

KARYA AKHIR

**ANALISIS KADAR *PROGRAMMED CELL DEATH - LIGAND 1*
(PD-L1) SERUM PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA**

**ANALYSIS OF SERUM *PROGRAMMED CELL DEATH - LIGAND 1*
(PD-L1) LEVELS IN BREAST CANCER PATIENT**

ADELINE NURUL HASANAH

C085191007



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

**ANALISIS KADAR *PROGRAMMED CELL DEATH - LIGAND 1* (PD-L1)
SERUM PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

ADELINE NURUL HASANAH

C085191007

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

TESIS

**ANALISIS KADAR PROGRAMMED CELL DEATH LIGAND-1 (PD-L1)
SERUM PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA**

Disusun dan diajukan oleh:

**ADELIN NURUL HASANAH
NIM: C085191007**

**Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu
Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 10 Juli 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat**



Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Dr. Uleng Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001

Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K)
NIP. 19690225 199903 2 004

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

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

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



PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS KADAR *PROGRAMMED CELL DEATH - LIGAND 1 (PD-L1)* SERUM PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA”** sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini tidak luput dari kekurangan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati saya mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Saya juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, saya menghaturkan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada dr. Ulang Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D sebagai Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K) sebagai Anggota Komisi Penasihat / Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, Ms sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. William Hamdani, Sp.B(K) Onk sebagai Anggota Tim Penilai, dan Dr. dr. Irda Handayani, M.Kes, Sp.PK(K), M.Kes sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah meluangkan waktu untuk memberikan saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar Departemen Ilmu Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (FK-UNHAS), Alm. Prof. dr. Hardjoeno, Sp.PK(K) sebagai guru dan perintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK-UNHAS.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung pendidikan penulis sejak awal penulis memulai pendidikan, membimbing dengan penuh ketulusan hati, kasih sayang dan memberi nasehat kepada penulis.
3. Guru besar Departemen Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes, sebagai guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK(K) guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberikan nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS dr. Uleng Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D, guru sekaligus pembimbing penelitian akhir saya yang bijaksana dan senantiasa membimbing, mengajar, memberikan ilmu yang tidak ternilai, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi kepada penulis.

6. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberikan ilmu, bimbingan, nasehat dan semangat.
7. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2018-2022, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K), sekaligus anggota penasehat penelitian akhir saya yang senantiasa memberikan bimbingan dan masukan serta motivasi selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
8. Pembimbing akademik saya, Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K), yang senantiasa memberikan bimbingan, nasehat dan semangat serta motivasi selama menjalani pendidikan ini.
9. Semua guru (Supervisor) di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
10. Pembimbing metodologi penelitian, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, Ms yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
11. Dosen penguji Dr. dr. William Hamdani, Sp.B(K) Onk yang telah meluangkan waktu untuk memberikan ilmu dan bimbingan dalam penyempurnaan tesis ini.
12. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.

13. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Direktur Unit Donor Darah PMI Kota Makassar, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak beserta seluruh staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
14. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan kesempatan untuk melanjutkan pendidikan dan mendukung penulis selama menjalani Pendidikan.
15. Koordinator Unit Penelitian FK-UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel penelitian penulis.
16. Seluruh *volunteer* yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
17. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada teman-teman seangkatan (NS-1) yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.

18. Seluruh teman-teman residen Patologi Klinik serta analis yang telah memberikan bantuan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
19. Tim admin Prodi Ilmu Patologi Klinik : Nurilawati, SKM, Bela Safira, Andi Rezy Nabila, SH, Indriaty S. Launtina, S.Si, atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
20. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Penulis menghaturkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ir. H. Hasan dan Sumarmiati, S.Kom, serta seluruh keluarga besar atas doa, kasih sayang, bantuan, pengorbanan dan dukungan semangat, sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Terkhusus pada suami tercinta Miftahul Aziz, S.Kom.,CRMP.,CISA, yang penuh pengertian, dan anak saya tersayang ananda Ali Ibrahim Aziz, dengan penuh kerendahan hati saya ucapkan terima kasih sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya atas segala pengorbanan, pengertian, kesabaran, kasih sayang, dukungan dan doa yang tulus selama ini telah mengiringi penulis dalam menjalani Pendidikan. Semoga kebahagiaan senantiasa mengiringi perjalanan hidup kami.

Melalui kesempatan ini pula, perkenankan penulis menghaturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Aamiin

Makassar, Juli 2023

ADELIN NURUL HASANAH

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Adeline Nurul Hasanah
Nomor Pokok : C085191007
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Juli 2023

Yang menyatakan,



Adeline Nurul Hasanah

ABSTRAK

Adeline Nurul Hasanah, Analisis Kadar *Programmed Cell Death-Ligand 1* (PD-L1) Serum Pada Penderita Kanker Payudara (Pembimbing Uleng Bahrin dan Tenri Esa)

Kanker payudara merupakan tumor ganas dari sel-sel payudara dan dapat metastasis, karena sel tumor dapat menekan sel imun melalui jalur *Programmed Cell Death 1* (PD-1) setelah berikatan dengan ligannya yaitu *Programmed Cell Death-Ligand 1* (PD-L1). Pemeriksaan kadar PD-L1 serum bersifat non-invasif, cepat, dan mudah dilakukan. Tujuan penelitian untuk menganalisis kadar PD-L1 serum pada penderita kanker payudara.

Penelitian *cross sectional* 88 sampel penelitian, terdiri dari 40 kontrol sehat dan 48 penderita kanker payudara yang terbagi atas 25 HER-2 jaringan positif dan 23 HER-2 jaringan negatif, serta 20 penderita kanker payudara metastasis dan 28 penderita kanker payudara tidak metastasis, yang dirawat di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS jejaring di Makassar periode Mei-Juli 2023. Pemeriksaan PD-L1 serum menggunakan metode ELISA. Uji *Mann Whitney* dan kurva ROC digunakan untuk membandingkan masing-masing kelompok (signifikan bila nilai $p < 0,05$).

Hasil penelitian menunjukkan kadar PD-L1 serum pada penderita kanker payudara signifikan lebih tinggi dibandingkan kontrol sehat ($2,327 \pm 1,693$ ng/ml dengan $0,854 \pm 0,301$ ng/ml; $p < 0,05$), *cut off* PD-L1 serum antara kanker payudara dan kontrol sehat adalah 1,255 ng/ml (sensitivitas 94% dan spesifisitas 88%). Kadar PD-L1 serum pada kanker payudara HER-2 jaringan positif signifikan lebih tinggi dibandingkan HER-2 jaringan negatif ($3,062 \pm 2,096$ ng/ml dengan $1,528 \pm 0,217$ ng/ml; $p < 0,05$). Kadar PD-L1 serum pada kanker payudara HER-2 jaringan positif metastasis signifikan lebih tinggi dibandingkan tidak metastasis ($3,202 \pm 2,237$ ng/ml dengan $1,891 \pm 0,448$ ng/ml; $p < 0,05$). Kadar PD-L1 serum pada kanker payudara HER-2 jaringan negatif metastasis signifikan lebih tinggi dibandingkan tidak metastasis ($3,202 \pm 2,237$ ng/ml dengan $2,766 \pm 1,864$ ng/ml; $p < 0,05$).

Disimpulkan bahwa kadar PD-L1 serum pada kanker payudara lebih tinggi daripada kontrol sehat. Kadar PD-L1 serum pada kanker payudara dengan HER-2 jaringan positif lebih tinggi daripada HER-2 jaringan negatif. Kadar PD-L1 serum pada kanker payudara HER-2 jaringan positif dengan metastasis daripada tanpa metastasis. Kadar PD-L1 serum pada kanker payudara HER-2 jaringan negatif dengan metastasis daripada tanpa metastasis.

Kata kunci: Kanker payudara, PD-L1, HER-2, metastasis

ABSTRACT

Adeline Nurul Hasanah, Analysis of Serum Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) Levels in Breast Cancer Patient (supervised by Uleng Bahrun and Tenri Esa)

Breast cancer is a malignant tumor from breast cells and can metastase, because tumor cells can suppression immune cell through Programmed Cell Death 1 (PD-1) pathway after binding to its ligan namely Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1). PD-L1 serum test is non-invasif, rapid and easy to use. The aim of this study was to analyze the levels of PD-L1 serum in breast cancer patient.

This study used a cross-sectional design, there were 88 sampels consist of 40 healty control and 48 breast cancer devided into 25 positive tissue HER-2 and 23 negative tissue HER-2, and 20 metastase breast cancer and 28 non-metastase breast cancer, who were treated at Dr. Wahidin Sudirohusodo and other network hospitals in Makassar period May-July 2023. PD-L1 serum tests used ELISA method. Mann Whitney test and ROC curve was used to compare each group (significant if p value was <0.05).

The results showed that serum PD-L1 levels in breast cancer were significantly higher than the healthy control ($2,327 \pm 1,693$ ng/ml with $0,854 \pm 0,301$ ng/ml; $p < 0,05$), cut off serum PD-L1 between breast cancer patient and healthy control was 1,255 ng/ml (sensitivity 94% and specificity 88%). Serum PD-L1 levels in positive tissue HER-2 were significantly higher than negative tissue HER-2 ($3,062 \pm 2,096$ ng/ml with $1,528 \pm 0,217$ ng/ml; $p < 0,05$). Serum PD-L1 levels in the metastatic positive tissue HER-2 were significantly higher than non-metastatic ($3,202 \pm 2,237$ ng/ml with $1,891 \pm 0,448$ ng/ml; $p > 0,05$). Serum PD-L1 levels in the metastatic negative tissue HER-2 were significantly higher than non-metastatic ($3,202 \pm 2,237$ ng/ml with $2,766 \pm 1,864$ ng/ml; $p > 0,05$).

The conclusion is serum PD-L1 levels in breast cancer were higher than healthy controls. Serum PD-L1 levels in breast cancer with HER-2 positive tissue were higher than HER-2 negative tissue. Serum PD-L1 levels in HER-2 positive tissue breast cancer with metastases were higher than without metastases. Serum PD-L1 levels in HER-2 negative tissue breast cancer with metastases were higher than without metastases.

Keywords: Breast cancer, PD-L1, HER-2, metastatic

DAFTAR ISI

	Halaman
PRAKATA	iv
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xii
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiiiv
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
PENDAHULUAN	1
1.1 LATAR BELAKANG	1
1.2 RUMUSAN MASALAH	6
1.3 TUJUAN PENELITIAN	7
1.4 HIPOTESA PENELITIAN	8
1.5 MANFAAT PENELITIAN	9
TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1 ANATOMI, FISILOGI DAN HISTOLOGI PAYUDARA	10
2.2 KANKER PAYUDARA	19
2.3 PROGRAMMED CELL DEATH LIGAND-1 (PD-L1)	58
KERANGKA PENELITIAN	68
3.1 KERANGKA TEORI	68
3.2 KERANGKA KONSEP	69
METODE PENELITIAN	70
4.1 Desain Penelitian	70
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	70
4.3 Populasi Penelitian	70
4.4 Sampel Penelitian Dan Cara Pengambilan Sampel	71
4.5 Perkiraan Besar Sampel	71

4.6	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	72
4.7	Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	74
4.8	Cara Kerja	74
4.9	Skema Alur Penelitian	82
4.10	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	83
4.11	Metode Analisis	85
	HASIL DAN PEMBAHASAN	86
5.1	HASIL PENELITIAN	86
5.2	PEMBAHASAN.....	90
5.3	RINGKASAN HASIL PENELITIAN	96
	SIMPULAN DAN SARAN	97
6.1	SIMPULAN	97
6.2	SARAN	98
	DAFTAR PUSTAKA.....	99
	LAMPIRAN	101

DAFTAR TABEL

Nomor Tabel	Halaman
Tabel 1. Kanker Payudara Berdasarkan Subtipe	22
Tabel 2. Grading Histopatologi Berdasarkan The Nottingham Grading Sistem.....	53
Tabel 3. Klasifikasi Sistem TNM Berdasarkan AJCC	54
Tabel 4. Stadium Klinis Berdasarkan Klasifikasi Sistem TNM.....	55
Tabel 5. Alat dan Bahan Pada Satu Kit Reagen PD-L1 Serum dari Elabscience	76
Tabel 6. Pengenceran Larutan <i>Standard</i>	78
Tabel 7. Kurva <i>Standard</i>	81

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Topografi Aksila (Anterior view).....	10
Gambar 2. Potongan Sagital Mammae	11
Gambar 3. Arteri Yang Memperdarahi Payudara	12
Gambar 4. Diagram Potongan Frontal Mammae Dextra	13
Gambar 5. Aliran Limfatik Pada Payudara	14
Gambar 6. Level Kelenjar Getah Bening Payudara.....	14
Gambar 7. Persarafan Payudara.....	15
Gambar 8. Histologi Kelenjar Payudara	19
Gambar 9. Patofisiologi kanker payudara.....	28
Gambar 10. Karsinogenesis	30
Gambar 11. Jalur Utama Perkembangan Kanker Payudara.....	32
Gambar 12. Hasil Pemeriksaan IHC ekspresi ER, PR dan HER-2 Pada Kanker Payudara (Pembesaran 100x).....	45
Gambar 13. Immune Checkpoint PD-1.....	60
Gambar 14. Mekanisme Resistensi Imun Adaptif PD-L1	62
Gambar 15. Proses pembentukan sPD-L1	67
Gambar 16. Berbagai Bentuk PD-L1	67
Gambar 17. Pengenceran Larutan <i>Standard</i>	78
Gambar 18. Kurva ROC PD-L1 Serum Untuk Kanker Payudara	89

DAFTAR SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Arti dan Keterangan
ADAMs	: <i>A Disintegrin And Metalloproteinases</i>
ADH	: <i>Atypical Ductal Hyperplasia</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cells</i>
ASCO	: <i>American Society of Clinical Oncology</i>
BFFGF	: <i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>
CA	: <i>Cancer Antigen</i>
CEA	: <i>Carcinoembryonic Antigen</i>
DCIS	: <i>Ductal Carcinoma in Situ</i>
ECD	: <i>Extracellular domain</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immune-Sorbent Assay</i>
ER	: <i>Estrogen Receptor</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
FGFR	: <i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i>
HER-2	: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor-2</i>
HRP	: <i>Horseradish Peroxidase</i>
IDO	: <i>Indoleamine-2,3-dioksigenase</i>
IFN	: <i>Interferon</i>

IGF	: <i>Insulin-Like Growth Factor</i>
IGFR	: <i>Insulin-Like Growth Factor Receptor</i>
IHK	: <i>Imunohistokimia</i>
JAK	: <i>Janus Kinase</i>
MHC	: <i>Major Hystocompatibility Complex</i>
MMPs	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
MT1-MMP	: <i>Membrane Type-1 Matrix Metalloproteinases</i>
PD-1	: <i>Programmed Cell Death-1</i>
PD-L1	: <i>Programmed Cell Death Ligand-1</i>
PKD2	: <i>Protein Kinase D Isoform 2</i>
PR	: <i>Progesterone Receptor</i>
PTEN	: <i>Phosphatase and Tensin Homolog</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
S1P	: <i>sphingosine-1-phosphate</i>
TKR	: <i>Tyrosin Kinase Receptor</i>
TNBC	: <i>Triple Negative Breast Cancer</i>
USG	: <i>Ultrasonografi</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGFR	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>
WSS	: <i>Wall Shear Stress</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Kanker merupakan masalah kesehatan masyarakat dan menjadi salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia. Berdasarkan data *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) tahun 2020, kasus dan kematian akibat kanker sampai dengan tahun 2018 sebesar 18,1 juta kasus dan 9,6 juta kasus kematian di tahun 2018, serta diperkirakan akan meningkat menjadi 21 juta kasus pada tahun 2030 di seluruh dunia. Adapun kanker payudara merupakan jenis kanker terbanyak yang memiliki kasus baru (16,6%), diikuti kanker serviks (9,2%), kanker paru (8,8%), kanker kolorektal (8,6%), dan kanker hepatoseluler (5,4%). (Yazdanpanah *et al.*, 2021).

