HUBUNGAN EKSPRESI PHOSPHATIDYLINOSITOL 3 KINASE (PI3K) DENGAN GRADING DAN METASTASIS PADA PASIEN KANKER PAYUDARA SUB TIPE LUMINAL

YUSFITARIA ALVINA

C028221001

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-2

KONSULTAN BEDAH ONKOLOGI

DEPARTEMEN ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

HUBUNGAN EKSPRESI PHOSPHATIDYLINOSITOL 3 KINASE (PI3K) DENGAN GRADING DAN METASTASIS PADA PASIEN KANKER PAYUDARA SUB TIPE LUMINAL

YUSFITARIA ALVINA

C028221001

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-2

KONSULTAN BEDAH ONKOLOGI

DEPARTEMEN ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

HUBUNGAN EKSPRESI PHOSPHATIDYLINOSITOL 3 KINASE (PI3K) DENGAN GRADING DAN METASTASIS PADA PASIEN KANKER PAYUDARA SUB TIPE LUMINAL

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis-2

Disusun dan diajukan oleh

YUSFITARIA ALVINA

C028221001

kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-2

KONSULTAN BEDAH ONKOLOGI

DEPARTEMEN ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

TESIS

HUBUNGAN EKSPRESI PHOSPHATIDYLINOSITOL 3 KINASE (PI3K) DENGAN GRADING DAN METASTASIS PADA PASIEN KANKER PAYUDARA SUB TIPE LUMINAL

YUSFITARIA ALVINA
C028221001

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Magister tanggal 16 Oktober 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada

Program Pendidikan Dokter Spesialis-2
Konsultan Bedah Onkologi
Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan :

Pembimbing Utama	Pembimbing Pendamping
Prof. DR. dr. Prihantono,SpB,Subsp.Onk(K),M.Kes	**dr. John S.L.A Pieter,SpB,Subsp.Onk(K)**
NIP. 19740629 200812 1 001	**NIP. 1971112 200501 1 003**

Ketua Program Studi Subspesialis Ilmu Bedah	Dekan Fakultas Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin	Universitas Hasanuddin
Prof. Dr. dr. Warsinggih,SpB,Subsp.BD(K),M.Kes	**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes. Sp.PD-KGH, Sp.GK**
NIP. 19620221 199002 1 002	**NIP. 19661231 199503 1 009**

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul **"Hubungan Ekspresi *Phosphatidylinositol 3 Kinase* (PI3K) Dengan Grading Dan Metastasis pada Pasien Kanker Payudara Sub Tipe Luminal"** adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing (Prof. DR. dr. Prihantono, SpB, Subsp.Onk (K), M.Kes sebagai Pembimbing Utama dan dr. John S.L.A Pieter, SpB, Subsp.Onk (K) sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 16 Oktober 2024

Yusfitaria Alvina

C028221001

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian yang saya lakukan dapat dilaksanakan dengan sukses dan tesis ini dapat terampungkan atas bimbingan, diskusi, dan arahan Prof. DR. dr. Prihantono, SpB, Subsp.Onk (K), M.Kes sebagai Pembimbing Utama dan dr. John S.L.A Pieter, SpB, Subsp.Onk (K) sebagai Pembimbing Pendamping. Saya mengucapkan banyak terima kasih atas pengorbanan beliau. Ucapan terima kasih saya juga kepada guru-guru saya Prof.Dr.dr. Daniel Sampepajung, SpB, Subsp. Onk (K); dr. Haryasena, SpB, Subsp. Onk (K); dr. William Hamdani, SpB, Subsp. Onk (K), dr. Djonny Ferianto, SpB, Subsp Onk (K), dr. Indra Kadir, SpB, Subsp. Onk (K), dr. Salman Ardi Syamsu, SpB, Subsp. Onk (K), dr. Elridho Sampepajung, SpB, Subsp. Onk (K), dr. Nilam Smaradhania, SpB, Subsp. Onk (K) yang selalu menanamkan membimbing saya selama menempuh pendidikan.

Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti program pendidikan subspesialis dalam bidang studi Ilmu Bedah Onkologi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Direktur Rumah Sakit Umum Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Direktur RSPTN Unhas dan RS Jejaring lainnya, atas kesempatan yang diberikan kepada saya sehingga dapat bekerja sekaligus menimba ilmu. Prof. DR. dr. Prihantono, SpB, Subsp.Onk (K) selaku Ketua Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan dr. John Pieter, SpB, Subsp Onk (K), selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah beserta penguji, dan guru saya yang selalu menanamkan motivasi dan disiplin yang tinggi serta membimbing saya selama menempuh pendidikan. Seluruh senior dan staf di lingkungan Lab / SMF Ilmu Bedah FK UNHAS / RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Unhas yang telah membimbing dan membantu kelancaran pendidikan saya.

Terima kasih dan rasa hormat saya yang tulus dan tak terhingga saya sampaikan kepada kedua orangtua (alm.Eddy Sutrisno,BE dan Dr.dr.Sihyati,M.Pd), mertua (dr.abd Rahman DM,MARS dan Andi Darmawati Pabottingi,SSos) dan khususnya suami saya tercinta dr. Fahmi Razi Darkuthni, SpPD, Subsp.KV (K), anak-anakku terkasih Aqilla Prameswari darkuthni, Rania Qaireen Darkuthni, Zahrawi Razi Darkuthni dan Fariz Razi Darkuthni yang selalu memberikan cinta, dorongan, doa, dan dukungan selama pendidikan. Teman-teman trainee Onkologi dr. Ikhlas, SpB, dr. Deslo Wijaya, SpB, dr. Irvan Tanriliwang, SpB, dr. Abd. Rahman, SpB, dr. Faisal Bawanong, SpB, dr. Tontowi, SpB, dr. San Winata, SpB, dr. Vannes Sapan, SpB, dr. Frenando Taberima, SpB, dr. Deasy Rifma, SpB, dr. Andhiny Palinrungi, Sp dan dr. Annisa Verawaty Rauf, SpB dengan semangat dan kebersamaan kalian, pendidikan ini menjadi penuh warna. Seluruh teman sejawat, keluarga besar Residen Bedah, paramedis, dan karyawan di lingkungan Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, RS Wahidin Sudirohusodo Makassar, RS Unhas dan RS jejaring lainnya yang telah banyak membantu dan jalinan kerjasama yang baik selama masa pendidikan maupun selama menyelesaikan penelitian ini.

Akhir kata, Terima kasih yang sebesar- besarnya untuk diri saya sendiri karena telah mampu berusaha keras dan berjuang sejauh ini. Mampu mengandalkan diri dari berbagai tekanan diluar keadaan dan tak pernah memutuskan menyerah sesulit apapun proses penyusunan skripsi ini dengan menyelesaikan sebaik dan semaksimal mungkin, ini merupakan pencapaian yang patut dibanggakan untuk diri sendiri

Penulis,

Yusfitaria Alvina

ABSTRAK

YUSFITARIA ALVINA. **Hubungan Ekspresi *Phosphatidylinositol 3 Kinase* (PI3K) Dengan Grading Dan Metastasis pada Pasien Kanker Payudara Sub Tipe Luminal** (dibimbing oleh Pri Hantono dan John Pieter Jr)

Latar Belakang. Subtipe luminal (HR+/HER2-) mewakili 70% kasus kanker payudara. Subtipe ini sering kali melibatkan perubahan jalur fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K) yang mengakibatkan perkembangan tumor, perkembangan penyakit, dan resistensi terapi endokrin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan ekspresi PI3K pada sel kanker payudara subtipe luminal dengan metastasis pada pasien kanker payudara di Makassar, Indonesia. **Metode.** Penelitian observasional dengan desain cross-sectional dilakukan untuk menganalisis ekspresi PI3K pada pasien kanker payudara secara semikuantitatif. Intensitas pewarnaan dan persentase pewarnaan membran sel karsinoma relatif terhadap total sel karsinoma diukur. Intensitas imunostaining diberi skor sebagai berikut: 0 (negatif), 1 (lemah), 2 (sedang), dan 3 (kuat) berdasarkan persentase area. Tes *Chi-square* dilakukan untuk menilai hubungan antara PI3K dan tingkatan dan metastasis kanker payudara. **Hasil.** Pasien kanker payudara (74) yang memenuhi kriteria inklusi sampel penelitian terdiri dari 30 (40,5%) pasien kanker payudara metastatik dan 44 (59,5%) pasien kanker payudara non metastatik. Positifitas PI3K umum terjadi pada pasien dengan kanker payudara grading tinggi (75,9%; p-value 0,003 (≤0,05)) dan pasien dengan metastasis (75,9%; p-value 0,015 (≤0,05)). Pasien dengan kanker payudara positif PI3K memiliki kemungkinan metastasis 2,302 kali lebih besar dibandingkan pasien dengan nilai PI3K negatif (95% CI 1,147–4,617). **Kesimpulan.** Dengan meningkatnya overekspresi PI3K, derajat histopatologi kanker payudara dan kecenderungan metastasis jauh meningkat.

Kata kunci: studi cross-sectional, metastasis, kanker payudara, fosfatidilinositol 3-kinase

ABSTRACT

YUSFITARIA ALVINA. **The Relationship of Phosphatidylinositol 3 Kinase (PI3K) Expression to Grading and Metastasis in Luminal Subtype Breast Cancer Patients** (supervised by Pri Hantono and John Pieter Jr)

Background. The luminal subtype (HR+/HER2-) represents 70% of breast cancer cases. This subtype frequently involves alterations of the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway that result in tumor development, disease progression, and endocrine therapy resistance. This study aimed to examine the association between PI3K expression in luminal subtype breast cancer cells and metastasis in breast cancer patients in Makassar, Indonesia.
Methods. An observational study with a cross-sectional design was conducted to semi-quantitatively analyze PI3K expression in breast cancer patients. Staining intensities and percentages of carcinoma cell membranes stained relative to the total carcinoma cells were measured. Immunostaining intensity was scored as follows: 0 (negative), 1 (weak), 2 (moderate), and 3 (strong) according to the percentage of the area. Chi-square tests were performed to assess the relationships between PI3K and breast cancer grading and metastasis.
Results. Breast cancer patients (74) who met the inclusion criteria for the study sample consisted of 30 (40.5%) patients with metastatic breast cancer and 44 (59.5%) with non-metastatic breast cancer. PI3K positivity was common in patients with high-grade malignant mammary carcinoma (75.9%; p-value 0.003 (≤0.05)) and those with metastasis (75.9%; p-value 0.015 (≤0.05)). Patients with PI3K-positive breast cancer had a 2.302 times greater probability of metastasis than those with negative PI3K values (95% CI 1.147–4.617).
Conclusion. As the overexpression of PI3K increases, the histopathological grading of breast cancer and the tendency for distant metastasis escalate.

