

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN UKURAN TUMOR DAN GRADING
HISTOPATOLOGI DENGAN SUBTIPE MOLEKULER KANKER
PAYUDARA DI RS WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

*RELATION OF TUMOR SIZE AND HISTOPATHOLOGICAL GRADING WITH
MOLECULAR SUBTYPE OF BREAST CANCER IN WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR GENERAL HOSPITAL*

AWALUDDIN

C045172012



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1 (Sp-1)
DEPARTEMEN ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN UKURAN TUMOR DAN GRADING
HISTOPATOLOGI DENGAN SUBTIPE MOLEKULER KANKER
PAYUDARA DI RS WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

*RELATION OF TUMOR SIZE AND HISTOPATHOLOGICAL GRADING WITH
MOLECULAR SUBTYPE OF BREAST CANCER IN WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR GENERAL HOSPITAL*

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Bedah
Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan diajukan oleh

**AWALUDDIN
C045172012**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1 (Sp-1)
DEPARTEMEN ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN KARYA TESIS

**HUBUNGAN UKURAN TUMOR DAN GRADING HISTOPATOLOGI
DENGAN SUBTIPE MOLEKULER KANKER PAYUDARA
DI RS WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

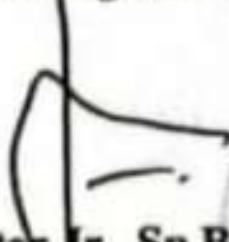
Disusun dan diajukan oleh

dr. Awaluddin
C045172012


Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang
dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 26 Januari 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama


dr. John Pieter Jr., Sp.B(K)Onk
NIP. 19711120 200501 1 003


Pembimbing Pendamping


dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK
NIP. 19771231 200212 1 002

Ketua Program Studi


Dr. dr. Sachraswaty R. Laiding, Sp.B, Sp.BP-RE(K)
NIP. 19760112 200604 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran


Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Awaluddin

NIM : C045172012

Program Studi : Ilmu Bedah

Judul :

HUBUNGAN UKURAN TUMOR DAN GRADING HISTOPATOLOGI DENGAN SUBTIPE MOLEKULER KANKER PAYUDARA DI RS WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

dengan ini menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan 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, 07 Maret 2023

Yang menyatakan,



dr. Awaluddin

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT atas karunia dan kemurahan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini sebagai salah satu prasyarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi selama menyusun karya akhir ini. Namun, saya bisa menyelesaikan karya akhir ini berkat motivasi, dukungan, dan masukan yang diberikan pembimbing saya, dr. John Pieter. Jr, Sp.B,SubSp.Onk(K), dr. Elridho Sampepajung Sp.B,SubSp.Onk(K) dan dr. Firdaus Hamid, M.Kes, Sp.MK. Saya juga mengucapkan terimakasih kepada para penguji saya, dr. Salman Ardy Syamsu,Sp.B, Subsp.Onk(K), dr. Nilam Smaradhania,Sp.B,Subsp.Onk(K) . Pada kesempatan ini, saya menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M. Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin, Dr. dr. A. Muhammad Takdir Musba, Sp.An, KMN-FIPM selaku Manajer PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dr. Agussalim Bukhari, M. Clin.Med., Ph.D., Sp.GK sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, serta Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS(K) dan Prof. dr. Budu, Ph-D, SP.M(K), M. MedEd saat menjabat sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk dapat mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya juga mengucapkan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk selaku Kepala Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Sachraswaty R. Laididing, SpB Sp. BP-RE selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, kepada Dr. dr. Warsinggih, SpB.-KBD saat menjabat sebagai Kepala Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin dan Dr. dr. William Hamdani, SpB(K)Onk saat menjabat sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, serta seluruh Guru Besar dan Staf Pengajar Departemen Ilmu

Bedah Universitas Hasanuddin yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan ilmu, ketrampilan, rasa percaya diri, dan profesionalisme dalam diri saya sejak saya mulai pendidikan ini pada bulan 1 Januari 2018. Saya tidak lupa mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, terutama Kak Marlina Rajab (Lina) dan Alm Kak Nunung Mujiwiyanti, yang selalu memberikan uluran tangan dan menyemangati tanpa henti selama masa pendidikan saya.

Terima kasih kepada saudara seperjuangan Residen Bedah Periode 1 Januari 2018 yang tanpa henti memotivasi dan mengingatkan untuk pantang menyerah dalam menyusun dan menyelesaikan karya akhir ini. Terima kasih atas dukungan dan bantuan dari segenap Residen Bedah Universitas Hasanuddin.

Saya juga menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada khususnya, Ibunda saya tercinta, Ayah saya , adik saya serta keluarga besar yang senantiasa mendoakan saya , memberikan motivasi untuk menyelesaikan karya akhir ini

Penulis juga menyampaikan terima kasih dan permohonan maaf kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, yang telah membantu dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Saya senantiasa berdoa kepada Allah SWT untuk melimpahkan karunia dan kemurahan-Nya kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan selama pendidikan, penelitian dan penyusunan karya akhir ini. Amin

Makassar, 07 Maret 2023
Yang menyatakan,

dr. Awaluddin

ABSTRAK

Awaluddin. *Comparison of tumor size , Histopathological grade and, molecular subtype of breast cancer in Wahidin Sudirohusodo Makassar Hospital* (guided by John Pieter Jr, Elridho Sampepajung, Firdaus Hamid,Sachraswaty R. Laiding)

Breast cancer (BC) is the second most frequent cancer-related death among women worldwide. Factors influencing BC patients' survival include histopathological grade, histopathological type, stage, hormonal receptors, and number of mitotic images. To compare the tumor size, histopathological grade, and molecular type of BC patients. This was an observational analytic retrospective study. The population was BC patients at Wahidin Sudirohusodo Hospital from 2017 to 2021. The Kruskal–Wallis test was used to compare statistically between tumor size, histopathological grade, and molecular subtype. Significance was set at $p < 0.05$. The study included 784 patients. Most were aged 50–59 years (34.8%), with tumor size 4c (37.0%) and moderate grade (66.1%), and the most common molecular subtype was luminal A (34.2%). Bivariate analysis using the Kruskal–Wallis test found no significant difference in molecular subtypes based on tumor size ($p = 0.079$), but significant differences existed in molecular subtype by histopathological grade ($p = 0.005$) and ($p < 0.001$). Significant differences existed between histopathological grade by tumor size by histopathological grade size and molecular subtype. Early diagnosis and prompt treatment of BC patients are important to prevent morbidity and mortality.

Keywords: breast cancer, tumor size, molecular subtype; histopathological grade.

ABSTRACT

AWALUDDIN. *Perbandingan ukuran tumor, Grade Histopatologi, dan sub tipe molekuler kanker payudara di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar (dibimbing oleh John Pieter Jr, Elridho Sampepajung, Firdaus Hamid, Sachraswaty R. Laiding)*

Kanker payudara (KP) adalah penyakit kanker mematikan terbesar kedua yang paling sering terjadi pada wanita di seluruh dunia. Faktor-faktor yang mempengaruhi kelangsungan hidup pasien KP meliputi grade histopatologi, tipe histopatologi, stadium, reseptor hormonal, dan jumlah mitosis. Membandingkan ukuran tumor, grade histopatologi, dan tipe molekuler pasien KP. Metode: Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik retrospektif. Populasi pada penelitian ini merupakan pasien KP di RS Dr Wahidin Sudirohusodo dari tahun 2017 hingga 2021. Uji Kruskal-Wallis digunakan untuk membandingkan secara statistik antara ukuran tumor, grade histopatologi, dan sub tipe molekuler. Signifikansi ditetapkan pada $p < 0,05$. Penelitian ini melibatkan 784 pasien yang sebagian besar berusia 50-59 tahun (34,8%), dengan ukuran tumor 4c (37,0%) dan grade sedang (66,1%), dan sub tipe molekuler yang paling umum adalah luminal A (34,2%). Analisis bivariat menggunakan uji Kruskal-Wallis tidak menemukan perbedaan yang signifikan pada sub tipe molekuler berdasarkan ukuran tumor ($p = 0,079$), tetapi terdapat perbedaan yang signifikan pada sub tipe molekuler berdasarkan grade histopatologi ($p = 0,005$) dan ukuran tumor berdasarkan grade histopatologi ($p < 0,001$). Terdapat perbedaan yang signifikan antara grade histopatologi berdasarkan ukuran tumor dan sub tipe molekuler. Diagnosis dini dan pengobatan yang cepat pada pasien KP merupakan hal penting untuk mencegah morbiditas dan mortalitas.

Kata kunci: kanker payudara, ukuran tumor, sub tipe molekuler; grade histopatologi.