Kanker Payudara atau karsinoma mammae merupakan tumor ganas yang berkembang dari sel-sel payudara dan dapat menyebar ke jaringan sekitarnya atau menyebar ke bagian tubuh yang lain (metastasis). Keganasan ini tersering pada wanita. Berdasarkan data GLOBOCAN tahun 2018, kanker payudara memiliki kasus baru berkisar 2,1 juta orang (11,6%) dengan jumlah kematian sebesar 626.679 orang (6.6%) di seluruh dunia (Ashariati, 2019), dengan insidensi tertinggi berada pada Australia/Selandia Baru, Eropa Utara (Inggris, Swedia, Finlandia, dan Denmark), Eropa Barat (Belgia, Belanda, dan Perancis), Eropa Selatan (Italia), dan Amerika Utara.

Di Asia, khususnya Asia Tenggara, insiden kanker payudara tercatat 38,1 kasus per 100.000 kasus dan angka mortalitas sebesar 14,1 kasus per 100.000 kasus (Bray, 2018). Sedangkan di Indonesia, kanker payudara yang merupakan salah satu jenis kanker terbanyak dengan angka kejadian 12 / 100.000 wanita usia di antara 40-45 tahun dan penyakit ini juga dapat diderita oleh laki-laki dengan frekuensi sekitar 1% (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Peran imunitas pada perkembangan kanker secara umum sudah dikenal dan telah adanya bukti bahwa sel imun *innate* ataupun *adaptive* di dalam tumor merupakan bentuk dari perkembangan tumor. Sel tumor dapat menghindari kontrol dari sistem imun sehingga tumor dapat berproliferasi dan menyebabkan tumor secara klinis. Hal ini dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, seperti menurunkan pengenalan dari sel imun, meningkatkan resistensi terhadap sel imun, atau menyebabkan lingkungan sekitar tumor menjadi *immunosuppressive*, dan bahkan dapat merekrut sel imun spesifik yang membantu pertumbuhan dan perkembangan tumor (Muenst, S. *et al*, 2016).

Salah satu mekanisme *immunosuppressive* yang sudah diimplikasikan dalam perkembangan tumor adalah jalur *Programmed Cell Death-1* (PD-1). Protein PD-1 secara normal berada di permukaan sel-sel imun yang berfungsi untuk menghentikan aktivitas sel T sitotoksik dan menstimulasi perkembangan sel T

regulator, sehingga dapat menghilangkan respon imun tumor, setelah berikatan dengan ligannya yaitu *Programmed Cell Death Ligand-1* (PD-L1) (Dill EA., 2017)

Programmed Cell Death Ligand-1 (PD-L1) adalah protein transmembran yang menjadi salah satu faktor dalam menghambat sistem imun, dieskpresikan oleh sel tumor dan berbagai sel imun diantaranya sel T teraktivasi, sel B, sel dendritik, endotel dan makrofag (Nascimento *et al.*, 2020). *Programmed Cell Death Ligand-1* memainkan peran penting dalam mekanisme penghindaran sel kanker terhadap sistem imun, dengan cara menekan respon sel T dan memungkinkan sel tumor menjadi tidak terdeteksi oleh sel imun. Konsentrasi PD-L1 pada jaringan normal sangat rendah, sebaliknya terekspresi berlebihan pada sel neoplastik, yang kemudian mengurangi ekspresi sitokin, mensupresi aktivitas sel limfosit T dan mengeliminasi respon imun, sehingga peningkatan ekspresi PD-L1 akan memudahkan sel tumor untuk berproliferasi, diferensiasi, angiogenesis, invasi, dan bermetastasis, akibat pengelakan dari destruksi imun (Evangelou *et al.*, 2020).

Secara historis, deteksi adanya ekspresi PD-L1 yang berlebihan dapat diidentifikasi menggunakan metode pemeriksaan *Immunohistochemistry* (IHC) yang memerlukan sampel jaringan dan proses pengerjaan yang membutuhkan waktu lama. Pelepasan PD-L1 *extracellular domain* (ECD) dari reseptor permukaan sel ke

dalam sirkulasi akibat *A Disintegrin And Metalloproteases* (ADAMs) dan *Matrix Metalloproteinase* (MMPs) menyebabkan perkembangan PD-L1 ECD dari tes serum sebagai pendekatan tambahan terhadap overekspresi PD-L1. Kadar PD-L1 ECD serum berhubungan dengan kadar PD-L1 jaringan dan kemungkinan digunakan sebagai alternatif terhadap analisis jaringan. Pemeriksaan serum dapat memonitor perubahan dinamik kadar PD-L1 selama perjalanan progresifitas penyakit (Bailly *et al.*, 2021). Penelitian oleh (Yuan *et al.*, 2022) menunjukkan adanya korelasi signifikan antara kadar PD-L1 serum dengan ekspresi PD-L1 jaringan menggunakan metode IHC pada pasien kanker payudara, sehingga hal ini dapat berpotensi menjadi alternatif untuk mendeteksi PD-L1 serum pada pasien kanker payudara yang tidak toleran terhadap biopsi jaringan.

Penelitian sebelumnya oleh (Li *et al.*, 2019) melaporkan adanya peningkatan konsentrasi serum PD-L1 secara signifikan pada pasien kanker payudara *triple negative* (*ER/PR/HER-2 negative*) sebelum kemoterapi dibandingkan dengan kontrol sehat. Peningkatan konsentrasi serum PD-L1 ini sejalan dengan stadium penyakit. Penelitian ini juga melaporkan bahwa pasien kanker payudara yang mengalami remisi sebagian atau lengkap setelah kemoterapi menunjukkan konsentrasi serum PD-L1 yang menurun dibandingkan dengan pasien yang berespon buruk terhadap kemoterapi. (Wu *et al.*, 2022) juga mengatakan bahwa kadar PD-L1 serum

meningkat secara signifikan pada wanita dengan kasus kanker payudara dibandingkan dengan non kanker. Peningkatan kadar serum PD-L1 ini signifikan terkait dengan kanker payudara negatif reseptor estrogen / reseptor progesteron dan kondisi penyakit stadium lanjut.

Sel tumor dapat meningkatkan regulasi PD-L1 melalui peningkatan aktivasi *epidermal growth factor receptor* (EGFR) yang merupakan suatu proto-onkogen dari *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2* (HER-2). Selain itu, adanya peningkatan amplifikasi gen HER-2/neu yang terjadi pada kanker payudara akan mengaktivasi jalur *Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase/protein kinase B* (PI3K/Akt) dan *Mitogen Activation Protein Kinase* (MAPK), jalur ini berhubungan dengan adanya *downregulation* dari *Phosphatase and Tensin Homolog* (PTEN) yang merupakan jalur pensinyalan onkogenik konstitutif untuk menginduksi ekspresi PD-L1 pada kanker payudara. Oleh karena itu, adanya peningkatan PD-L1 banyak ditemukan pada kanker payudara tipe HER-2 positif yang dikenal sebagai bentuk agresif dari kanker payudara dan memiliki perjalanan penyakit yang lebih buruk (Kim *et al.*, 2017). Dikatakan pada penelitian sebelumnya oleh (Nascimento *et al.*, 2020) bahwa ekspresi PD-L1 pada sel kanker payudara secara signifikan lebih tinggi pada sampel kanker payudara dengan HER-2 positif dibandingkan kanker payudara

subtipe *triple negative* (*ER/PR/HER-2 negative*) dan kontrol sehat ($p=0,010$).

Diagnosis dini, pengobatan yang tepat dan monitoring respon pengobatan selama menjalani terapi merupakan signifikansi prognostik yang penting untuk menilai kanker payudara *recurrent* atau metastatis, dan peranan sistem imun dari PD-L1 ini memiliki hubungan dengan faktor prognostik dan prediktif pada kelangsungan hidup tumor. Selain itu, pemeriksaan kadar PD-L1 serum bersifat non-invasif, cepat, mudah dilakukan dan ketersediaan serum jauh lebih mudah dijangkau daripada jaringan. Terkait hal ini maka penting untuk dilakukan penelitian PD-L1 serum terhadap status progresivitas pada perkembangan tumor. Berdasarkan latar belakang diatas, maka peneliti tertarik melakukan penelitian pemeriksaan kadar PD-L1 serum pada penderita kanker payudara.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah ada perbedaan kadar PD-L1 serum pada kelompok kontrol sehat dan penderita kanker payudara?
2. Apakah ada perbedaan kadar PD-L1 serum pada penderita kanker payudara HER-2 positif dan HER-2 negatif pada jaringan?

3. Apakah ada perbedaan kadar PD-L1 serum pada kanker payudara HER-2 positif metastasis dan HER-2 positif tidak metastasis?
4. Apakah ada perbedaan kadar PD-L1 serum pada kanker payudara HER-2 negatif metastasis dan HER-2 negatif tidak metastasis?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menganalisis kadar PD-L1 serum pada penderita kanker payudara.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui perbedaan kadar PD-L1 serum pada kelompok kontrol sehat dan penderita kanker payudara, serta nilai *cut off* PD-L1 serum antara kelompok kontrol sehat dan penderita kanker payudara.
2. Untuk mengetahui perbedaan kadar PD-L1 serum pada penderita kanker payudara HER-2 jaringan positif dan HER-2 jaringan negatif.
3. Untuk mengetahui perbedaan kadar PD-L1 serum pada kanker payudara HER-2 jaringan positif metastasis dan HER-2 jaringan positif tidak metastasis.

4. Untuk mengetahui perbedaan kadar PD-L1 serum pada kanker payudara HER-2 jaringan negatif metastasis dan HER-2 jaringan negatif tidak metastasis.

1.4 HIPOTESA PENELITIAN

1. Kadar PD-L1 serum lebih tinggi pada kanker payudara dibandingkan dengan kontrol sehat.
2. Kadar PD-L1 serum lebih tinggi pada kelompok kanker payudara HER-2 jaringan positif dibandingkan dengan HER-2 jaringan negatif.
3. Kadar PD-L1 serum lebih tinggi pada kelompok kanker payudara HER-2 jaringan positif dengan metastasis dibandingkan dengan kelompok kanker payudara HER-2 jaringan positif tidak metastasis.
4. Kadar PD-L1 serum lebih tinggi pada kelompok kanker payudara HER-2 jaringan negatif dengan metastasis dibandingkan dengan kelompok kanker payudara HER-2 jaringan negatif tidak metastasis.

1.5 MANFAAT PENELITIAN

1.5.1 MANFAAT BAGI PENGEMBANGAN ILMU

Dapat memberikan informasi ilmiah dan menjadi dasar penelitian lanjut mengenai kadar PD-L1 serum pada penderita kanker payudara.

1.5.2 MANFAAT BAGI APLIKASI KLINIS

Dengan mendapatkan data mengenai kadar PD-L1 serum pada penderita kanker payudara maka hasil penelitian ini diharapkan PD-L1 dapat dijadikan sebagai alternatif dalam penanganan kanker payudara.

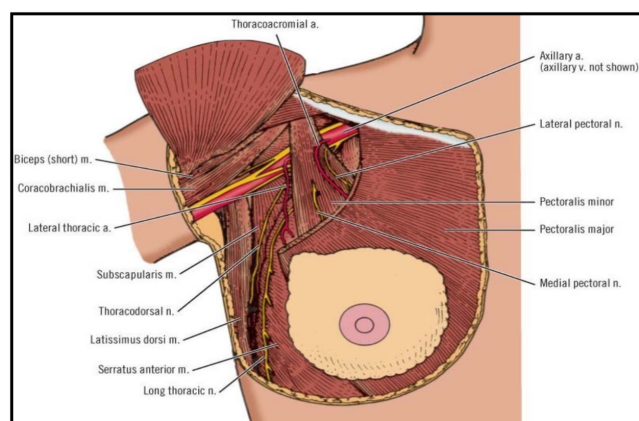
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 ANATOMI, FISIOLOGI DAN HISTOLOGI PAYUDARA

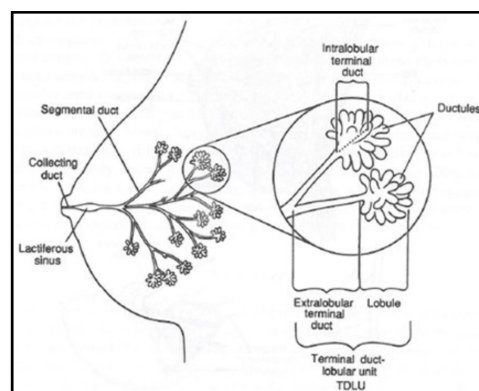
2.1.1 ANATOMI PAYUDARA (MAMMAE)

Payudara wanita dewasa terletak dalam fascia superficial dari dinding depan dada. Dasar dari payudara terbentang mulai dari intraklavikular sampai *inframamary fold* atau iga keenam sebagai batas bawah. Sternum sebagai batas medial dari payudara dan garis midaksilrasis merupakan batas lateralnya. Dua pertiga dasar payudara terletak di depan M.pectoralis major dan sebagian M.serratus anterior. Sebagian kecil terletak di atas M.obliquus externus. Pada 95% wanita terdapat perpanjangan dari kuadran lateral atas sampai ke aksila. Ekor ini (*tail of Spence*) dari jaringan mammae memasuki suatu hiatus (dari Langer) dalam fascia sebelah dalam dari dinding medial aksila, dapat dilihat pada Gambar 1 (Jesinger, 2014)



Gambar 1. Topografi Aksila (Anterior view) (Jesinger, 2014)

Setiap payudara terdiri dari 15 sampai 20 lobus yang berada dalam lapisan fascia superficialis. Lobus-lobus parenkim beserta duktusnya tersusun secara radial sehingga duktus berjalan sentral menuju papilla seperti jari-jari roda berakhir secara terpisah di puncak dari papilla. Segmen dari duktus dalam papilla merupakan bagian duktus yang tersempit, oleh karena itu sekresi cenderung terkumpul dalam bagian duktus yang berada dalam papilla, mengakibatkan duktus berdilatasi akibat isinya yang dinamakan *lactiferous sinuse*. *Lactiferous sinuse* merupakan satu-satunya tempat untuk menyimpan susu yang juga merupakan tempat dimana sering terjadi Intraductal papillomas, tertera pada Gambar 2 (Solari and Burns, 2018)



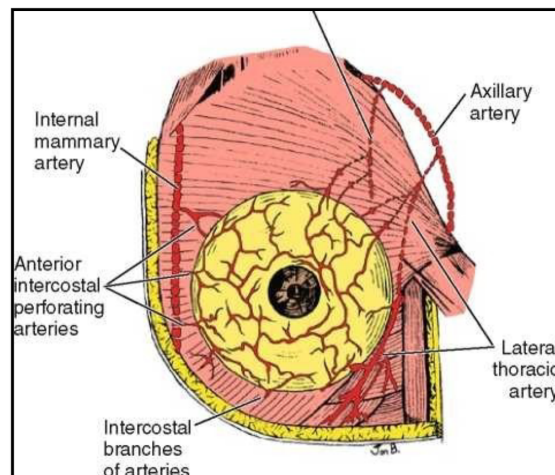
Gambar 2. Potongan Sagital Mammae (Solari and Burns, 2018)

Ligamentum suspensori Cooper merupakan pembentuk payudara yang juga menghubungkan dermis dengan lapisan dalam dari fascia superfisial, melewati lobus-lobus parenkim dan menempel ke elemen parenkim dan duktus. Bila ada invasi keganasan, sebagian dari ligamentum Cooper akan mengalami

kontraksi, menghasilkan retraksi dan fiksasi atau lesung dari kulit yang khas (Jesinger, 2014).

