulang. Insiden metastasis tulang paling sering ditemukan pada penderita kanker payudara dengan N(+)⁴ atau lebih, namun beberapa peneliti menemukan bahwa metastasis pertama pada tulang dengan N(+). Metastasis tulang juga bisa terjadi pada penderita N(-) dengan resiko tinggi (Kmietowicz, 1998).

Colleoni dkk. pada penelitiannya mendapatkan bahwa insiden kumulatif metastasis tulang yang merupakan metastasis pertama adalah 12.2% dalam 2 tahun dan 26.8% dalam 10 tahun. Insiden metastasis tulang pada kanker payudara stage I : 0.08%, stage II : 1.09%, stage III : 9.96% dan stage IV : 34.04% (Kmietowicz, 1998).

Selain ukuran tumor dan status kelenjar, faktor lain seperti status ER (Estrogen Receptor) dan umur penderita juga merupakan faktor prediktif terjadinya metastasis tulang, dimana penderita kanker payudara dengan ER (+) dan umur <35 tahun mempunyai resiko metastasis tulang yang lebih tinggi (Adam R, 2006).

Metastase pada tulang, sering menyebabkan rasa nyeri. Yang sering terjadi pada metastase tulang adalah pada tulang belakang, kemudian pada tulang pelvis, pinggang, paha, tulang rusuk dan tulang tengkorak. Nyeri terjadi pada 80% penderita dengan metastasis tulang. Selain nyeri, metastasis tulang juga sering menyebabkan komplikasi seperti fraktur patologis, hiperkalsemi dan penekanan medula spinalis seperti parestesia, paraplegi dan penurunan level sensoris (Kmietowicz, 1998).

Tulang belakang (spinal) adalah tempat yang paling sering untuk metastasis kanker payudara, 70% pasien meninggal dari perilaku kanker yang bermetastase ke tulang belakang. Gejala neurologis dari metastase ke tulang belakang seperti paraplegi, paraparesis atau penurunan level sensoris. Nyeri punggung merupakan keluhan yang

paling sering ditemukan pada metastasis tulang di tulang belakang / vertebra, nyeri timbul karena invasi sel kanker payudara ke periosteum yang kaya dengan inervasi dengan atau tanpa lesi yang terdeteksi, sel kanker payudara dapat mencapai periosteum melalui Haversian canals dimana saat invasi sel tumor masuk ke periosteum dapat merusak atau meresorpsi tulang (osteoclast) sehingga lama-lama akan menjadikan ketidakstabilan tulang belakang, fraktur kompresi vertebra, kompresi pada epidural atau bahkan melibatkan sistem saraf (Kmietowicz, 1998; Adam R, 2006).

Hip (panggul) juga merupakan tempat yang paling sering untuk metastase kanker payudara ke tulang selain tulang belakang (spinal). Hal tersebut dikarenakan kekuatan atau beban yang paling besar dipusatkan di area pinggul (hip). Metastase tulang area pinggul dapat termasuk pelvis, acetabulum, dan proksimal femur yang mungkin bisa terjadi di bagian head femur atau neck femur, regio intertrochanter, subtrochanter atau kombinasi keduanya (Kmietowicz, 1998).

2.3.3 Metastase Hati

Metastasis kanker payudara yang tersering salah satunya yaitu pada hati dan dapat menyebabkan beberapa gejala, dari yang tidak ada gejala hingga timbulnya gagal hati yang menyebabkan kematian pada 20% kanker payudara. Sebenarnya bila ditemukan lebih awal dan masih terlokalisir masih dapat dilakukan reseksi hepar kuratif dengan hasil yang cukup memuaskan. Keberhasilan tersebut dapat tercapai

disebabkan masing-masing pembuluh darahnya yang bila dilakukan reseksi akan aman dengan sedikit perdarahan. Kemajuan pemeriksaan imaging dan teknik operasi dapat meramalkan berapa banyak hati yang masih bisa disisakan dengan aman. Pembuluh darah hati yang unik tersebut memungkinkan untuk memberikan terapi regional tanpa menyebabkan efek toksik sistemik (Chemoembolization, isolated hepatic perfusion, selective internal radiation).(Kurnia, 2010)

Metastase hati pada kanker payudara sering dilaporkan menempatin urutan ketiga setelah tulang dan paru oleh beberapa studi. Angka kejadiannya berkisar 10% kasus kanker payudara stadium 4. Taylor dkk, melaporkan insiden metastase hati adalah 5.2% dan jarak antara terdiagnosis kanker dan metastasis hepar berkisar 4-192 bulan, dengan gejala klinis hepatomegali (70%) dan nyeri perut (30%). (Hoe AL, 1991).

2.3.4 Metastase Otak

Insidens metastase otak pada penderita kanker payudara berkisar 10-16%. Hasil CT-Scan otak, metastase dapat berupa multipel brain metastase (78%), solitary brain metastase (14%), dan leptomeningeal metastase (8%). Tham dkk; meneliti populasi kanker payudara dengan metastase otak meningkat pada kanker payudara usia muda, premenopause, dengan ER (-) dan PR (-), P-53 (+), aneuploidi. Peztalozii dkk; menemukan korelasi peningkatan angka

rekurensi yang sebanding dengan status N (+), high grade, ukuran tumor, dan HER-2 (Lin NU, 2004).

