

**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN PERUBAHAN SUBTIPE MOLEKULER DENGAN  
METASTASIS DAN PROGRESSION FREE SURVIVAL PADA  
PENDERITA KANKER PAYUDARA**

***THE RELATIONSHIP OF CHANGES IN MOLECULAR SUBTYPES WITH  
METASTASES AND PROGRESSION-FREE SURVIVAL IN BREAST  
CANCER***

**FITRAN AMANSYAH**

**C0450182010**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2023**



**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN PERUBAHAN SUBTIPE MOLEKULER DENGAN  
METASTASIS DAN PROGRESSION FREE SURVIVAL PADA  
PENDERITA KANKER PAYUDARA**

***THE RELATIONSHIP OF CHANGES IN MOLECULAR SUBTYPES WITH  
METASTASES AND PROGRESSION-FREE SURVIVAL IN BREAST  
CANCER***

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

Disusun dan diajukan oleh:

**FITRAN AMANSYAH**

**C0450182010**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

LEMBAR PENGESAHAN

HUBUNGAN PERUBAHAN SUBTIPE MOLEKULER DENGAN METASTASIS DAN  
PROGRESSION FREE SURVIVAL PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA

Disusun dan diajukan oleh :

**FITRAN AMANSYAH**

Nomor Pokok : C045182010

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Spesialis Program Studi Ilmu Bedah  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 8 Desember 2023  
dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama



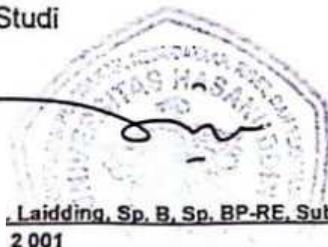
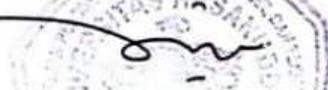
Prof. Dr. dr. Prihantono, Sp. B, Subsp. Onk(K), M.Kes  
NIP: 19740629 200812 1 001

Pembimbing Anggota



dr. Firdaus Hamid, Ph.D, SpMK (K)  
NIP: 19771231 200212 1 002

Ketua Program Studi

Laidding, Sp. B, Sp. BP-RE, Subsp.K.M.(K)  
2 001


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



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fitran Amansyah  
Nomor Induk Mahasiswa : C045182010  
Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran dari orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar. 28 Februari 2024

Yang menyatakan,

  
Fitran Amansyah



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Allah SWT, berkat karunia dan kemurahan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan karya akhir ini sebagai salah satu prasyarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar. Salam dan sholawat tidak lupa saya ucapkan kepada manusia teladan Muhammad SAW.

Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi dalam penyusunan karya akhir ini tetapi atas kerja keras, bantuan yang tulus, serta semangat dan dukungan yang diberikan pembimbing saya, Prof. Dr. dr. Prihantono, Sp.B, Subsp.Onk(K), M.Kes dan dr. Firdaus Hamid, PhD, SpMK (K) sehingga penulisan karya ini dapat selesai sesuai dengan waktunya.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin; Dr. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An, KMN-FIPM selaku Kepala Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Unhas; serta Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Sc, Sp.PD-KGH, Sp.GK, FINASIM sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas; juga kepada Prof. Dr. dr. Prihantono, Sp.B, Subsp.Onk(K), M.Kes dan Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, Sp.B, Sp.BP-RE, Subsp.KF(K) sebagai Ketua Departemen Bagian Ilmu Bedah dan Ketua Program Studi Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan rasa percaya diri dan profesionalisme yang kuat dalam diri saya.

Terima kasih penulis juga ucapkan kepada para Guru Besar dan seluruh Staf Dosen Departemen Ilmu Bedah yang telah mendidik dan membimbing kami abar dalam meningkatkan ilmu dan keterampilan pada diri kami. Terima pada para sejawat Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas lin yang telah memberikan bantuan, semangat dan doa sehingga penelitian



ini dapat terlaksana. Secara khusus saya ucapkan terima kasih kepada teman seperjuangan dan saudara Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Periode Januari 2019, Assassin 119, terima kasih untuk dukungan dan semua bantuan yang telah diberikan.

Ungkapan istimewa saya haturkan kepada orangtua saya Drs. H. Abdul Rahman Amansyah (alm) dan Hj. Hadjrah, SPd., istri tercinta dr. Annisa Rosana Dewi Rachmat, anak-anak terkasih (Haura, Hanifa, Hanna dan Hizam), saudara-saudari serta kerabat lain yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu, yang selalu mendukung dan menghibur saya dalam keadaan senang dan susah.

Sebagai penutup, penulis selalu mendoakan semoga Allah SWT melimpahkan karunia-Nya kepada semua pihak yang mencurahkan budi baik, pengorbanan dan bantuan kepada saya selama pendidikan, penelitian dan penulisan karya akhir ini



# THE RELATIONSHIP OF CHANGES IN MOLECULAR SUBTYPES WITH METASTASES AND PROGRESSION-FREE SURVIVAL IN BREAST CANCER

## Abstract

**Background:** Molecular subtyping of breast cancer cells is increasingly being developed as an initial step in selecting therapy and predicting the prognosis of breast cancer patients. During breast cancer, the molecular subtype of cancer cells can change. This study aimed to analyze the relationship of changes in the intrinsic subtype of breast cancer with metastasis and progression-free survival in breast cancer patients.

**Methods:** This was a retrospective cohort study of patients diagnosed with breast cancer from 2016 to 2021. The molecular subtypes from the immunohistochemical examination results were recorded twice, and metastasis and progression-free survival (PFS) were recorded. The data were analyzed using the chi-square test and SPSS 26.

**Results:** Of the total of 44 patients, 19 (43.2%) experienced a change in molecular subtype, and 25 (56.8%) did not. No significant relationship existed between changes in molecular subtype and metastasis ( $p = 0.405$ ). No significant relationship existed between changes in molecular subtype and PFS ( $p = 0.900$ ). A significant relationship was found between changes in the molecular subtype and PFS in the group of patients with changes in the molecular subtype ( $p = 0.022$ ).

**Conclusions:** Changes in the intrinsic subtype were associated with PFS in breast cancer patients. Patients with an intrinsic subtype that changed to triple-negative showed worse PFS.

**Keywords:** breast cancer, metastasis, molecular subtype, progression-free survival



# HUBUNGAN PERUBAHAN SUBTIPE MOLEKULER DENGAN METASTASIS DAN PROGRESSION FREE SURVIVAL PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA

## Abstrak

**Latar Belakang:** Subtipe molekuler sel kanker payudara semakin banyak dikembangkan sebagai langkah awal dalam pemilihan terapi dan prediksi prognosis pasien kanker payudara. Selama kanker payudara, subtipe molekuler sel kanker dapat berubah. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan perubahan subtipe intrinsik kanker payudara dengan metastasis dan kelangsungan hidup bebas perkembangan pada pasien kanker payudara.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif terhadap pasien yang terdiagnosis kanker payudara pada tahun 2016 hingga 2021. Subtipe molekuler dari hasil pemeriksaan imunohistokimia dicatat dua kali, dan dicatat metastasis dan kelangsungan hidup bebas perkembangan (PFS). Data dianalisis menggunakan uji chi-square dan SPSS 26.

**Hasil:** Dari total 44 pasien, 19 (43,2%) mengalami perubahan subtipe molekuler, dan 25 (56,8%) tidak. Tidak ada hubungan signifikan antara perubahan subtipe molekuler dan metastasis ( $p = 0,405$ ). Tidak ada hubungan signifikan antara perubahan subtipe molekuler dan PFS ( $p = 0,900$ ). Ditemukan hubungan yang signifikan antara perubahan subtipe molekuler dan PFS pada kelompok pasien dengan perubahan subtipe molekuler ( $p = 0,022$ ).

**Kesimpulan:** Perubahan subtipe intrinsik berhubungan dengan PFS pada pasien kanker payudara. Pasien dengan subtipe intrinsik yang berubah menjadi triple-negatif menunjukkan PFS yang lebih buruk.