A. Vaskularisasi

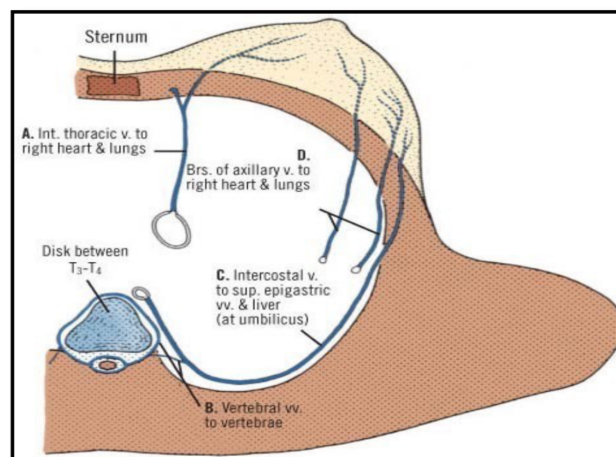
Mammae diperdarahi dari 3 sumber, yaitu A. thoracica interna, cabang dari A. aksilaris dan A. interkostalis. A. aksilaris dan A. thoracica lateralis memperdarahi mammae regio supero-lateral dan infero-lateral. Sedangkan A. mammary interna, A. anterior interkostalis maupun interkostalis perforasi memperdarahi mammae regio supero-medial, dan infero-medial, tertera pada Gambar 3 (Solari and Burns, 2018).



Gambar 3. Arteri Yang Memperdarahi Payudara (Solari and Burns, 2018)

Vena aksilaris, vena thoracica interna, dan vena intercostalis 3-5 mengalirkan darah dari kelenjar payudara. Vena aksilaris terbentuk dari gabungan vena brachialis dan vena basilica, terletak di medial atau superficial terhadap arteri aksilaris, menerima juga 1 atau 2 cabang pectoral dari

mammae. Setelah vena ini melewati tepi lateral dari iga pertama, vena ini menjadi vena subklavia. Di belakang, vena intercostalis berhubungan dengan sistem vena vertebra dimana masuk vena azygos, hemiazygos, dan accessory hemiazygos, kemudian mengalirkan ke dalam vena cava superior. Ke depan, berhubungan dengan brachiocephalica. Melalui jalur vena thoracica interna dan aksilaris, metastasis kanker payudara dapat mencapai paru- paru. Melalui vena intercostalis metastasis dapat merambat ke hepar. Melalui vena vertebralis metastasis dapat ke tulang dan sistem saraf pusat, dapat dilihat pada Gambar 4 (Jesinger, 2014).

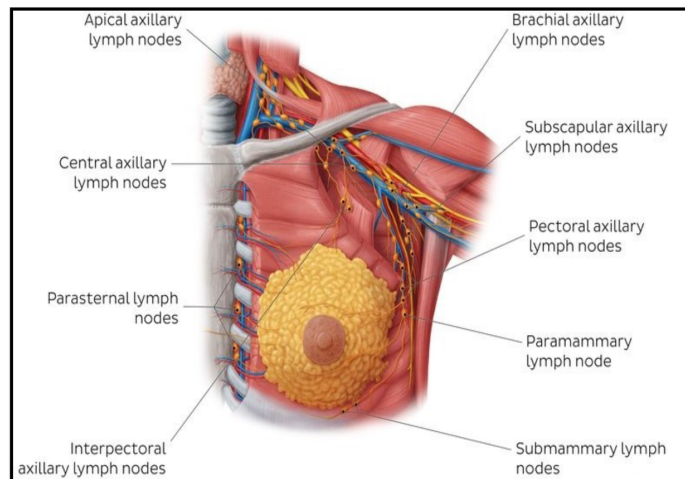


Gambar 4. Diagram Potongan Frontal Mammae Dextra Menunjukkan Jalur Drainase Vena (Jesinger, 2014)

B. Aliran Limfatik

Drainase limfatik dari payudara merupakan struktur yang penting secara klinis karena merupakan salah satu jalur metastasis dari sel kanker payudara. Terdapat tiga kelompok

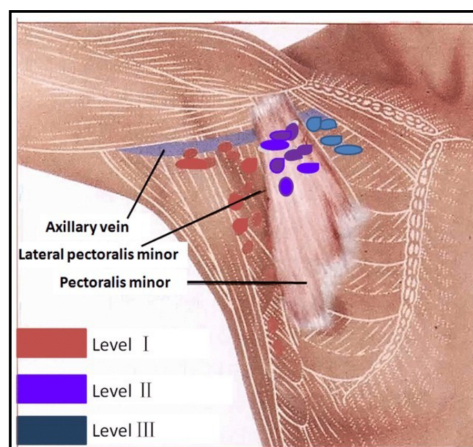
nodul limfatik yang menerima aliran limfa dari kelenjar payudara. Nodus aksilaris (75%), nodus parasternal (20%), dan nodus interkostalis posterior (5%), tertera pada Gambar 5 (Cuadrado *et al.*, 2018).



Gambar 5. Aliran Limfatik Pada Payudara (Cuadrado *et al.*, 2018)

Terdapat tiga level nodus limfatik pada mammae, dapat dilihat pada Gambar 6: (Cuadrado *et al.*, 2018)

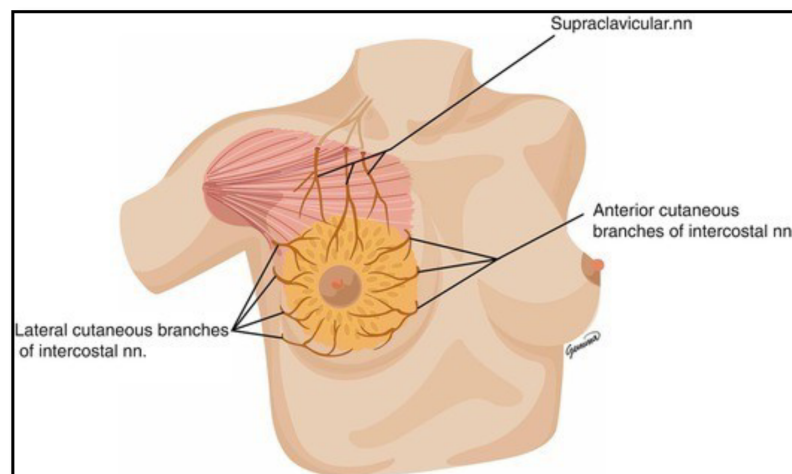
- 1) Level I : di tepi terbawah dari musculus pectoralis minor
- 2) Level II : terletak tepat dibalik musculus pectoralis minor
- 3) Level III : di atas musculus pectoralis minor



Gambar 6. Level Kelenjar Getah Bening Payudara (Cuadrado *et al.*, 2018)

C. Innervasi

Mammae dipersarafi oleh nervus supraklavikular serta anterior dan lateral cutaneous dari percabangan keempat sampai keenam dari nervus interkostalis. Nervus ini terdiri dari sensoris dan juga sistem saraf autonomis yang mengatur otot polos dan tonus pembuluh darah, dapat dilihat pada Gambar 7 (Cuadrado *et al.*, 2018)



Gambar 7. Persarafan Payudara (Cuadrado *et al.*, 2018)

2.1.2 FISILOGI PAYUDARA (MAMMAE)

Jaringan payudara mulai bertumbuh pada minggu ke 6 dalam uterus. Pada saat menjelang remaja, payudara berada pada *resting state* yaitu duktus sudah ada secara anatomis namun masih belum memiliki fungsi secara fisiologis. Saat masa pubertas, duktus mengalami elongasi karena dipengaruhi oleh estrogen diikuti oleh munculnya *breast bud*. Saat usia dewasa muda, mulai terjadi ovulasi, progesteron berperan dalam

mengelongasi duktus, membentuk percabangan dari duktus serta membentuk lobus payudara (Mills *et al.*, 2011)

Payudara akan mulai matur setelah beberapa siklus ovulasi. Beberapa perubahan morfologis terjadi pada saat siklus tersebut. Dalam 5 hari pertama siklus menstruasi, terdapat edema minimal pada stroma intralobular dan tidak ada mitosis maupun apoptosis pada epitel lobular. Dua minggu setelahnya saat fase folikularis, acini lobularis bertumbuh dan membentuk *double cell layer appearance* dengan peningkatan dari lapisan basalis. Stroma tetap tidak membengkak sampai minggu ketiga yang merupakan fase mid luteal. Pada hari-hari terakhir menjelang menstruasi yang merupakan fase late luteal, terjadi vakuolasi secara ekstensif dan terjadi peningkatan inflamasi. Nyeri dada lebih sering terjadi pada bagian siklus ini. Pada wanita pre-menopause, payudara menjadi sangat sensitif terhadap sentuhan ataupun nyeri yang terjadi sekitar 7-14 hari setelah ovulasi. Masa ini adalah masa terbaik untuk mamografi. Saat terjadi kehamilan, duktus distal bertumbuh dan bercabang, payudara membesar 2 kali ukuran sebelumnya, terjadi peningkatan pada aliran darah ke payudara, dan terjadi pigmentasi areolar. Saat laktasi, duktus acini berdilatasi untuk menampung kolostrum dan susu. Pada saat menopause, lobulus

mengecil menyisahkan sebagian besar duktus, jaringan adiposa, dan jaringan fibrosa (Mills *et al.*, 2011)

Secara fisiologi, unit fungsional terkecil jaringan payudara adalah asinus. Sel epitel asinus memproduksi air susu dengan komposisi dari unsur protein yang disekresi apparatus golgi bersama faktor imun IgA dan IgG, unsur lipid dalam bentuk droplet yang diliputi sitoplasma sel. Dalam perkembangannya, kelenjar payudara dipengaruhi oleh hormon dari berbagai kelenjar endokrin seperti hipofisis anterior, adrenal, dan ovarium. Kelenjar hipofisis anterior memiliki pengaruh terhadap hormonal siklik *follicle stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH). Sedangkan ovarium menghasilkan estrogen dan progesteron yang merupakan hormon siklus haid. Pengaruh hormon siklus haid yang paling sering menimbulkan dampak yang nyata adalah payudara terasa tegang, membesar atau kadang disertai rasa nyeri. Sedangkan pada masa pramenopause dan menopause sistem keseimbangan hormonal siklus haid terganggu sehingga beresiko terhadap perkembangan dan involusi siklik fisiologis, seperti jaringan parenkim atrofi diganti jaringan stroma payudara, dapat timbul fenomena kista kecil dalam susunan lobular atau *cystic change* yang merupakan proses *aging* (Mills *et al.*, 2011)

2.1.3 HISTOLOGI PAYUDARA (MAMMAE)

Struktur histologi kelenjar mammae bervariasi sesuai dengan jenis kelamin, usia dan status fisiologis. Sebelum pubertas, kelenjar payudara terdiri atas sinus laktiferus dan beberapa cabang sinus ini, yaitu duktus laktiferus. Struktur khas kelenjar dan lobus pada wanita dewasa berkembang pada ujung duktus terkecil. Sebuah lobus terdiri atas sejumlah duktus yang bermuara ke dalam satu duktus terminal dan terdapat dalam jaringan ikat longgar. Duktus laktiferus menjadi lebar dan membentuk sinus laktiferus di dekat papilla mammae. Sinus laktiferus dilapisi epitel berlapis gepeng pada muara luarnya yang kemudian berubah menjadi epitel berlapis silindris atau berlapis kuboid. Lapisan duktus laktiferus dan duktus terminal merupakan epitel selapis kuboid dan dibungkus sel mioepitel yang berhimpitan. (Junqueira & Carneiro, 2007) Payudara terdiri dari 15 sampai 25 lobus kelenjar tubuloalveolar yang dipisahkan oleh jaringan ikat padat interlobaris. Setiap lobus akan bermuara ke papila mammae melalui duktus laktiferus. Dalam lobus payudara terdapat lobulus-lobulus yang terdiri dari duktus intralobularis yang dilapisi oleh epitel kuboid atau kolumnar rendah dan pada bagian dasar terdapat mioepitel kontraktile. Pada duktus intralobularis mengandung banyak pembuluh

darah, venula, dan arteriol, dapat dilihat pada Gambar 8 (Eroschenko, 2010).



Gambar 8. Histologi Kelenjar Payudara (Eroschenko, 2010)

2.2 KANKER PAYUDARA

2.2.1 DEFINISI KANKER PAYUDARA

Kanker adalah penyakit tidak menular yang ditandai dengan pertumbuhan sel tidak normal/ terus-menerus dan tidak terkendali yang dapat merusak jaringan sekitarnya serta dapat menyebar ke tempat yang jauh dari asalnya yang disebut metastasis. Sel kanker bersifat ganas dapat berasal atau tumbuh dari setiap jenis sel di tubuh manusia (Arafah and Notobroto, 2018). Kanker payudara merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulus, dan menjadi salah satu jenis kanker yang sering terjadi pada perempuan di seluruh dunia (Wen *et al.*, 2017). Kanker payudara adalah tumor ganas yang paling sering didiagnosis di antara

high-income countries (HICs) dan *low and middle-income countries* (LMICs) (Setyowibowo *et al.*, 2018).