DAFTAR ISI

| | |
|---|------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| HALAMAN PENGESAHAN | iii |
| PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR | iv |
| PRAKATA | v |
| ABSTRAK | vii |
| ABSTRACT | viii |
| DAFTAR ISI | ix |
| DAFTAR TABEL | |
| DAFTAR GAMBAR..... | |
| BAB I PENDAHULUAN..... | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 3 |
| 1.3 Tujuan Penelitian..... | 3 |
| 1.4 Manfaat Penelitian..... | 4 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA..... | 5 |
| 2.1 Payudara | 5 |
| 2.2 Kanker Payudara | 9 |
| 2.3 Subtipe Molekuler | 25 |
| 2.4 Hubungan Ukuran Tumor Grading Histopatologi dengan Subtipe Molekuler Kanker Payudara | 30 |
| BAB III KERANGKA KONSEP HIPOTESIS | 32 |
| 3.1 Kerangka Teoritis | 32 |
| 3.2 Kerangka Konsep | 33 |
| BAB IV METODE PENELITIAN | 35 |
| 4.1 Rancangan Penelitian | 35 |
| 4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian..... | 35 |

| | |
|--|-----------|
| 4.3 Populasi Teknik Sampel..... | 35 |
| 4.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi..... | 35 |
| 4.5 Definisi Operasional..... | 36 |
| 4.6 Cara Pengumpulan data dan Metode Pemeriksaan | 37 |
| 4.7 Alur Penelitian..... | 38 |
| 4.8. Analisis Data | 40 |
| BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN..... | 41 |
| 5.1 Hasil Penelitian..... | 41 |
| 5.2 Pembahasan | 44 |
| BAB VI PENUTUP | 47 |
| 6.1 Kesimpulan..... | 47 |
| 6.2 Saran..... | 47 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 48 |
| DAFTAR LAMPIRAN | |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|----|
| Tabel 2.1 Gen dan lokus penyebab kanker payudara (BR = Relative risk; OR = Overall Risk)..... | 12 |
| Tabel 2.2 Pembagian Subtipe Payudara secara Molekuler..... | 29 |
| Tabel 5.1 Karakteristik dasar dari sampel penelitian..... | 41 |
| Tabel 5.2 Perbandingan Ukuran Tumor dengan Subtipe Molekuler Kanker Payudara..... | 42 |
| Tabel 5.3 Perbandingan Grading Histopatologi dengan Subtipe Molekuler Kanker Payudara..... | 43 |
| Tabel 5.4 Perbandingan Ukuran Tumor dengan grading histopatologi Kanker Payudara..... | 44 |

DAFTAR GAMBAR

| | | |
|-------------|---|---|
| Gambar 2.1. | Anatomi payudara. | 6 |
| Gambar 2.2 | Urutan perubahan lobus tubuloalveolar dan sistem duktus payudara sebelum, saat, dan sesudah kehamilan dan laktasi | 8 |
| Gambar 2.3. | Perkembangan lobus tubuloalveolar pada payudara selama kehamilan | 9 |

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Kanker adalah suatu kondisi yang terjadi ketika sel sel abnormal tumbuh dengan cara cara yang tidak terkendali dan dapat merusak jaringan disekitarnya atau menyebar ke bagian tubuh yang lain (Refshauge, 2012). Salah satu jenis kanker yang menakutkan bagi seluruh wanita di dunia adalah kanker payudara (Kemenkes, 2016).

Kanker payudara merupakan jenis kanker dengan angka kejadian tertinggi bersama dengan kanker paru paru yaitu sebesar 2,09 juta kasus diikuti oleh kanker kolorektal (1,8 juta), prostat (1,28 juta), kulit (1,04 juta), dan lambung (1,03). Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling sering terjadi di kalangan wanita di dunia dengan angka kematian mencapai 627.000 wanita pada tahun 2018 (WHO, 2018). Angka kejadian kanker payudara di dunia sebanyak 14,9 juta kasus baru di tahun 2012. Dan akan diprediksi meningkat sebanyak 22 juta kasus baru dalam dua dekade ke depan (Ghoncheh., 2015). Indonesia, estimasi insiden kanker payudara 40,3 per 100.000 perempuan atau 48.998 kasus baru per tahun. Angka ini merupakan 30,5 % dari seluruh jenis kanker pada perempuan atau 16,4 % dari seluruh jenis kanker pada laki-laki dan perempuan. Hal ini berarti ada 6 kasus kanker payudara setiap jam di Indonesia (Globocan, 2012). 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).

Gejala gejala kanker payudara sering tidak dirasakan dengan jelas oleh pasien, akibatnya banyak pasien yang berobat pada saat penyakitnya sudah dalam stadium lanjut (stadium III dan IV), hal ini sesuai studi kasus yang dilakukan di RSUP Dr. Sardjito – Yogyakarta (Dwidayati, 2012). Dari data rekam medis RS Kanker Dharmais pada tahun 2010 menunjukkan bahwa sekitar 85% pasien kanker payudara sudah berada

dalam keadaan stadium lanjut ketika datang ke rumah sakit. Hal ini akan mempengaruhi prognosis dan tingkat kesembuhan pasien (Nasdaldy, 2011).

Ukuran besarnya tumor, grading histopatologi dan subtipe molekuler kanker payudara menjadi faktor yang mempengaruhi prognosis kanker payudara. Faktor-faktor yang mempengaruhi prognosis kanker payudara dibagi menjadi dua golongan yaitu faktor prognostik mayor dan minor. Faktor prognosis mayor terdiri dari: kanker invasif atau kanker in situ, metastasis ke kelenjar limfe, metastasis jauh, ukuran tumor, penyakit lokal tahap lanjut, dan kanker inflamatorik. Sedangkan faktor prognostik minor terdiri dari : subtipe histologik, grading tumor, laju proliferasi, kandungan DNA dan marker imunohistokimia klasik (IHC) seperti reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), dan human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) (Dai et al., 2015; Kumar et al., 2017)

Grading histologi tumor adalah gambaran tumor berdasarkan keabnormalan sel tumor dan jaringan tumor yang dilihat di bawah mikroskop. Grading dihubungkan dengan usia harapan hidup 10 tahun, yaitu grade I (85%), grade II (60%), dan grade III (45%). Grade I menunjukkan prognosis yang paling baik, grade II menunjukkan prognosis sedang, sedangkan grade III menunjukkan prognosis yang paling buruk (Kemenkes, 2018; Stevens et al., 2009). Kanker payudara memiliki gambaran histopatologi dan sifat biologis yang berbeda sehingga menunjukkan respon pengobatan yang berbeda dan harus diberikan strategi terapi yang berbeda juga (Opdahl et al., 2013; Rakha et al., 2010). Oleh karena itu, pengelompokan kanker payudara ke dalam subtipe molekuler dilakukan untuk menentukan jenis pengobatan yang lebih akurat (Dai et al., 2015).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kadivar et al., (2012) terdapat hubungan antara subtipe molekuler dengan karakteristik tumor, seperti ukuran, grading, serta infiltrasi limfovaskular. Akan tetapi hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Rahmawati Y (2017) yang menemukan tidak ada hubungan antara ukuran tumor dan subtipe molekuler kanker payudara.

Penelitian mengenai hubungan ukuran tumor dan grading histopatologi dengan subtipe molekuler pasien kanker payudara jarang dilakukan di Indonesia, salah satunya

di RSUD Wahidin Sudirohusodo. Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul —Hubungan Ukuran Tumor dan Grading Histopatologi dengan Subtipe Molekuler Pasien Kanker Payudara di RSUD Wahidin Sudirohusodo Tahun 2016-2020

2.1 Rumusan Masalah

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

Apakah terdapat hubungan antara ukuran tumor dan grading histopatologi dengan subtipe molekuler pasien kanker payudara di RSUD Wahidin Sudirohusodo Makassar ?

3.1 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui adanya hubungan ukuran tumor dan grading histopatologi dengan subtipe molekuler pasien kanker payudara di RSUD Wahidin Sudirohusodo Makassar

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui distribusi frekuensi ukuran tumor pada pasien kanker payudara.
- b. Mengetahui distribusi frekuensi grading histopatologi pada pasien kanker payudara.
- c. Mengetahui distribusi frekuensi subtipe molekuler pada pasien kanker payudara.
- d. Menilai hubungan antara subtipe molekuler dengan grading histopatologi pada pasien kanker payudara.
- e. Menilai hubungan antara subtipe molekuler dengan ukuran tumor pada pasien kanker payudara.
- f. Menilai hubungan antara ukuran tumor dengan grading histopatologi pada pasien kanker payudara

4.1 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Pengetahuan

Sebagai informasi ilmiah atau bukti empiris tentang hubungan antara ukuran tumor dengan grading histopatologi dan subtipe molekuler pada pasien kanker payudara.