Penemuan klinis pasien dengan metastasis otak berupa sakit kepala (24%-53%), kelemahan yang bersifat fokal (16%-40%), perubahan kondisi mental (24%-31%), kejang (15%-16%), dan ataxia (9%-20%). Bila terjadi perdarahan akan timbul gejala dan tanda neurologis akut. Berdasar data yang dikumpulkan sejak tahun 1973 hanya 10% pada pasien metastasis otak yang terdeteksi dengan CT atau MRI menampakkan gejala. Papil edema bisa ditemukan pada 15% pasien (Dawood S.Broglio K., *et al* ,2009)

Terdapat subtype yang berbeda dari kanker payudara, dan penelitian menunjukkan bahwa ekspresi negatif reseptor estrogen (ER) simultan, reseptor progesteron (PR) dan Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2) dan overekspresi HER-2 adalah faktor-faktor resiko metastase otak pada pasien-pasien kanker payudara. Triple negatif (TN) dari kanker payudara ditandai dengan tingginya rekurensi, progresif yang cepat, tingginya tingkat metastase ke viseral dan metastase yang mudah pada sistem saraf pusat (Dawood S.Broglio K., *et al* ,2009).

Meskipun pelacakan metastasis otak bukan merupakan prosedur rutin dalam pengelolaan kasus Kanker Payudara (KPD) baru, perlu diwaspadai pada pasien dengan keluhan neurologis yang bertahan sehari-hari atau berminggu-minggu. Pemeriksaan radiologis berupa

CT scan maupun MRI perlu dilakukan. Disarankan untuk pemeriksaan imaging metastasis otak dengan menggunakan MRI yang diperkuat kontras gadolinium sehingga metastase meningeal bisa terdeteksi. Pemeriksaan CT Scan dilakukan bila tidak tersedia MRI (Barnholtz-Sloan JS, 2004).

Metastase ke parenkim otak diperkirakan secara hematogen, di mana menyebar ke leptomenings melalui beberapa cara termasuk secara hematogen, ekstensi secara langsung, aliran vena dan ekstensi melalui saraf atau sistem limfatik perineural. Kadang juga ditemukan sel tumor pada leptomenings menyebar melalui cairan cerebrospinalis (Dawood S. Broglio K., *et al*, 2009).

Beberapa penelitian melaporkan faktor-faktor yang mempengaruhi prognosis seperti usia muda, reseptor negatif tumor, peningkatan LDH, besarnya ukuran tumor, grading tumor, penyebaran secara limfovaskular, jumlah keterlibatan kelenjar limfonodus, metastase ke organ lain khusus pada paru, karsinoma mammae dengan HER-2 overekspresi, status penampilan Karnofsky yang buruk, dan sebagainya. Semuanya berhubungan dengan tingginya insidens metastase ke sistem saraf pusat (Gonzalez-Angulo AM, *et al*, 2004).

2.4. Disease Free Survival (DFS) dan Overall Survival (OS) Dalam Hubungannya Dengan CD44 Pada Kanker Payudara

Beberapa tumor marker untuk kanker payudara seperti CD44 dapat digunakan secara klinis untuk pengobatan kanker payudara. Nilai tumor marker yang meningkat dapat menunjukkan adanya progresifitas kanker payudara dan keberadaan fokus metastasis yang tak terdeteksi. Oleh karena itu, CD44 dapat menjadi faktor prognostik yang baik pada pasien kanker payudara dalam kaitannya dengan *Disease Free Survival dan Overall Survival* (Uehara M. et al, 2008).

Disease Free Survival (DFS) atau kelangsungan hidup bebas penyakit merupakan persentase pasien yang dapat bertahan tanpa adanya tanda atau gejala kanker dalam waktu tertentu setelah mereka menjalani pengobatan. Pada kanker payudara, misalnya setelah pasien menjalani mastektomi / kemoterapi hingga selesai. Lamanya waktu ini dihitung hingga pasien mengalami relaps atau kekambuhan kembali penyakit tersebut. Tingkat kelangsungan hidup bebas penyakit merupakan indikasi seberapa efektif pengobatan tertentu. Sedangkan *Overall Survival (OS)* merupakan persentase pasien yang masih hidup dalam jangka waktu tertentu hingga meninggal, setelah mereka didiagnosis dan memulai pengobatan untuk suatu penyakit seperti kanker. Tingkat kelangsungan hidup secara keseluruhan biasanya dinyatakan sebagai tingkat kelangsungan hidup 5 tahun (five years

survival rate), yang merupakan persentase orang dalam kelompok studi atau pengobatan yang hidup lima tahun setelah diagnosis dan dimulainya pengobatan (Tampellini M.et al, 1997).