**Kata kunci:** kanker payudara, metastasis, subtipe molekuler, kelangsungan hidup bebas perkembangan



## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGAJUAN	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.2 Kanker Payudara	6
2.2 Subtipe Molekuler Kanker Payudara	23
2.3 Subtipe molekuler dan prognosis kanker payudara	30
2.4 Metastase	21
2.5 Progression Free Survival	36
2.6 Perubahan Subtipe Intrinsik Kanker Payudara	39
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	42
3.1 Kerangka Teoritis	42
3.2 Kerangka Konsep	43
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	44
dan Rancangan Penelitian	44
Populasi, Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel	44
Definisi Sampel Penelitian dan Definisi Operasional	46



4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian	50
4.5 Alur Penelitian	51
4.6 Tahapan Penelitian	51
4.7 Pengolahan Data	52
4.8 Kelayakan Etik	53
BAB V HASIL PENELITIAN	54
5.1 Karakteristik Sampel	54
5.2 Hubungan antara perubahan subtipe molekuler dengan metastase	56
5.3 Hubungan antara perubahan subtipe molekuler dengan Proggresion Free Survival	59
BAB VI PEMBAHASAN	62
6.1 Karakteristik Subyek Penelitian	62
6.2 Perubahan subtipe molekuler dan metastase kanker payudara	64
6.3 Perubahan subtipe molekuler dan <i>Progression Free Survival (PFS)</i> kanker payudara	68
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	73
7.1 Kesimpulan	73
7.2 Saran	73
DAFTAR PUSTAKA	74



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Luaran pasien berdasarkan subtipe intrinsik tumor payudara	27
Gambar 2.2 Lokasi kanker payudara metastatik pada presentasi/diagnosis dan kekambuhan	31
Gambar 3.1 Kerangka Teori	42
Gambar 3.2 Kerangka Konsep	43



## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Ringkasan subtipe molekul tumor payudara	29
Tabel 5.1 Karakteristik subtipe molekul subjek penelitian	54
Tabel 5.2 Karakteristik subjek penelitian berdasarkan perubahan subtype Molekuler	55
Tabel 5.3 Metastase kanker payudara	56
Tabel 5.4 Hubungan antara perubahan subtipe molekul dengan metastase kanker payudara	57
Tabel 5.5 Hubungan antara subtipe molekul dengan metastase kanker payudara pada kelompok subtipe molekul tetap	57
Tabel 5.6 Hubungan antara subtipe molekul dengan metastase kanker payudara pada kelompok subtipe molekul berubah	58
Tabel 5.7 Hubungan antara perubahan subtipe molekul dengan PFS kanker payudara	59
Tabel 5.8 Hubungan antara subtipe molekul dengan PFS kanker payudara pada kelompok subtipe molekul tetap	59
Tabel 5.9 Hubungan antara subtipe molekul dengan PFS kanker payudara pada kelompok subtipe molekul berubah	60



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Rekomendasi Persetujuan Etik	88
Lampiran 2 Biodata Penulis	89



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker payudara adalah kanker paling umum dan juga penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita di seluruh dunia. Sekitar 1,38 juta kasus baru kanker payudara didiagnosis pada tahun 2008 dengan hampir 50% dari semua pasien kanker payudara dan sekitar 60% kematian terjadi di negara berkembang. Ada perbedaan besar dalam tingkat kelangsungan hidup kanker payudara di seluruh dunia, dengan perkiraan kelangsungan hidup 5 tahun yaitu sebesar 80% di negara maju hingga di bawah 40% untuk negara berkembang (Coleman dkk., 2008; Anderson dkk., 2008; Siegel dkk., 2013).

Kanker payudara umumnya terjadi karena adanya hubungan antara faktor genetik dan lingkungan. Jalur RAS/MEK/ERK dan jalur PI3K/AKT mempertahankan sel normal dari apoptosis sel. Ketika mutasi terjadi pada gen yang terlibat dalam pengkodean jalur pelindung ini, sel-sel menjadi tidak mampu melakukan apoptosis ketika mereka tidak lagi diperlukan yang kemudian mengarah pada perkembangan kanker. Mutasi ini dikonfirmasi secara eksperimental terkait dengan paparan estrogen. Direkomendasikan bahwa defek pada pensinyalan faktor pertumbuhan dapat membantu pertumbuhan sel-sel ganas. Ekspresi berlebih dari jaringan adiposa payudara leptinin meningkatkan proliferasi sel dan kanker. Proses



terbanyak faktor pertumbuhan yang menandakan dan faktor lain yang saling bertukar antara sel epitel dan sel stroma. Interupsi dalam hal ini dapat mengakibatkan

perkembangan kanker payudara (Berry dkk., 2005; Han dkk., 2013; Ferlay dkk., 2015; Agnieszka dkk., 2014).

Saat ini banyak modalitas terapi yang telah digunakan dan memberikan hasil yang baik, terutama jika penanganan dilakukan pada tahap awal perkembangan penyakit. Pada kenyataannya pasien datang berobat setelah penyakit dalam keadaan lanjut dan bahkan telah menyebar ke seluruh tubuh. Berbagai usaha telah dilakukan untuk dapat mendeteksi penyakit ini secara dini, dan berbagai usaha lainnya dikembangkan untuk dapat mendeteksi perjalanan penyakit ini (Haghighat dkk., 2012; Khoker dkk., 2012).

Subtipe molekuler sel kanker payudara semakin dikembangkan sebagai langkah awal pemilihan terapi dan memprediksi prognosis pasien kanker payudara. Kanker payudara terbagi atas empat subtipe molekuler diidentifikasi berdasarkan *Estrogen Receptor* (ER) dan *Progesteron Receptor* (PR) berlebihan atau tidak ada sama sekali dan adanya amplifikasi berlebihan pada onkogen HER-2. Pada konsensus St Gallen 2013 subtipe kanker payudara dikelompokkan menjadi tipe Luminal A, Luminal B, HER-2 positif dan *triple* negatif. Subtipe molekuler luminal dipengaruhi oleh *Estrogen Receptor* (ER), *Progesteron Receptor* (PR), Her-2 dan kadar Ki67. Subtipe molekuler berguna untuk menentukan pemilihan jenis terapi yang akan diberikan dan menggambarkan prognosis dari masing-masing subtipe. Subtipe Luminal A & B biasanya memberikan prognosa yang lebih baik dan subtype molekuler HER-2 (+) dan triple negatif memberikan prognosa



ik pada pasien dengan kanker payudara (Agnieszka dkk, 2014; Badar dkk., 1g dkk., 2005).

*Progression-Free Survival (PFS)* atau kelangsungan hidup bebas perkembangan (PFS) didefinisikan sebagai waktu yang berlalu antara pengacakan dan perkembangan tumor atau kematian karena sebab apa pun, dengan penyensoran pasien tanpa kejadian pada rangkaian pengukuran lesi terakhir yang memverifikasi kurangnya perkembangan. PFS bisa dibilang merupakan pilihan yang lebih disukai di antara alternatif OS, karena dapat diakses sejak dini, dan memerlukan sampel pasien yang lebih kecil dan tindak lanjut yang lebih singkat untuk mendapatkan hasil yang diinginkan (Hotte dkk., 2011; Di Leo dkk., 2004). *Disease Free Survival (DFS)* atau kelangsungan hidup bebas penyakit merupakan persentase pasien yang dapat bertahan tanpa adanya tanda atau gejala kanker dalam waktu tertentu setelah mereka menjalani pengobatan. Tingkat kelangsungan hidup bebas penyakit/DFS merupakan indikasi seberapa efektif pengobatan tertentu yang telah dijalani. Sedangkan tingkat kelangsungan hidup keseluruhan/*Overall Survival (OS)* merupakan persentase pasien yang masih hidup dalam jangka waktu tertentu sampai kematiannya, setelah mereka mulai didiagnosis/menjalani pengobatan untuk suatu penyakit seperti kanker. *Overall Survival (OS)* biasanya dinyatakan sebagai tingkat kelangsungan hidup 5 tahun (*five years survival rate*), yang merupakan persentase orang dalam kelompok studi atau pengobatan yang hidup lima tahun setelah diagnosis dan dimulainya pengobatan (Torre dkk., 2016).