1.4.2 Manfaat Bagi Klinisi

Menjadi pedoman dalam memprediksikan progresifitas penyakit dan klinikopatologis pada pasien kanker payudara berdasarkan grading histopatologi dan subtipe molekuler.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 PAYUDARA

2.1.1 Anatomi Payudara

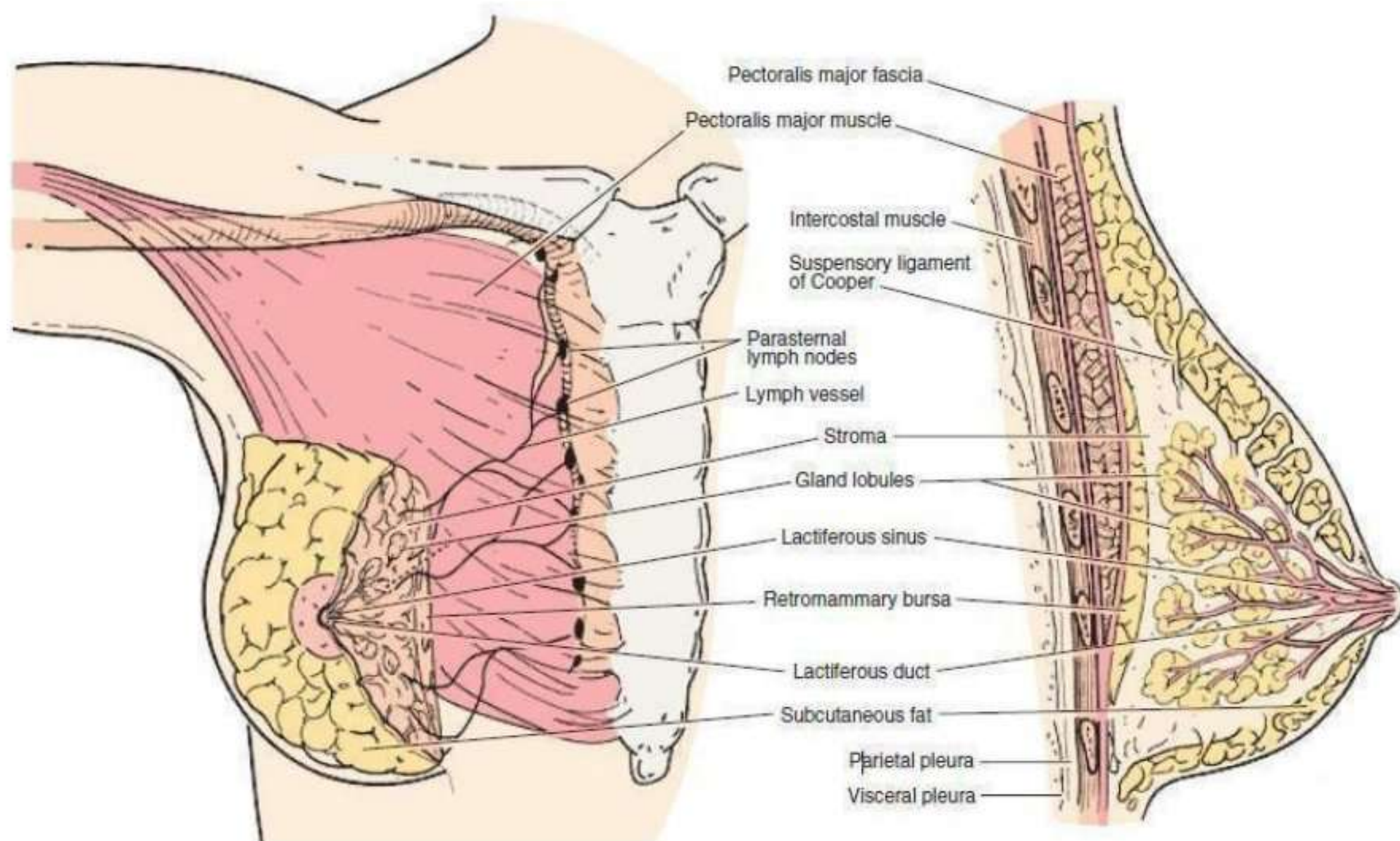
Payudara merupakan elevasi dari jaringan glandular dan adiposa yang ditutupi oleh kulit pada dinding anterior dada. Payudara terletak di atas otot pektoralis mayor dan melekat pada otot tersebut melalui selapis jaringan ikat (Osborne dan Boolbol, 2014), Payudara orang dewasa terletak pada dinding dada anterior dengan batas atas terletak di ICS 2, sementara batas bawah terletak pada *inframammary fold* yang terletak di antara ICS 6 hingga 7. Batas medial payudara terletak pada batas lateral *sternum*, dan batas lateralnya terletak pada *midaxillary line*. Payudara memiliki bentuk seperti *teardrop* dengan ekstensi jaringan payudara menuju aksila yang dikenal dengan istilah *the tail of spence* (Sabel, 2009).

Payudara terdiri dari 3 struktur utama yaitu kulit, jaringan lemak di bawah kulit, dan jaringan payudara. Jaringan payudara terdiri dari jaringan parenkim dan stroma (Cronin et al., 2018). Parenkim pada payudara membentuk suatu sistem yang terdiri dari duktus yang bercabang-cabang. Sementara stroma pada payudara, sebagian besar terdiri dari jaringan lemak yang memberi dukungan untuk pertumbuhan jaringan parenkim (Javed dan Lteif, 2013).

Jaringan kulit pada payudara merupakan bagian kulit tipis yang memiliki komponen folikel rambut, kelenjar minyak, dan kelenjar keringat ektrin. Kompleks puting-areola pada umumnya terletak pada ICS 4. Baik puting maupun areola terdiri dari epitel skuamosa berlapis dengan keratin yang memiliki deposit melanin yang banyak pada bagian dasarnya yang berperan dalam pigmentasinya. Pada bagian puting terdapat ujung – ujung saraf sensorik seperti Ruffini-like bodies dan endbulbs of Krause (Sabel, 2009).

Jaringan kelenjar pada payudara berfungsi untuk menghasilkan air susu pada periode setelah melahirkan. Jaringan ini terdiri atas alveoli yang merupakan bagian sekretorik dari payudara yang membentuk berkelompok – kelompok membentuk hingga 20 lobus yang dipisahkan oleh jaringan ikat dan jaringan lemak (Larson et al., 2018).

Segmen – segmen ataupun lobus tersebut tersusun dalam susunan radial dan berkonvergensi menjadi duktus duktus pada puting (Stahl et al., 2016). Jaringan parenkim kelenjar payudara tersebar dalam sejumlah jaringan lemak. Walaupun sangat beragam, jaringan lemak umumnya membentuk hingga 50 – 70% dari total jaringan payudara secara keseluruhan (Larson et al., 2018).



Gambar 2.1. Anatomi payudara (Cronin, 2018)

Sumber perdarahan utama payudara berasal dari arteri mamaria interna (mendarahi 60% bagian payudara) dan arteri torakalis lateralis (mendarahi 30% bagian payudara). Bagian medial dan sentral payudara disuplai oleh cabang anterior arteri mamaria interna sedangkan bagian kuadran atas luar dipendarahi oleh arteri torakalis lateralis. Arteri torako akromialis, arteri interkostalis, dan arteri torakodorsalis memberikan pendarahan tambahan untuk bagian payudara yang minor (Osborne & Boolbol, 2014). Vena dibagi menjadi dua kelompok yaitu superficial dan profunda. Vena superficial terletak di subkutis, mudah terlihat, bermuara ke vena mamilaris interna. Aliran vena sesuai dengan aliran arteri dan akan bermuara ke vena aksilaris, vena mamilaris interna dan vena azigos atau vena hemiazigos (Faiz dan Moffat, 2003).

Payudara memiliki persarafan sensoris yang berasal dari cabang anterolateral dan cabang anteromedial dari thoracic intercostal nerve dan cervical plexus. Cabang anterolateral dan cabang anteromedial dari thoracic intercostal nerve adalah saraf yang berperan pada sebagian besar sensasi yang diterima dari payudara yang digambarkan dalam pola dermatom (Larson et al., 2018).

Sistem aliran limfatik pada payudara terdiri atas komponen pembuluh getah bening dan kelenjar getah bening. Pembuluh getah bening pada payudara terdiri dari pembuluh getah bening aksila yang mengalirkan getah bening pada sekeliling daerah areola serta payudara bagian kuadran lateral atas dan lateral bawah, pembuluh getah bening mamaria interna mengalirkan getah bening ke bagian dalam dan bagian medial payudara, serta pembuluh getah bening di daerah tepi medial kuadran medial bawah payudara. Untuk komponen kelenjar terdapat kelenjar getah bening aksila yang terdiri atas 6 grup dan kelenjar getah bening mammaria interna (Ramli et al., 2011).