2.2.2 EPIDEMIOLOGI KANKER PAYUDARA

Kanker hingga saat ini menjadi masalah kesehatan di dunia termasuk Indonesia karena tingginya angka kematian akibat kanker. Kanker disebut sebagai penyebab kedua kematian dikarenakan lebih dari 500.000 kematian di Amerika Serikat per tahun disebabkan oleh kanker setelah penyakit jantung. Di Indonesia diperkirakan setiap tahun terdapat 100 penderita kanker baru dari 100.000 penduduk (Swantara *et al.*, 2019)

Kanker payudara adalah penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita di seluruh dunia, dan kanker payudara *triple-negative* (TNBC) menyumbang sekitar 15% hingga 20% dari semua kasus baru (Sporikova *et al.*, 2018). Kanker payudara baru didiagnosis pada sekitar 252.710 orang di Amerika Serikat pada tahun 2017 dan tetap menjadi salah satu jenis kanker yang paling umum didiagnosis. Sebagian besar kanker payudara pada wanita pascamenopause sensitif terhadap hormon dan biasanya dari fenotip positif reseptor estrogen. Insiden kanker payudara standar usia di Amerika Serikat diperkirakan 92,9 per 100.000 orang (Brufsky *et al.*, 2019)

Pada umumnya kanker payudara menyerang kaum wanita, dan dapat menyerang pria namun dengan kemungkinan yang sangat kecil yaitu 1:1000 (Arafah and Notobroto, 2018). Berdasarkan database *World Health Organisasi* (WHO) dan Eurostat bahwa kematian akibat kanker payudara di USA yang diderita wanita pada tahun 2019 sebanyak 92.800 (Malvezzi *et al.*, 2019). Data WHO memperlihatkan bahwa pada tahun 2018, total penderita kanker payudara dibandingkan kanker lainnya di Asia sebanyak 270.401 (13.5%), di Afrika sebanyak 168.690 (16%), dan di Eropa sebanyak 522 513 (12.4%). Sedangkan jumlah penderita kanker payudara pada wanita dibanding kanker lainnya yang sering diderita oleh wanita di Asia sebanyak 270.401 (26.4%), di Afrika sebanyak 168 690 (27.7%), dan di Eropa sebanyak 522 513 (26.4%) (WHO, 2020). Di Indonesia, kanker payudara menempati urutan ke-8 dari seluruh jenis kanker dengan prevalensi mencapai 1,4 per 1.000 penduduk dan meningkat menjadi 1,79 per 1000 penduduk pada tahun 2018, dengan kasus mencapai angka 348.809 dan dari kasus tersebut jumlah yang meninggal mencapai angka 207.210. Tahun 2019, diperkirakan 268.600 kasus baru kanker payudara invasif akan didiagnosis pada wanita dan sekitar 2.670 kasus akan didiagnosis pada pria (Kemenkes RI, 2019)

2.2.3 SUBTIPE KANKER PAYUDARA

Kanker payudara terdapat 4 subtipe yang memiliki pendekatan penanganan yang berbeda, yaitu *Triple negative*, yaitu kemoterapi efektif dan hanya terapi yang tersedia; tumor dengan HER-2 positif, kemoterapi dan terapi anti-HER-2; dan 2 subtipe kanker payudara dengan ER positif, yaitu kedua subtipe tersebut respon dengan terapi hormonal. *Estrogen receptor* dan *progesteron receptor* dinilai berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia ; HER-2 dinilai berdasarkan imunohistokimia dan atau pemeriksaan *in situ hybridization*. Tumor juga dikarakteristikan berdasarkan *grade* dan fraksi proliferasi (paling sering dinilai dengan *immunostaining* Ki-67), faktor yang mempengaruhi rekomendasi kemoterapi pada tumor dengan ER positif. (Curigliano *et al.*, 2017)

Tabel 1. Kanker Payudara Berdasarkan Subtipe

Subtipe	Keterangan
Luminal A	ER (+) dan PR (+) HER-2 (-) Ki-67 < 30%
Luminal B HER-2 (-)	ER (+) dan PR (-) / rendah HER-2 (-) Ki-67 ≥ 30% (tinggi)
Luminal B HER-2 (+)	ER (+) dan PR (+) / (-) HER-2 (+) Ki-67 ≥ 30% / < 30%
HER-2 non luminal	ER (-) dan atau PR (-) HER-2 (+)
<i>Triple negative</i>	ER (-) dan atau PR (-) HER-2 (-)

Sumber: (WHO, 2019)

2.2.4 ETIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO KANKER PAYUDARA

Penyebab spesifik dari kanker payudara belum diketahui secara pasti, namun diduga adanya interaksi antara faktor eksogen dan faktor endogen dapat menyebabkan kanker payudara, dan membutuhkan waktu bertahun-tahun untuk tumbuh dari satu menjadi suatu massa. Faktor eksogen antara lain diet tinggi kalori, diet tinggi lemak, konsumsi alkohol, merokok, radiasi dan lain-lain. Faktor endogen antara lain faktor hormonal yaitu paparan estrogen dan progesteron yang dimediasi oleh interaksinya dengan ER dan PR. Peningkatan ekspresi ER dan PR menyebabkan proliferasi sel-sel yang berlebihan yang terjadi pada stadium awal kanker payudara (Alkabban and Ferguson., 2021)

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi kejadian kanker payudara, sebagai berikut:

a) Umur

Wanita berusia lebih dari 50 tahun memiliki resiko menderita kanker payudara lebih besar (Cardoso *et al.*, 2018)

b) Hormonal

Faktor hormonal seperti menstrual history (*early menarche, late menopause*) mempunyai resiko lebih tinggi. Penggunaan hormon banyak dikaitkan dengan meningkatnya kejadian kanker payudara. Hormon steroid yang dihasilkan

ovarium juga berperan dalam pembentukan kanker payudara seperti estradiol dan progesterone. Penggunaan hormon estrogen lebih dari 8-10 tahun, telah terbukti dapat meningkatkan resiko timbulnya kanker payudara (Cardoso *et al.*, 2018)

c) Genetik

Kanker payudara dihubungkan dengan adanya mutasi Tumor Protein-53 (TP-53) pada kromosom 17p.13.1, *Breast cancer susceptibility* gen-1 (BRCA-1) pada kromosom 17q.21.3 dan *Breast cancer susceptibility* gen-2 (BRCA-2) pada kromosom 13q.12.3 (Kumar *et al.*, 2015). Mutasi *germline* gen BRCA-1 berhubungan dengan resiko kanker payudara tipe *Triple negative*, sedangkan *germline* gen BRCA-2 berhubungan dengan kanker payudara tipe hormon reseptor positif (WHO, 2019)

d) Gaya Hidup

Kebiasaan mengkonsumsi makanan tertentu masih merupakan faktor yang kontroversial dalam mempengaruhi kejadian kanker payudara. Peningkatan resiko timbulnya kanker payudara dijumpai pada perempuan yang mengkonsumsi alkohol dibandingkan perempuan non-alkoholik. Hal ini disebabkan karena alkohol dapat meningkatkan aktivitas aromatase yang mengkonversi

testosterone menjadi estrogen sehingga terjadi penurunan testosterone dan peningkatan estrogen. Estrogen memiliki efek karsinogenik tidak hanya dengan peningkatan ekspresi reseptor estrogen pada sel epitel payudara, tetapi juga efek langsung estrogen melalui metabolit reaktif (*catechol-3,4-quinones*) terhadap kerusakan DNA sehingga menyebabkan mutasi gen (Castro., 2014). Aktivitas fisik yang kurang serta obesitas saat postmenopause juga dapat meningkatkan kejadian kanker payudara. Kebiasaan merokok pada Wanita meningkatkan resiko sebesar 2,3 kali (Cardoso *et al.*, 2018).

e) Radiasi

Paparan radiasi merupakan resiko peningkatan terjadinya kanker payudara dan resiko tersebut dipengaruhi dosis yang diterima, umur pada saat terkena paparan radiasi dan durasi terpapar radiasi (Cardoso *et al.*, 2018).

2.2.5 PATOFISIOLOGI KANKER PAYUDARA

Kanker payudara berkembang dari kerusakan materi genetik DNA dan mutasi genetik yang dipengaruhi oleh paparan estrogen. Gen yang memperlambat pembelahan sel atau menyebabkan apoptosis disebut *tumor suppressor gene* dan pengaktifan onkogen yang menyebabkan sel-sel payudara normal menjadi kanker. Mutasi gen yang dihubungkan dengan

resiko kanker payudara yaitu gen *tumor protein suppressor* (TP53), *breast cancer 1* (BRCA-1) dan *breast cancer 2* (BRCA-2). Gen TP53 berperan dalam perbaikan DNA, fasilitator apoptosis pada sel yang rusak, mengatur siklus sel serta menghambat angiogenesis dan metastasis. Mutasi pada gen ini menyebabkan gangguan pada gen TP53 dan meningkatkan resiko kanker payudara. Gen BRCA-1 yang terletak pada lengan panjang kromosom 17 dan gen BRCA-2 yang terletak pada lengan panjang kromosom 13 mengkode pembentukan protein yang berfungsi menekan pertumbuhan tumor. Gen BRCA-1 berfungsi dalam proses seluler termasuk perbaikan kerusakan DNA, regulasi siklus sel, regulasi transkripsi dan *remodelling* kromatin, sedangkan gen BRCA-2 berfungsi terutama dalam perbaikan dan rekombinasi DNA (Alkabban and Ferguson., 2021)

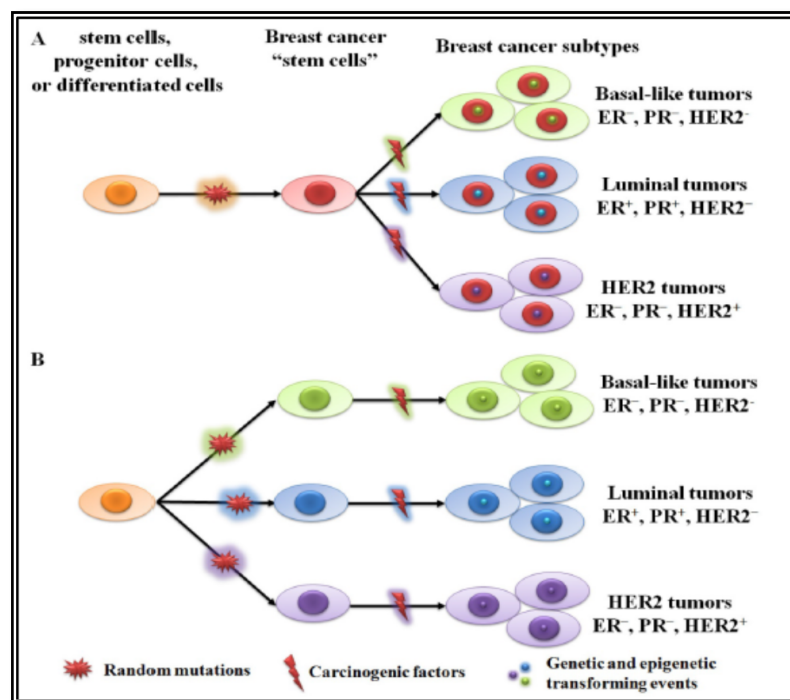
Kanker disebabkan oleh senyawa karsinogenik. Benzo(a)pyrene adalah salah satu senyawa prekarsinogenik yang dikonversi menjadi karsinogen aktif oleh sitokrom P-450. Karsinogen aktif sangat reaktif dan mudah menyerang kelompok nukleofilik dalam *deoxyribonucleic acid* (DNA), *ribonucleic acid* (RNA), dan protein, yang menyebabkan mutasi. Gen P53 mengkode protein p53 yang berfungsi sebagai protein penekan tumor. Karsinogenesis dimulai dengan kerusakan atau mutasi

gen p53. Gen p53 bermutasi mensintesis protein p53 mutan. Pada pasien kanker, protein p53 mutan terakumulasi dalam jaringan tumor dan serum darah. Adanya peningkatan mutasi gen protein p53 dalam serum pasien dengan kanker, sejalan dengan tingkat keparahan penyakit (Sa'adah, Dyah Nurhayati and Shovitri, 2017)

Proses terjadinya kanker payudara juga diinisiasi oleh adanya aktivasi atau over-ekspresi beberapa protein antara lain *human epidermal growth factor receptor 2* (HER-2) yang secara normal berperan sebagai reseptor faktor pertumbuhan dan regulasi pertumbuhan sel. Aktivasi HER-2 dapat terjadi karena mutasi gen atau karena transaktivitas oleh reseptor transmembran yang lain, misalnya *Angiotensin II Receptor Type 1* (AT1R). *Human epidermal growth factor receptor 2* yang mengalami over-ekspresi akan mengaktifkan proto-onkogen sehingga menyebabkan terjadinya proses hiperplasia dan proliferasi sel (Alkabban and Ferguson., 2021)

Terdapat dua teori hipotesis pada inisiasi dan perkembangan kanker payudara: teori sel induk kanker dan teori stokastik. Teori sel induk kanker menunjukkan bahwa semua sub tipe tumor berasal dari sel batang yang sama atau sel progenitor. Mutasi genetik dan epigenetik yang didapat dalam sel batang atau sel progenitor akan menyebabkan berbagai fenotipe

tumor (Gambar 9(a)). Teori stokastik menyatakan bahwa setiap subtype tumor dimulai dari jenis sel tunggal (sel induk, sel progenitor, atau sel terdiferensiasi) (Gambar 9(b)). Mutasi acak dapat berangsur-angsur menumpuk di setiap sel payudara, menyebabkan transformasi sel tersebut menjadi sel tumor ketika mutasi yang memadai telah menumpuk (Sun *et al.*, 2017)



Gambar 9. Patofisiologi kanker payudara; (a) teori sel induk kanker; (b) teori stokastik (Sun *et al.*, 2017)

Karsinogenesis merupakan proses yang berlangsung melalui beberapa tahap, dimulai dari tahap inisiasi, promosi, progresi sampai metastasis (Gambar 10) (Siddiqui *et al.*, 2015)

A. Tahap inisiasi meliputi 2 tahap yaitu:

- 1) Terjadi pengikatan kovalen terhadap DNA

- 2) Instabilisasi dan mutasi DNA yang terjadi akibat aktivasi onkogen dan inaktivasi gen supresor tumor.

Pada tahap ini estrogen dan over-ekspresi ER serta mutasi gen supresor tumor seperti BRCA-1, BRCA-2 dan TP53 sangat berperan (Siddiqui *et al.*, 2015)

B. Tahap promosi meliputi 2 tahap yaitu:

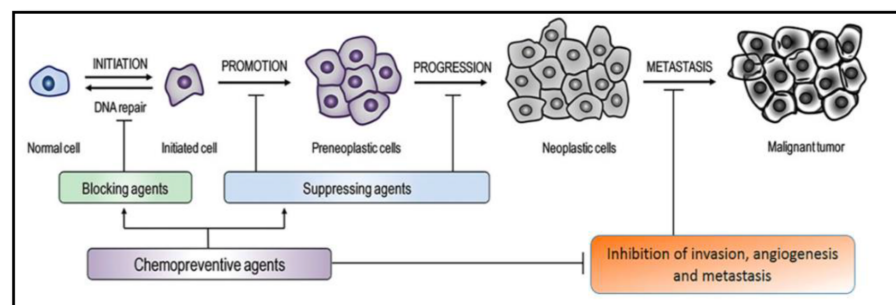
- 1) Terjadi ekspresi mutasi serta perubahan fungsi seluler (over-ekspresi gen dan fungsi reseptor)
- 2) Terjadi pertumbuhan neoplastik yang terdeteksi secara klinik maupun histopatologi.