Pasien kanker payudara selama perjalanan penyakitnya, dapat dilakukan pemeriksaan IHC lebih dari satu kali. Dan dari pemeriksaan tersebut, dapat terjadi



n subtype molekular dan dapat juga sama dengan pemeriksaan IHC nya. Di Indonesia sampai saat ini belum banyak penelitian ataupun

publikasi data yang menganalisis hubungan antara ada tidaknya perubahan subtipe intrinstik kanker payudara dengan metastasis dan *progression free survival* (PFS) sehingga dalam hal ini penelitian lebih lanjut diperlukan.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana analisis hubungan ada tidaknya perubahan subtipe intrinstik kanker payudara dengan metastasis dan *progression free survival* di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Universitas Hasanuddin Makassar.

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan ada tidaknya perubahan subtipe intrinstik kanker payudara dengan metastasis dan *progression free survival* pada pasien kanker payudara

### 1.3.2 Tujuan Khusus

Menganalisis hubungan antara ada tidaknya perubahan subtipe intrinstik kanker payudara dengan metastasis dan *progression free survival* (PFS) di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Universitas Hasanuddin Makassar.

## 1.4 Manfaat Penelitian



Manfaat akademis

Manfaat ini dapat memberikan informasi tambahan dan data penelitian awal di

Indonesia dalam bidang ilmu bedah onkologi terkait hubungan antara ada tidaknya perubahan subtype intrinstik kanker payudara dengan metastasis dan *progression free survival* (PFS).

#### **1.4.2 Manfaat praktis**

Sebagai masukan ilmiah berbasis bukti (*evidence-based*) dalam pengembangan penelitian kanker payudara terkait hubungan ada tidaknya perubahan subtype intrinstik kanker payudara dengan metastasis dan *progression free survival* (PFS). Apabila terbukti, maka hasil penelitian ini dapat menjadi masukan terhadap pedoman dalam memprediksi progresifitas dan rekurensi pada pasien kanker payudara.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Kanker Payudara**

##### **2.1.1 Epidemiologi**

Kanker payudara adalah kanker paling umum dan juga penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita di seluruh dunia. Sekitar 1,38 juta kasus baru kanker payudara didiagnosis pada tahun 2008 dengan hampir 50% dari semua pasien kanker payudara dan sekitar 60% kematian terjadi di negara berkembang. Ada perbedaan besar dalam tingkat kelangsungan hidup kanker payudara di seluruh dunia, dengan perkiraan kelangsungan hidup 5 tahun sebesar 80% di negara maju hingga di bawah 40% untuk negara berkembang (Coleman dkk., 2008). Negara-negara berkembang menghadapi kendala sumber daya dan infrastruktur yang menantang tujuan meningkatkan hasil kanker payudara dengan pengenalan, diagnosis, dan manajemen yang tepat waktu (Anderson dkk., 2008). Di negara maju seperti Amerika Serikat, sekitar 232.340 wanita akan terdiagnosis dan kematian 39.620 wanita akan terjadi akibat kanker payudara pada tahun 2013. Risiko seumur hidup terkena kanker payudara pada wanita Amerika adalah 12,38% (Siegel dkk., 2013). Penurunan signifikan dalam mortalitas akibat kanker payudara di Amerika Serikat dari tahun 1975 hingga 2000 dikaitkan dengan peningkatan yang konstan dalam skrining mamografi dan manajemen (Berry dkk., 2005).



Di sini, satu dari dua belas wanita di Inggris antara usia 1 dan 85 tahun akan terkena kanker payudara. Dengan satu juta kasus baru kanker yang dilaporkan di

Dunia, kanker payudara umum terjadi pada wanita dan mencakup 18% dari semua kanker wanita. Insiden kanker payudara diprediksi akan meningkat menjadi 85 per 100.000 wanita pada tahun 2021 (Han dkk., 2013). Pada tahun 2012, terdiagnosis 1,67 juta kasus baru kanker payudara atau 25% dari seluruh kanker pada wanita. Ferlay dkk. (2015) menyatakan bahwa 883.000 kasus berada di negara kurang berkembang dan 794.000 di sebagian besar negara maju. Menurut data, 145,2 wanita di Belgia dan 66,3 di Polandia antara 100.000 menderita kanker payudara (Agnieszka dkk., 2014). Insiden kanker payudara di Amerika Serikat adalah satu dari delapan wanita dan Di Asia satu wanita menderita kanker payudara dari 35. Di Iran, ada 10 kasus dalam 100.000 populasi dan 7000 kasus baru telah dilaporkan setiap tahunnya (Haghighat dkk., 2012). Prevalensi kanker payudara meningkat di Pakistan (Khoker dkk., 2012). Kanker payudara sebagian besar ditemukan di daerah berpenduduk padat di negara berkembang Asia Selatan (Badar dkk., 2011). Kanker payudara pada pria telah terdeteksi di wilayah utara Pakistan.<sup>9</sup> Yang dkk. (2005) menyatakan bahwa kasus baru kanker payudara di Cina adalah 168.013 pada tahun 2005 dan 121.269 pada tahun 2000.

### 2.1.2 Anatomi dan Fisiologi Payudara

Baik pria maupun wanita memiliki payudara. Payudara terdiri dari jaringan lemak yang disebut jaringan adiposa. Payudara wanita biasanya mengandung lebih banyak jaringan kelenjar daripada pria. Payudara wanita mengandung 12-20 lobus yang selanjutnya dibagi menjadi lobus yang lebih kecil (Torre dkk., 2016). Lobus

ini terhubung melalui saluran susu. Jaringan adiposa payudara disuplai dengan saraf, pembuluh darah, pembuluh limfe, kelenjar getah bening, dan



juga terdiri dari jaringan ikat fibrosa dan ligamen. Payudara wanita dirancang untuk memberikan nutrisi yang optimal bagi bayi dan memberikan kenikmatan seksual bagi wanita itu sendiri. Payudara merupakan organ kelenjar yang sangat sensitif terhadap perubahan hormonal dalam tubuh (Tanis dkk., 2001).

Payudara mengadopsi perubahan siklik yang sinkron dengan siklus menstruasi. Mereka terkait erat dengan sistem genital wanita. Stimulasi puting susu meningkatkan sekresi prolaktin dari kelenjar pituitari. Hormon ini juga mempengaruhi rahim dan dapat menyebabkan kontraksi. Kelenjar getah bening yang mengeringkan jaringan payudara juga ditemukan di ketiak. Setelah seorang wanita melahirkan dan ASInya keluar, ibu mungkin mengalami pembengkakan yang mencolok di bawah lengan akibat pembengkakan jaringan payudara di daerah itu (Hassiotou dkk, 2013).

Payudara datang dalam berbagai ukuran dan bentuk, seperti halnya puting. Kebanyakan wanita memiliki satu payudara yang sedikit lebih kecil dari yang lain. Epidermis areola dan puting susu sangat berpigmen dan sampai batas tertentu berkerut, dan kulit puting mengandung beberapa kelenjar keringat apokrin dan sebacea serta rambut yang agak kecil. 15-25 saluran susu masuk ke dasar puting susu, di mana pun mereka berkembang untuk mensintesis sinus susu. Saluran susu ini berfungsi sebagai pembawa susu menuju puting susu. Sedikit di bawah permukaan puting, sinus ini berakhir di ampula berbentuk kerucut. Areola bulat terdapat di sekitar puting dan berdiameter antara 15 dan 60 mm (Hassiotou dkk,



elenjar sebaceous, kelenjar keringat dan rambut lanugo hadir di kulitnya,

kelenjar Montgomery, adalah kelenjar sebaceous besar yang dimodifikasi dengan saluran susu kecil yang membuka ke tuberkel Morgagni di areola epidermis. Jauh di dalam puting dan areola, beberapa serat otot polos tersusun secara sirkuler dan radial di dalam jaringan ikat padat dan secara longitudinal di sepanjang duktus laktiferus yang memanjang ke atas ke dalam puting. Serabut otot ini menyebabkan pengosongan sinus susu, ereksi puting susu dan kontraksi areola. Sebagian besar parenkim payudara meluas ke bawah dari titik iga ke-2 atau ke-3 ke lipatan inframammary, yang berada di sekitar titik kosta ke-6 atau ke-7, dan melintang dari batas sternum ke garis aksila anterior. Jaringan mammae juga meluas tidak menentu ke aksila sebagai ekor kelenjar. Permukaan posterior payudara bertumpu pada segmen fascia m.pectoralis mayor, musculus rektus abdominis, oblik abdomen eksterna, dan serratus anterior (Hassiotou dkk, 2013).