Keywords: cross-sectional studies, metastasis, breast cancer, phosphatidylinositol 3-kinase

DAFTAR ISI

BAB I PENDAHULUAN 1

A. Latar Belakang 1

B. Rumusan Masalah 3

C. Tujuan Penelitian 3

D. Manfaat Penelitian 3

BAB II TINJAUAN PUSTAKA 4

A. TELAAH PUSTAKA 4

1. Insiden Kanker Payudara 4

2. Patofisiologi Kanker Payudara 6

3. Grading Histopatologi Kanker Payudara 8

4. Subtipe Molekuler Luminal Kanker Payudara 9

5. Kanker Payudara Metastasis 11

6. Tahap Perkembangan Metastasis 11

7. **Mekanisme Resistensi Endokrin pd KPD subtipe luminal** 13

8. PI3K 15

9. Hubungan ekspresi PI3K dg KPD subtipe Luminal 19

10. Hubungan ekspresi PI3K dg grading & metastasis KPD Luminal……20

B. KERANGKA TEORI 22

C. KERANGKA KONSEPTUAL 24

D. HIPOTESIS 24

BAB III METODE PENELITIAN 25

A. RANCANGAN PENELITIAN 25

B. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN 25

C. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN 25

D. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI 25

E. DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBYEKTIF 27

F. METODE PEMERIKSAAN 29

G. ALUR PENELITIAN 29

H. ANALISIS DATA 30

I. ETHICAL CLEARANCE 30

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN **31**
A. HASIL PENELITIAN **31**
1. Karakteristik Sampel Penelitian **31**
2. Hubungan Ekspresi PI3K dengan Grading Histopatologi **32**
3. Hubungan Ekspresi PI3K dengan Metastasis **32**
B. PEMBAHASAN **33**
C. KETERBATASAN PENELITIAN **39**
D. KEKUATAN PENELITIAN **39**
E. RINGKASAN PENELITIAN **39**
BAB V PENUTUP **41**
A. KESIMPULAN **41**
B. SARAN **41**

DAFTAR PUSTAKA **42**
LAMPIRAN **52**

DAFTAR TABEL

Nomor Urut Halaman

1. Karakteristik Sampel Penelitian 31

2. Profil Ekspresi PI3K dengan Grading Histopatologi 32

3. Profil Ekspresi PI3K dengan Metastasis 33

DAFTAR GAMBAR

Nomor Urut Halaman

1. Kanker pada Wanita secara Global 4

2. Insiden Kanker Payudara pada Wanita di Dunia 5

3. Insiden dan Mortalitas Kanker di Makassar 6

4. Perkembangan kanker payudara dari tumor primer ke tahap metastasis 7

5. Hallmark of Cancer (American Associated of Cancer Research) 7

6. Grading histopatologi kanker payudara cara Modified Bloom-Richardson 8

7. Tahapan Perkembangan Metastasis Kanker Payudara 13

8. Isoform Protein Kelas I PI3K, Regulasi Aktivitas p110α, dan Efektor Hilir PI3K 17

9. Mutasi Somatik 18

10. Kerangka Teori 22

11. Kerangka Konseptual 24

12. Alur penelitian 29

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker payudara merupakan kanker yang terbanyak dan menjadi penyebab kematian utama pada wanita di seluruh dunia. Di kalangan wanita, kanker payudara paling sering didiagnosis, dan berdasarkan data WHO merupakan kanker terdepan penyebab kematian akibat kanker secara global dan di 157 negara untuk insidennya dan di 112 negara untuk angka kematian. (Freddie Bray et al., 2024; Sung, H., et al. 2024; WHO, 2024)

Di Makassar, penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo sejak Januari 2002 sampai Desember 2019, didapatkan kanker payudara menjadi insiden yang tertinggi dan menjadi penyebab kematian terbanyak kedua sesudah Leukemia (Prihantono, 2023; Putra et al., 2019)

Penanganan kanker payudara saat ini membutuhkan terapi multimodalitas dan *personalized medicine*. Penyebab terjadinya kanker payudara bersifat multifaktorial. Seiring pesatnya perkembangan teknologi diagnostik dan inovasi pengobatan terkait kanker saat ini, maka tingkat morbiditas dan mortalitas kanker payudara makin dapat ditekan. Pemeriksaan imunohistokimia saat ini menjadi modalitas utama pada penentuan jenis terapi kanker payudara. Pada kanker payudara terdapat 4 subtipe molekuler yaitu Luminal A, Luminal B, *Hormon receptor-positive* dan *basal like* atau *triple negative*. Jenis subtipe yang paling banyak didapatkan pada kanker payudara adalah dengan tipe luminal A (45%), diikuti oleh tipe *hormone receptor-positive* (39%), luminal B (30%), dan *triple negative breast cancer* (9%).(Anderson et al., 2020)

Kanker payudara subtipe luminal (ER/PR+,HER2-) mempunyai kecenderungan prognosis yang lebih baik dibandingkan subtipe lainnya. Kombinasi dari faktor-faktor biologis, respons terhadap terapi, dan karakteristik histologis membuat subtipe luminal memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan subtipe kanker payudara lainnya. (Anderson et al., 2020)

Meskipun Kanker payudara subtipe luminal memiliki prognosis yang lebih baik, namun saat ini banyak yang mengalami metastasis. Menurut beberapa studi, sekitar 20-30% pasien dengan subtipe luminal A dan 30-50% pasien dengan subtipe luminal B mengalami metastasis pada saat diagnosis atau selama perjalanan penyakit. (Kennecke, H., et al. 2020; Schoenfeld, A. J., et al. 2021).

Penyebab Kanker Payudara Subtipe luminal mengalami metastasis belum diketahui secara pasti. Adanya variabilitas biologis, resistensi terhadap terapi, faktor genetik, molekuler, *micro environment tumor* kemungkinan menjadi penyebab subtipe luminal lebih agresif. (Mote, P. L., et al. 2020)

Penelitian yang dilakukan satu dekade terakhir, banyak menyoroti tentang Kanker Payudara Subtipe luminal yang mengalami metastasis dikaitkan dengan ekspresi Phosphatidylinositol 3 Kinase (PI3K)**.** Phosphatidylinositol 3 Kinase (PI3K) adalah enzim terikat membran plasma yang diaktifkan oleh Reseptor Tirosin Kinase (RTK) dan oleh *G Protein Coupled Receptors* (GPCR). PI3K saat ini banyak dikembangkan dalam berbagai penelitian terkait peran pentingnya dalam proses fisiologis replikasi, pertumbuhan, serta kelangsungan hidup suatu sel normal. Pada pasien dengan kanker payudara terjadi ekspresi berlebihan dari PI3K sehingga terjadi pertumbuhan sel yang tidak terkontrol, dapat dilihat pada peningkatan ekspresi PI3K. Ekspresi tersebut menghasilkan sel kanker dengan kemampuan replikasi dan metastasis yang tinggi. Kanker Payudara Subtipe Luminal mewakili 70% kasus, dimana Jalur PI3K adalah yang paling sering berubah dan dikaitkan dengan perkembangan tumor, perkembangan penyakit, dan serta resistensi terapi endokrin. ((Anderson et al., 2020; Lee et al., 2020; Martínez-Saéz et al., 2020; Mosele et al., 2020)

Hasil penelitian Müller dkk menjelaskan bagaimana aktivasi jalur PI3K berkontribusi pada peningkatan risiko metastasis pada subtipe luminal kanker payudara. Zhao dkk juga mengkaji hubungan antara aktivasi jalur PI3K dan perilaku metastatik pada subtipe luminal kanker payudara. Dalam studi yang dilakukan oleh Tzeng, R. C., dkk menunjukkan bahwa overekspresi komponen jalur PI3K berhubungan erat dengan peningkatan risiko metastasis pada pasien dengan subtipe luminal kanker payudara. Milella juga menyebutkan sekitar 30-40% kasus kanker payudara luminal menunjukkan overekspresi pada gen PI3KCA, yang berkontribusi pada aktivasi jalur PI3K. Overekspresi PI3KCA sering kali dikaitkan dengan resistensi terhadap terapi hormon dan meningkatnya risiko metastasis. (Müller, M., et al. 2021; Milella, M. et al. 2015 ;Tzeng, R. C., et al. 2023; Zhao, Y., et al. 2022)

Namun dari beberapa penelitian yang lain memberikan pandangan bahwa dalam overekspresi PI3K tidak selalu berhubungan dengan peningkatan risiko metastasis pada kanker payudara subtipe luminal. Chung dkk mengeksplorasi peran jalur PI3K pada subtipe luminal kanker payudara dan menemukan bahwa tidak ada hubungan signifikan antara overekspresi PI3K dan tingkat metastasis. Studi Lee dkk menilai pasien dengan kanker payudara subtipe luminal A dan menemukan bahwa overekspresi PI3K tidak berkorelasi dengan peningkatan risiko metastasis. Penelitian Nguyen dkk menemukan bahwa meskipun PI3K diaktifkan, tidak ada hubungan langsung yang signifikan dengan potensi metastasis pada subtipe luminal kanker payudara. (Chung, K. S., et al. 2021; Lee, H. J., et al. 2022; Nguyen, T. T., et al. 2023).

Dari permasalahan diatas, maka perlu diteliti biomarker untuk membantu mencegah terjadinya metastasis pada pasien kanker payudara subtipe luminal, salah satunya yaitu biomarker PI3K. Di Indonesia terutama Makassar *PI3K* pada kanker payudara belum banyak diteliti. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melihat hubungan antara ekspresi PI3K sel kanker pada subtipe luminal dengan grading dan metastasis pada pasien Kanker Payudara di Makassar. Beberapa hal lain yang juga mendasari penelitian ini yaitu kasus kanker payudara di Makassar cukup tinggi baik

yang datang pada stadium lanjut lokal maupun dengan metastasis, selain itu teknik pemeriksaan imunohistokimia dapat dilakukan di Makassar.

B. Rumusan Masalah

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

Apakah terdapat hubungan antara ekspresi PI3K dengan metastasis pada pasien kanker payudara subtipe luminal?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

   Mengetahui peran ekspresi PI3K pada metastasis pasien kanker payudara subtipe luminal.

2. Tujuan Khusus
   a. Menilai hubungan antara ekspresi PI3K pada berbagai tingkatan grading dan kejadian metastasis pada pasien kanker payudara subtipe luminal.
   b. Muenilai risiko kejadian metastasis pada pasien kanker payudara subtipe luminal yang mengalami overekspresi PI3K.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Akademik
   a. Memberi informasi tentang profil pasien kanker payudara subtipe luminal di Makassar
   b. Menambah pengetahuan tentang hubungan ekspresi *PI3K* dengan grading dan metastasis pada pasien kanker payudara subtipe luminal
   c. Dapat digunakan sebagai bahan referensi bagi penelitian lanjutan atau penelitian lainnya terkait hubungan ekspresi *PI3K* dengan grading dan metastasis pada penderita kanker payudara
2. Manfaat Klinis

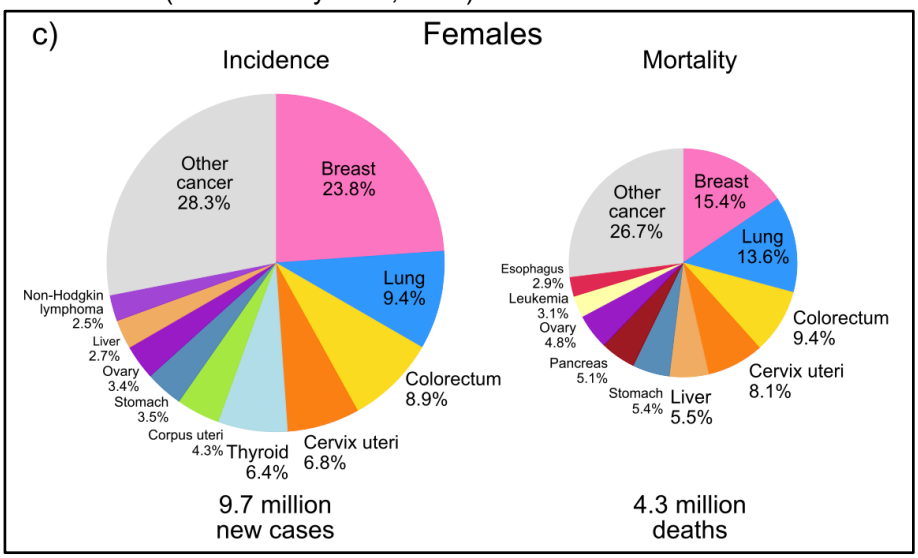
   Bila didapatkan hubungan positif antara peningkatan ekspresi *PI3K* dengan grading dan metastasis pada kanker payudara maka :
   a. Dapat digunakan sebagai salah satu faktor prognostik pada pasien kanker payudara subtipe luminal
   b. Dapat dipakai sebagai acuan bagi pengobatan kanker payudara dalam hal ini terapi target.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