Tahap ini yang berperan adalah faktor-faktor pertumbuhan beserta over-ekspresi reseptornya seperti *epidermal growth factor* (EGF) dan *epidermal growth factor receptor* (EGFR), *fibroblast growth factor* (FGF) dan *fibroblast growth factor receptor* (FGFR), *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *vascular endothelial growth factor receptor* (VEGFR), *insulin-like growth factor* (IGF) dan *insulin-like growth factor receptor* (IGFR). Famili EGFR merupakan *transmembrane tyrosin kinase receptor* (TKR) yang berperan penringg dalam proliferasi, diferensiasi dan migrasi sel kanker (Siddiqui *et al.*, 2015)

C. Tahap progresi merupakan tahap akhir transformasi neoplastik, yakni terjadi perubahan genetik, fenotip dan

proliferasi sel. Tahap ini meliputi peningkatan cepat ukuran tumor sehingga sel berpotensi mengalami mutasi lebih jauh menjadi invasif dan metastasis (Siddiqui *et al.*, 2015)

D. Tahap metastasis meliputi penyebaran sel kanker dari lokasi primer ke bagian lain tubuh melalui aliran darah atau nodul limfa. Agen kemopreventif diketahui menghambat angiogenesis dan invasi tumor primer sehingga mencegah metastasis karsinoma (Siddiqui *et al.*, 2015)



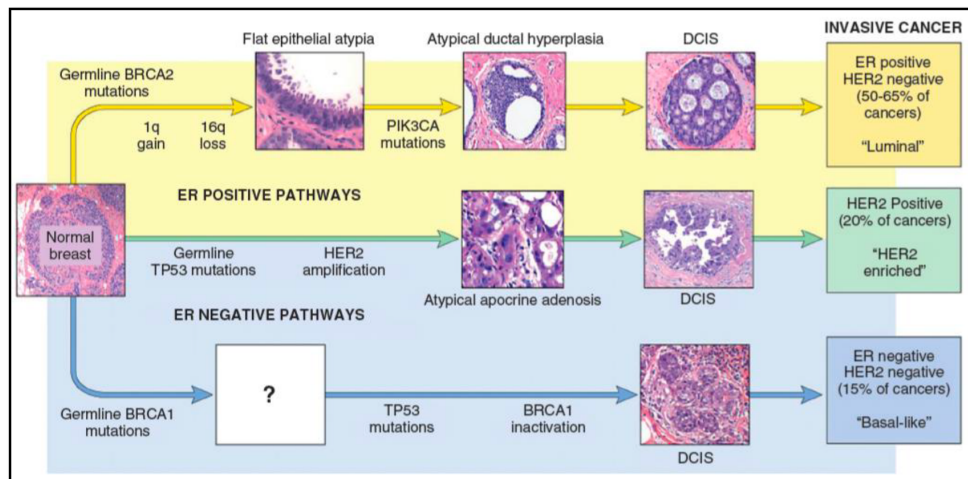
Gambar 10. Karsinogenesis (Siddiqui *et al.*, 2015)

Mekanisme molekuler yang mengarah pada terbentuknya kanker ditandai sebagai “*hallmark of cancer*”, yaitu sinyal proliferasi yang terus-menerus, pengelakan dari *growth suppressor*, perlawanan terhadap kematian sel, inhibisi telomerase yang menyebabkan replikasi terus-menerus, angiogenesis, invasi dan metastasis, instabilitas gen, metabolisme deregulasi dan pengelakan destruksi imun (Devita, Lawrence and Rosenberg., 2019)

Jalur paling umum adalah jalur positif reseptor estrogen. Lesi prekursor yang dikenal secara morfologi termasuk *flat*

epithelial atypia, *atypical ductal hyperplasia* (ADH) dan *ductal carcinoma in situ* (DCIS). Ketiganya ini mengalami mutasi duplikasi kromosom 1q, delesi kromosom 16q dan aktivasi mutasi PIK3CA (gen yang mengkode PI3K, sebagai komponen penting dalam jalur *signaling* reseptor faktor pertumbuhan). Dengan profil ekspresi gen, kelompok kanker ini diklasifikasikan sebagai “luminal”. Hal ini merupakan jenis kanker yang berasal dari mutasi gen BRCA-2 (Kumar et al., 2019)

Jalur lain yang kurang umum adalah ekspresi yang berlebih pada HER-2 akibat dari amplifikasi gen. Kelompok kanker jenis ini mungkin memiliki atau tidak adanya reseptor hormon dan sering berkaitan dengan mutasi germline TP53. Lesi prekursor yaitu *atypical apocrine adenosis*, yang merupakan suatu bentuk *apocrine* dari DCIS. Selain itu, jalur lain yang paling tidak umum namun secara molekuler sangat bervariasi adalah kanker payudara yang negatif terhadap reseptor estrogen dan HER-2 yaitu jenis *triple negative breast cancer*. Kelompok kanker ini adanya kehilangan fungsi dari germline gen BRCA-1 dan TP53 serta secara genetik tidak stabil, dapat dilihat pada Gambar 11 (Kumar et al., 2019)



Gambar 11. Jalur Utama Perkembangan Kanker Payudara (Kumar et al., 2019)

2.2.6 DIAGNOSIS KANKER PAYUDARA

Diagnosis kanker payudara meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan radiologi.

A. Anamnesis

Gejala dan pertumbuhan kanker payudara tidak mudah dideteksi. Pada tahap dini biasanya tidak menimbulkan gejala dan diketahui setelah stadium kanker berkembang lanjut. Tanda yang mungkin muncul pada stadium dini adalah teraba benjolan kecil di payudara tetapi tidak terasa nyeri. Gejala yang dapat muncul saat memasuki stadium lanjut antara lain: (Feng Y et al., 2018)

1. Massa kecil yang semakin lama membesar, tidak nyeri, konsistensi keras, batas tidak jelas, permukaan tidak licin dan terfiksasi.

2. Massa yang semakin membesar akan melekat pada kulit, sehingga menimbulkan perubahan pada kulit payudara. Kulit tampak cekung karena massa mengenai ligamen glandula mammae sehingga ligamen memendek dan kulit mengerut seperti kulit jeruk (*peau d'orange*)
3. Bentuk dan arah puting berubah, misalnya puting susu tertarik ke dalam (retraksi) dan puting susu tidak berwarna merah mudah berubah menjadi kecoklatan dan mengeluarkan cairan, darah atau nanah.
4. Luka payudara semakin lama bertambah besar dan dalam, sulit untuk sembuh, mudah berdarah dan berbau busuk.
5. Terdapat pembesaran kelenjar limfe aksilar ipsilateral dapat soliter, multipel, supraklavikula, edema pada lengan serta metastatis lebih jauh.

B. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik meliputi pemeriksaan status lokalis, regional dan sistemik. Evaluasi status generalis (tanda-tanda vital) untuk mencari kemungkinan adanya metastasis dan atau kelainan sekunder. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan untuk menilai status lokalis dan regional, sebagai berikut: (Ramli, 2015)

1. Evaluasi pada payudara kanan dan kiri antara lain: perubahan kulit (*skin dimpling*, *peau d'orange*, atau ulkus), adanya benjolan (ukuran, tunggal, multipel, terfiksir atau *mobile*, nyeri tekan), *discharge/blood putting*, retraksi puting payudara.
2. Pemeriksaan terhadap regio lain yakni: status nodus limfa aksila, supraklavikular, leher sisi kanan dan kiri.
3. Pemeriksaan organ target metastatis seperti hepar, paru-paru, otak.
4. Pemeriksaan penyakit penyerta (komorbid): penyakit ginjal, hepar, jantung, paru, serta riwayat alergi.

C. Pemeriksaan Laboratorium

1. Darah Rutin

Pemeriksaan darah rutin didapatkan anemia, leukositosis, trombositopenia akibat perdarahan pada lesi payudara dan efek samping dari kemoterapi. Pemeriksaan ini dilakukan sebelum dan sesudah terapi.

2. Kimia Darah

Pemeriksaan kimia darah dilakukan pada pasien kanker payudara sebelum dan sesudah terapi. Pemeriksaan ini dilakukan dengan tujuan untuk memantau progresi atau metastasis penyakit dan efek samping kemoterapi (Ramli, 2015)

Blood urea nitrogen (BUN) merupakan indikator sensitif untuk abnormalitas renal. Nilai BUN meningkat di atas nilai normal (7-20 mg/dL) selama tahapan proses kemoterapi. Kreatinin serum merupakan penanda fungsi ginjal yang lebih sensitif daripada BUN, kadar kreatinin serum dapat meningkat di atas nilai normal (0,6-1,1 mg/dL). Asam urat serum diperiksa untuk memperkirakan *rapid cell turnover* sebagai efek kemoterapi. Peningkatan kadar asam urat berperan sebagai antioksidan, ditemukan peningkatan di atas nilai normal selama pemberian kemoterapi (Normal: 2,4-6,0 mg/dL) (Chauhan et al., 2016)

Pemeriksaan enzim transaminase (SGOT dan SGPT), alkali fosfatase, albumin dan protein total serum dilakukan untuk skrining penyakit hati, monitor progresi penyakit dan kemungkinan efek samping kemoterapi. Enzim SGOT dan SGPT dapat meningkat di atas nilai normal (SGOT: 5-540 U/L ; SGPT: 7-56 U/L). Peningkatan enzim SGPT mengindikasikan adanya kelainan fungsi hati. Alkali fosfatase dapat meningkat ringan selama tahapan kemoterapi (nilai normal 44-147 IU/L) dan mengindikasikan adanya cedera hepar dan tulang (Chauhan et al., 2016)

Bilirubin direk dan indirek diukur untuk memantau kondisi seperti penyakit hepar, anemia hemolitik, dan sumbatan pada saluran empedu selama proses kemoterapi. Kadar bilirubin total dapat ditemukan meningkat selama proses kemoterapi. Protein total serum dan albumin dapat diperiksa untuk memantau fungsi hati dan ginjal. Hipoalbuminemia ($< 3,5$ g/dL) pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi seringkali ditemukan. Hal ini disebabkan adanya peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan radikal bebas selama proses kemoterapi. Glukosa darah puasa (GDP) dan glukosa darah post prandial (GDPP) diukur selama proses kemoterapi. Glukosa darah *post prandial* dapat ditemukan meningkat ringan di atas nilai normal (100-140 mg/dL) (Chauhan *et al.*, 2016)

3. Penanda Tumor / *Tumor marker*

Penanda tumor merupakan substansi protein, bahan kimia atau enzim yang dihasilkan oleh tumor atau yang dihasilkan akibat respon tubuh terhadap sel tumor yang dapat dideteksi dalam darah/urin/ cairan tubuh lainnya. Berikut adalah pemeriksaan penanda tumor untuk kanker payudara:

A. *Carcinoembryonic Antigen (CEA)*

Penanda CEA merupakan glikoprotein yang mengandung 45-50% karbohidrat dengan rantai tunggal polipeptida yang tersusun oleh 641 asam amino. *Human carcinoembryonic antigen* terdiri dari dua subgrup yakni CEA *cellular adhesion molecules* (CEACAM) dan *pregnancy-specific glycoprotein* (PSG). Peranan CEACAM meliputi embryogenesis, homeostatis, progesi jaringan neural, migrasi sel-sel imun, inflamasi dan respon imun melalui interaksi interselular antara *extracellular matrix* (ECM). Overekspresi CEACAM dapat mempengaruhi pertumbuhan kanker melalui mekanisme anti-apoptosis dan diferensiasi sel. Pada individu sehat yang normal, ekspresi CEA dapat terdeteksi dalam sel epitel kolumnar dan *colon mucus-secretion cells*. Kadar rendah CEA juga dapat ditemukan pada sel epitel sekretori dalam usus halus, gaster, prostat, kandung kemih, esofagus, lidah, dan epitel skuamosa serviks. Ekspresi CEACAM lebih utama ditemukan pada payudara, pankreas, sumsum tulang, pneumosit paru, sel epitel bronkial. Peningkatan CEA menjadi penanda prediktor risiko terjadinya kanker payudara

namun tidak spesifik, karena terdapat pula pada kanker kolorektal, gastrointestinal dan paru (Al-Nafakh *et al.*, 2020)

Pemeriksaan CEA serum pada pasien kanker payudara dilakukan sebagai penanda prognostik untuk menilai metastatis penyakit dan rekurensi kanker payudara post operatif. Pengukuran CEA preoperatif sebagai penanda diagnostik menunjukkan korelasi dengan stadium tumor, namun pemeriksaan CEA tunggal tidak spesifik untuk diagnosis kanker payudara. Nilai normal CEA ialah 0-5 ng/ml. Penanda CEA sebagai prognostik kanker payudara memiliki sensitivitas 58,08% dan spesifisitas 75% (Al-Nafakh *et al.*, 2020)

B. *Cancer Antigen (CA) 15-3*

Cancer antigen 15-3 merupakan glikoprotein dengan berat molekul 300-450 kDa yang mengandung karbohidrat dan protein yang disebut *mucin* (MUC). Mucin merupakan glikoprotein transmembran yang besar yang terdiri dari 20 asam amino dan diklasifikasikan menjadi 7 famili (MUC1 sampai MUC7). Penanda CA 15-3 merupakan famili MUC1. Gen MUC1 dapat ditemukan pada beberapa jaringan

dan ditemukan overekspresi pada keganasan kanker payudara. Tumor antigen ini mendorong invasi tumor dan metastatis melalui aktivasi jalur pensinyalan protein kinase yang diaktivasi oleh mitogen dan meregulasi turunnya E-cadherin (Rusli *et al.*, 2021)

Kadar CA 15-3 meningkat sekitar 75-90% pada stadium lanjut dan metastatis. Peningkatan kadar CA 15-3 dapat memprediksi prognosis buruk dengan peningkatan risiko metastatis kanker payudara, terutama berkorelasi kuat dengan metastatis hepar. Kadar CA 15-3 berhubungan kuat dengan stadium tumor, semakin tinggi kadar CA 15-3 menunjukkan semakin beratnya stadium tumor payudara. Tes CA 15-3 juga bermanfaat untuk pemantauan terapi pasien kanker payudara. Penurunan kadar CA15-3 merupakan respon positif pada pasien kanker payudara yang mendapat terapi sistemik. Nilai normal CA 15-3 adalah 0- 25 U/mL. Penanda CA15-3 sebagai indikator prognostik kanker payudara memiliki sensitivitas 73,3% dan spesifisitas 94,8% (Yang Y *et al.*, 2017)

C. *Cancer Antigen (CA) 27-29*

Penanda tumor CA27-29 merupakan *high molecular weight glycoprotein* yang digunakan untuk memantau progresifitas penyakit pada kanker payudara. CA27-29 merupakan epitop pada inti protein gen *mucin-1* (MUC1). Peningkatan kadar CA27-29 ditemukan pada 80% wanita penderita kanker payudara dan berhubungan dengan metastatis penyakit. Kadar CA27-29 juga bermanfaat untuk pemantauan respon terhadap terapi anti-kanker. Penanda tumor ini juga ditemukan pada karsinoma ovarium, colon, dan endometrium. Nilai normal CA27-29, yakni <38 U/mL. Penanda CA27-29 sebagai biomarker prognostik kanker payudara memiliki sensitivitas 70% dan spesifisitas 90% (Copur *et al.*, 2018)

D. *Cancer Antigen (CA)-125*

Penanda CA-125 dikenal juga sebagai MUC16 yang menjadi lubrikan dan barrier dalam okuler normal, sistem respirasi dan sistem reproduktif wanita. Penanda CA-125 berikatan dengan mesotelin, suatu glikoprotein yang membentuk lapisan peritoneal dan jaringan pleura. Penanda CA-125 serum lebih banyak

ditemukan pada kanker ovarium namun meningkat pada 35% pasien dengan kanker payudara metastatis. Peningkatan CA-125 berhubungan kuat dengan kejadian metastatis di pleura, peritoneal atau pankreas. (Gaughran *et al.*, 2020) Nilai normal CA- 125 yakni <35 U/mL. Penanda CA-125 sebagai marker prognostik kanker payudara memiliki spesifitas yang rendah yakni 28,7% dengan sensitivitas 93,8% (Fang C *et al.*, 2017)

E. *Human epididymis protein 4* (HE4)

Human epididymis protein 4 merupakan protein sekretorik yang diidentifikasi dalam sel epitel epididimis manusia. Ekspresi HE4 terdapat pada beberapa jaringan normal manusia. Peningkatan ekspresi HE4 berhubungan dengan keganasan tumor terutama area ginekologi, pulmoner dan gastrointestinal. Studi Galgano *et al* melaporkan bahwa HE4 diekspresikan pada karsinoma mammae duktus dan ditemukan elevasi yang signifikan HE4 serum pada pasien dengan karsinoma mammae dibandingkan dengan kelompok yang sehat (Bandiera *et al.*, 2022) Kadar HE4 > 13,24 pmol/L dapat menjadi marker diagnostik kejadian kanker payudara dengan

sensitivitas 61,11% dan spesifisitas 65,75% (Gündüz *et al.*, 2016)