2.1.2 Fisiologi Payudara

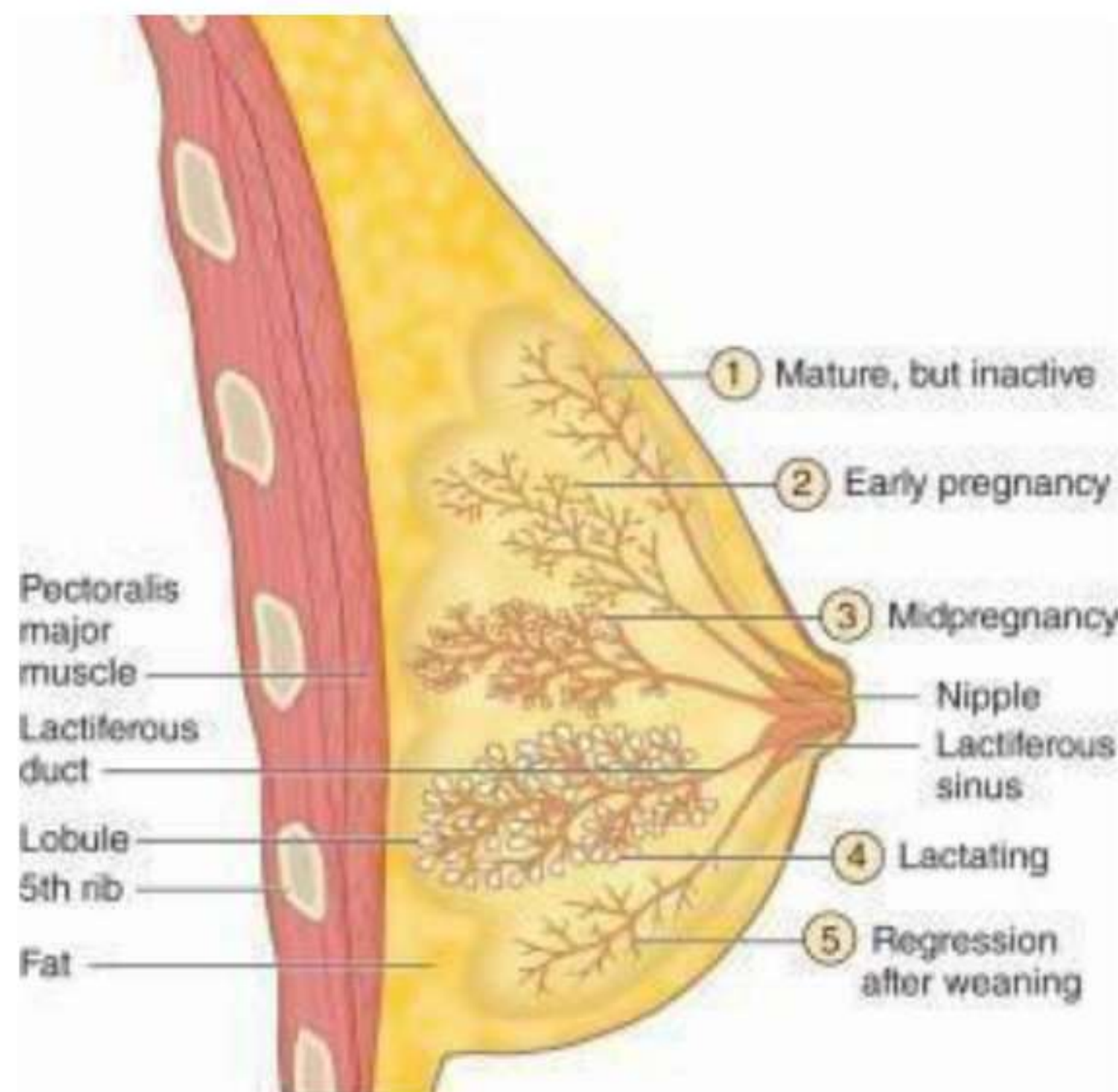
Payudara mulai berkembang saat pubertas. Perkembangan dirangsang oleh estrogen yang berasal dari siklus menstruasi bulanan perempuan. Estrogen yang merangsang pertumbuhan kelenjar mammae payudara dan deposit lemak membentuk masa payudara. Selain itu, payudara bertumbuh menjadi lebih besar selama keadaan estrogen tinggi pada kehamilan dan pada saat itulah jaringan kelenjar berkembang sempurna untuk pembentukan air susu (Guyton dan Hall, 2011).

Estrogen adalah hormon yang merangsang pertumbuhan sistem duktus payudara. Sepanjang masa kehamilan, sejumlah besar estrogen yang disekresi oleh plasenta menyebabkan sistem duktus payudara tumbuh dan bercabang. Secara bersamaan, jumlah stroma payudara meningkat dan sejumlah besar lemak terbentuk dalam stroma (Guyton dan Hall, 2011).

Progesteron adalah hormon yang dibutuhkan untuk perkembangan sistem lobulus dan alveoli payudara, mengakibatkan sel sel alveolar berproliferasi, membesar dan menjadi bersifat sekretorik. Selain itu, progesteron menyebabkan payudara membengkak. Sebagian dari pembengkakan ini terjadi karena perkembangan sekretorik di lobulus dan alveoli, tetapi sebagian dihasilkan oleh peningkatan cairan di dalam jaringan (Guyton dan Hall, 2011).

2.1.3 Histologi Payudara

Setiap kelenjar mammae dibentuk oleh 15-25 lobus yang terdiri atas kelenjar jenis tubulo-alveolar kompleks, dengan fungsi mengeluarkan susu untuk memberi makan bayi baru lahir. Setiap lobus terpisah dari yang lain oleh jaringan ikat padat dan banyak jaringan lemak. Dari masing masing lobus muncul satu duktus laktiferus. Duktus ini memiliki panjang 2-4,5 cm, muncul satu satu pada papilla mammae, yang mengandung 15-25 muara, masing masing berdiameter 0,5 mm. struktur histologis kelenjar mammae bervariasi sesuai dengan jenis kelamin, usia dan status fisiologis (Mescher, 2016; Eroschenko, 2016).

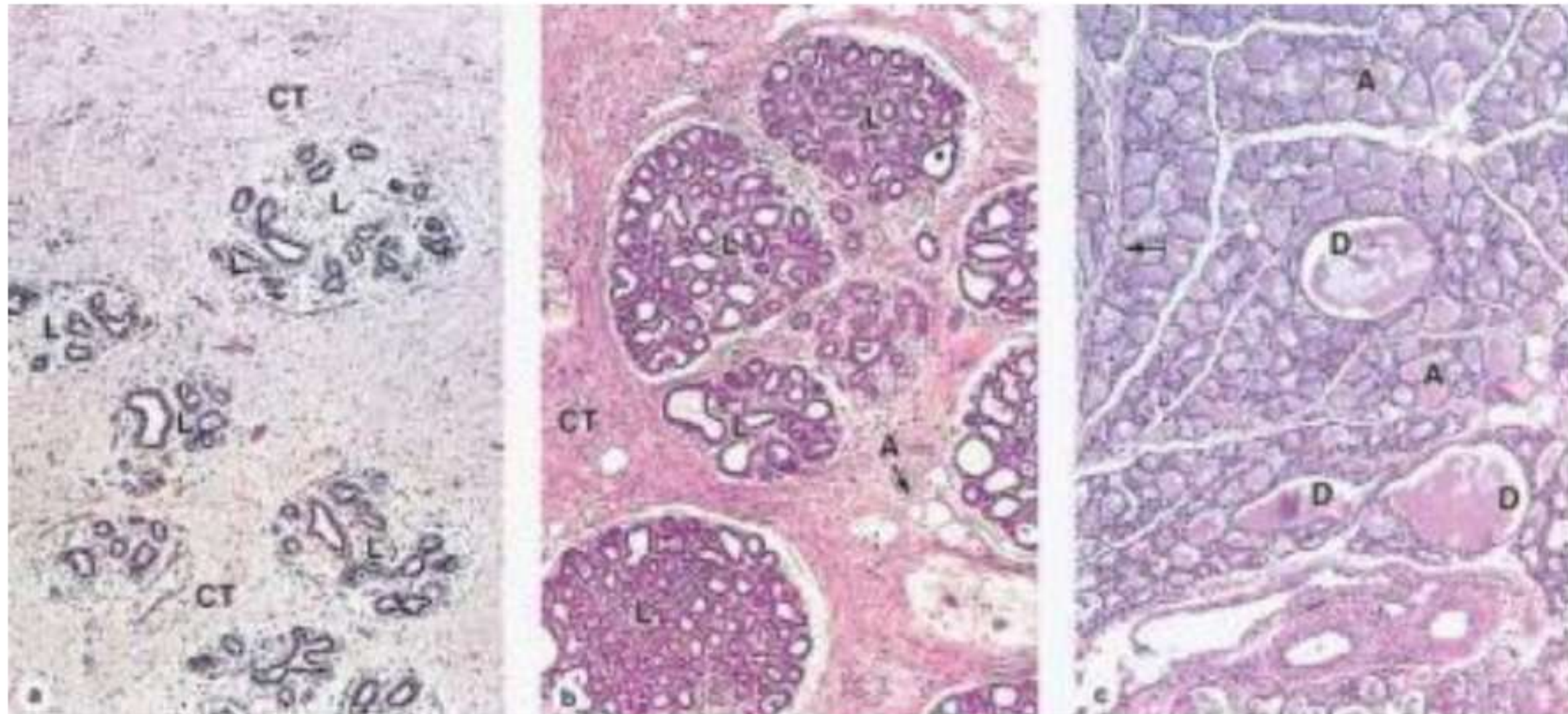


Gambar 2.2 Urutan perubahan lobus tubuloalveolar dan sistem duktus payudara sebelum, saat, dan sesudah kehamilan dan laktasi (Mescher, 2016).