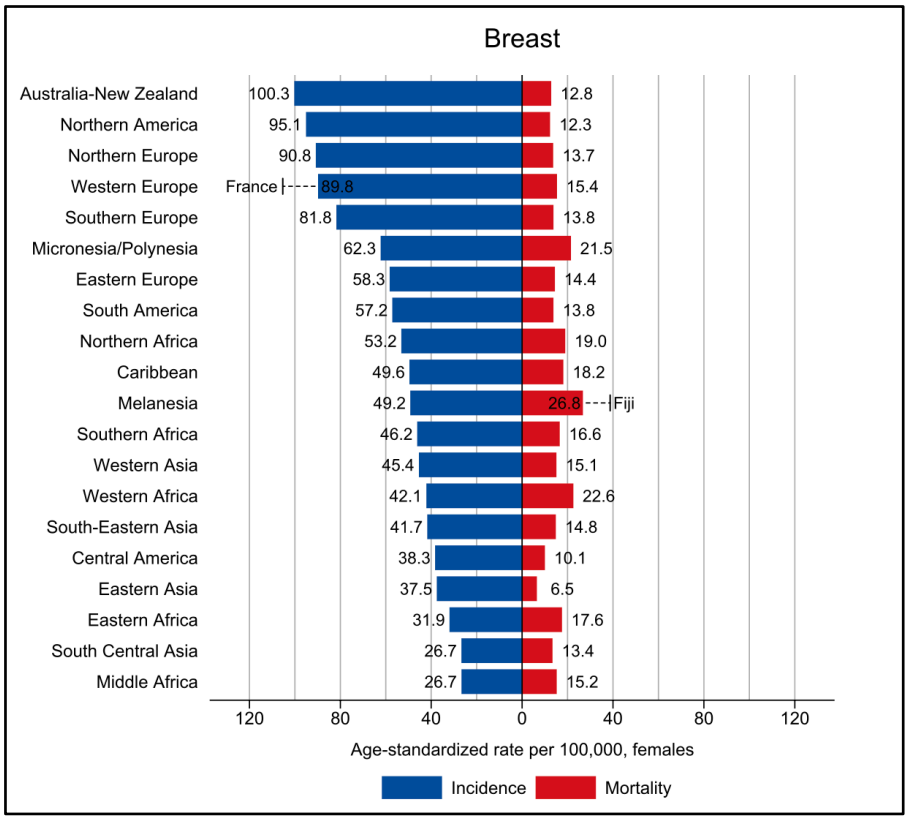
1. Insiden Kanker Payudara

Kanker payudara menjadi penyebab utama kematian akibat kanker keempat di seluruh dunia setelah kanker paru, kanker kolorektal dan kanker hati dengan 666.000 kematian (6,9% dari seluruh kematian akibat kanker). Di kalangan wanita, payudara kanker adalah kanker yang paling sering didiagnosis, dan merupakan kanker terdepan penyebab kematian akibat kanker secara global dan di 157 negara untuk insidennya dan di 112 negara untuk angka kematian. Berdasarkan data dari GLOBOCAN 2022, kanker payudara pada wanita merupakan penyebab utama kedua kanker di dunia pada tahun 2022 setelah kanker paru dengan perkiraan 2,3 juta kasus baru, mencakup 11,6% dari seluruh kasus kanker. (Freddie Bray et al., 2024)



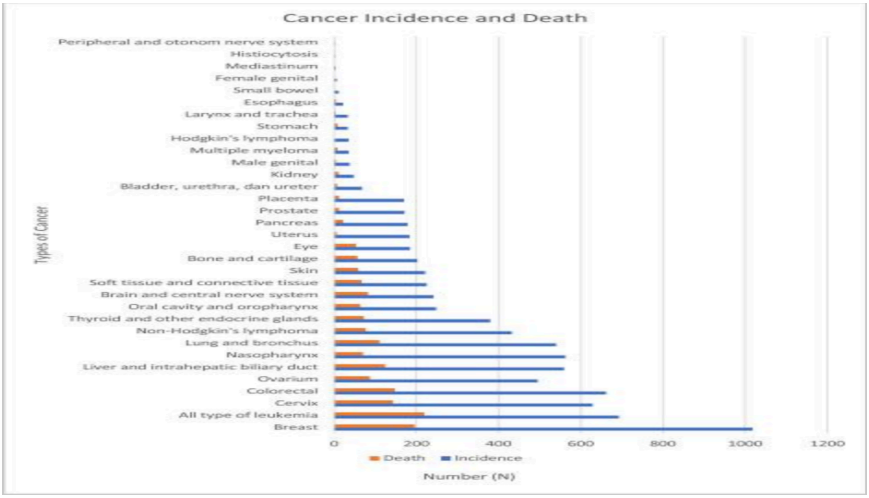
Gambar 1 Kanker pada wanita secara Global (Freddie Bray et al., 2024)

Kanker payudara menyumbang hampir satu dari empat kasus kanker dan satu dari enam kematian akibat kanker pada wanita di seluruh dunia, dan merupakan angka tertinggi tingkat kejadian yang terlihat di Perancis, dan di Australia/Selandia Baru, Amerika Utara, dan Eropa Utara, di mana tingkat kejadiannya empat kali lebih tinggi dibandingkan di Asia Selatan-Tengah dan Afrika Tengah. (Freddie Bray et al., 2024)



Gambar 2 Insiden Kanker Payudara pada Wanita di Dunia
(Freddie Bray et al., 2021)

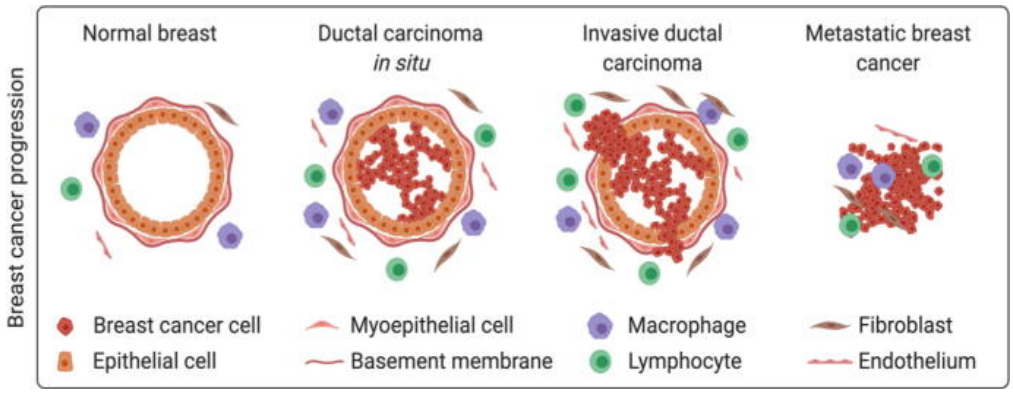
Di Makassar, data di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo dari Januari 2002 sampai Desember 2019 terdapat 7824 pasien kanker yang terbagi ke dalam kelompok kanker solid dan non-solid. Insiden kanker solid (79,3%) lebih tinggi daripada kanker non-solid (20,7%), menyebabkan 1063 kematian, atau 61,7%, dari semua kematian terkait kanker. Ada 6083 (77,7%) kasus kelangsungan hidup kanker. Kanker dengan insiden tertinggi adalah kanker payudara 1008 kasus (12,9%). penyebab kematian terbanyak kedua adalah kanker payudara 198 kasus (11,4%) sesudah Leukemia yang menjadi peringkat pertama penyebab kematian terbanyak 219 kasus (12,7%]. (Prihantono, 2023.; Putra et al., 2019)



Gambar 3. Insiden dan Mortalitas Kanker di Makassar
(Prihantono, 2023.; Putra et al., 2019)

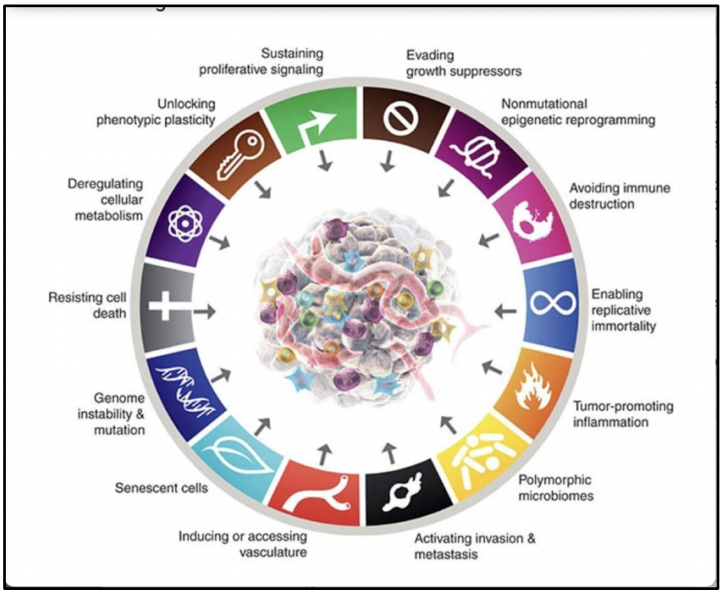
2. Patofisiologi Kanker Payudara

Kanker payudara muncul dari unit lobular terminal pada saluran pengumpul, yang berisi lapisan sel epitel dan mioepitel yang terpisah dari stroma oleh membrana basalis. Kanker payudara berawal dari karsinoma insitu yang ditandai dengan proliferasi sel epitel dengan lapisan sel mioepitel dan membrane basalis yang intak, dan berkembang yang diikuti dengan gangguan lapisan sel mioepitel dan degradasi membrana basalis untuk menginvasi ke jaringan tetangga (karsinoma duktal invasif) dan metastasis. Kanker payudara dianggap metastasis ketika hilangnya lapisan sel mioepitel dan membrana basalis, proliferasi sel stroma, angiogenesis, dan invasi sel epitel tumorigenik ke tempat yang jauh. Setelah melewati darah atau sistem limfatik, target utama metastasis sel kanker payudara meliputi tulang, hati, paru-paru, dan otak (Gbr. 3) Karena peristiwa metastasis merupakan penyebab kematian yang signifikan pada pasien kanker payudara, deteksi penyakit dini akan mendorong prognosis yang lebih baik dan mengurangi angka kematian. (Anderson et al., 2020)



Gambar 4. Perkembangan kanker payudara dari tumor primer ke tahap metastasis (Anderson et al., 2020a)

Ciri-ciri sel Kanker sebagai serangkaian kemampuan fungsional yang diperoleh sel manusia saat sel - sel tersebut bergerak dari kondisi normal ke kondisi pertumbuhan neoplastik, lebih khusus lagi kemampuan yang sangat penting bagi kemampuannya untuk membentuk tumor ganas, mekanisme ini dijelaskan dalam *Hallmark of Cancer*.