### 2.1.3 Tipe Kanker Payudara

Menurut tempatnya, kanker payudara dibagi menjadi kanker payudara invasif dan non-invasif

#### 1. Kanker payudara non-invasif

Kanker ini adalah kanker yang belum meluas dari lobulus atau saluran di mana berada (West dkk, 2017). Contoh dari jenis kanker payudara non-invasif adalah karsinoma duktal in situ dan lobular (Hang dkk., 2017).

#### Karsinoma lobular in situ (LCIS)

Jenis kanker payudara ini berkembang di dalam lobulus payudara. Kanker payudara belum meluas ke luar lobulus ke dalam jaringan payudara.



Karsinoma lobular in situ biasanya diidentifikasi sebagai kanker payudara non-invasif (Clauser dkk., 2016).

### **Karsinoma duktal in situ**

Kanker ini adalah jenis kanker payudara non-invasif yang paling umum, terbatas pada saluran payudara. Contoh karsinoma duktal in situ adalah komedokarsinoma duktal (van Seijen dkk., 2019).

## **2. Kanker payudara invasif**

Kanker payudara invasif ada ketika sel-sel abnormal dari dalam lobulus atau saluran susu pecah menuju jaringan payudara yang dekat. Sel kanker dapat melewati payudara ke berbagai bagian tubuh melalui sistem imun atau sirkulasi sistemik (Zipperstein dkk., 2016). Prevalensi kanker payudara meningkat dengan cepat dengan bertambahnya usia (Prabhakaran dkk., 2017). Kanker payudara invasif yang meluas ke berbagai organ tubuh juga dikenal sebagai kanker payudara metastatik. Organ yang paling umum di mana sel-sel ini menyebar adalah otak, tulang, paru-paru dan hati (Page dkk., 2017).

### **Karsinoma lobular infiltrasi (ILC)**

Karsinoma lobular infiltrasi juga dikenal sebagai karsinoma lobular invasif. ILC berasal dari kelenjar susu (lobulus) payudara, tetapi sering meluas ke area lain dari tubuh (Chen dkk., 2017).

### **Karsinoma duktal infiltrasi**

Karsinoma duktal infiltrasi juga dikenal sebagai karsinoma duktal invasif. IDC berasal dari saluran susu payudara dan meluas ke dinding saluran, merang jaringan lemak payudara dan mungkin bagian lain dari tubuh (Wu



dkk., 2017).

### **Karsinoma meduler**

Karsinoma meduler adalah kanker payudara invasif yang merancang jaringan normal margin diskrit dan jaringan meduler (Mateo dkk., 2017).

### **Karsinoma musinosa**

Diakui sebagai karsinoma koloid, karsinoma musinosa adalah kanker payudara yang tidak umum yang diciptakan oleh sel-sel kanker pembentuk mukosa. Wanita dengan karsinoma musinosa biasanya memiliki prediksi yang lebih baik daripada wanita dengan jenis umum tambahan karsinoma invasif (Anuradha dkk., 2017).

### **Karsinoma tubular**

Karsinoma tubular adalah jenis tertentu dari karsinoma payudara invasif. Wanita dengan karsinoma tubular biasanya memiliki prospek yang lebih baik daripada wanita dengan jenis umum tambahan karsinoma invasif (Priya dkk., 2017).

### **Kanker payudara inflamatori**

Kanker payudara inflamatori adalah bentuk payudara yang bengkak (merah dan hangat) dengan lesung dan/atau tonjolan lebar karena sel kanker menghalangi pembuluh atau saluran getah bening di kulit di atas payudara (Joglekar-Javadekar dkk., 2017).



### **Penyakit Paget pada payudara**

Penyakit ini adalah jenis kanker payudara yang tidak umum yang

biasanya menunjukkan perubahan yang terlihat pada puting payudara (Errichetti dkk., 2017). Gejalanya termasuk ruam gatal merah yang melibatkan puting dan kemudian kadang-kadang dapat menyebar ke kulit normal juga (Merrill dkk., 2017).

### **Tumor filodes**

Tumor phyllodes dapat bersifat jinak atau ganas. Tumor phyllodes berkembang di jaringan ikat payudara dan dapat diobati dengan operasi pengangkatan. Tumor phylloides sangat jarang; kurang dari 10 wanita meninggal karena kanker payudara jenis ini setiap tahun di Amerika Serikat (Strode dkk., 2017).

#### **2.1.4 Patogenesis kanker payudara**

Menurut onkologi kanker payudara, sel-sel neoplastik berbeda dari sel-sel tubuh normal. Jaringan normal tubuh memiliki promosi dan regulasi pertumbuhan terbatas yang membantu menjaga struktur dan fungsi jaringan tetap normal. Namun, sel kanker memiliki proliferasi berkepanjangan dan kronis tanpa rangsangan eksternal. Sel kanker mengatasi gen penekan pertumbuhan. Kanker payudara adalah penyakit ganas yang dimulai pada sel-sel payudara. Seperti tumor ganas lainnya, ada banyak penyebab yang dapat meningkatkan kemungkinan berkembangnya kanker payudara. Kerusakan pada asam deoksiribonukleat (DNA) dan perubahan herediter dapat menyebabkan kanker payudara telah dikaitkan dengan paparan estrogen. Beberapa pasien mewarisi kesalahan dalam asam deoksiribonukleat (DNA) dan gen seperti P53, BRCA1 dan BRCA2 antara lain. Pasien dengan riwayat keluarga kanker payudara atau ovarium memiliki



kemungkinan mengembangkan kanker payudara. Sel neoplastik membutuhkan potensi yang cukup besar untuk berkembang biak dan berubah menjadi tumor masif. Sistem kekebalan biasanya mencoba untuk menemukan sel-sel kanker dan sel-sel dengan asam deoksiribonukleat (DNA) yang terluka dan menghancurkannya. Kanker payudara mungkin merupakan hasil dari kegagalan fungsi pertahanan dan pengawasan kekebalan yang berguna (Feng dkk., 2018).

Kanker payudara umumnya terjadi karena adanya hubungan antara faktor genetik dan lingkungan. Jalur RAS/MEK/ERK dan jalur PI3K/AKT mempertahankan sel normal dari apoptosis sel. Ketika mutasi terjadi pada gen yang terlibat dalam pengkodean jalur pelindung ini, sel-sel menjadi tidak mampu melakukan apoptosis ketika mereka tidak lagi diperlukan yang kemudian mengarah pada perkembangan kanker. Mutasi ini dikonfirmasi secara eksperimental terkait dengan paparan estrogen Direkomendasikan bahwa defek pada pensinyalan faktor pertumbuhan dapat membantu pertumbuhan sel-sel ganas. Ekspresi berlebih dari jaringan adiposa payudara leptinin meningkatkan proliferasi sel dan kanker. Proses ini adalah banyak faktor pertumbuhan yang menandakan dan faktor lain yang saling terkait antara sel epitel dan sel stroma. Interupsi dalam hal ini dapat mengakibatkan perkembangan kanker payudara (Liu dkk., 2019). Dalam sel kanker, enzim telomerase menghilangkan pemendekan kromosom dan memungkinkan replikasi sel yang ekstensif. Sel tumor mendapatkan nutrisi dan suplai oksigen melalui angiogenesis. Sel kanker menembus batasnya dan dapat masuk ke dalam darah,

limfatik dan jaringan tubuh lainnya untuk menghasilkan tumor sekunder dkk., 2017).