Sebelum pubertas, kelenjar mammae pada laki-laki dan perempuan hanya tersusun atas sinus laktiferus di dekat *nipple*, dengan duktus bercabang yang sangat kecil keluar dari sinus-sinus ini. Pada saat pubertas, kadar estrogen yang bersirkulasi yang tinggi menyebabkan payudara berkembang karena akumulasi adiposa dan pemanjangan sistem duktus.

Pada wanita dewasa yang tidak hamil, setiap lobus kelenjar mammae tersusun atas banyak lobul, biasanya disebut dengan istilah terminal duct lobular units (TDLU).

Setiap lobul memiliki duktus bercabang yang kecil, namun duktus sekretorinya kecil dan rudimen.



Gambar 2.3. Perkembangan lobus tubuloalveolar pada payudara selama kehamilan (Mescher, 2016).

Sinus laktiferus dilapisi epitel kuboid berlapis, sedangkan duktus laktiferus dan duktus terminalis dilapisi epitel kuboid selapis dengan sel sel mioepitel yang padat. Sistem duktus tertanam di jaringan ikat yang longgar dengan banyak pembuluh darah, sedangkan lobus-lobus dipisahkan oleh jaringan ikat yang padat. Pada fase premenstruasi, jaringan ikat payudara menjadi lebih bengkak, menyebabkan payudara menjadi sedikit lebih besar.

Areola adalah kulit tipis dengan kelenjar sebacea dan banyak nervus sensorik, berhubungan dengan mukosa sinus laktiferus. Areola mengandung lebih banyak melanin daripada kulit di tempat lain di payudara dan menghitam selama kehamilan. Jaringan ikat di nipple kaya akan serabut otot polos yang paralel dengan sinus laktiferus dan menyebabkan ereksi nipple saat terjadi kontraksi (Mescher, 2016).

2.2 Kanker Payudara

2.2.1 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).

2.2.2 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 \pm 2.030 kasus baru. Meskipun kanker payudara pada laki-laki adalah jarang, tetapi insiden pertahunnya diperkirakan makin meningkat (Bland KI, 2009; ACS,2016).

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).

2.2.3. Faktor Resiko

Ada beberapa faktor yang telah dikaitkan dengan peningkatan atau penurunan risiko kanker payudara yaitu :

a Usia dan Jenis Kelamin

Banyak jenis kanker dianggap sebagai penyakit akibat penuaan. Insiden kanker payudara meningkat dengan bertambahnya usia, dua kali lipat setiap 10 tahun (Subramani dan Lakshmanaswamy, 2017). Risiko meningkat sepanjang kehidupan, terutama setelah menopause, yang memuncak pada usia 80 tahun; 75% dari wanita dengan kanker payudara usianya lebih dari 50 tahun, dan hanya 5% usianya dibawah 40 tahun.(Kumar *et al.*, 2017). Meskipun pria juga didiagnosis menderita kanker payudara, kejadiannya relatif sangat rendah

dibandingkan dengan wanita yaitu sekitar 1% (Losurdo *et al.*, 2017)

b. Letak Geografis

Wanita di negara-negara Barat cenderung memiliki insiden kanker payudara yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita di negara-negara Timur. Menariknya, para imigran memiliki insidens kanker payudara yang sama dengan negara tempat mereka bermigrasi dalam satu atau dua generasi. Hal ini menekankan pentingnya faktor lingkungan dalam perkembangan kanker payudara (Subramani dan Lakshmanaswamy, 2017).

c. Riwayat Keluarga

Wanita dengan riwayat kanker payudara dalam keluarga keturunan pertama (ibu, bapak, kakak, adik) mempunyai risiko yang meningkat. Peningkatan risiko ini sebanding dengan jumlah keluarga inti yang menderita. Jika terdapat riwayat satu penderita maka risiko akan meningkat sebesar 1,8 kali dan meningkat sampai 4 kali jika terdapat tiga atau lebih penderita kanker payudara dalam keluarga inti. (PERABOI, 2014).

d. Riwayat Menderita Kanker Payudara

Wanita dengan kanker di satu payudara memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker baru pada payudara sisi kontralateral atau di bagian lain pada payudara yang sama (*American Cancer Society*, 2018)

e. Genetik

Sekitar 5% - 10% dari kasus kanker payudara berhubungan dengan mutasi gen yang diturunkan dari orang tua (*American Cancer Society*, 2018). Wanita yang memiliki gen bermutasi yaitu BRCA1 atau BRCA2 berisiko sangat tinggi terjadinya kanker payudara. Wanita dengan mutasi BRCA1 memiliki risiko 55% - 65% untuk terjadinya kanker payudara di masa hidupnya dan wanita yang dengan mutasi BRCA2 memiliki risiko 45% (Skol *et.al* 2016; Wellings *et.al* 2016). Walaupun sebagian besar gen yang bertanggung jawab untuk kanker payudara belum dapat teridentifikasi, namun beberapa gen yang diperkirakan berperan besar dapat

dikategorikan menjadi tiga kelas berdasarkan frekuensi dan tingkatan resiko yang diberikan yaitu seperti tabel

2.1 dibawah ini (DeVita *et al.*, 2019):

Tabel 2.1 Gen dan lokus penyebab kanker payudara (RR = Relative risk; OR = Overall Risk).

| Gen / Lokus | Sindrom yang terkait | Risiko kanker payudara | Mutasi / Frekuensi minor alel |
|--|---|--|--------------------------------------|
| <i>High-penetrance genes</i> (Gen berisiko tinggi) | | | |
| BRCA1 (17q21) | Kanker payudara / Kanker ovarium | 60-85%; 15-40% risiko kanker ovarium | 1/400 |
| BRCA2 (13q12.3) | Kanker payudara / Kanker ovarium | 60-85% ; 15-40% risiko kanker ovarium | 1/400 |
| TP53 (17p13.1) | <i>Li-fraumeni syndrome</i> : Kanker payudara, <i>soft tissue sarcoma.dll</i> | 50-89% (usia 50 tahun) ; 90% pada penderita <i>Li-Fraumeni</i> | <1/10.000 |
| PTEN (10q23.3) | <i>Cowden syndrome</i> : kanker payudara, hamartoma, tiroid, dll | 25-50% | <1/10.000 |
| CDH1 (16q22.1) | <i>Familial diffuse gastric cancer</i> : kanker lobulus payudara, kanker gaster | RR 6,6 | < 1/10.000 |
| STK11/LKB1 (19p13.3) | <i>Peutz-jeghers syndrome</i> : payudara, ovarium, testis, pankreas, serviks, uterus | 30-50% (usia 70 tahun) | <1/10.000 |
| <i>Moderate-penetrance genes</i> (Gen berisiko sedang) | | | |
| CHEK2 (22q12.1) | <i>Li-fraumeni 2 syndrome</i> : payudara, prostat, kolorektal dan tumor otak, sarkoma | OR 2,6 (untuk mutasi 1100delC) | 1/100-200 (populasi tertentu) |
| BRIP1 (17q22) | Kanker payudara | RR 2,0 | <1/1000 |
| ATM (11q22.3) | <i>Ataxia telangiectasia</i> : | RR 2,37 | 1/33-333 |

| | payudara, ovarium, leukimia, limfoma,dll | | |
|---|---|---------|-----------|
| PALB2 (16p12) | Kanker payudara, pankreas, prostat | RR 2,3 | <1/1000 |
| <i>Low-penetrance genes</i> (Gen berisiko rendah) | | | |
| FGFR2 (10q26) | Kanker payudara | OR 1,26 | 0,38 |
| TOX3 (16q12.1) | Kanker payudara | OR 1,14 | 0,46 |
| LSP1 (11p15.5) | Kanker payudara | OR 1,06 | 0,3 |
| TGFB1 (19q13.1) | Kanker payudara | OR 1,07 | 0,68 |
| MAP3K1 (5q11.2) | Kanker payudara | OR 1,13 | 0,28 |
| CASP8 (2q33-34) | Kanker payudara (protektif) | OR 0,89 | 0,13 |
| 6q22.33 | Kanker payudara | OR 1,41 | 0,2 |
| 2q35 | Kanker payudara | OR 1,11 | 0,11-0,52 |
| 8q24 | Kanker payudara | OR 1,06 | 0,4 |
| 5p12 | Kanker payudara | OR 1,19 | 0,2-0,31 |