Gambar 5. *Hallmark of Cancer (American Associated of Cancer Research)* (Garcia-Martinez et al., 2021)

Mekanisme fundamental karsinogenesis *(Hallmark of cancer)* klasifikasi yang terbaru terdapat 14 poin, dimana PI3K masuk pada poin mempertahankan signal proliferasi (*sustaining proliferative signaling*).

3. Grading Histopatologi Kanker Payudara

Grading histopatologi pada kanker payudara menggunakan cara *Modified Bloom-Richardson* dimana nilainya adalah sebagai berikut :

Formasi Tubulus

1. Skor 1 : >75% tumor memiliki tubulus
2. Skor 2 : 10-75% tumor memiliki tubulus
3. Skor 3 : <10% tumor memiliki tubulus

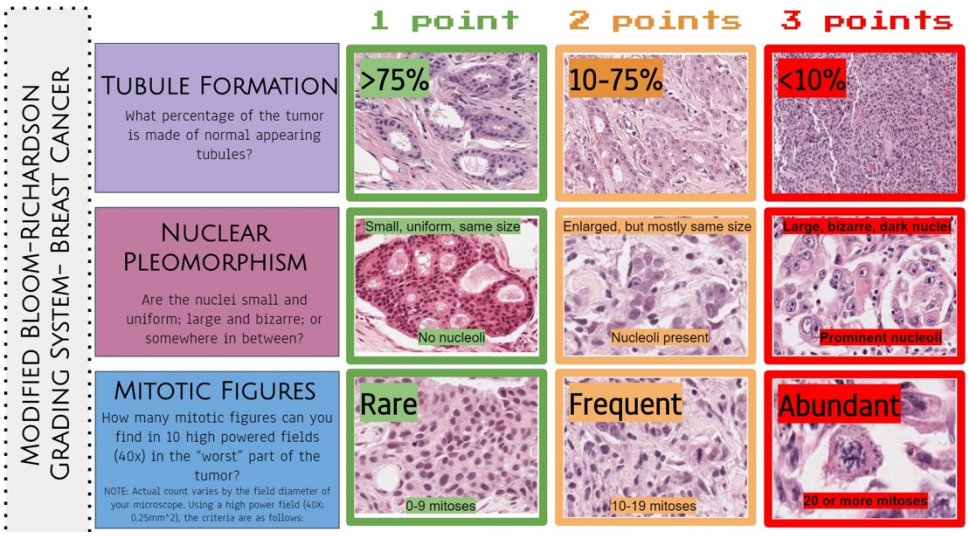
Ukuran Nuklir

1. Skor 1 : inti tumor mirip dengan inti sel saluran normal
2. Skor 2 : inti ukuran menengah
3. Skor 3 : inti sangat besar, vesikular dengan nukleolus menonjol

Jumlah mitosis

1. Jumlah mitosis - Leitz Ortholux Obyektif X25

- **Poin 1** 0-9 **Poin 2** 10-19 **Poin 3** >20



Gambar 6. Grading histopatologi kanker payudara cara *Modified Bloom-Richardson* (Rashmi Kumar et al., 2022)

Interpretasi Skor :

- Nilai 3-5: Diferensiasi baik (low grade)
- Nilai 6-7: Diferensiasi sedang (moderate grade)
- Nilai 8-9: Diferensiasi buruk (high grade)

Hubungan antara grading histopatologi dengan prognosis berdasarkan WHO adalah untuk grading *low grade* persentase untuk angka ketahanan hidup 5 dan 10 tahun adalah 75% dan 45%. Pada *moderate grade* angka ini sebesar 53% dan 27%, sedangkan untuk *high grade* didapatkan angka 31% dan 18%. (Martínez-Saéz et al., 2020; Rashmi Kumar et al., 2022)

4. Subtipe Molekuler Luminal Kanker Payudara

Sekitar 75% kanker payudara positif untuk ER (Estrogen Reseptor) dan / atau PR (Progesteron Reseptor). *Tumor ER-positif* mengekspresikan gen responsif ER, PR, disebut kelompok luminal . Karakterisasi kanker payudara *mirip luminal* bervariasi antara berbagai penelitian, mungkin karena identifikasi dan penggunaan set gen intrinsik yang berbeda untuk analisis cluster. Hu et al mengidentifikasi dua subclass luminal utama yaitu luminal-A dan *luminal-B* .

Luminal-A

Luminal-A adalah subtipe yang paling umum 50% -60% dari semua kanker payudara. Tumor ini sering memiliki tingkat histologis rendah, tingkat pleomorfisme nuklir rendah, aktivitas mitosis rendah dan termasuk jenis histologis khusus (*yaitu*, tubular, cribriform invasif, musinous dan lobular) dengan prognosis yang baik. *Luminal-A* ditandai dengan tingkat RE yang lebih tinggi dan tingkat gen terkait proliferasi yang lebih rendah. (Hashmi et al., 2018)

Pasien dengan kanker payudara *luminal-A* memiliki prognosis yang baik, tingkat kekambuhan secara signifikan lebih rendah daripada subtipe lainnya. Kekambuhan sering terjadi pada tulang, sedangkan metastasis hati, paru-paru dan sistem saraf pusat terjadi pada kurang dari 10% pasien dan pengobatan terutama didasarkan pada terapi hormonal.(Siregar and Al Anas, 2023)

Kanker payudara subtipe luminal A memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan subtipe lainnya karena beberapa faktor berikut:

a. Ekspresi Reseptor Hormon

Subtipe luminal A biasanya positif terhadap reseptor estrogen (ER+) dan progesteron (PR+). Respons yang baik terhadap terapi hormon, seperti tamoksifen dan inhibitor aromatase, meningkatkan peluang pasien untuk mencapai remisi dan mengurangi risiko kekambuhan. (Harris, L. N., et al.2016)

b. Karakteristik Histologis

Tumor luminal A cenderung memiliki grading yang lebih rendah dan tingkat diferensiasi yang lebih baik. Tumor dengan grading rendah memiliki pertumbuhan yang lebih lambat dan lebih sedikit kemungkinan untuk bermetastasis. (Goldhirsch, A., et al. 2011)

c. Profil Genetik

Secara genetik, luminal A memiliki profil yang kurang agresif dibandingkan subtipe lain, seperti HER2+ dan basal-like. Ini terkait dengan tingkat proliferasi sel yang lebih rendah, yang berarti pertumbuhan tumor lebih lambat. (Perou, C. M., et al. 2000)

d. Tanggapan Terhadap Pengobatan

Pasien dengan kanker payudara luminal A umumnya menunjukkan respons yang lebih baik terhadap kemoterapi adjuvant dan terapi hormon dibandingkan dengan subtipe lain, sehingga mengurangi risiko kekambuhan. (Giuliano, A. E., et al. (2017)

e. Statistik Survival

Data menunjukkan bahwa pasien dengan kanker payudara luminal A memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih tinggi dibandingkan dengan subtipe lainnya, berkat kombinasi faktor-faktor di atas. (Harvey, J. M., et al. (2004)

Kombinasi dari faktor-faktor biologis, respons terhadap terapi, dan karakteristik histologis membuat subtipe luminal A memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan subtipe kanker payudara lainnya.

Luminal-B

Tumor luminal-B terdiri dari 15% -20% kanker payudara dan memiliki fenotipe yang lebih agresif, tingkat histologi yang lebih tinggi, indeks proliferasi dan prognosis yang lebih buruk. Subtipe ini memiliki tingkat kekambuhan yang lebih tinggi dan tingkat survival yang lebih rendah setelah kambuh dibandingkan dengan subtipe *luminal-A.*

Indeks Ki67 disarankan sebagai penanda proliferasi potensial yang berhasil membedakan tumor luminal-B dari *luminal-A* dalam praktik klinis. Chang *et al* mempelajari 357 sub-tipe kanker payudara dengan menggunakan profil ekspresi gen berbasis microarray dan reseptor hormon Ki67 dan status HER2 oleh imunohistokimia. Para penulis menentukan titik potong Ki67 (14%) yang membedakan luminal-A dari tumor *luminal-B.* (Chang et al., 2021)

Dari sudut pandang imunohistokimia, subtipe luminal-B didefinisikan sebagai tumor ER-positif, HER2-negatif dan Ki 67 tinggi atau ER dan HER-2 positif, tetapi definisi ini tidak mencakup semua tumor *luminal-B* karena hingga 6% dari mereka negatif untuk ER dan HER2.

Kelangsungan hidup secara keseluruhan pada kanker payudara *luminal-B* yang tidak diobati mirip dengan subtipe *basal-like* dan *HER2-positif* yang secara luas diakui sebagai tumor berisiko tinggi. *Tumor luminal-B* memiliki hasil yang lebih buruk dengan hormonal terapi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kanker payudara luminal-B relatif tidak sensitif terhadap terapi endokrin dibandingkan dengan kanker payudara *luminal-A* dan kemoterapi pra operasi yang mengandung paclitaxel dan doxorubicin dibandingkan dengan kanker payudara *HER2-positif* dan *basal-like* . Namun, kanker payudara luminal-B merespon lebih baik terhadap kemoterapi neo-adjuvant daripada subtipe luminal-A, mencapai tingkat respons lengkap patologis yang lebih tinggi. Peningkatan tingkat kekambuhan yang diamati pada tumor *luminal-B* terbatas pada 5 tahun pertama setelah diagnosis. (Hashmi et al., 2018)

Bukti terbaru menunjukkan bahwa jalur faktor pertumbuhan alternatif tertentu, seperti *fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1), HER1, phosphoinositide 3 kinase (PI3K) catalytic alpha polypeptide,* dan *sarcoma proto-oncogene (Src),* dapat berkontribusi pada proliferasi yang lebih tinggi dan prognosis kanker payudara luminal B yang lebih buruk.

Pada kanker payudara, perubahan sinyal faktor pertumbuhan fibroblast dianggap penting untuk onkogenesis, terutama melalui amplifikasi FGFR1 dan *FGFR2*. *FGFR1* diperkuat pada 10% dari semua kanker payudara. Data terbaru menunjukkan bahwa subtipe *luminal-B* diperkaya untuk amplifikasi gen *FGFR1*. Studi menunjukkan bahwa amplifikasi gen *FGFR1* mungkin menjadi kontributor prognosis buruk yang diamati pada kanker payudara *luminal B* melalui peningkatan proliferasi dan resistensi terhadap terapi endokrin. Beberapa antibodi dan inhibitor molekul kecil *FGFR* saat ini sedang dalam proses studi klinis. (Siregar and Al Anas, 2023)

Pada kanker payudara, jalur PI3K sering diaktifkan. Amplifikasi reseptor hulu seperti HER2, hilangnya regulator negatif seperti PTEN, amplifikasi target hilir seperti

protein kinase B (PKB atau Akt) dan mengaktifkan mutasi atau amplifikasi genetik dari subunit katalitik alfa PI3K semuanya telah dijelaskan pada kanker payudara. (Du Rusquec et al., 2020)

5. Kanker Payudara Metastasis

Kanker payudara metastasis juga disebut kanker payudara stadium IV adalah kanker payudara yang telah menyebar ke bagian lain dari tubuh, paling sering tulang, paru-paru, otak, atau hati. Metastasis terjadi ketika sel-sel kanker melepaskan diri dari tumor asli di payudara dan melakukan perjalanan ke bagian lain dari tubuh. Sel-sel kanker ini berjalan melalui aliran darah atau sistem limfatik (jaringan kelenjar getah bening dan pembuluh darah). Kanker payudara dapat kembali di bagian lain dari tubuh berbulan-bulan atau bertahun-tahun setelah diagnosis dan pengobatan, ini disebut kekambuhan metastasis atau kekambuhan jauh. Hampir 30% wanita yang didiagnosis dengan kanker payudara stadium awal mengembangkan penyakit metastasis. Saat diagnosis pertama kali pasien kanker payudara sudah ditemukan metastasis, maka disebut kanker payudara *metastatik de novo*. Ini berarti bahwa pada saat kanker payudara pertama kali terdeteksi, itu sudah menyebar ke bagian lain dari tubuh. (Criscitiello et al., 2021; M. Wang et al., 2020)