F. Vimentin

Vimentin ialah *intermediate filament protein III* yang terdapat dalam sel mesenkimal. Vimentin berperan pada regulasi sel, migrasi sel, diferensiasi, proliferasi, adhesi dan invasi. Pada fungsi organ, vimentin berperan pada perkembangan kelenjar payudara, sistem saraf, dan angiogenesis. Vimentin meregulasi *epithelial mesenchymal transition* (EMT). *Epithelial mesenchymal transition* merupakan proses fisiologis perkembangan sistem saraf, perbaikan luka, fibrosis dan metastatis tumor. Proses ini dikarakteristikan dengan transisi tinggi dari fenotip epitel yang meliputi ekspresi E-cadherin (sitokeratin sitoskeleton) menjadi ekspresi fenotip sel mesenkimal (termasuk upregulation N-cadherin, fibronektin, ekspresi vimentin) (Chen Z and Fang Z, 2021)

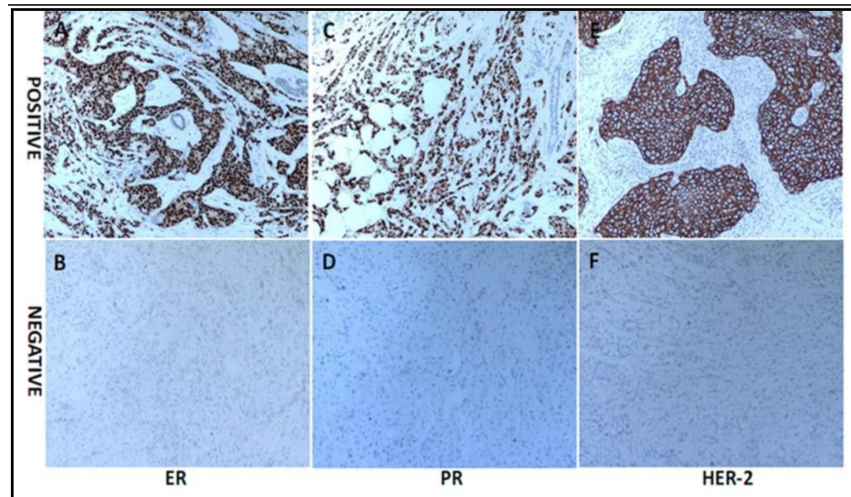
Vimentin dapat mempengaruhi proses angiogenesis dengan mengaktifasi beberapa sinyal proangiogenik seperti *sphingosine-1-phosphate* (S1P), *basic fibroblast growth factor* (bFFGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), dan *wall shear*

stress (WSS). Vimentin akan menjadi fragmen dan berikatan dengan *membranetype-1 matrix metalloproteinases* (MT1-MMP). Saat MT1-MMP telah difosfolirasi oleh SIP, MT1-MMP akan menginduksi angiogenesis melalui *notch-D114 signaling* (Chen Z and Fang Z, 2021)

Vimentin berperan penting sebagai diagnostik dini kanker payudara dengan sensitivitas 71,3% dan spesifisitas 82,1% (Chen Z and Fang Z, 2021) Vimentin serum dapat diukur melalui pemeriksaan metode *enzyme linked immune-sorbent assay* (ELISA) dengan cara antibodi (anti-vimentin) yang tertanam pada sumur *plate* akan berikatan dengan vimentin serum pada sampel kemudian dengan penambahan antibodi sekunder yang terkonjugasi dengan HRP dan substrat *Tetramethylbenzidine* (TMB) akan menghasilkan reaksi warna yang dapat diukur absorbansinya pada 450nm (Mybiosource ELISA kit, 2019) Rerata konsentrasi vimentin serum pada pasien kanker payudara meningkat hingga 1800 pg/mL (Boham et al., 2017)

4. Pemeriksaan Imunohistokimia

Pemeriksaan imunohistokimia dilakukan untuk mengklasifikasikan kanker payudara berdasarkan ekspresi molekuler yang dibagi menjadi subtipe Luminal A, Luminal B, HER 2 dan *triple negative* atau basal. Pasien kanker payudara yang memiliki ekspresi ER/PR positif, HER-2 negatif dengan ekspresi Ki67 rendah (Luminal A) menunjukkan prognosis paling baik, diikuti Luminal B (ekspresi ER/PR positif, HER-2 negatif namun tinggi Ki67), ekspresi HER-2 positif namun ER/PR negatif, dan prognosis yang paling buruk adalah *triple negative* (ER/PR, HER-2 negatif). Penentuan status hormonal yaitu ekspresi ER/PR akan menentukan terapi yang akan digunakan. Pasien kanker payudara dengan stadium lanjut dan diketahui status hormonalnya kemudian diberikan neoajuan hormonal terapi sebelum pembedahan menunjukkan kelangsungan hidup yang lebih baik. Hasil pemeriksaan imunohistokimia dapat membantu penegakkan diagnosis molekuler kanker payudara, target terapi dan memprediksi prognosis pasien. Berikut contoh hasil pemeriksaan imunohistokimia molekuler pada Gambar 12 (Subiyanto *et al.*, 2021)



Gambar 12. Hasil Pemeriksaan IHC ekspresi ER, PR dan HER-2 Pada Kanker Payudara (Pembesaran 100x) (Subiyanto et al., 2021)

A. Estrogen Receptor (ER)

Penanda tumor ER bermanfaat sebagai penanda prognostik dan pemantauan terapi pasien kanker payudara karena ER berperan dalam pertumbuhan selular, proliferasi dan diferensiasi. Penanda ini direkomendasikan untuk diukur pada setiap kanker payudara invasif dan lesi metastatis. Pada praktis klinis, apabila pasien dengan status ER positif maka memiliki prognostik yang lebih banyak seperti risiko rendah proliferasi sel dan diferensiasi tumor secara histologi (Abu-Halelah *et al.*, 2020)

B. Progesteron Receptor (PR)

Produk protein dari target gen PR meliputi aktivitas seluler seperti, transkripsi, steroid, metabolisme lipid, pertumbuhan sel dan apoptosis.

Beberapa protein tersebut berhubungan dengan perkembangan keganasan kelenjar payudara. Penanda PR sebaiknya diperiksa pada setiap kanker payudara invasif dan yang memiliki lesi, bila hasil positif akan mempengaruhi rencana terapi. Transkripsi gen PR diregulasi oleh estrogen di payudara. Apabila ER positif pada tumor payudara dengan ekspresi PR yang minimal maka pasien dapat kurang responsif terhadap terapi endokrin daripada payudara dengan ekspresi PR yang lebih tinggi. Penanda PR negatif dengan ER positif berisiko untuk pertumbuhan tumor yang ganas, resisten tamoxifen, survival yang lebih buruk pada wanita penderita kanker payudara (Abu-Halelah *et al.*, 2020)

C. *Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER)-2*

Penanda onkogen HER-2 secara normal diekspresikan oleh sel epitelial pada beberapa organ seperti paru-paru, kandung kemih, pankreas, payudara, prostat dan ditemukan overekspresi pada sel kanker. *Human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2)* adalah penanda tumor jaringan telah digunakan secara rutin untuk tujuan prognostik. Status HER-2 pada pasien kanker payudara menunjukkan

prognostik pasien yang belum mendapat terapi, memprediksi adanya resiko terjadinya resistensi obat terhadap tamoxifen, cyclophosphamide, methotrexate dan fluorouracil dan memantau respon terapi atthracycline dan trastuzumab. Kanker payudara tanpa overekspresi HER-2 biasanya disertai metastatis ke tulang karena overekspresi HER-2 pada kanker payudara banyak tersebar di organ visceral seperti paru-paru, hepar dan otak (Abu-Halelah *et al.*, 2020)

D. Ki-67

Ekspresi Ki-67 berhubungan kuat dengan proliferasi sel dan diketahui dapat menjadi indikator prognosis dan *outcome*. Antigen Ki-67 atau dikenal pula dengan *marker of proliferation* Ki-67 (MKI67) merupakan protein manusia yang dikode oleh gen MKI67. Kadar Ki-67 yang tinggi menimbulkan residif lokal pasca operasi mastektomi menunjukkan progresivitas kanker payudara dengan invasi kelenjar getah bening regional terutama aksilla (Davey *et al.*, 2021)

Ki-67 serum pada penderita kanker payudara menunjukkan adanya korelasi Ki-67 dengan *grading* histopatologi, walaupun tidak ada perbedaan

bermakna antara stadium dini dan lanjut sedangkan antara kelompok kontrol dan penderita kanker payudara menunjukkan perbedaan yang bermakna sehingga dapat digunakan untuk skrining kanker payudara (Davey *et al.*, 2021)

5. Pemeriksaan Biomolekuler

A. Pemeriksaan Gen BRCA-1 dan BRCA-2

Pemeriksaan gen BRCA1 dan BRCA2 dianjurkan pada pasien dengan riwayat keluarga menderita kanker payudara. Pada kanker familial, mutasi pada gen BRCA-1 dan 2 adalah mutasi tersering (80-90%) dan merupakan faktor risiko tertinggi. Kanker payudara dengan mutasi pada gen BRCA memiliki karakteristik sebagai kanker yang bersifat invasif, sering muncul pada usia muda dan biasanya bilateral (90-95%). Gen BRCA1 ditemukan pada lengan panjang kromosom 17q dan gen BRCA2 ditemukan pada kromosom 13. Gen BRCA1 maupun BRCA2 merupakan tumor suppressor gene yang terkait dengan peningkatan risiko kanker ovarium, risiko tertinggi terdapat pada gen BRCA1. Kedua gen ini diturunkan secara autosomal dominan dengan

risiko 50% karier mampu mewariskan mutasi kepada keturunan berikutnya (Abu-Halelah *et al.*, 2020)

Fungsi gen BRCA1 dan BRCA2 secara spesifik belum semua diketahui secara pasti. Gen BRCA2 hanya diketahui berfungsi dalam proses rekombinasi homolog, sedangkan fungsi spesifik lainnya kurang diketahui secara pasti. Hal ini sangat berbeda dengan gen BRCA1 yang lebih banyak diketahui fungsinya dalam proses karsinogenesis. Fungsi tersebut antara lain *DNA-repair*, *cell-cycle checkpoint control*, serta *chromatin remodelling*. Pada proses *DNA-repair*, baik gen BRCA1 dan BRCA2 terlibat dalam proses perbaikan kerusakan DNA dengan jalan berikatan dengan RAD51. Pada sel normal yang terpapar oleh radiasi ionisasi, baik gen BRCA1 dan BRCA2 bersama RAD51 akan menginisiasi adanya rekombinan homolog serta perbaikan kerusakan *double strand* dari DNA. Sel yang mengalami mutasi kedua gen ini, akan cenderung hipersensitif terhadap radiasi ionisasi serta akan menunjukkan proses perbaikan yang cenderung salah (*error-prone repair*). Tumor dengan mutasi gen BRCA1 memiliki karakteristik *grade III/high grade* dan jarang

mengekspresikan reseptor estrogen serta progesteron. Kanker payudara dengan mutasi gen BRCA1 cenderung akan memiliki mutasi somatik gen P53, namun dengan ekspresi protein HER-2 yang lebih jarang (Abu-Halelah *et al.*, 2020)

B. Pemeriksaan Gen TP53

Protein 53 atau protein tumor 53 merupakan protein nuklease yang berperan penting dalam regulasi siklus sel dan berfungsi sebagai *tumor suppressor*. Pada manusia, p53 dikode oleh gen TP53 yang berlokasi di lengan pendek kromosom 17 48 (17p13.1) dengan kadar yang rendah pada sel normal. Mutasi P53 dideteksi pada beberapa variasi kanker manusia karena berkontribusi dalam transformasi sel dan malignansi. Frekuensi mutasi P53 pada kanker payudara lebih rendah daripada tumor solid lainnya, yang muncul pada awal progresi kanker dan terdapat pada 22% kanker payudara. Gen P53 memiliki mekanisme anti-tumor yakni aktivasi protein perbaikan DNA saat DNA mengalami kerusakan, menahan pertumbuhan DNA apabila DNA yang dikenali mengalami kerusakan dan menginduksi

apoptosis apabila DNA yang rusak tidak dapat diperbaiki (Abu-Halelah *et al.*, 2020)

Mutasi P53 berhubungan dengan tumor yang agresif dan metastatis yang jauh sehingga dapat menjadi penanda prognostik risiko rekuren karsinoma mammae. Penanda P53 juga menjadi prediktor respon terhadap kemoterapi, karena paparan kemoterapi atau radioterapi dapat menyebabkan kematian sel tumor yang diikuti proses deteksi kerusakan DNA oleh P53 (Abu-Halelah *et al.*, 2020)

D. Pemeriksaan Radiologi

1. Mamografi

Ketepatan mamografi saat ini dapat mencapai 85-95% pada tumor yang teraba. Wanita muda berusia kurang dari 35 tahun tidak dianjurkan karena adanya kepadatan jaringan payudara sehingga sukar dinilai tanda minor dan mayor keganasan payudara. Terdapat gambaran lesi dan kalsifikasi pada mamografi bergantung pada ukuran dan kepadatan tumor. Skrining mamografi digunakan untuk mendeteksi tanda awal kanker payudara untuk menurunkan mortalitas (Ramli, 2015)

2. Ultrasonografi (USG)

Penggunaan USG dapat membedakan lesi padat (solid) atau lesi kistik atau variasi antara keduanya, dicurigai keganasan bila terdapat lesi yang ireguler, tidak homogen dan bayangan *hipoechoic* dibawah nodul (*acoustic shadow*) (Ramli, 2015)

3. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI)

Keterbatasan akurasi mamografi pada pemeriksaan payudara wanita usia lebih muda yang lebih padat dapat diatasi dengan penggunaan MRI (Ramli, 2015)

2.2.7 KLASIFIKASI KANKER PAYUDARA

A. Klasifikasi Berdasarkan *Grading* Histopatologi

Grading / klasifikasi histopatologi dapat dijadikan prediktor terjadinya kekambuhan pada kanker payudara. Tipe histopatologi tumor berguna dalam menilai morfologi dan karakteristik jaringan payudara berdasarkan derajat diferensiasinya dengan pemeriksaan imunohistokimia. Derajat diferensiasi kanker payudara dinilai berdasarkan *System Nottingham Combined Histologic Grade* atau disebut dengan *Nottingham Grading System*, yang ditunjukkan pada Tabel 2 (Kemenkes RI, 2018)

Tabel 2. Grading Histopatologi Berdasarkan The Nottingham Grading Sistem

Gambaran	Skor
Formasi tubuler	
>75%	1
10-75%	2
<10%	3
Pleomorfisme inti sel	
<ul style="list-style-type: none"> • Inti kecil, garis reguler, kromatin inti merata, variasi ukuran sedikit. 	1
<ul style="list-style-type: none"> • Sel lebih besar dari normal dengan inti terbuka vesikular, nukleolus terlihat, dan bervariasi sedang baik dalam ukuran dan bentuk. 	2
<ul style="list-style-type: none"> • Inti vesikular, sering dengan nukleolus menonjol, ditandai variasi dalam ukuran dan bentuk, kadang-kadang dengan bentuk yang sangat besar. 	3
Jumlah mitosis	
≤ 7	1
8-14	2
≥15	3

Sumber : (Kemenkes RI, 2018)

Interpretasi :

Nilai 3 – 5 : Diferensiasi baik (low grade)

Nilai 6 – 7 : Diferensiasi sedang (moderate grade)

Nilai 8 – 9 : Diferensiasi buruk (high grade)