Sumber : DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 11th edition.

f. Lesi Payudara

Munculnya penggunaan mamografi digital dan sistem biopsi berbantuan vakum, lesi sering dijumpai pada payudara. Biopsi payudara sebelumnya akibat hiperplasia atipikal (lobular atau duktal) atau karsinoma lobular in situ meningkatkan risiko kanker payudara sebanyak 4-5 kali. Lesi pada payudara ini berhubungan dengan kemungkinan berkembangnya kanker payudara invasif di kemudian hari (Subramani dan Lakshmanaswamy, 2017).

g. Ras atau etnis

Secara keseluruhan, wanita berkulit putih kurang berisiko terkena kanker payudara daripada wanita Afrika-Amerika. Tetapi pada wanita Afrika-Amerika lebih sering terjadi kanker payudara di bawah usia 45 tahun dan juga lebih mungkin meninggal pada usia berapa pun. Wanita Asia, Hispanik, dan Asli Amerika memiliki risiko lebih rendah terkena dan meninggal akibat kanker payudara (*American Cancer Society*, 2018).

h. Obesitas

Risiko terjadinya kanker payudara pada wanita premenopause yang mengalami

obesitas diyakini rendah, tetapi belum sepenuhnya diketahui. Di sisi lain, wanita postmenopause yang mengalami obesitas memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker payudara. Sebuah metaanalisis dari empat studi independen mengamati bahwa wanita postmenopause yang mengalami obesitas memiliki risiko 70% lebih besar terjadinya kanker payudara (Subramani dan Lakshmanaswamy, 2017).

i. Alkohol

Konsumsi alkohol berkorelasi dengan peningkatan risiko terjadinya kanker payudara. Wanita yang mengonsumsi satu minuman beralkohol sehari memiliki risiko yang sedikit meningkat terjadinya kanker payudara dibandingkan dengan yang bukan peminum. Remaja wanita yang minum 3-5 alkohol dalam seminggu membuat benjolan payudara lebih sering membesar daripada bukan peminum pada usia yang sama. Data meta analisis dari 53 studi menemukan satu minuman beralkohol yang dikonsumsi per hari meningkatkan risiko relatif kanker payudara sekitar 7% dan 140 Wanita yang mengonsumsi dua hingga tiga minuman beralkohol per hari memiliki peningkatan risiko sebesar 20% (Subramani dan Lakshmanaswamy, 2017).

j. Terapi Radiasi

Wanita yang mendapat terapi radiasi ke dada untuk kanker lain (seperti penyakit Hodgkin atau limfoma non-Hodgkin) ketika mereka lebih muda memiliki risiko kanker payudara yang secara signifikan lebih tinggi. Hal Ini bervariasi sesuai dengan usia pasien ketika mereka mendapatkan radiasi (*American Cancer Society*, 2018). Studi meta analisis menunjukkan bahwa wanita dengan penyakit Hodgkin yang diberi terapi radiasi pada usia muda berisiko 7 kali mendapat kanker payudara dibandingkan dengan wanita dewasa dengan penyakit Hodgkin yang memang menerima terapi radiasi (Ibrahim *et al.*, 2012).

k. Penggunaan Hormon Estrogen dan Progesteron Eksogen

Faktor risiko yang sering diteliti dalam kanker payudara adalah penggunaan hormon eksogen dalam bentuk kontrasepsi oral (*Oral Contraceptions* atau *OCs*) dan terapi penggantian hormon (*Hormone Replacement Therapy* atau *HRT*). Hasil penelitian menunjukkan peningkatan risiko yang sedikit pada pengguna kontrasepsi oral saat ini.

Risiko meningkat sebesar 1,24 kali untuk pemakaian selama 10 tahun. Namun, 10 tahun setelah penghentian, risiko ini akan kembali normal. Data epidemiologi yang konsisten mendukung peningkatan risiko kejadian kanker payudara dan kematian dengan penggunaan *HRT pascamenopause*. Risiko meningkat 1,35 kali selama 5 tahun atau lebih pada penggunaan *HRT*. Namun, 5 tahun setelah penghentian, risiko ini akan kembali normal. Dari hasil penelitian *WHI (Women's Health Initiative)*, terapi estrogen dan kombinasi *HRT* yang digunakan untuk pencegahan penyakit kronis menunjukkan bahwa terdapat hasil yang buruk terkait pada penggunaan jangka panjang daripada manfaat pencegahan penyakit potensial, terutama untuk wanita yang berusia lebih dari 65 tahun (Katz, 2018). Wanita yang menggunakan *HRT* lebih dari 5 tahun memiliki risiko kanker payudara yang lebih tinggi daripada wanita yang menggunakan *HRT* dalam jangka waktu singkat. Selain itu, risiko terjadinya kanker payudara akan lebih meningkat pada penggunaan kombinasi estrogen dan progesteron daripada penggunaan estrogen saja (Thorbjarnardottir *et al.*, 2014).

1. Paparan Hormon Endogen dan Riwayat Reproduksi

a) Riwayat Menstruasi Pertama

Onset menstruasi pertama yang lebih lambat menyebabkan paparan estrogen yang lebih lambat dan jumlah paparan yang lebih sedikit terhadap estrogen. Oleh karena itu, semakin tinggi usia seseorang saat mengalami menstruasi pertamanya, semakin sedikit risiko seseorang untuk terjadi kanker payudara. Terdapat pengurangan risiko sebesar 10% terhadap kanker payudara untuk setiap penambahan usia sebanyak 2 tahun (Sabel, 2009).

b) Paritas dan usia saat kehamilan cukup bulan pertama

Wanita yang belum melahirkan (nulliparitas) memiliki risiko yang lebih besar terkena kanker payudara. Umur yang muda saat melahirkan bayi pertama kali (primipara) memiliki efek yang protektif sementara umur yang cukup tua untuk primipara memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya kanker payudara apabila dibandingkan dengan wanita nuliparitas (Shah *et al.*, 2014).

Wanita yang belum pernah menjalani kehamilan cukup bulan dan wanita

yang cukup bulan pertama setelah usia 35 tahun memiliki risiko kanker payudara yang lebih tinggi. Wanita yang memiliki kehamilan cukup bulan pertama kali sebelum usia 20 tahun memiliki risiko berkurang sebesar 50% terkena kanker payudara (Kobayashi *et al.*, 2012; Lambertini *et al.*, 2016)

c. Riwayat Menyusui

Menyusui telah diidentifikasi sebagai faktor risiko kanker payudara yang dapat dimodifikasi. Data epidemiologis menunjukkan bahwa menyusui mengurangi risiko kanker payudara. Studi metaanalisis menunjukkan bahwa untuk setiap 12 bulan menyusui, risiko kanker payudara berkurang sebesar 4,3% (Subramani dan Lakshmanaswamy, 2017).

2.2.3 Patogenesis

Penyebab kanker payudara belum sepenuhnya diketahui. Namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa pengaruh hormon estrogen terhadap mekanisme terjadinya kanker payudara. Menurut Yeger (2006) Terdapat 3 patogenesis terjadinya kanker payudara terkait hubungannya dengan hormon estrogen, yaitu:

a. Ekspresi gen pada kanker payudara

Terdapat dua jenis reseptor estrogen yang berbeda yaitu reseptor α (ER α) dan reseptor β (ER β). Berbagai jaringan tubuh mengekspresikan reseptor reseptor ini yaitu ER α diekspresikan oleh payudara, ovarium, dan endometrium sedangkan ER β diekspresikan oleh ginjal, otak, paru-paru dan beberapa organ lain. Peran ER β dalam karsinogenesis masih kontroversial sedangkan peran ER α telah diketahui.