Metastasis tumor adalah proses multilangkah berurutan, yang meliputi invasi lokal, intravasasi, migrasi melalui limfatik atau pembuluh darah, ekstravasasi dan kolonisasi yang menimbulkan pembentukan metastasis pada organ yang jauh. Khususnya, kolonisasi organ bergantung pada keterkaitan dinamis dan timbal balik antara sel-sel tumor dan lingkungan mikro tumor (TME), yang terdiri dari varietas sel non kanker seperti sel imun, sel endotel, fibroblas, adiposit, bersama dengan matriks ekstraseluler (ECM). Subtipe kanker payudara yang berbeda menunjukkan preferensi lokasi metastasis yang berbeda diatur oleh mekanisme molekuler yang berbeda. Kanker payudara dengan hormon reseptor yang positif cenderung untuk menyebar ke tulang sebagai tempat penyebaran awalnya, sedangkan Kanker payudara dengan hormon reseptor yang negatif dan atau HER-2 positif lebih sering menyebar ke organ *viseral*. Dari penelitian lain disebutkan subtipe luminal untuk memiliki metastasis tulang jauh lebih tinggi (80,5%) daripada tumor HER2-positif (55,6%) dan tipe basal (41,7%). Sementara subtipe luminal B dan basal-like menghadirkan tingkat metastasis paru-paru yang lebih tinggi. Dibandingkan dengan subtipe HER2-negatif, subtipe HER2-positif lebih sering diamati dengan metastasis hati. Studi lain menunjukkan bahwa subtipe basal memiliki tingkat metastasis yang lebih tinggi ke otak, paru-paru dan kelenjar getah bening yang jauh, sedangkan tingkat metastasis hati dan tulang jauh lebih rendah. Kebanyakan kasus Kanker payudara metastasis awalnya didiagnosa dengan Kanker payudara dini, ditangani dengan penanganan yang bersifat kuratif dan kemudian mengalami rekurensi metastasis. (Criscitiello et al., 2021; M. Wang et al., 2020)

6. Tahapan Perkembangan Metastasis

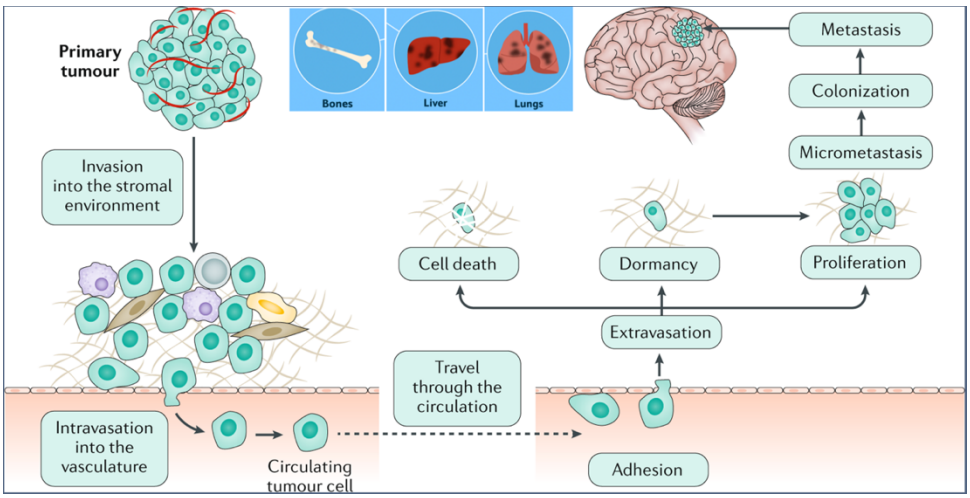
Kanker bukanlah penyakit yang statis. Hal ini dikarenakan kemampuan sel kanker menginvasi jaringan sekitarnya bahkan ke jaringan/organ yang jauh dari tumor primernya yang disebut metastasis. Metastasis merupakan serangkaian tahapan kompleks dimana sel dari tumor primer mengalami migrasi dan invasi, intravasasi dan

beredar dalam sirkulasi darah atau limfatik, mengalami ekstravasasi kemudian membentuk koloni baru pada organ sekunder. (Zarychta, Ruszkowska-Ciastek, 2022)

Pada tahap pertama proses metastasis, sel kanker harus melepaskan diri (*detach*) dari sel tetangganya dan dari matriks disekitarnya. Sel kanker memiliki kemampuan metastasis sebagai penyebaran dari target organ primer ke sekitarnya maupun memungkinkan ke jaringan yang lebih jauh. Metastasis dapat melalui sistem limfatik dan peredaran darah. Sel yang berproliferasi memiliki mekanisme angiogenesis yaitu pembentukan pembuluh darah untuk mendapatkan asupan nutrisi layaknya sel fisiologis dan memudahkan sel kanker untuk mengalami metastasis maupun rekurensi dari kanker payudara setelah masa terapi. Angiogenesis ditandai dengan ekspresi dari vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor dan hypoxia-inductable factor-1 (HIF-1). Hipoksia pada sel tersebut dapat mengekspesikan HIF-1 yang mampu mengendalikan transkripsi gen VEGF. Intravasasi sistem peredaran darah maupun kelenjar getah bening mengawali proses metastasis kemudian migrasi ke pembuluh darah melalui mekanisme ekstravasasi dan metastasis. Mekanisme intravasasi melibatkan adhesi antar sel oleh cadherin dan extracellular matrix (ECM). Proses ini terjadi akibat berkurangnya ekspresi molekul adhesi sel (CAM), seperti E-cadherin dan CD44. Tahap kedua adalah degradasi lokal membran basalis dan jaringan interstisial yang melibatkan sejumlah enzim proteolitik seperti MMP, cathepsin D dan urokinase plasminogen activator (UPA). Hasil degradasi kolagen dan proteoglikan juga memiliki kemampuan kemotaksis, angiogenik dan memicu pertumbuhan sel. Tumor jinak payudara memiliki enzim kolagenase tipe IV yang rendah. Sebaliknya pada tumor ganas enzim ini mengalami overekspresi. Tahap ketiga adalah perubahan adhesi sel tumor pada ECM akibat meningkatnya aktivitas kolagenase tipe IV. Produk degradasi kolagen tersebut tidak lagi terbatas pada permukaan membran basalis namun tersebar pada matriks ekstraseluler yang memicu terjadinya migrasi. Langkah terakhir proses invasi adalah locomotion. Pada tahap ini sel tumor memperoleh daya gerak melewati membran basalis dan matriks yang mengalami proteolisis. Migrasi sel merupakan tahapan kompleks yang melibatkan perubahan pada sitoskeleton yang memicu aktivitas spatio-temporal berupa filopodia, lamellipodia dan invadopodia. Perubahan ini merupakan bagian dari proses epithelial meshenchymal transition (EMT). Invadopodia adalah protrusio sitoskeleton aktin yang diperantarai oleh protein regulator seperti N-WASP, cortactin dan cofilin. Enzim metalloprotease transmembran maupun secreted membantu proses invadopodia melalui degradasi protein ECM. Sel-sel ini melakukan gerakan amuboid dengan kecepatan ~4 μm/menit (in vivo), berinteraksi dengan sel stroma, komponen ECM dan kemoatraktan intratumoral kemudian keluar dari tumor primernya melalui diseminasi dalam sirkulasi darah atau limfatik. Sel dalam stroma dalam lingkungan mikro tumor (microenvironment) seperti makrofag dapat meregulasi sel kanker payudara melalui formasi protrusio invasif (invadopodia) dan protrusio lokomotor (pseudopodia). (Zarychta, Ruszkowska-Ciastek, 2022)

Dalam sirkulasi darah, sel tumor dapat sebagai sel tunggal atau membentuk agregasi melalui adhesi dengan circulating leukocytes dan platelet yang merupakan suatu mekanisme immune escape. Selanjutnya sel mengalami adhesi pada sel endotel dan melakukan serangkaian proses transisi mesenkimal-epitel (MET). Sel tumor membentuk kembali invadopodia, menembus membran basalis vaskuler dan

membentuk koloni tumor. Proses kolonisasi ini tidaklah sederhana karena sangat dipengaruhi microenvironment organ target serta sejumlah faktor yang memungkinkan sel tumor untuk hidup dan berkembang. (Zarychta, Ruszkowska-Ciastek, 2022)



Gambar 7 Tahapan Perkembangan Metastasis Kanker Payudara (Zarychta, Ruszkowska-Ciastek, 2022)

Situasi ini dapat berubah pada proses keganasan dan sel-sel yang mengalami keganasan akan memiliki kemampuan untuk bergerak dan tumbuh di organ lain. Sifat unik dan berpotensi berbahaya dari sel kanker inilah yang dinamakan dengan metastasis. Metastasis dapat terjadi melalui tiga jalur, yaitu invasi lokal ke jaringan sekitar, metastasis sistemik ke organ jauh melalui darah, dan metastasis limfatik melalui pembuluh limfatik (kelenjar getah bening sentinel, kelenjar getah bening distal, dan organ distal). Proses terjadinya metastasis dinyatakan sama untuk setiap jenis tumor, namun metastasis pada organ yang berbeda membutuhkan kemampuan untuk infiltrasi dan kolonisasi yang didapatkan dalam jangka waktu tertentu. (Zarychta, Ruszkowska-Ciastek, 2022)

7. Mekanisme resistensi endokrin pada pasien kanker payudara subtipe luminal

Resistensi terhadap terapi endokrin pada pasien kanker payudara subtipe luminal, yang biasanya positif terhadap reseptor hormon (ER+), dapat terjadi melalui beberapa mekanisme kompleks. Berikut adalah penjelasan mengenai mekanisme tersebut:

a. Mutasi Genetik

Mutasi pada gen PIK3CA dan ESR1 (reseptor estrogen) dapat mengubah respon tumor terhadap terapi hormon. Mutasi ini sering menyebabkan aktivitas yang lebih tinggi dari jalur proliferatif, bahkan ketika estrogen terhambat. (Cao, Y., et al. 2018)

b. Overekspresi Reseptor Hormon

Kanker payudara yang overekspresikan reseptor estrogen mungkin menjadi lebih agresif dan tidak bergantung pada estrogen, sehingga tetap tumbuh meskipun terapi hormon diberikan. (Jiang, Y., et al. 2016)

c. Regulasi Negatif dari Jalur Alternatif

Aktivasi jalur alternatif seperti PI3K/AKT dan MAPK dapat memberikan sinyal proliferasi yang kuat, mengatasi efek dari terapi hormon. Aktivasi jalur-jalur ini sering kali berkorelasi dengan resistensi terapi. (Milella, M., et al. 2015)

d. Mikroenvironment Tumor

Interaksi antara sel tumor dan lingkungan sekitarnya, termasuk sel imun dan sel stroma, dapat memengaruhi ekspresi reseptor hormon dan jalur signaling. Mikroenvironment yang mendukung dapat berkontribusi pada resistensi. (Balkwill, F. R., & Mantovani, A. 2012).