### 2.1.5 Faktor penyebab dan risiko terkait karsinoma payudara

Kanker payudara lebih sering terjadi pada wanita lajang dibandingkan wanita menikah. Payudara adalah organ yang sensitif terhadap estrogen. Banyak wanita yang telah menggunakan pil KB atau pengganti estrogen telah menemukan bahwa obat-obatan tersebut menyebabkan payudara membesar dan seringkali lunak. Aktivitas obat ini, dikombinasikan dengan diet tinggi lemak, rendah serat standar barat, yang merangsang jaringan payudara secara berlebihan, dapat menjadi pemicu kanker payudara. Wanita yang memiliki banyak anak memiliki risiko lebih rendah terkena kanker payudara dibandingkan wanita yang memiliki lebih sedikit anak. Insiden kanker payudara adalah 10,04% di antara semua kanker dan, paling sering terjadi pada wanita berusia 40-50 tahun (Shamsi dkk., 2013).

Usia rata-rata kanker payudara pada wanita Iran adalah 48 tahun. Sebuah asosiasi karakteristik patologis klinik dan sub tipe kanker payudara telah ditentukan pada wanita Iran (Kadivar dkk., 2012). Kanker payudara kebanyakan terjadi pada wanita gemuk dan depresi. Wanita yang melahirkan anak sebelum mencapai usia 20 tahun memiliki penurunan risiko kanker payudara dibandingkan wanita yang belum melahirkan anak atau yang telah melahirkan. Risiko meningkat seiring bertambahnya usia dengan cepat selama pramenopause dan perlahan selama kehidupan pascamenopause (Andsoy dan Gul, 2014). Menyusui menurunkan risiko kanker payudara (Franca dkk., 2012).

Menopause akibat operasi pengangkatan ovarium (ooforektomi) akan risiko kanker payudara. Kekurangan vitamin D dan kurangnya sinar matahari dianggap sebagai penyebab penting kanker payudara (Alco



dkk., 2014). Risiko kanker payudara meningkat seiring bertambahnya usia dan jarang ditemukan sebelum usia 20 tahun (Hasson-Ohayon dkk., 2010). Pasien yang memiliki riwayat kanker ovarium, endometrium atau usus besar memiliki risiko 1-2 kali lebih tinggi untuk berkembang menjadi karsinoma payudara. Seorang wanita yang telah menderita kanker payudara memiliki peningkatan bahaya terjadinya kanker payudara di payudara lainnya (Hartmann dkk., 2005).

BRCA-1 (gen kerentanan kanker payudara) dianggap sebagai penyebab 5-10% kanker payudara yang diturunkan dari ayah atau ibu ke generasi berikutnya (Eberl dkk., 2005). Wanita yang memiliki riwayat keluarga positif karsinoma payudara 2-4 kali lebih mungkin untuk mengembangkan kanker, terutama wanita yang merupakan pembawa gen BRCA1 atau BRCA2 memiliki peluang yang signifikan untuk mengembangkan karsinoma payudara (Cragun dkk., 2017).

Perkembangan kanker organ reproduksi seperti kanker prostat dan payudara sering terjadi karena androgen, progesteron dan estrogen, yang mengerahkan berbagai aktivitas biologis pada sel normal maupun abnormal (Kato dkk., 2005). Tumor jinak dan lesi proliferasif tanpa atau dengan atypia dapat meningkatkan risiko kanker payudara. Kanker payudara juga berkaitan dengan dengan tingkat lemak makanan yang tinggi dan tingkat nutrisi tertentu yang rendah (Redhwan dkk., 2011).

### 2.1.5 Stadium Kanker Payudara



#### Stadium 0

Stadium ini adalah stadium tumor non-invasif yang menunjukkan bahwa sel non-kanker berada dalam batas-batas bagian payudara di mana tumor

mulai tumbuh dan tidak ada bukti yang ditemukan mengenai invasi mereka ke jaringan sekitar bagian itu, contoh stadium tumor ini adalah karsinoma sel duktal in situ (DCIS) (Bednarek dkk., 1997).

### **Stadium 1**

Stadium ini digambarkan sebagai karsinoma payudara invasif dan invasi mikroskopis mungkin terjadi pada tahap ini. Stadium ini memiliki dua kategori yaitu tahap 1A dan 1B. Kategori 1A menggambarkan tumor yang berukuran hingga 2 cm dan tidak ada kelenjar getah bening yang terlibat di dalamnya sementara stadium 1B menggambarkan bahwa sekelompok kecil sel kanker yang lebih besar dari 0,2 mm ditemukan di kelenjar getah bening (Segal dkk., 2001).

### **Stadium 2**

Stadium 2 juga memiliki dua kategori 2A dan 2B. Stadium 2A menggambarkan bahwa tumor ditemukan di kelenjar getah bening aksila atau di kelenjar getah bening sentinel tetapi tidak ada tumor yang ditemukan di payudara. Tumor bisa lebih kecil atau lebih besar dari 2 cm tetapi tidak lebih dari 5 cm. Namun stadium 2B menggambarkan bahwa tumor bisa lebih besar dari 5 cm tetapi tidak dapat mencapai kelenjar getah bening aksila (Moran dkk., 2014).

### **Stadium 3**

Stadium ini telah dibagi menjadi tiga sub kategori yaitu 3A, 3B dan 3C. Diantaranya stadium 3A yang menggambarkan bahwa tidak ada tumor yang ditemukan di payudara tetapi dapat ditemukan di 4-9 kelenjar getah bening aksila



kelenjar getah bening sentinel sedangkan stadium 3B menggambarkan tumor dapat berukuran berapa pun tetapi telah menyebabkan pembengkakan

atau ulkus pada kulit payudara dan dapat menyebar hingga 9 kelenjar getah bening aksila atau ke kelenjar getah bening sentinel stadium 3B dapat dianggap sebagai kanker payudara inflamatori yang meliputi kulit payudara merah, hangat dan bengkak. Namun stadium 3C menggambarkan penyebaran tumor hingga 10 atau lebih dari 10 kelenjar getah bening aksila dan juga telah melibatkan kelenjar getah bening di atas dan di bawah klavikula (Jacquillat dkk., 1990).

#### **Stadium 4**

Stadium ini adalah kanker stadium lanjut dan metastatik dan stadium ini menggambarkan penyebaran ke organ tubuh lain yaitu paru-paru, tulang, hati otak dll (Neuman dkk., 2015).

#### **2.1.6 Diagnosis**

##### **Anamnesis dan pemeriksaan fisik**

Riwayat klinis pasien dengan kanker payudara seperti usia saat menarche, kondisi menopause, kehamilan sebelumnya dan penggunaan terapi penggantian hormon setelah menopause atau penggunaan kontrasepsi oral. Riwayat pribadi termasuk usia saat diagnosis kanker payudara, biopsi payudara sebelumnya dan pengobatan kanker lain dengan penggunaan radiasi. Riwayat keluarga meliputi riwayat kanker ovarium dan kanker payudara pada kerabat tingkat pertama. Paten harus diperiksa untuk manifestasi tertentu seperti nyeri payudara, penurunan berat badan, nyeri pada tulang, kelelahan dan keluarnya cairan dari puting. Pemeriksaan fisik meliputi pemeriksaan payudara, daerah sekitar leher dan tulang selangka, serta aksila) yang dilakukan oleh klinisi. Payudara diamati untuk setiap kelainan seperti benjolan atau manifestasi lain dari kanker payudara. Kelenjar getah



bening juga diperiksa yang biasanya membesar pada penderita kanker payudara (Shah dkk., 2014).

### **Pemeriksaan sendiri**

Kegunaan pemeriksaan payudara sendiri masih diperdebatkan karena keuntungan dalam kondisi penurunan kematian belum ditetapkan. Kebanyakan dokter mendidik perempuan untuk melakukan SADARI bulanan untuk menjadi dikenali dengan struktur biasa mereka dan mengizinkan mereka dengan mengacu pada perawatan kesehatan mereka sendiri. Wanita dipandu untuk pemeriksaan diri terhadap kanker payudara. Wanita dapat menemukan kelainan ukuran dan bentuk payudara pada pemeriksaan diri (Redhwan dkk., 2011).