Kedua subtipe ER membawa DNA binding domain dan berada di dalam nukleus dan sitosol. Ketika estrogen memasuki sel, estrogen akan berikatan dengan ER dan kompleks estrogen-ER akan bermigrasi ke dalam nukleus dan terjadi peningkatan transkripsi protein yang menginduksi perubahan dalam sel. Oleh karena itu, karena kemampuan proliferasi estrogen, stimulasi seluler oleh estrogen dapat membawa dampak negatif pada pasien yang mengekspresikan reseptor ini secara intrasel.

b. Peran estrogen dalam progresi dan perkembangan kanker payudara

Dua hipotesis utama mencoba menjelaskan efek tumor dari estrogen yaitu:

- 1) efek genotoksik dari metabolit estrogen melalui pembentukan radikalbebas (inisiator)
- 2) sifat hormonal estrogen yang memicu proliferasi kanker serta sel-sel *pre-malignant* (*promoter*)

c. Peran *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2)

HER2 termasuk dalam proto-onkogen dari famili epidermal growth factor receptor (EGFR) dan saat ini tidak diketahui memiliki ligan. Namun, protein ini telah terbukti membentuk kelompok di dalam membran sel pada tumor payudara ganas. Mekanisme karsinogenesisnya sebagian besar masih belum diketahui, tetapi ekspresi berlebihan dari protein ini dikaitkan dengan pertumbuhan tumor yang cepat, mempersingkat kelangsungan hidup, peningkatan risiko kekambuhan setelah operasi, dan respons yang buruk terhadap agen kemoterapi konvensional.

2.2.4 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

- Scirrhous 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.

2.2.5 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: | ≥ 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).

2.2.6 Gambaran Klinis

Pertumbuhan sel-sel kanker payudara memberikan gejala dan tanda akibat pertambahan massa, infiltrasi maupun metastasis (Greene FL, *et al*, 2010).

2.2.6.1 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).

2.2.6.2 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).

2.2.6.3 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).

2.2.6.4 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).

2.2.6.5 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).

2.2.7 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.

2.2.8 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 |

2.2.9 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)

2.3 Subtipe Molekuler

Pembagian subtipe molekuler kanker payudara berdasarkan konsensus *St Gallen* 2013 dibagi menjadi empat subtipe. Pada masing-masing subtipe dipengaruhi oleh *Estrogen Receptor* (ER), *Progesteron Receptor* (PR), dan *human epidermal growth factor receptor-2*(HER-2). Pada subtipe molekuler luminal juga dipengaruhi oleh nilai Ki67 yang menggambarkan proliferasi dari sel.

Subtipe molekuler luminal, *Overexpression* HER-2 dan *Basal Like*/TNBC berhubungan erat dengan matur luminal, progenitor luminal dan progenitor sel dari jaringan payudara normal. Berdasarkan temuan itu, disimpulkan bahwa subtipe yang kurang terdiferensiasi kurang memiliki antigen yang beredar. Subtipe luminal ditandai

oleh ekspresi gen yang terkait dengan reseptor hormon (HR) yang tinggi, sedangkan sub tipe *Overexpression* HER-2 atau *Basal Like*/TNBC menunjukkan hubungan ekspresi gen yang rendah dengan HR (Geng *et al.*, 2014).

2.3.1 Luminal A

Luminal A yang disertai ekspresi hormon, baik estrogen, progesteron maupun keduanya, dan tanpa ekspresi HER-2 (*human epidermal growth factor receptor-2*). Pada sub tipe luminal A disertai ekspresi Ki67 yang rendah, dengan nilai kurang dari 14% (Goldhirsch *et al.*, 2013). Pada sub tipe luminal A, terjadi ekspresi protein berlebihan yang berperan dalam lintasan metabolisme asam lemak dan lintasan transduksi sinyal selular yang menggunakan steroid, khususnya melalui ekspresi estrogen (Sorlie., 2007).

Luminal A merupakan sub tipe paling sering ditemukan sekitar 50-60% dari seluruh sub tipe kanker payudara. Pada luminal A terjadi peningkatan pada ER dan menurunnya proliferasi gen kanker terkait (Yersal& Barutca., 2014). Pasien kanker payudara dengan sub tipe luminal A memiliki prognosis lebih baik dan memiliki tingkat kekambuhan lebih rendah dari sub tipe lainnya (Zaha., 2014). Kanker payudara stadium metastasis dengan luminal A penyebaran terbanyak terjadi ke tulang kemudian liver, paru, pleura dan otak (Soni *et al.*, 2015). Kanker payudara sub tipe luminal A berdasarkan multi gen ekspresi assay mempunyai angka rekurensi yang rendah (Goldhirsch *et al.*, 2013).

Luminal A lebih banyak dipengaruhi oleh *estrogen receptor*, estrogen merupakan hormon steroid yang berperan dalam pertumbuhan, perkembangan dan reproduksi. Estrogen mempunyai peranan penting pada perkembangan kanker payudara dan 1/3 dari kanker payudara distimulasi oleh estradiol. Cara kerja estrogen yaitu dengan berusaha menempati *estrogen receptor α* and β yang merupakan golongan hormon steroid *nuclear receptors* (NRs). *Estrogen receptor* merupakan golongan dari *nuclear receptors* (NRs) yang bekerja utama mengikat molekul lipofilic. *Estrogen receptor* di payudara bekerja pada siklus sel epitel kelenjar payudara pada fase G0 sampai fase S (Zhang *et al.*, 2013).

2.3.2 Luminal B

Pada sub tipe luminal B dibagi menjadi 2 yaitu HER-2 + dan HER-2 -. Pada luminal B dengan HER-2 + disertai dengan ER + dan PR berapapun nilainya, sedangkan untuk nilai Ki67 yaitu berapapun nilainya. Pada Luminal B dengan HER-2 – disertai dengan ER+, PR -/ nilainya rendah dan nilai Ki67 > 20% (Goldhirsch *et al.*, 2013). Ekspresi Ki-67 berhubungan erat dengan proliferasi dan pertumbuhan sel tumor, secara luas digunakan untuk mengidentifikasi proses patologis sebagai penanda proliferasi. Secara klinis, ekspresi Ki-67 dapat dihubungkan dengan metastasis dan stadium klinis tumor (Li *et al.*, 2014).

Sub tipe luminal B ditemukan sekitar 15-20% dari seluruh sub tipe kanker payudara dan memiliki fenotipe lebih agresif, dengan tingkat keganasan tinggi, indeks proliferasi dan prognosis lebih buruk dibandingkan dengan luminal A (Yersal & Barutca S., 2014). Sub tipe ini memiliki tingkat kekambuhan lebih tinggi dan apabila hal tersebut terjadi maka, tingkat kelangsungan hidup menjadi lebih rendah dibandingkan dengan luminal A (Zaha., 2014). Seluruh pasien kanker payudara dengan sub tipe luminal diberikan hormon terapi karena dinilai memberikan hasil lebih baik dalam terapi (Phipps., 2010).

Kanker payudara pada luminal B menunjukkan ekspresi ER yang relatif rendah, ekspresi HER-2 yang bervariasi dan ekspresi proliferasi sel relatif tinggi yang menunjukkan prognosis yang lebih jelek dibandingkan dengan luminal A. Di Pakistan pada penderita kanker payudara dengan sub tipe luminal B lebih banyak prevalensinya 69% dibandingkan dengan luminal A sebanyak 31 %. Jumlah pasien kanker payudara dengan sub tipe luminal B usianya terbanyak antara 31 sampai 50 tahun. Karakteristik kanker payudara dengan sub tipe luminal B mempunyai *grading* yang lebih tinggi dibandingkan sub tipe luminal A (Hashmi *et al.*, 2018). Kanker payudara stadium metastasis dengan luminal B penyebaran terbanyak terjadi ke tulang kemudian liver, paru, pleura dan otak (Soni *et al.*, 2015).

2.3.3 Triple Negative Breast Cancer/TNBC

Basal-like terdiri atas banyak jenis. Salah satu jenis Basal-like sering ditemukan adalah *Triple Negative Breast Cancer/TNBC*. Pada klasifikasi IHC, Basal-like / TNBC

(*Triple Negative Breast cancer*) merupakan subtipe tidak mengekspresikan ER, PR dan HER2. Perlu dijelaskan bahwa TNBC dan Basal-like tidak sepenuhnya sama, dan ada sekitar 20-30% hal ini tidak sesuai pada studi (Zaha., 2014). Seperti halnya HER2 positif, pasien dengan subtipe ini memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan pasien dengan subtipe luminal. Pada subtipe HER2 positif dan Basal-like/TNBC, terapi disarankan adalah berbasis adjuvan kemoterapi (Phipps., 2010).