e. Perubahan Epigenetik

Modifikasi epigenetik, seperti metilasi DNA dan modifikasi histon, dapat mempengaruhi ekspresi gen terkait hormon. Ini dapat menyebabkan hilangnya sensitivitas terhadap terapi endokrin. (Deng, Y., et al. 2017)

f. Faktor Pertumbuhan dan Sitokin

Peningkatan level faktor pertumbuhan seperti HER2 dan sitokin pro-inflamasi dapat memicu jalur signaling yang bersaing dengan jalur estrogen, mengakibatkan proliferasi sel yang lebih tinggi meskipun terapi hormon diberikan. (Harris, L. N., et al. 2016)

Memahami mekanisme resistensi ini sangat penting untuk pengembangan strategi terapi yang lebih efektif dan personalisasi pengobatan bagi pasien dengan kanker payudara subtipe luminal A. Pada pasien kanker payudara, Overekspresi PI3K dapat berkontribusi pada resistensi terhadap terapi hormon, sehingga tumor tetap tumbuh meskipun diobati. Hal ini terjadi melalui beberapa mekanisme molekuler.

a. Aktivasi Jalur PI3K/AKT

PI3K mengaktifkan protein AKT, yang berfungsi sebagai kunci dalam jalur signaling yang mengatur pertumbuhan sel dan proliferasi. Ketika jalur ini diaktifkan, bahkan dalam kondisi di mana estrogen atau terapi hormon dihambat, sel kanker dapat terus tumbuh dan bertahan hidup. (Milella, M., et al. 2015)

b. Pengaturan Ulang Reseptor Estrogen (ER)

Overekspresi PI3K dapat menyebabkan modifikasi dalam ekspresi atau fungsi reseptor estrogen. Misalnya, aktivasi jalur PI3K dapat mengakibatkan fosforilasi pada reseptor estrogen, yang dapat memodifikasi responnya terhadap terapi hormon. (Harris, L. N., et al. 2016)

c. Proliferasi Sel Melalui Jalur Alternatif

Selain jalur PI3K, faktor pertumbuhan lain seperti HER2 dapat mengaktifkan jalur MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase), yang juga berkontribusi pada proliferasi sel kanker. Ketika jalur-jalur ini beroperasi secara bersamaan, efek terapi hormon dapat tereduksi. (Kang, J., et al. 2016)

d. Resistensi Akibat Adaptasi Sel

Sel kanker dapat mengadaptasi jalur signaling mereka untuk mengatasi efek dari terapi. Dengan overekspresi PI3K, sel-sel kanker dapat beralih ke jalur alternatif

untuk mendukung ketahanannya terhadap pengobatan hormonal. (Balkwill, F. R., & Mantovani, A.2012)

e. Mikroenvironment Tumor

Mikroenvironment tumor juga memainkan peran penting dalam resistensi terhadap terapi. Sel-sel stromal dan sel imun di sekitar tumor dapat memproduksi sitokin dan faktor pertumbuhan yang meningkatkan aktivasi jalur PI3K, sehingga membantu tumor bertahan meskipun terapi hormonal diberikan. (Deng, Y., et al. 2017)

Resistensi terhadap terapi hormon pada kanker payudara terkait erat dengan overekspresi PI3K melalui aktivasi jalur signaling yang mendukung proliferasi dan ketahanan sel kanker. Pemahaman mekanisme ini penting untuk mengembangkan terapi yang lebih efektif dan strategi kombinasi untuk mengatasi resistensi.

8. PI3K

Phosphatidylinositol 3 Kinase (PI3K) adalah enzim terikat membran plasma yang diaktifkan oleh Reseptor Tirosin Kinase (RTK) dan oleh *G Protein Coupled Receptors* (GPCR). RTK adalah keluarga besar reseptor membran plasma juga, dengan aktivitas protein kinase intrinsik. GPCR adalah kelas reseptor permukaan seluler terbesar, dengan struktur genetik; setiap GPCR adalah rantai polipeptida single transmembran yang menggunakan protein G untuk mengirimkan sinyal ke sitosol. (Khoury et al., 2020)

PI3K (*Phosphoinositide 3-kinase*) dikategorikan sebagai protoonkogen. Protoonkogen adalah gen yang ketika mengalami mutasi atau overekspresi, dapat berkontribusi pada perkembangan kanker. PI3K (*Phosphoinositide 3-kinase*) adalah enzim yang terdapat pada manusia dan berfungsi sebagai komponen penting dalam jalur sinyal seluler yang terlibat dalam berbagai proses, termasuk pertumbuhan, proliferasi, dan metabolisme sel. (Milella, M., et al. 2015)

PI3K ada pada sel manusia normal. Isoform utama yang ditemukan di banyak jenis sel adalah PIK3CA (subunit katalitik p110α). Dalam kondisi normal, PI3K berperan dalam regulasi berbagai fungsi sel, termasuk respon terhadap hormon, pertumbuhan sel, dan metabolisme. PI3K sudah ada sejak tahap perkembangan embrio. Gen-gen yang mengkode subunit PI3K teraktivasi selama perkembangan embrio dan tetap diekspresikan setelah kelahiran, berkontribusi pada perkembangan dan fungsi jaringan. (Fruman, D. A., et al. 2017)

PI3K pertama kali diidentifikasi pada tahun 1980-an oleh peneliti, Dr. Lewis Cantley, yang berperan dalam mengidentifikasi jalur sinyal yang melibatkan PI3K dalam respon sel terhadap pertumbuhan dan diferensiasi. (Cantley,L. C. 2002)

PI3K terdiri dari dua subunit, yaitu subunit katalitik (p110α) dan subunit regulator (p85α). Gen untuk subunit katalitik yang paling umum, PIK3CA, terletak di kromosom 3q26.32. Subunit Regulator, PIK3R1 adalah gen untuk subunit regulatori p85α yang terletak di kromosom 5q13.1. Gen PI3K, PIK3CA (subunit katalitik p110α) Gen ini dikenal sebagai penyebab umum dari banyak kasus kanker, termasuk kanker payudara. Sedangkan gen PI3K PIK3R1 (subunit regulatori p85α) Berperan dalam pengaturan aktivasi PI3K. (Huang, C. H., et al. 2010)

PIK3CA dapat berfungsi sebagai onkogen karena mutasi pada gen ini sering ditemukan dalam berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara, kolorektal, dan

lainnya. Aktivasi jalur PI3K/AKT akibat mutasi ini dapat menyebabkan proliferasi sel yang berlebihan, kelangsungan hidup sel, dan kemampuan metastasis. (Haque, E., et al. 2017)

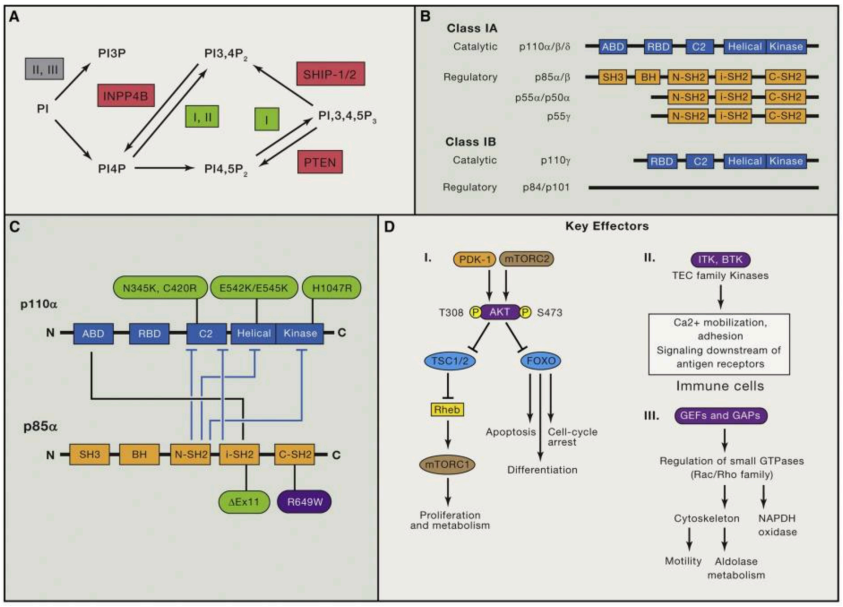
PI3K berfungsi dalam banyak proses biologis yang penting, seperti respon sel terhadap hormon dan faktor pertumbuhan. Aktivitas PI3K diperlukan untuk fungsi normal sel. PI3K dapat mengalami overekspresi pada pasien kanker payudara karena beberapa penyebab yaitu :

1. Mutasi Genetik, Mutasi pada gen PIK3CA, yang mengkode subunit p110α dari PI3K, terjadi pada banyak kasus kanker payudara dan dapat mengakibatkan aktivasi konstitutif jalur PI3K.
2. Resistensi terhadap Terapi Endokrin: Overekspresi PI3K dapat berkontribusi pada resistensi terhadap terapi endokrin, sehingga tumor tetap tumbuh meskipun diobati.
3. Regulasi oleh Faktor Pertumbuhan: Peningkatan ekspresi faktor pertumbuhan, seperti IGF-1 dan EGF, dapat mengaktifkan jalur PI3K. (Kumar, R., et al. 2015)

Kadar PI3K dapat diperiksa dalam darah ataupun jaringan, tetapi umumnya yang diukur dalam darah adalah aktivasi jalur PI3K atau produk downstream-nya (misalnya, p-AKT). Pengujian untuk PI3K secara langsung dalam darah tidak umum dilakukan sebagai bagian dari praktik klinis. Tidak ada nilai normal yang ditetapkan untuk PI3K dalam darah karena biasanya tidak diukur secara langsung. Namun, kadar protein atau aktivitas downstream dari jalur PI3K, seperti p-AKT, dapat dievaluasi dalam konteks penelitian atau untuk memantau terapi. Kriteria untuk menyatakan PI3K overekspresi dalam darah belum ditetapkan secara universal. Analisis dilakukan pada biopsi tumor, di mana ekspresi protein dapat dinilai dengan teknik Imunohistokimia (IHK). Penentuan kadar dalam darah lebih kompleks dan tergantung pada metode yang digunakan. Memahami peran PI3K dalam kanker payudara penting untuk pengembangan terapi yang lebih efektif dan pemahaman mengenai mekanisme resistensi terhadap pengobatan. (Hyman, D. M., et al. 2017; Tanner, M., et al. 2007)

PI3K memfosforilasi posisi 3 dari kelompok phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate (PIP2) dan phosphatidylinositol 3,4,5 trisphosphate (PIP3) . PIP3 adalah efektor dari beberapa target hilir dari jalur PI3K. PI3K dibagi menjadi tiga kelompok atau kelas: PI3K kelas I, PI3K kelas II dan PI3K kelas III. PI3K kelas I dibagi lagi menjadi PI3K kelas IA, PI3K kelas IB dan PI3K kelas IC. IA-PI3K adalah heterodimer, terdiri dari unit pengatur (p85 α, p85 β, p85γ) yang menggerakkan unit katalitik (p110α, p110 β, p110 δ, p110 γ. IA-PI3K diaktifkan langsung oleh reseptor permukaan sel: reseptor berpasangan protein G, RTK dan RAS protein G. GTPase membentuk superfamili dalam kelas hidrolase GTP regulator, sedangkan protein RAS adalah GTPase yang mengatur pertumbuhan, proliferasi, dan diferensiasi sel. IA-PI3K hadir dalam banyak jenis jaringan dan digerakkan oleh reseptor berpasangan protein G. IB-PI3K adalah heterodimer yang mengandung subunit regulasi p101, yang mengaktifkan subunit katalitik γ p110. Kelas II PI3K memiliki tiga isoform: PIK3C2 α dan PIK3C2 β diekspresikan di sebagian besar jaringan dan organ, sedangkan PIK3C2γ diekspresikan hanya di hati. Mereka mengatur dinamika membran intraseluler dan lalu lintas membran. Kelas III PI3K hanya memiliki satu anggota yang diidentifikasi: VPS34, yang terhubung dengan regulasi fagositosis, pinositosis, penyortiran endosomal dan autophagy. (Khoury et al., 2020)

Mamalia mengekspresikan empat isoform katalitik kelas I (p110α, β, γ, dan δ yang dikodekan oleh PIK3CA, PIK3CB, PIK3CG, dan PIK3CD. Fosfolipid ini bertindak sebagai pembawa pesan kedua untuk merekrut protein sitoplasma ke membran plasma tertentu atau lokasi endomembran. Setiap isoform katalitik membentuk dimer dengan subunit pengatur yang memodulasi aktivitas dan lokalisasi subseluler kompleks (Gambar 8).