### **Pemeriksaan penunjang**

Pemeriksaan penunjang dapat dilakukan dengan pencitraan payudara ultrasound. Pemeriksaan USG dapat menampilkan tumor payudara yang tidak diukur dengan mamografi lama, terutama pada payudara tebal di mana sensitivitas mamografi lebih rendah. Pencitraan payudara ultrasound menunjukkan ukuran dan posisi tumor apakah terisi dengan cairan atau padat dan perlu dibiopsi untuk menyingkirkan kanker. Pemeriksaan ini dengan cepat menjadi prosedur rutin untuk mendiagnosis benjolan pada wanita muda (Kelly dkk., 2010). Mammografi berguna untuk deteksi kanker payudara selama bertahun-tahun tetapi tidak dapat membedakan antara massa padat dan kistik dan dapat melewatkan hingga 10-15% kasus namun MRI memberikan hasil yang lebih akurat dan manfaat yang jelas bagi



ng mengembangkan kanker payudara karena mutasi genetik BRCA1 dan  
dan hadir dengan adenopati getah bening aksila (Richardson dkk., 2007).

Pemeriksaan penunjang lain dapat dilakukan dengan *Single-Photon Emission Computerized Tomography* (SPECT) dan *Positron Emission Tomography* (PET/CT) (Husarik dkk., 2007; Antoch dkk., 2004).

### **Penanda tumor**

Penanda tumor CA15-3 dapat memantau pasien dengan kanker payudara namun CA15-3 juga bisa tinggi pada jenis kanker lain dan pada beberapa kondisi non-kanker termasuk hepatitis dan kondisi payudara jinak. Ca 27,29 juga terlihat pada jenis kanker lain dan pada beberapa gangguan non-kanker (kabel dkk., 2017).

### **Reseptor estrogen dan progesteron**

Untuk identifikasi kanker payudara, jaringan kanker payudara diselidiki untuk reseptor estrogen dan progesteron termasuk antigen HER2. Tes ini memberikan informasi mengenai agresivitas kanker dan respon obat tertentu yang digunakan untuk pengobatan kanker payudara (jung dkk., 2018).

### **Imunohistokimia**

Imunohistokimia (IHC) telah berkembang menjadi komponen penting dari patologi. Meskipun pewarnaan eosin dan hematoxylin adalah dasar utama untuk diagnosis patologi payudara, pewarnaan imunohistokimia memberikan informasi yang berharga dan terkadang sangat penting. Lebih lanjut, dengan mempertimbangkan bagian dari pengobatan hormonal pada tumor payudara reseptor hormon positif, serta aksesibilitas obat kemoterapi yang ditargetkan untuk pasien positif HER2, pengetahuan imunohistokimia menunjukkan elemen kunci



eriksaan. Penggunaan pewarnaan imunohistokimia yang hati-hati dalam isi dengan alat bantu uji HE terutama menentukan masalah diagnostik yang

dihadapi oleh dokter selama praktik rutin mereka. Klinisi harus mengetahui penggunaan masing-masing immunostain dan batasannya untuk menghindari kesalahan interpretasi. Pewarnaan imunohistokimia membantu dalam diagnosis banding gangguan epitel payudara. Mereka harus digunakan secara selektif dan bijaksana dan hasilnya harus dipahami dengan mempertimbangkan diagnosis banding dan dengan pemahaman tentang kelemahan potensial (Khazai dkk., 2015).

### **2.1.7 Tatalaksana**

#### **1. Pembedahan**

##### **Lumpektomi (operasi konservasi payudara)**

Kebanyakan ahli bedah dan pasien lebih memilih lumpektomi pada awalnya daripada melakukan pengangkatan payudara lengkap, terutama jika pasien lebih khawatir kehilangan payudaranya. Namun, efek samping lumpektomi adalah nyeri tekan, peradangan sementara, sklerosis dan perubahan penampilan payudara, dll (Haviland dkk., 2018).

##### **Mastektomi**

Mastektomi dilakukan untuk mengurangi risiko perkembangan kanker payudara. Mastektomi profilaksis bilateral mengurangi kemungkinan perkembangan kanker payudara tetapi tidak menghilangkan risiko pengembangan kanker sepenuhnya (Lagendijk dkk., 2018).

##### **Bedah rekonstruktif**

Wanita yang menjalani mastektomi mungkin juga mengalami konstruksi payudara, baik rekonstruksi segera atau rekonstruksi tertunda. al ini dilakukan untuk mendapatkan tampilan payudara yang lebih baik



setelah operasi tumor. Semua wanita yang menjalani mastektomi harus diberikan pilihan untuk melakukan perawatan bedah rekonstruktif (Panchal dkk., 2017).

### **Ablasi ovarium sebagai terapi tambahan untuk kanker payudara**

Ablasi ovarium telah digunakan sebagai manajemen untuk kanker payudara. Ada banyak teknik ablasi ovarium seperti ablasi yang diinduksi radiasi, operasi pengangkatan ovarium dan penggunaan analog hormon pelepas hormon (LHRH) secara kronis. Selain itu, ada beberapa usulan bahwa kemoterapi sitotoksik dapat dilakukan dengan menginduksi ablasi ovarium pada wanita premenopause dengan kanker payudara (Nourmoussavi dkk., 2017).

## **2. Terapi Medikamentosa**

### **Terapi antiestrogen**

Terapi ini dapat digunakan pada jenis kanker yang dipengaruhi oleh hormon dan tumor memiliki reseptor hormon seperti reseptor estrogen. Kategori obat yang paling umum digunakan pada kanker payudara adalah anti estrogen, yang meliputi agen-agennya (tamoxifen, raloxifene, toremifene dll). Tamoxifen menghambat hormon estrogen masuk ke dalam sel kanker payudara. Mekanisme ini menghambat perkembangan sel kanker payudara (Visvanathan dkk., 2009).

### **Inhibitor aromatase**

Obat jenis ini adalah senyawa yang dirancang untuk mengurangi pembentukan estrogen dengan menargetkan aromatase, kompleks enzim



yang bertanggung jawab untuk proses terakhir dalam pembentukan estrogen. Inhibitor aromatase generasi ketiga termasuk letrozole, exemestane dan anastrozole sedang digunakan (Winner dkk., 2005).

### **Kemoterapi**

Proses membunuh sel kanker dengan menggunakan obat-obatan tertentu disebut dengan kemoterapi. Tatalaksana ini dapat diberikan dalam kedua situasi, sebelum dan sesudah operasi, tergantung pada kondisi pasien. Menurut masyarakat kanker Amerika obat-obatan yang termasuk dalam kemoterapi adalah Docetaxel, Paclitaxel, Agen Platinum (cisplatin, carboplatin), Vinorelbine (Navelbine), Capecitabine (Xeloda), Liposomal doxorubicin (Doxil), Cyclophosphamide (Cytosan), Carboplatin (Paraplatin) dll (Abotaleb dkk., 2018).

### **Terapi radiasi**

Terapi radiasi efektif pada pasien kanker payudara dini. Terapi ini hanya mempengaruhi sel-sel yang dirawat. Penggunaan terapi radiasi dapat dilakukan setelah operasi kanker payudara untuk menghancurkan sel-sel yang tersisa di daerah dada (Abotaleb dkk., 2018).

### **Brakiterapi**

Terapi ini dikenali sebagai iradiasi payudara parsial yang dipercepat. Proses ini mengarahkan radiasi hanya ke area sekitar di mana pun kanker itu berada. Brakiterapi mungkin menggantikan persyaratan untuk memberikan radiasi ke seluruh payudara. Brakiterapi juga mengurangi mlah sesi manajemen (Keisch dkk., 2003).



## 2.2 Subtipe Molekuler Kanker Payudara

### 1. *Triple-negative Breast Cancer*

Kanker payudara saat ini didokumentasikan secara luas yang merupakan gangguan heterogen dengan sub-bentuk khusus, dibedakan melalui karakteristik klinis-patologis yang berbeda, ketentuan dan respon terhadap manajemen. Kanker payudara triple-negatif digambarkan oleh defisiensi reseptor progesteron, reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia 2 dan ekspresi reseptor estrogen (Feng dkk., 2018). Jenis ini terutama destruktif, umumnya diamati pada wanita premenopause, dan bertanggung jawab untuk 10-15% kasus pada wanita kulit putih, dengan kejadian yang meningkat (Liu dkk., 2019).