TNBC merupakan subtipe molekuler yang unik, secara alami agresif, pola metastasinya jelas dan memiliki sedikit target terapi. TNBC resikonya meningkat tiga kali pada pasien pre menopause dengan keturunan Afrika-Amerika. Berdasarkan *Carolina Breast Cancer Study*, TNBC banyak terjadi pada pasien usia *menarche* yang awal, banyak melahirkan, menyusui yang singkat, kelebihan berat badan dan usia *pre-menopause*. TNBC onsetnya terjadi pada usia muda, ukuran tumor yang lebih besar, biasanya dengan grading yang tinggi semakin tinggi gradingnya dapat disertai nodul positif. Berdasarkan histopatologinya dengan subtipe TNBC mayoritas berasal dari duktal. TNBC memiliki prognosis yang paling jelek, dengan angka rekuren dan kematian yang tinggi dibandingkan dengan non triple negatif. Rekurensinya banyak terjadi pada organ viscera dan jaringan *soft tissue* sedangkan pada bagian tulang jumlahnya lebih sedikit (Aysola., 2013).

2.3.4 Overexpression HER-2

Subtipe HER-2 positif ditemukan sekitar 15-20% dari subtipe kanker payudara. HER-2 positif baik secara biologis ataupun klinis bersifat lebih agresif, dan memiliki tingkat metastasis ke otak dan paru-paru lebih tinggi dibandingkan dengan subtipe luminal (Yersal & Barutca ., 2014). Subtipe ini ditandai dengan peningkatan ekspresi gen HER-2 dan gen lain terkait dengan jalur HER2. Subtipe HER-2 positif memiliki prognosis buruk (Yersal & Barutca ., 2014, Zaha., 2014 & Phipps., 2010).

Gen HER-2 terdapat di q21 pada kromosom 17 yang berasal dari kanker payudara, *salivary gland adenocarcinoma*, dan MKN-7 kanker gaster. *Overexpression* protein HER-2 menandakan gen HER-2 terdapat pada kanker payudara melalui pewarnaan imunohistokimia. HER-2 positif bila imunohistokimia (IHC) 3+ dan lebih dari 10% sel tumor invasif dalam pewarnaan membran yang baik (Nitta., 2016). Pada

subtipe ini 40-80% tumornya terdapat mutasi TP53 dan hampir semua gambaran histopatologinya grade III (Dai., 2015).

Overexpression HER-2 kanker payudara tidak ada hubungan dengan faktor resiko umur dan ras. *Overexpression* HER-2 memiliki prognosis yang jelek, sama dengan subtipe molekuler TNBC. Grading histopatologi subtipe *Overexpression* HER-2 lebih tinggi dibandingkan dari subtipe luminal(Dai., 2015).

Tabel 2.2 Pembagian Subtipe Payudara secara Molekuler
(Dikutip dari : Sobri *et al.*, 2017 & Goldhirsch *et al.*, 2013).

| Subtipe molekuler | Derajat Histologi | Profil Imunologi | Rekomendasi Terapi sistemik | Prognosis |
|--|-------------------|---|---|---------------|
| Luminal A | 1 atau 2 | ER/PgR +, HER 2 -, Ki 67 rendah (< 14 %) | Hormonal terapi | Baik |
| Luminal B | 2 atau 3 | ER +, HER 2 -, Ki 67 tinggi (≥20%), PgR - / rendah | Hormonal + Kemoterapi | Intermediete |
| | | ER +, HER 2 +, Ki 67 rendah | | |
| HER-2 <i>type</i> / Erb-B2 <i>overexpression</i> | 2 atau 3 | ER/PR -, HER 2 + | Hormonal + Kemoterapi + Targeted terapi | Buruk |
| Basal-like | 3 | ER/PR -, HER 2 - | Kemoterapi | Umumnya Buruk |

2.4 HUBUNGAN UKURAN TUMOR GRADING HISTOPATOLOGI DENGAN SUBTIPE MOLEKULER KANKER PAYUDARA

Pada penelitian yang dilakukan oleh Kadivar et.al (2016) dikatakan bahwa terdapat hubungan antara karakteristik tumor, seperti ukuran, grading, serta infiltrasi limfovaskular dengan sub tipe molekuler pasien kanker payudara. Pada penelitian tersebut, Luminal A merupakan sub tipe molekuler paling sering, kemudian luminal B, lalu basal-like, dan terakhir tipe HER2. Hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan ras dan populasi yang mencolok pada sub tipe kanker payudara sehingga menunjukkan heterogenitas dalam etiologi, paparan lingkungan, dan latar belakang genetik (Elesawy et al., 2014).

Grading histopatologi akan mempengaruhi terhadap terjadinya sub tipe molekuler pada pasien kanker payudara. Jika sub tipe molekulernya lebih ringan yaitu sub tipe molekuler Luminal A dan sub tipe molekuler Luminal B maka gradingnya juga pada klasifikasi baik dan sedang yaitu grading I dan grading II. Sebaliknya jika sub tipe molekuler Tripel Negatif maka klasifikasi grading pada klasifikasi buruk yaitu grading III. Hal ini diketahui dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Firdaus et.al (2016) bahwa sub tipe molekuler yang Tripel Negatif lebih banyak terjadi pada grade III yaitu 52,6%, HER2 lebih banyak terjadi pada grade I yaitu 33,3%, Luminal B lebih banyak terjadi pada grade II yaitu 36,6% dan Luminal A lebih banyak terjadi pada grade I yaitu 33,3%. Sedangkan menurut Kadivar et al (2016) sub tipe basal-like dan HER2 umumnya memiliki grade III, sedangkan luminal A memiliki grade I.

Pada beberapa penelitian ditemukan bahwa sub tipe Luminal A dikaitkan dengan grade I yang memiliki prognosis yang baik (Ambroise et al., 2011; Choi et al., 2011; Elesawy et al., 2014; Errahhali et al., 2017; Geethamala et al., 2015; Kadivar et al., 2012; Onitilo et al., 2009; Siadati et al., 2015). Diameter tumor pada sub tipe Luminal A paling banyak dijumpai berukuran <5 cm. hal ini disebabkan tumor pada sub tipe Luminal A cenderung untuk tumbuh lambat sehingga memiliki prognosis yang baik. Selain itu sub tipe Luminal A mempunyai ekspresi yang lebih tinggi dari beberapa marker gen untuk tumor yang terdiferensiasi dengan baik seperti: FOX A1, GATA-3, dan Bcl-2 (Tamaki et al., 2013).

Berdasarkan dari beberapa penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa Proporsi tinggi grade III pada sub tipe Luminal B, HER2, dan TNBC juga ditemukan di India, Amerika, Iran, Mesir, Morocco, Jepang and Korea (Setyawati et al., 2018). Pada penelitian yang dilakukan oleh (Errahhali et al., 2017), Sub tipe Luminal B ditemukan paling banyak pada grade II sebesar 74,5 % dan memiliki persentase tumor yang lebih tinggi dengan diameter besar (> 5,0 cm). Sub tipe Luminal B ditemukan lebih agresif daripada Luminal A, hal ini mungkin dikaitkan dengan peningkatan kadar gen proliferasi aktivasi jalur alternatif amplifikasi dan proliferasi HER2 (Zhang et al., 2014).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Elesawy et al (2014) Sub tipe HER2 dan TNBC paling banyak ditemukan pada grade II yaitu sebesar 88,2 % dan 61,9 %. Walaupun paling banyak ditemukan pada grade II, sub tipe TNBC memiliki persentase yang relatif tinggi pada grade III yaitu sebesar 38,1 % sehingga dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Sub tipe HER2 dan TNBC sama sama memiliki persentase tumor dengan diameter yang besar yaitu 34,6 % dan 34 % dan menurut Errahhali et al (2017) kanker payudara sub tipe HER2 cenderung tumbuh dan menyebar lebih agresif daripada kanker payudara sub tipe Triple Negatif dan dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk. Hal ini mungkin dikaitkan dengan ekspresi c-Met, survivin, EGFR, HIF-1 α , tingkat onkogen yang lebih tinggi, mutasi p-53 dan resistensi terhadap kemoterapi (Siadati et al., 2015). Sedangkan sub tipe TNBC juga dikaitkan dengan insiden tinggi mutasi p-53, downregulation of Retinoblastoma (Rb) dan peningkatan level p-16, Glut-1 dan CAIX (Choi et al., 2013).

TNBC dapat diklasifikasikan menjadi karsinoma basal-like dan non basal-like menggunakan CK5 / 6, sebuah biomarker yang memiliki spesifisitas dan sensitivitas tinggi untuk mengidentifikasi klasifikasi basal-like. Kanker payudara basal-like menunjukkan frekuensi Grade III yang lebih tinggi daripada non-basal, hal ini mungkin terkait dengan beberapa karakteristik basal like carcinoma, seperti kelangsungan hidup terhadap penyakit yang lebih pendek, mitosis tinggi, mutasi p-53, deregulasi Rb dan integrin, ekspresi berlebih dari P-cadherin, fascin, gaolin 1 dan 2, kristal alfabet dan Reseptor Faktor Pertumbuhan Epidermal (EGFR) dan pengurangan ekspresi PTEN (Setyawati et al., 2018)