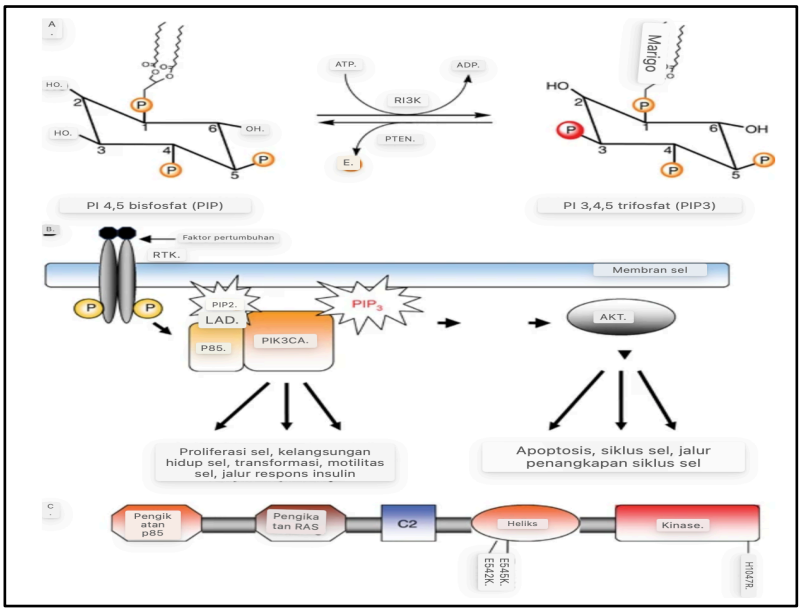


Gambar 8. Isoform Protein Kelas I PI3K, Regulasi Aktivitas p110α, dan Efektor Hilir PI3K (Khoury et al., 2020)

(A) Gambaran skematik dari jalur sintesis dan degradasi utama untuk PtdIns-3-P (PI3P), PtdIns-3,4-P2 dan PtdIns-3,4,5-P3. Kelas PI3K (I, II, atau III) yang memediasi reaksi diindikasikan. Lipid fosfat berwarna merah. INPP4B, inositol polifosfat-4-fosfatase, tipe II. (B) Struktur domain dari subunit katalitik dan regulasi kelas I PI3K. ABD, domain pengikat adaptor; RBD, domain pengikat Ras; BH, homologi wilayah cluster breakpoint. (C) Diagram interaksi intramolekuler antara subunit katalitik dan regulasi kelas IA (p110α dan p85α ditampilkan sebagai contoh yang dipelajari dengan baik). Ikatan yang ketat dari ABD ke iSH2 memberikan stabilitas ke p110α. Kontak lain yang ditunjukkan dalam panah blok biru mengurangi aktivitas basal dan lega pada subunit pengatur yang mengikat pTyr. Mutasi pengaktifan terkait kanker ditampilkan dalam warna hijau. Mutasi sindrom SHORT pada p85α (R649W) berwarna ungu. (D) Ringkasan singkat efektor kunci PI3K: PDK-1, AKT, kinase keluarga TEC, dan GEF/GAP untuk GTPases kecil. AKT memiliki banyak substrat penting lainnya yang tidak ditampilkan di sini GEF spesifik yang memediasi aktivasi Rac yang bergantung pada PI3K untuk mempromosikan motilitas dan pelepasan aldolase tidak diketahui. (Manning dan Toker, 2017)

Amplifikasi lokus *PI3K* serta penghapusan urutan nukleotida pendek menghasilkan peningkatan aktivitas lipid kinase dari subunit katalitik p110α PI3K (PIK3CA) dalam berbagai jenis kanker dengan implikasi bahwa *PI3K* berfungsi sebagai onkogen. *PIK3CA* adalah gen 34 kb yang terletak pada kromosom 3q26.3 yang terdiri dari 20 ekson yang mengkodekan 1068 asam amino yang menghasilkan protein ukuran 124 kDa. Subunit katalitik PIK3CA p110α dari PI3K adalah protein yang ditemukan pada kanker manusia primer. Amplifikasi gen, penghapusan dan mutasi missense somatik pada gen *PIK3CA* telah dilaporkan pada banyak jenis kanker manusia termasuk kanker usus besar, payudara, otak, hati, lambung, dan paru-paru. (Mosele et al., 2020)

Mutasi missense somatik *PIK3CA* ini tersebar di sebagian besar ekson, tetapi sebagian besar ditemukan di domain kinase dan heliks dari subunit ditemukan di exon 9 (G1624A:E542K) dan exon 20 (A3140G:H1047R). ada tiga mutasi hotspot dalam *PIK3CA*: H1047R, E542K dan E545K. Data mereka menunjukkan bahwa rata-rata 25% kanker payudara menyimpan mutasi missense baik dalam domain pengikat kinase, heliks, atau p85, meskipun harus dicatat bahwa hanya tiga ekson yang sesuai dengan domain ini yang diurutkan dalam analisis mereka. (Mosele et al., 2020)



Gambar 9. Mutasi Somatik (Mosele et al., 2020)

(**A**) Reaksi utama yang dikatalisis oleh PI3K: phosphatidylinositol (PI) 4,5 bisphosphate (PIP2) menjadi phosphatidylinositol (PI) 3,4,5-triphosphate (PIP3). (**B**) PI3K diaktifkan pada pengikatan ligan ke reseptor tirosin kinase (RTK), yang kemudian mengaktifkan subunit pengatur (p85) untuk mengikat subunit p110α katalitik. Ini pada akhirnya memicu berbagai kaskade pensinyalan hilir yang menghasilkan kelangsungan hidup sel, apoptosis, transformasi, metastasis, dan migrasi sel.

(**C**) Representasi skematik PIK3CA (subunit katalitik p110α dari PI3K) dan domain fungsionalnya dengan mutasi somatik yang paling umum, E542K, E545K dan H1047R dalam domain heliks dan kinase yang ditunjukkan.

9. Hubungan ekspresi PI3K dengan kanker payudara subtype Luminal

Ekspresi PI3K pada pasien dengan kanker payudara subtipe luminal A dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik intrinsik maupun ekstrinsik. Berikut adalah beberapa faktor utama yang memengaruhi ekspresi PI3K:

a. Mutasi Genetik
   Mutasi pada gen PIK3CA adalah salah satu faktor utama yang meningkatkan aktivitas jalur PI3K. Sekitar 30-40% kasus kanker payudara luminal A menunjukkan mutasi ini, yang berkontribusi pada peningkatan ekspresi dan aktivitas PI3K. (Kumar, R., et al. 2015)

b. Faktor Hormon
   Estrogen dan progesteron dapat memengaruhi ekspresi PI3K, terutama pada subtipe luminal A yang sering positif terhadap reseptor hormon. Aktivasi reseptor hormon dapat meningkatkan ekspresi gen yang berhubungan dengan jalur PI3K. (Wang, T., et al. 2016)

c. Mikroenvironment Tumor
   Lingkungan sekitar tumor, termasuk interaksi dengan sel imun, sel stroma, dan faktor pertumbuhan, dapat mempengaruhi ekspresi PI3K. Misalnya, sitokin dan faktor pertumbuhan yang dihasilkan oleh sel-sel stromal dapat mengaktifkan jalur PI3K. (Balkwill, F. R., & Mantovani, A. 2012)

d. Pola Pemberian Terapi
   Terapi sistemik, seperti terapi hormon atau kemoterapi, dapat memengaruhi ekspresi PI3K. Penggunaan inhibitor aromatase atau tamoksifen dapat memicu adaptasi tumor dan meningkatkan ekspresi PI3K sebagai respons terhadap tekanan terapi. (Tanner, M., et al. 2007)

e. Faktor Epigenetik
   Modifikasi epigenetik, seperti metilasi DNA dan modifikasi histon, juga dapat memengaruhi ekspresi PI3K. Perubahan ini dapat mengubah cara gen diatur tanpa mengubah urutan DNA itu sendiri. (Choi, J. W., et al. 2015)

Faktor-faktor di atas berkontribusi pada ekspresi PI3K dan, pada gilirannya, memengaruhi perilaku sel tumor serta respons terhadap pengobatan pada pasien kanker payudara subtipe luminal A.

Overekspresi PI3K, khususnya komponen PIK3CA, telah diidentifikasi sebagai faktor penting dalam perkembangan dan progresi kanker payudara subtipe luminal A. beberapa data dan penelitian yang menyoroti peran overekspresi PI3K pada subtipe ini adalah :

a. Prevalensi Mutasi PIK3CA : Sekitar 30-40% kasus kanker payudara luminal A menunjukkan mutasi pada gen PIK3CA, yang berkontribusi pada aktivasi jalur PI3K. Overekspresi PIK3CA sering kali dikaitkan dengan resistensi terhadap terapi hormon dan meningkatnya risiko metastasis. (Milella, M., et al. 2015)

b. Peran dalam Metastasis : Penelitian menunjukkan bahwa overekspresi PIK3CA dapat meningkatkan migrasi dan invasi sel kanker payudara luminal A, serta menginduksi perubahan dalam mikroenvironment tumor. (Hwang, J. W., et al. 2019)
c. Hubungan dengan Prognosis : Studi menemukan bahwa pasien dengan kanker payudara luminal A yang memiliki overekspresi PIK3CA memiliki prognosis yang lebih buruk dan lebih mungkin mengalami metastasis dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki overekspresi. (Kang, J., et al. 2016)
d. Analisis Genomik : Penelitian menunjukkan bahwa overekspresi komponen PI3K ditemukan secara signifikan pada subtipe luminal A, yang berkontribusi terhadap kerentanan terhadap perkembangan tumor dan metastasis. (Cancer Genome Atlas Network. 2012)

Penelitian ini memberikan gambaran yang jelas mengenai peran penting overekspresi PI3K dalam kanker payudara subtipe luminal A, serta implikasinya terhadap prognosis dan pengobatan.