B. Klasifikasi Berdasarkan Stadium

Stadium kanker payudara berdasarkan klasifikasi sistem TNM yang direkomendasikan oleh *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ditampilkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Klasifikasi Sistem TNM Berdasarkan AJCC

Tumor primer (T)	
Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ada bukti tumor primer
Tis	<i>Carcinoma in situ</i>
Tis (DCIS)	<i>Ductal carcinoma in situ</i>
Tis (LCIS)	<i>Lobular carcinoma in situ</i>
Tis (Paget's)	<i>Paget's disease</i>
T1	Diameter terbesar tumor ≤ 20 mm
T1mi	Diameter terbesar tumor ≤ 1 mm
T1a	Diameter terbesar tumor > 1 mm tetapi ≤ 5 mm
T1b	Diameter terbesar tumor > 5 mm tetapi ≤ 10 mm
T1c	Diameter terbesar tumor > 10 mm tetapi ≤ 20 mm
T2	Diameter terbesar tumor > 20 mm tetapi ≤ 50 mm
T3	Diameter terbesar tumor > 50 mm
T4	Ukuran tumor berapapun dengan ekstensi langsung ke dinding dada dan/atau kulit
Kelenjar limfe regional (N)	
Nx	Kelenjar limfe regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak ada metastasis ke kelenjar limfe regional
N1	Metastasis ke kelenjar limfe aksilla ipsilateral yang masih dapat digerakkan
N2	Metastasis ke kelenjar limfe aksilla ipsilateral yang sulit digerakkan
N3	Metastasis ke kelenjar limfe infraklavikular atau supraklavikular
Metastasis (M)	
M0	Tidak ditemukan metastasis jauh secara klinis atau radiografik
Cm0(i+)	Tidak ditemukan metastasis jauh secara klinis atau radiografik tetapi ditemukan sel tumor di darah, sumsum tulang, atau tempat lain secara molekular atau mikroskopik dengan tanpa gejala atau tanda metastasis
M1	Ditemukan metastasis jauh

Sumber : (Zhu and Doğan, 2021)

Penentuan stadium klinis kanker payudara dilakukan setelah diperoleh klasifikasi berdasarkan sistem TNM dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Stadium Klinis Berdasarkan Klasifikasi Sistem TNM

Stadium Klinis	Klasifikasi Sistem TNM
Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium IA	T1 N0 M0
Stadium IB	T0 N1mi M0 T1 N1mi 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	Semua T N3 M0
Stadium IV	Semua T Semua N M1

Sumber : (Zhu and Doğan, 2021)

Stadium penderita kanker payudara selanjutnya dapat dibagi menjadi stadium dini (stadium I, II A, II B) dan stadium lanjut (stadium III dan IV). Stadium lanjut dibagi menjadi stadium lanjut lokal (III A, III B, III C), dan stadium metastasis (IV). Stadium ini berguna dalam penentuan terapi dan prognosis penderita kanker payudara (Zhu and Doğan, 2021)

2.2.8 METASTASIS KANKER PAYUDARA

Metastasis adalah penyebaran sel kanker ke jaringan atau organ lain dan membentuk tumor baru. Metastasis merupakan penyebab kematian pada sebagian besar pasien kanker. Sekitar 6-10% pasien kanker telah mengalami metastasis ketika didiagnosis kanker (Zielinska *et al.*, 2015). Metastasis terjadi melalui kaskade yang melibatkan interaksi inang dengan sel tumor. Kelainan genetik memungkinkan pertumbuhan sel abnormal dan sel tumor kehilangan kemampuan untuk berikatan satu sama lain yang menyebabkan terlepasnya sel tumor dari tumor primernya, melakukan migrasi melalui membran dasar dan matriks ekstraselular, intravasasi dan bergerak melalui kelenjar limfe dan atau peredaran darah ke tempat yang baru, serta membentuk neovaskularisasi (Gilbrey *et al.*, 2004)

Jalur penyebaran kanker payudara cenderung ke organ tulang, paru, otak dan hepar. Jalur penyebaran kanker payudara terdiri dari invasi lokal, metastasis limfonodus regional dan metastasis hematogen (Desen, 2011)

1. Invasi lokal

Kanker payudara sebagian besar timbul dari sel epitel duktus kelenjar. Sel kanker pada mulanya menjalar dalam duktus, lalu menginvasi dinding duktus dan sekitarnya, ke anterior

mengenai kulit, posterior ke otot pektoralis hingga dinding toraks (Desen, 20 11)

2. Metastasis ke limfonodus regional

Metastasis tersering kanker payudara adalah ke kelenjar limfe aksilar. Data di China menunjukkan hamper 60% pasien kanker payudara pada konsultasi awal sudah menderita metastasis kelenjar limfe aksilar. Semakin lanjut stadiumnya diferensiasi sel kanker makin memburuk, angka metastasis makin tinggi. Kelenjar limfe mamaria interna juga merupakan jalur metastasis yang penting. Menurut observasi klinik patologik, bila tumor di sisi medial dari kelenjar limfe, angka metastasis kelenjar limfa mamaria interna adalah 50%, jika kelenjar aksilar negatif, angka metastasis adalah 15%. Vasa limfatik dalam kelenjar payudara saling beranastomosis, ada sebagian lesi walaupun terletak di sisi lateral juga mungkin bermetastasis ke kelenjar limfe mamaria interna. Metastasis di kelenjar limfe aksilar maupun kelenjar limfe mamaria interna dapat lebih lanjut bermetastasis ke kelenjar limfe supraklavikular (Desen, 2011)

3. Metastasis hematogen

Sel kanker dapat melalui saluran limfatik akhirnya masuk ke pembuluh darah, juga dapat langsung menginvasi masuk pembuluh darah (melalui vena cava atau sistem vena

intercostal-vertebra) hingga timbul metastasis hematogen. Lokasi tersering terserang metastasis adalah paru, tulang, hati dan pleura (Pantel *et al.*, 2004 ; Desen, 2011)

2.3 **PROGRAMMED CELL DEATH LIGAND-1 (PD-L1)**

Programmed cell death ligand-1 (PD-L1) adalah salah satu ligan dari *Programmed cell death-1* (PD-1) (CD279), pertama kali diidentifikasi pada tahun 1992. *Programmed cell death-1* merupakan protein reseptor transmembran dengan berat molekul 55 kDa terdiri dari 288 asam amino. Sebagai anggota superfamili B7-CD28, memiliki 15% kesamaan dengan urutan asam amino dengan CD28, 20% terkait dengan limfosit T sitotoksik antigen (CTLA4) dan 13% dengan kostimulator sel T yang diinduksi. Struktur PD-1 memiliki domain N-terminal ekstraseluler (*IgV-Like*), domain membran permeabel dan pada ekor sitoplasma memiliki dua basa tirosin terletak di N-terminal dan C-terminal. Pengkodean gen PD-1 (PDCD1) terletak pada kromosom 2q37 (Ishida, 2020)

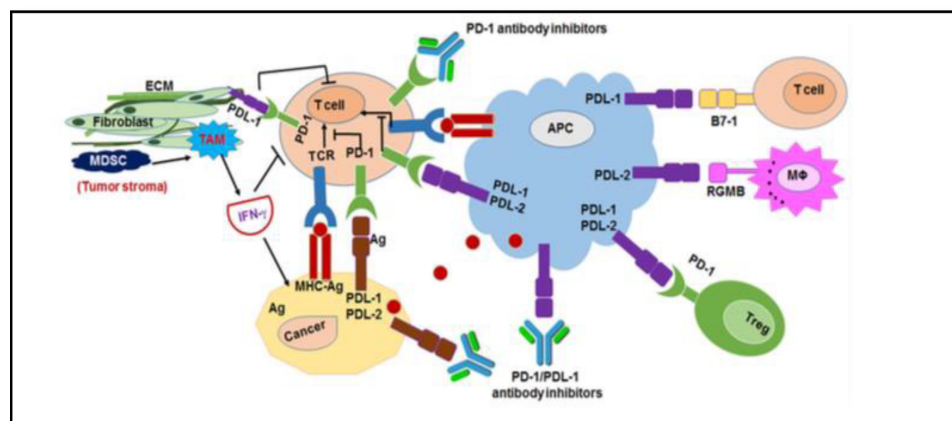
Immune checkpoint PD-1 (CD279) diekspresikan pada berbagai jenis sel yaitu paling banyak pada sel T di jaringan perifer, *tumor infiltrating lymphocytes* (TIL) dan jarang di sel B, sel dendritik, makrofag. PD-1 juga diregulasi pada permukaan sel T yang terus-menerus terpapar antigen dan merupakan salah satu penanda sel T yang mengalami *exhaustion* (Alsaab *et al.*, 2017) Pada tahun

1992, Tasuku Honjo menemukan protein PD-1. Honjo melakukan penelitian yang intensif terhadap protein tersebut, dan hasilnya menunjukkan bahwa PD-1 ini berperan sebagai rem terhadap sel-T (Ishida, 2020)

Programmed cell death-1 memiliki dua ligan yaitu *Programmed cell death ligand-1* (CD274 atau B7-H1) dan *Programmed cell death ligand-2* (PD-L2) (CD273 atau B7-DC), merupakan anggota keluarga protein B7-CD28. *Programmed cell death ligand-1* merupakan suatu protein transmembran dengan berat molekul 33-kDa terdiri dari 290 asam amino, memiliki domain seperti Ig dan IgC di wilayah ekstraselulernya. Gen penyandi PD-L1 (PDCDL1) terletak di lokasi kromosom 9p24, diekspresikan pada makrofag, *antigen presenting cells* (APC), sel T dan sel B yang teraktivasi, monosit, sel epitel, dan sel tumor serta upregulasi terjadi sebagai respon terhadap sitokin proinflamasi seperti interferon (IFN)- γ , sedangkan PD-L2 tidak diekspresikan pada APC, namun diekspresikan oleh sel dendritik, makrofag, sel mast pada sumsum tulang (Zerdes *et al.*, 2018)

Programmed cell death-1 merupakan regulator negatif dari sel T yang membatasi aktivitas sel T dalam berbagai stadium respon imun. Jalur PD-1 diaktifkan setelah pengikatan dengan ligannya yaitu PD-L1 atau PD-L2, dan bisa memodulasi aktivitas sel T dalam beberapa cara. Interaksi PD-1 dengan ligannya melalui aktivitas fosfat, dapat menghambat jalur sinyal kinase yang dalam keadaan

normal berujung pada aktivasi sel T, dengan cara menginduksi modifikasi epigenetik dalam sel T, yang mengubah ekspresi faktor transkripsi dan mengurangi fosforilasi molekul pensinyalan reseptor sel T (TCR). Selain itu, sinyal PD-1 merangsang ekspresi protein yang menurunkan proliferasi sel T dan produksi sitokin, sehingga menurunkan kelangsungan hidup sel T dan kapasitas untuk membunuh (Kresno,2018)



Gambar 13. Immune Checkpoint PD-1 (Alsaab et al., 2017)

Programmed cell death ligand-1 diekspresikan pada sel T teraktivasi. Interaksi antara PD-1 dengan PD-L1 dan PD-L2, merupakan proses yang kompleks dan terjadi melalui beberapa tahapan respon imun. Setelah PD-1 mengikat ligan, sel imun aktif dihambat. Sebagai ilustrasi, pada Gambar 13 diperlihatkan interaksi awal dalam kelenjar limfe, yaitu PD-L1/PD-L2 pada *antigen presenting cell* (pada gambar berupa sel DC) secara negatif mengatur aktivitas sel T melalui PD-1 dan melalui interaksi antara PD-1 dengan B7. Jalur PD-1 juga penting dalam lingkungan mikro dimana PD-L1 yang

diekspresikan pada tumor berinteraksi dengan PD-1 pada sel T yang berakibat supresi fungsi sel T efektor (Kresno, 2018). *Programmed cell death ligand-1* juga berinteraksi dengan B7 (CD80, CD86) menghasilkan sinyal negatif terhadap sel T dan mengurangi imunitas antitumor (Akinleye, 2019)

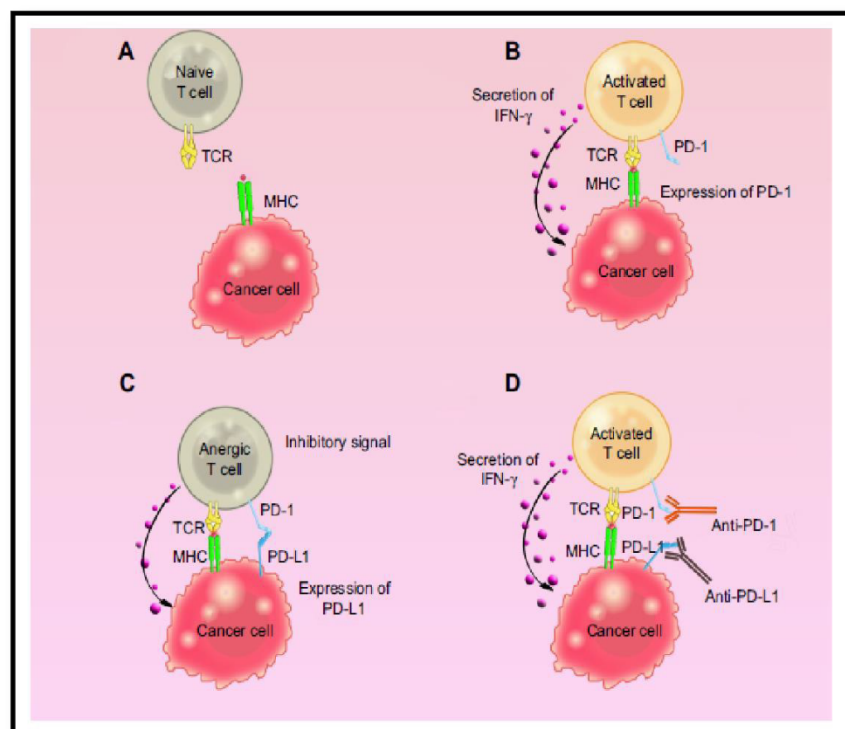
2.3.1 MEKANISME PD-1/PD-L1 PADA KANKER PAYUDARA

Programmed cell death-1 merupakan protein transmembran yang tergolong sebagai faktor koinhibitorik respon imun, Jalur PD- 1/PD-L1 mengontrol induksi dan keberlangsungan toleransi imun dalam lingkungan mikro tumor. Aktivasi PD-1/PD-L1 menyebabkan regulasi negatif terhadap respon imun yang dimediasi oleh sel T di jaringan perifer untuk membatasi respon sel T dan melindungi jaringan dari kerusakan yang disebabkan oleh respon imun, yang dikenal juga sebagai toleransi sel T perifer. Ikatan PD-1 dan ligannya PD-L1 menyebabkan inhibisi aktivasi dan respon sel T, melalui mekanisme yang melibatkan blok migrasi, proliferasi sel T, induksi apoptosis, sekresi mediator sitotoksik, regulasi diferensiasi sel T, inhibisi imun, dan menghalangi pembunuhan sel tumor (Akinleye, 2019)

Interaksi PD-1/PD-L1 khas sebagai *immune checkpoint* karena pengaruhnya pada pengaturan respon imun terhadap

antigen tumor. Bersama dengan protein 4 sitotoksik limfosit T (CTLA4, CD152), memodulasi aktivasi sel T menyebabkan gangguan *immunosurveillance*. (Zerdes et al., 2018) *Programmed cell death-1* dianggap menghambat fase efektor aktivitas sel T dalam jaringan dan tumor. (Kresno,2018)