### 2. Tumor luminal

Tumor mirip luminal mengekspresikan reseptor hormon, dengan profil ekspresi yang mengingatkan pada komponen epitel luminal payudara. Pola-pola ini termasuk ekspresi sitokeratin luminal 8/18, ER dan gen yang terkait dengan aktivasi ER seperti LIV1 dan CCND1 (Perou dkk., 2000). Setidaknya ada dua subtipe dalam tumor mirip luminal, yaitu, luminal A dan luminal B. Secara kasar, tumor luminal A dan luminal B masing-masing mewakili [ER+|PR+] HER2- (tumor dengan ER atau PR positif dan HER2 negatif) dan subtipe [ER+|PR+]HER2+ (tumor dengan ER atau PR positif dan HER2 positif), masing-masing, menggunakan nomenklatur IHC yang diperkenalkan di bagian sebelumnya (Vallejos dkk., 2010). Namun,

n ini tidak selalu berlaku, misalnya, hanya sebagian dari tumor luminal B ER2+. Tumor luminal A memiliki ekspresi gen terkait ER yang lebih



tinggi dan ekspresi gen proliferasif yang lebih rendah daripada kanker luminal B. Tumor luminal B cenderung memiliki derajat yang lebih tinggi daripada tumor luminal A (Cheang dkk., 2009).

Tumor luminal adalah subtype yang paling umum di antara kanker payudara, dengan luminal A menjadi mayoritas. Dalam Studi Kanker Payudara Carolina, tumor payudara luminal mewakili 64,3% dari semua pasien, di mana kanker luminal A menyumbang 54,3% (yaitu, 57%, 67%, 40% dan 55% putih pramenopause, putih pascamenopause, wanita Afrika Amerika pramenopause dan Afrika Amerika pascamenopause, masing-masing) (O'Brien dkk., 2010). Secara umum, subtype luminal membawa prognosis yang baik, dan tumor luminal B memiliki prognosis yang jauh lebih buruk daripada subtype luminal A. Tumor luminal merespon dengan baik terhadap terapi hormon tetapi buruk terhadap kemoterapi konvensional (Hotte dkk., 2011). Respon pengobatan berbeda antara subtype luminal. Menurut Skor Kekambuhan, yang dihasilkan dari prediktor 16-gen berbasis RT-PCR (setengahnya adalah ER dan gen terkait proliferasi), tumor dengan Skor Kekambuhan rendah adalah luminal A sedangkan yang memiliki Skor Kekambuhan tinggi adalah luminal B (Paik dkk., 2004). Dengan demikian, tumor luminal A dapat diobati secara memadai dengan terapi endokrin, sedangkan tumor luminal B yang lebih proliferasif dapat memperoleh manfaat lebih banyak dari strategi terapi gabungan kemoterapi dan pengobatan hormonal. Pendekatan bertarget lainnya seperti strategi anti-angiogenik disarankan juga efektif untuk



uminal. Misalnya, antibodi anti-VEGF, bevacizumab, terbukti  
tikan kelangsungan hidup bebas perkembangan pada kanker payudara

metastatik bila dikombinasikan dengan paclitaxel, di antaranya 60% pasien membawa tumor luminal (Hotte dkk., 2011). Pada tahun 2012, mTOR inhibitor everolimus (Afinitor) disetujui dalam kombinasi dengan exemestane untuk mengobati kanker payudara stadium lanjut ER-positif, HER2-negatif yang berulang pada terapi standar (Abbas dkk., 2008). Selain itu, Palbociclib (sedang dikembangkan oleh Pfizer), inhibitor cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6, mendekati persetujuan untuk merawat pasien tersebut berdasarkan data dari studi fase II (Morikawa dkk., 2015).

### 3. Overekspresi HER2

Tumor dengan Overekspresi HER2 intrinsik merujuk pada tumor yang diidentifikasi menggunakan susunan ekspresi gen, yang mirip dengan subkelompok ER-PR-HER2+ (ER negatif, PR negatif, HER2 positif) dengan imunostaining atau hibridisasi in situ fluoresensi (FISH) (Vallejos dkk., 2010). Namun, tumor yang diklasifikasikan oleh kedua sistem ini tidak sepenuhnya cocok, karena tidak semua tumor positif-HER2 secara klinis menunjukkan perubahan pada tingkat transkripsi. Tumor ekspresi berlebih HER2 ditandai dengan ekspresi berlebih pada gen lain dalam amplikon HER2 seperti GRB7 dan PGAP3. 40% hingga 80% dari tumor ini memiliki mutasi TP53. Tumor ekspresi berlebih HER2 lebih cenderung berkembang menjadi stadium 3 (Dai dkk., 2014).

Tidak ada hubungan dengan usia atau ras yang ditemukan untuk tumor ekspresi berlebih HER2, serta faktor risiko yang diketahui (O'Brien dkk., 2010).

1 tumor payudara overekspresi HER2 membawa prognosis yang buruk, sensitif terhadap kemoterapi neoadjuvant berbasis antrasiklin dan taxane,

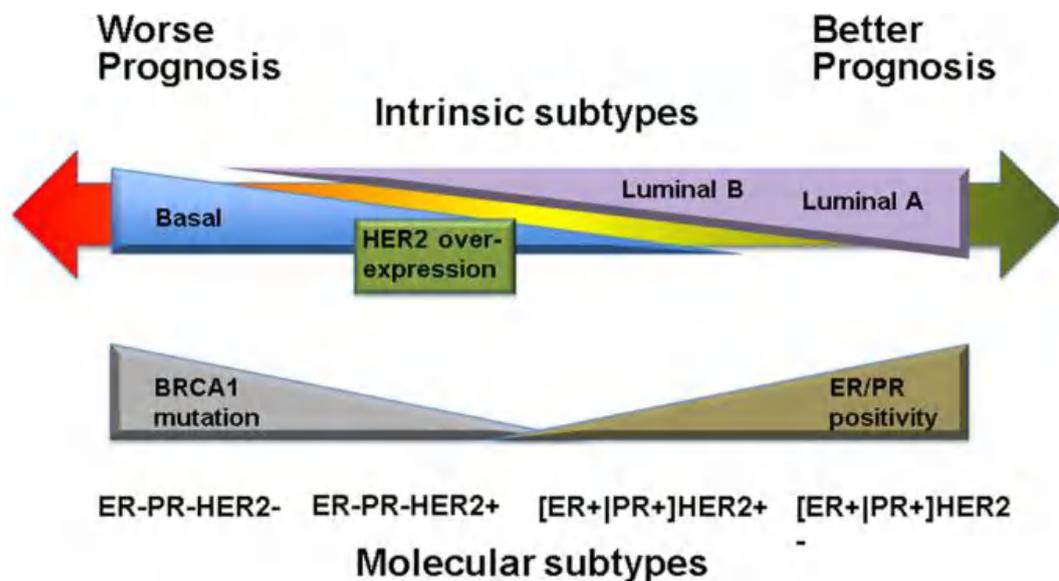


dengan respons patologis lengkap yang jauh lebih tinggi daripada tumor payudara luminal. Prognosis buruk dari subtype ini serta tumor basal tampaknya berasal dari risiko kekambuhan dini yang lebih tinggi di antara mereka yang tidak memiliki pemberantasan lengkap sel tumor, dan kanker dari kedua kelas ini disarankan untuk memperoleh manfaat paling besar dari perbaikan kemoterapi (Hotte dkk., 2011). Berbeda dengan tumor basal, agen yang ditargetkan secara molekuler seperti antibodi monoklonal antiHER2, trastuzumab, tersedia untuk kanker ekspresi berlebih HER2. Tidak semua tumor overekspresi HER2 merespons trastuzumab. Kehilangan PTEN dan peningkatan regulasi CXCR4 telah terlibat dalam resistensi trastuzumab yang memberikan target dalam strategi gabungan untuk meningkatkan hasil klinis di masa depan (Nagata dkk., 2004; Hotte dkk., 2011).