10. Hubungan ekspresi PI3K dengan grading dan metastasis kanker payudara subtipe luminal

Hubungan antara jalur PI3K dan kanker payudara subtipe luminal A yang mengalami metastasis sangat signifikan. Jalur PI3K terlibat dalam berbagai proses seluler yang memengaruhi pertumbuhan, proliferasi, dan invasi sel kanker. Berikut adalah beberapa poin penting mengenai hubungan ini:

a. Aktivasi Jalur PI3K: Pada kanker payudara luminal A, aktivasi jalur PI3K sering terkait dengan mutasi pada gen PIK3CA. Mutasi ini dapat mengakibatkan peningkatan aktivitas jalur yang mendukung pertumbuhan tumor dan berkontribusi pada perkembangan metastasis. (Milella, M., et al. 2015)
b. Resistensi terhadap Terapi: Tumor yang mengandung mutasi PIK3CA cenderung menunjukkan resistensi terhadap terapi hormon, seperti tamoksifen dan inhibitor aromatase, yang umum digunakan pada kanker payudara luminal A. Hal ini menyebabkan kemungkinan tumor berkembang menjadi lebih agresif dan bermetastasis. (Jiang, Y., et al. 2016)
c. Peran dalam Proses EMT: Aktivasi jalur PI3K telah dikaitkan dengan proses transisi epitel-mesenkimal (EMT), yang penting dalam migrasi dan invasi sel kanker. EMT memungkinkan sel kanker untuk berpindah dari tumor primer ke lokasi metastasis. (Hwang, J. W., et al. 2019)
d. Pengaruh terhadap Prognosis: Penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan kanker payudara luminal A yang menunjukkan overekspresi atau mutasi pada jalur PI3K memiliki prognosis yang lebih buruk dan lebih rentan terhadap metastasis. (Kang, J., et al. 2016).

Hubungan antara ekspresi PI3K, grading, dan metastasis pada kanker payudara subtipe luminal A dapat dipahami melalui beberapa aspek berikut:

a. Ekspresi PI3K dan Grading Tumor
   Grading Tumor: Grading tumor menggambarkan tingkat diferensiasi sel kanker, di mana tumor dengan grading lebih tinggi menunjukkan karakteristik yang lebih

agresif. Kanker payudara luminal A dengan grading tinggi sering kali menunjukkan ekspresi PI3K yang lebih tinggi.

Korelasi: Studi menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi PI3K dapat berhubungan dengan peningkatan grading tumor. Ekspresi PI3K yang tinggi dapat menunjukkan pertumbuhan sel yang lebih cepat dan kemampuan tumor untuk bertahan hidup meskipun dalam kondisi yang kurang menguntungkan. (Milella, M., et al. 2015)

b. Ekspresi PI3K dan Metastasis

Peran dalam Metastasis: Aktivasi jalur PI3K berkontribusi pada kemampuan sel kanker untuk bermigrasi dan berinvasi, yang merupakan ciri khas dari proses metastasis. PI3K mendukung berbagai proses, termasuk perubahan dalam siklus sel, motilitas sel, dan interaksi dengan mikroenvironment tumor.

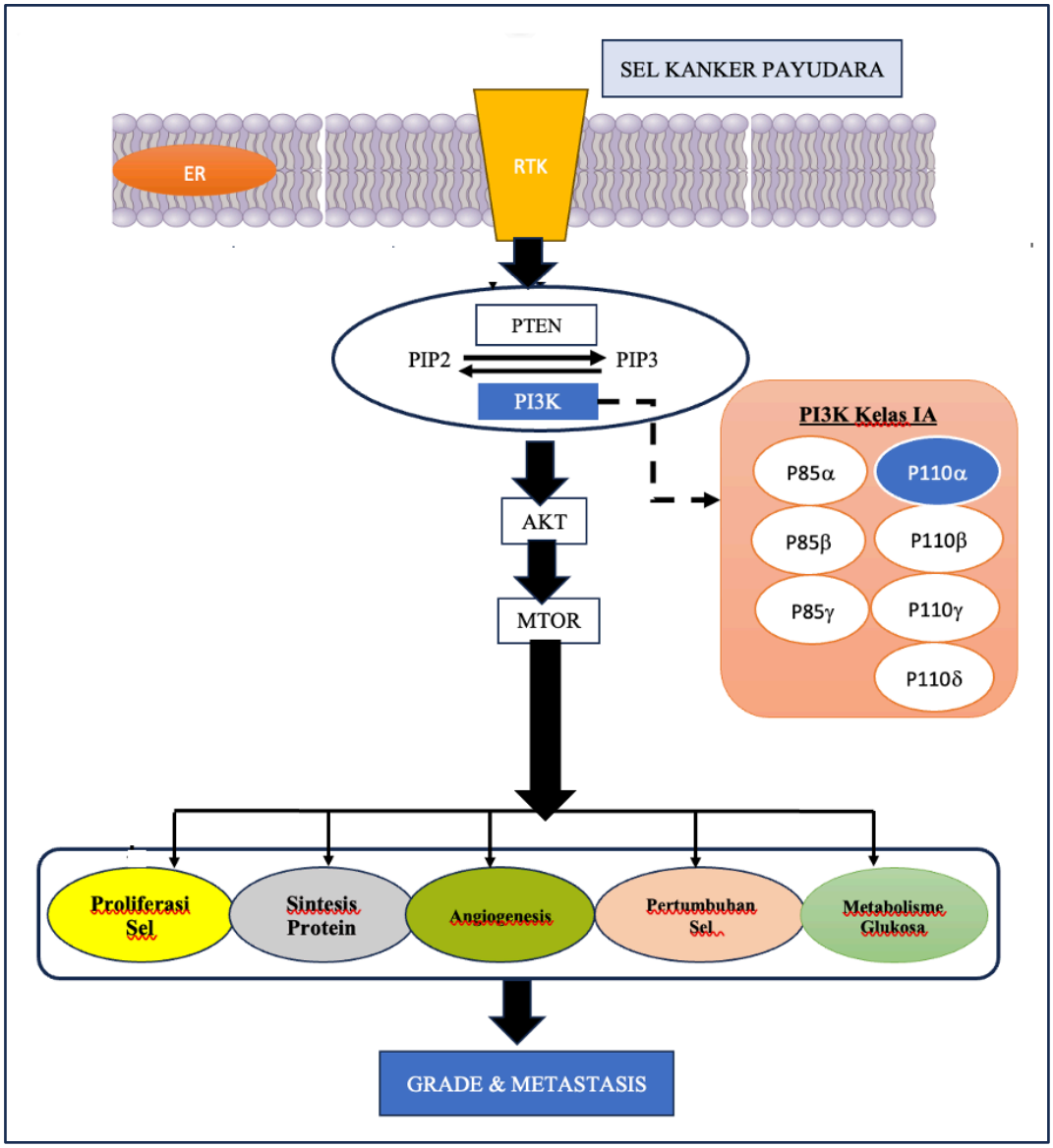
Korelasi dengan Metastasis: Kanker payudara luminal A dengan ekspresi PI3K yang tinggi lebih cenderung mengalami metastasis, terutama ke organ seperti tulang dan hati. Ini menunjukkan bahwa ekspresi PI3K dapat menjadi indikator potensi metastasis pada pasien. (Huang, J., et al. 2018)

c. Grading, Ekspresi PI3K, dan Respons Terapi

Tumor dengan ekspresi PI3K yang tinggi dan grading lebih tinggi sering menunjukkan resistensi terhadap terapi hormon, yang mengakibatkan pertumbuhan tumor yang tidak terkontrol. Hal ini semakin memperburuk prognosis pasien. (Kang, J., et al. 2016).

Hubungan antara ekspresi PI3K, grading, dan metastasis pada kanker payudara subtipe luminal A menunjukkan bahwa overekspresi PI3K tidak hanya berkontribusi pada karakteristik tumor yang lebih agresif tetapi juga meningkatkan risiko metastasis. Penelitian lebih lanjut dalam area ini dapat membantu dalam pengembangan terapi yang lebih efektif dan strategi pemantauan untuk pasien.

B. KERANGKA TEORI



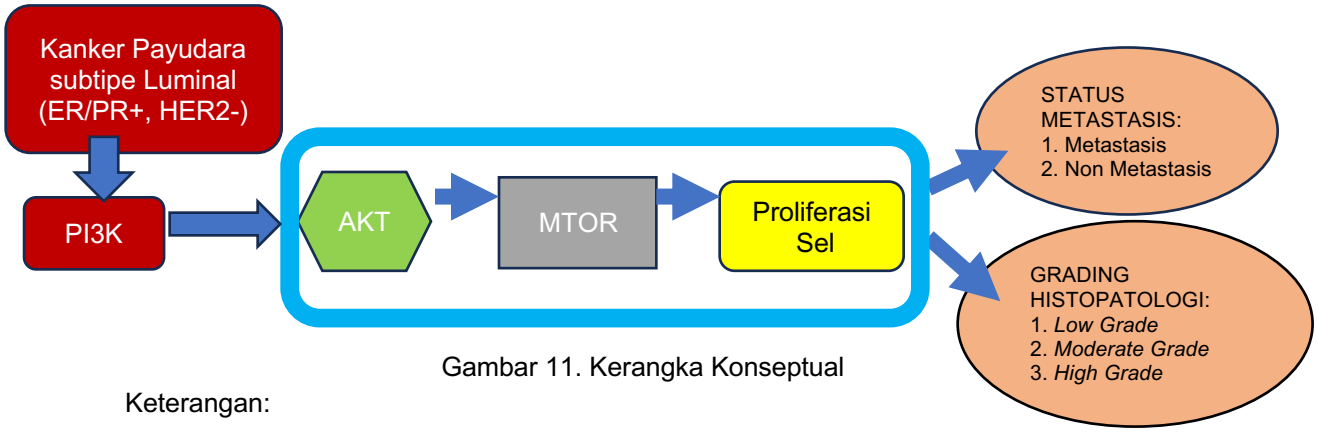
Keterangan : Warna Biru → Yang Diteliti

Gambar 10. Kerangka Teori (Modifikasi dari Shamsan E, Almezgagi M, Gamah M, Khan N, Qasem A, Chuanchuan L and Haining F. 2024).

Sel kanker payudara dengan estrogen receptor (ER) positif mengaktifkan jalur RTK *(Receptor Tyrosine Kinase)* yang memicu serangkaian reaksi biokimia. SetelahRTK teraktivasi, PI3K diaktifkan dan mengubah PIP2 (*phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate*) menjadi PIP3 (*phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate*). PIP3 berfungsi sebagai sinyal

untuk aktivasi protein lain yang terlibat dalam pertumbuhan sel. PI3KCA 110 alfa, Subunit p110α dari PI3K yang sering mutasi dalam kanker, berkontribusi pada aktivasi sinyal proliferasi. PTEN adalah tumor suppressor yang berfungsi menginaktivasi PIP3 kembali menjadi PIP2. Kehilangan fungsi PTEN menyebabkan peningkatan PIP3, sehingga meningkatkan aktivasi AKT. PIP3 juga memfasilitasi pengaktifan AKT, yang merupakan kunci dalam jalur sinyal proliferasi. AKT membantu mengatur berbagai proses seluler, termasuk pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel. AKT juga mengaktifkan mTOR (*mammalian target of rapamycin*), yang berfungsi sebagai pengatur utama pertumbuhan sel dan metabolisme. Aktivasi jalur mTOR berkontribusi pada proliferasi sel kanker, sintesis protein, angiogenesis, metabolisme glukoosa dan pertumbuhan sel yang dapat mempengaruhi grading histopatologi dan kejadian metastasis. (Shamsan E, Almezgagi M, Gamah M, Khan N, Qasem A, Chuanchuan L and Haining F. 2024).

C. KERANGKA KONSEPTUAL



Gambar 11. Kerangka Konseptual

Keterangan:

: Variabel Bebas / Independent

: Variabel Antara

: Variabel Terikat / Dependent

D. HIPOTESIS

Hipotesis Satu :

1. Adanya hubungan antara ekspresi PI3K dengan grading histopatologi pada kanker payudara subtipe Luminal.
2. Adanya hubungan antara ekspresi PI3K dengan metastasis pada kanker payudara subtipe Luminal.