Aktivasi sel T melibatkan dua model sinyal, pertama dari reseptor sel T (TCR) yang mengenali antigen sepanjang kompleks *Major Hystocompatibility Complex* (MHC) yang terdapat pada permukaan APC. Sinyal kedua mencakup interaksi stimulasi antara CD28 pada permukaan sel T dan CD80 (B7.1) atau CD86 (B7.2) pada permukaan APC. (Zerdes et al., 2018)



Gambar 14. Mekanisme Resistensi Imun Adaptif PD-L1 (Ran-X, 2018)

Pada Gambar 14 : (A) sel T *naive* dikelilingi oleh sel kanker yang berkumpul (B) Aktivasi sel T dicetuskan pengenalan oleh MHC terhadap TCR, lalu menginduksi sel T untuk mengekspresikan PD-1 dan mensekresi IFN- γ (C) Peningkatan kadar lokal IFN dapat menginduksi ekspresi PD-L1 pada sel kanker. Sel T mengekspresikan PD-1 mengikat PD-L1 akan menghasilkan sinyal penghambat, dan akibatnya aktivasi sel T kehilangan aktivitasnya (D) Aplikasi obat antibodi PD-1/PD-L1 memblok alur sinyal PD-1/PD-L1 dan menghilangkan sinyal inhibitor, mengizinkan sel T untuk menyerang sel tumor (Ran X, 2018)

Programmed cell death-1 tergolong inhibitor respon imun alami dan adaptif. Faktor transkripsi seperti *nuclear factor of activated T cells* (NFAT), *Notch*, *forkhead box protein* (FOX) 01 dan *interferon regulatory factor 9* (IRF 9) mencetuskan transkripsi PD-1. Selain itu, PD-1 juga dikenal mampu mendilatasi sel kanker dengan cara mengganggu respon imun. *Programmed cell-death ligand-1* berperan sebagai mekanisme imun adaptif untuk menghindari dari respon antitumor. Sel tumor meningkatkan regulasi ekspresi PD-L1 dengan beberapa mekanisme. Mekanisme pertama adalah aktivasi EGFR, *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK), *phosphoinositide 3-*

kinase (PI3K-Akt atau Janus kinase 2/transduser dan aktivator transkripsi jalur signaling 1), meningkatkan ekspresi STAT3 dan faktor transkripsi faktor 1 yang menginduksi hipoksia dapat meningkatkan regulasi ekspresi PD-L1. Mekanisme kedua adalah penegasan pengkodean gen PD-L1 pada kromosom 9p24.1. Mekanisme terakhir adalah epigenesis (Ran X, 2018)

Programmed cell death ligand-1 berkaitan erat dengan lingkungan yang penuh dengan sel T CD8, produksi sitokin Th1 dan sitokin lainnya seperti IFN. Interferon- γ menginduksi *protein kinase D isoform 2 (PKD2)* yang penting dalam regulasi PD-L1. Penghambatan aktivitas PKD2 menghambat ekspresi PD-L1 dan meningkatkan respons imun antitumor yang kuat (Salmaninejad *et al.*, 2019) Sel NK juga ikut mensekresikan IFN- γ melalui jalur *janus kinase (JAK1, JAK2)* dan *signal transducer and activator of transcription (STAT1)* yang meningkatkan ekspresi PD-L1 pada permukaan sel tumor. Mekanisme lainnya adalah melalui jalur pengiriman sinyal onkogen. Jalur PTEN/PI3K menjadi cukup penting pada kanker payudara, mengingat delesi PTEN dan mutasi PIK3CA sering berhasil diidentifikasi pada 30%-40% tumor payudara primer. Konsekuensi peningkatan ekspresi PD-L1 pasca delesi PTEN adalah teraktivasinya sel T sehingga proliferasi menurun dan apoptosis meningkat. Oleh karena itu, PD-L1 bekerja sebagai

faktor protumorigenik pada sel kanker dengan cara berikatan dengan reseptornya dan mengaktifasi jalur pengiriman sinyal proliferasif (Mittendorf, 2014)

Eksresi IFN- γ dideteksi pada sel tumor PD-L1 dan sel imun CD45⁺. Hasilnya sejalan dengan studi oleh Spranger *et al* yang berhasil menunjukkan sel T CD8⁺ pada fokus metastasis juga mengandung sel T regulatorik dalam jumlah tinggi dan mengekspresikan faktor immunosupresif *indoleamine-2,3-dioxygenase* (IDO) dan PD-L1. Studi lainnya yang mengevaluasi regulasi PD-L1 pada APC juga menemukan IL-6, IL-10 dan beberapa sitokin seperti IL-2, IL-7 dan IL-15 upregulasi ekspresi PD-L1 pada sel tumor. Informasi berikut menjelaskan bahwa adanya umpan balik positif faktor proinflamatorik yang diproduksi oleh sel imun dapat menyebabkan peningkatan produksi PD-L1, sebagai salah satu cara sel tumor menghindari respon imun adaptif (Mittendorf, 2014; Yuan, 2019)

2.3.2 PEMERIKSAAN PD-L1 SERUM PADA KANKER PAYUDARA

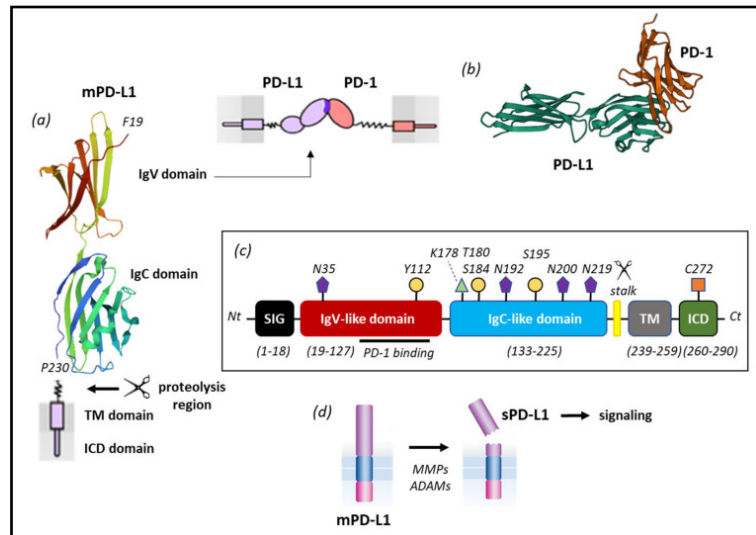
Pemeriksaan PD-L1 umumnya diukur dengan metode *immunohistochemistry* (IHC) atau *fluorescence in situ hybridization* (FISH) yang memerlukan sampel jaringan dan proses pengerjaan yang membutuhkan waktu lama. Kadar

PD-L1 ECD (*extracellular domain*) serum berhubungan dengan kadar PD-L1 jaringan dan kemungkinan digunakan sebagai alternatif terhadap analisis jaringan (Yuan *et al.*, 2022; Bailly *et al.*, 2021).

Protein PD-L1 diekspresikan pada berikut (Gambar 16) (Bailly *et al.*, 2021):

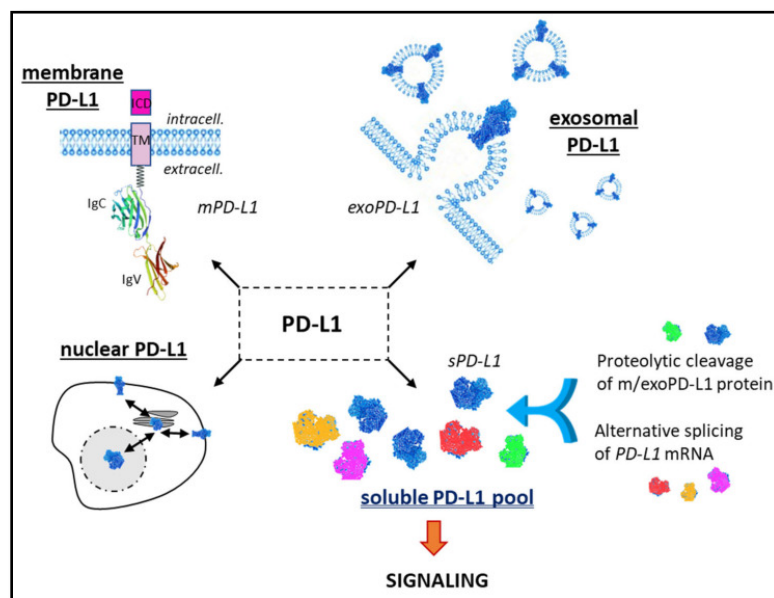
1. Membran plasma (mPD-L1) yang diinduksi oleh sitokin TGF- β dan IL-10.
2. Permukaan eksosom (exoPD-L1) yang merupakan vesikel selular yang aktif, dan secara biologis dilepaskan oleh sel tumor.
3. Nukleus (nPD-L1) yang merupakan intraseluler PD-L1 sebagai bentuk bioaktif, dan memiliki peran sebagai protein pengikat RNA untuk mengatur stabilitas sel tumor.
4. Sirkulasi yang terlarut PD-L1 (sPD-L1) atau *soluble* PD-L1 sebagai biomarker diagnostik, terapeutik atau prognostik untuk kanker. Terdeteksi dalam serum dan plasma dengan menggunakan metode ELISA. Terdapat 2 proses untuk menghasilkan sPD-L1, yaitu :
 - a. Pembelahan proteolisis membran / eksosom PD-L1 oleh metalloprotease seperti *Matrix Metalloproteinase* (MMPs) dan *A Disintegrin And Metalloproteases* (ADAMs). Proses ini mampu melepaskan PD-L1

dalam bentuk yang terlarut dan aktif sebagai perannya dalam penghambatan aktivasi sel T.



Gambar 15. Proses pembentukan sPD-L1 (Bailey et al, 2021)

b. *Splicing* alternatif PD-L1 pra mRNA yaitu terjadi proses pelepasan isoform protein sPD-L1 yang tidak memiliki domain transmembran.

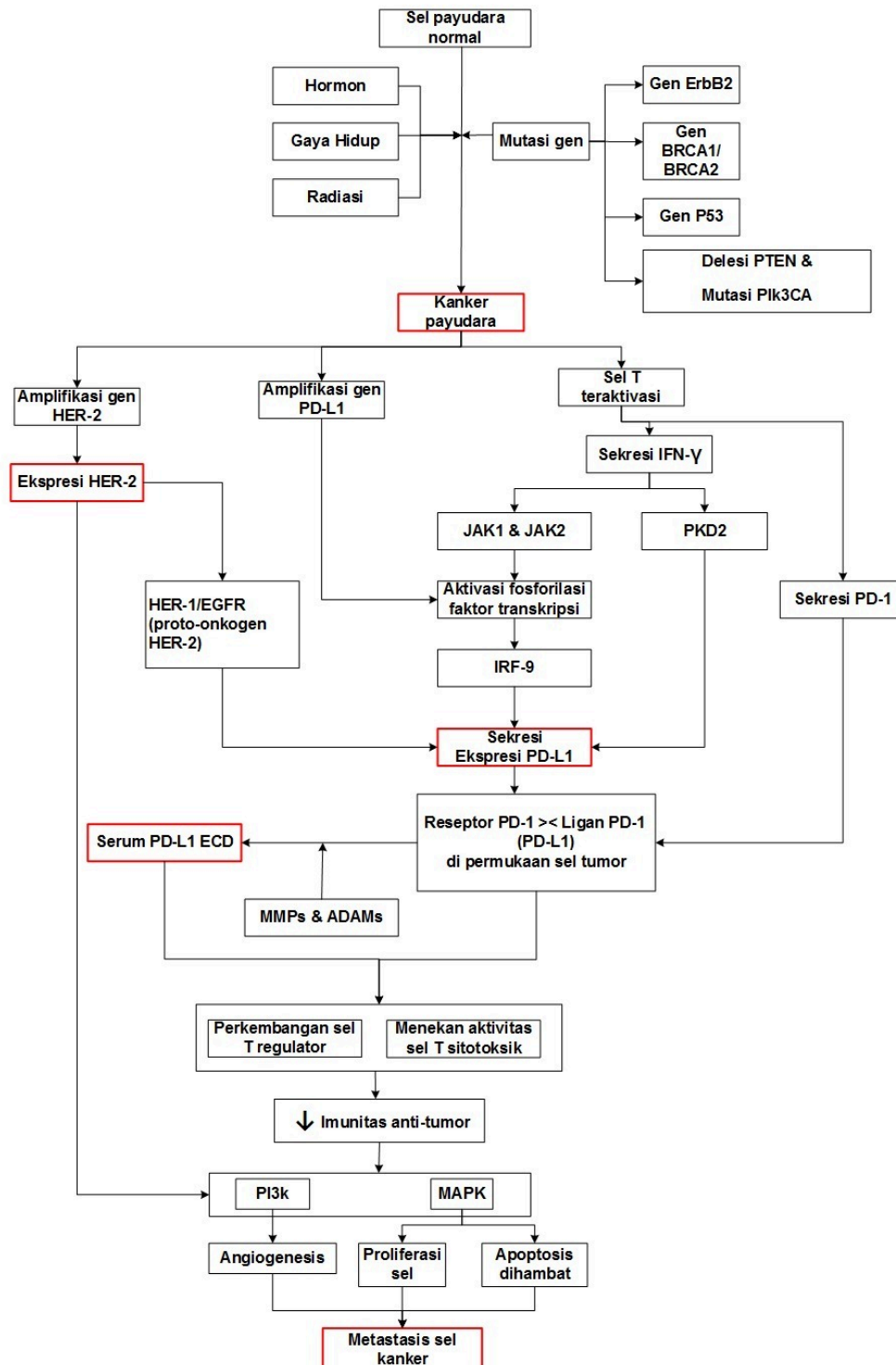


Gambar 16. Berbagai Bentuk PD-L1 (Bailey et al, 2021)

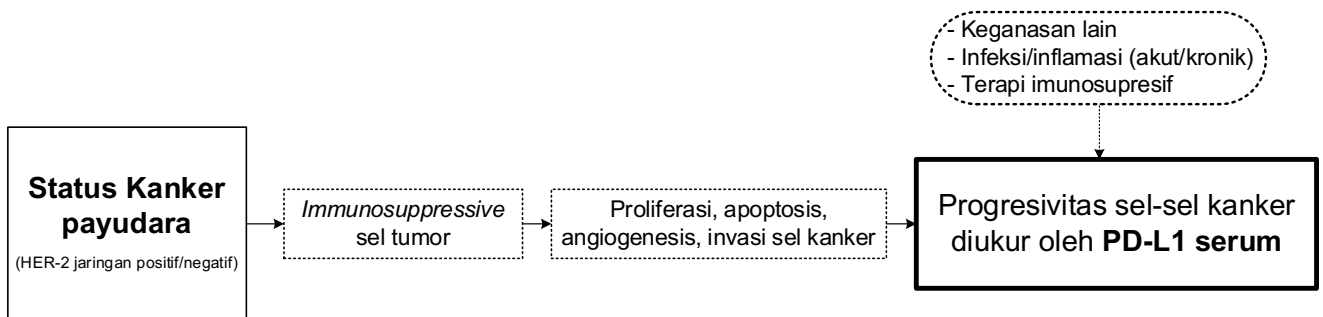
BAB III

KERANGKA PENELITIAN

3.1 KERANGKA TEORI



3.2 KERANGKA KONSEP



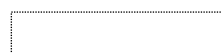
: Variabel Independen



: Variabel Dependen



: Variabel Perancu



: Variabel Antara