#### **4. Tumor basal**

Seperti yang telah dibahas sebelumnya, subtype basal terdiri dari tumor ER-PR-HER2- (triple negatif) dengan profil ekspresi yang meniru sel epitel basal bagian lain dari tubuh dan sel mioepitel payudara normal. Pola ekspresi tersebut termasuk kurangnya atau rendahnya ekspresi reseptor hormon dan HER2, dan ekspresi penanda basal yang tinggi (seperti keratin 5, 6, 14, 17, EGFR) dan gen terkait proliferasi (Sotiriou dkk., 2003). Tumor yang ditandai dengan ekspresi sitokeratin basal lebih mungkin memiliki ekspresi BRCA1 yang rendah dan menyimpan mutasi TP53. Mirip dengan tumor over-ekspresi HER2, kanker basal cenderung menjadi tumor stadium 3 (O'Brien dkk., 2010).





Gambar 2.1 Luaran pasien berdasarkan sub tipe intrinsik tumor payudara (Di Leo dkk., 2004)

Tumor basal menyumbang 60% hingga 90% kasus tiga kali lipat negative. Tumor ini sangat menarik karena mengikuti perjalanan klinis yang agresif dan saat ini tidak memiliki bentuk terapi sistemik standar yang ditargetkan. Dibandingkan dengan sub tipe lain, tumor ini berhubungan dengan usia pasien yang lebih muda, lebih sering terjadi pada wanita Afrika-Amerika dan terutama di antara individu premenopause. Faktor risiko untuk sub tipe ini termasuk menarche lebih awal, rasio pinggang-pinggul yang tinggi, dan kurangnya menyusui bersama dengan paritas yang tinggi. Berbeda dengan sub tipe luminal A, di mana memiliki banyak anak dan usia yang lebih muda pada kehamilan aterm pertama bersifat protektif, faktor-faktor ini meningkatkan bahaya tumor basal (Ho-Yen dkk., 2012). Tumor ini dikaitkan dengan kelangsungan hidup spesifik penyakit yang lebih rendah dan risiko kekambuhan lokal dan regional yang lebih tinggi. Studi tindak lanjut telah

kapkan profil kelangsungan hidup yang bergantung pada waktu untuk payudara basal, dengan pandangan awal yang sangat buruk berkurang setelah



sekitar 5 tahun. Pola metastasis juga memisahkan tumor basal dari kanker payudara lainnya, dengan kecenderungan ke organ viseral (tidak termasuk tulang) dan kemungkinan kecil melibatkan kelenjar getah bening (Ho-Yen dkk., 2012). Ukuran tumor basal secara umum lebih besar dari subtype lainnya, dengan ukuran median 2 cm dalam satu seri (Rakha dkk., 2006). Juga, tumor kelas ini cenderung menunjukkan pertumbuhan yang cepat (Ho-Yen dkk., 2012). Mengingat status reseptor negatif tiga kali lipat, tumor basal tidak dapat menerima terapi kanker payudara konvensional yang ditargetkan, meninggalkan kemoterapi satu-satunya pilihan di armamentarium terapeutik. Dua penelitian independen yang meneliti resistensi kemoterapi kanker basal telah menjelaskan pasien yang mengalami tumor subtype ini. Studi mereka menyatu dengan pandangan bahwa tumor agresif ini sensitif terhadap kemoterapi konvensional seperti antrasiklin dan taxane, dan prognosis buruk mereka tidak didorong oleh kemoresistensi awal melainkan karena relatif sedikit pilihan pengobatan yang tersedia untuk tumor triple negatif (Hotte dkk., 2011). Selain strategi terapi konvensional ini, banyak penelitian terus menyarankan target baru untuk tumor basal. Telah disarankan bahwa tumor basal mungkin digerakkan oleh EGFR. Penanda 'respon luka', meliputi gen yang terlibat dalam remodeling matriks dan angiogenesis, telah terbukti terkait dengan tumor basal, menunjukkan jalan potensial penargetan lainnya (Chang dkk., 2005).

#### **5. Kanker payudara seperti normal (*normal-like*)**

Tumor ini menyumbang sekitar 5-10% dari semua karsinoma payudara.

ini dicirikan dengan buruk dan telah dikelompokkan ke dalam klasifikasi intrinsik dengan fibroadenoma dan sampel payudara normal (Perou dkk.,



2000). Mereka mengekspresikan gen karakteristik jaringan adiposa, menyajikan prognosis menengah antara luminal dan basal-like dan biasanya tidak menanggapi kemoterapi neo-adjuvant. Mereka tidak memiliki ekspresi ER, HER2 dan PGR, sehingga tumor ini juga dapat diklasifikasikan sebagai TN, tanpa dianggap seperti basal karena mereka negatif untuk CK5 dan EGFR. Signifikansi klinis tumor ini masih harus ditentukan dan karena kelangkaannya ada beberapa penelitian tentang sub tipe ini. Ada keraguan tentang keberadaan nyata mereka dan beberapa peneliti percaya mereka bisa menjadi artefak teknis dari kontaminasi tinggi dengan jaringan normal selama microarrays (Weigelt dkk., 2010). Faktanya, dalam serangkaian besar sampel di mana sel-sel neoplastik diisolasi dengan diseksi mikro tidak ada kasus sub tipe payudara normal ditemukan, mendukung hipotesis artefak teknis.

Tabel 2.1 Ringkasan sub tipe molekul tumor payudara (Di Leo dkk., 2004)

Sub tipe	Status IHC	Grade	Luaran	Prevalensi
Luminal A	[ER+ PR+] HER2-KI67-	1   2	Baik	23.7%
Luminal B	[ER+ PR+] HER2-KI67+	2   3	Intermediet	38.8 %
	[ER+ PR+] HER2+KI67+		Buruk	14%
Overekspresi HER2	[ER-PR-] HER2+	2   3	Buruk	11.2%
Basal	[ER-PR-] HER2-, basal marker+	3	Buruk	12.3%
Normal-like	[ER+ PR+] HER2-KI67-	1   2   3	Intermediet	7.8%



### 2.3 Subtipe molekuler dan prognosis kanker payudara

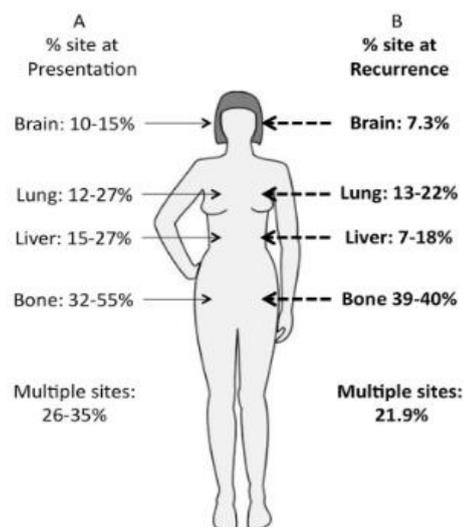
Subtipe molekuler dapat mempengaruhi perkembangan penyakit. Profil molekuler berbeda yang diekspresikan oleh sel tumor digunakan untuk tujuan prognostik dan panduan pengobatan: sel HR+ merespons lebih baik terhadap terapi hormonal, sedangkan pada kanker payudara HER2+, terapi neoadjuvant telah menjadi pilihan yang umum digunakan. Tumor triple-negatif (HER2-/HR-) memiliki prognosis terburuk, menunjukkan gambaran histologis yang agresif, tidak responsif terhadap terapi endokrin dan kelangsungan hidup yang lebih pendek. Selain itu, tumor HER2+ dianggap sangat agresif, dengan angka kematian yang tinggi. Namun, subtipe HR+/HER2+ baru-baru ini mendapatkan prognosis yang lebih baik terutama pada tumor metastatik, karena subtipe ini memiliki target molekuler untuk terapi hormon serta pengobatan bertarget lainnya seperti trastuzumab. Pasien dengan subtipe molekuler yang berbeda telah menunjukkan tingkat respons yang berbeda bahkan terhadap terapi yang sudah ada seperti kemoterapi dan radioterapi, yang mempengaruhi kekambuhan penyakit dan kelangsungan hidup (Tagliabue dkk., 2021). Tumor Luminal A memiliki indeks proliferasi yang rendah dan tumor Luminal B memiliki nilai Ki67 yang lebih tinggi dibandingkan dengan Luminal A. Subtipe HER2 juga dikaitkan dengan karakteristik agresif. Tumor luminal B secara prognostik kurang menguntungkan dibandingkan tumor Luminal A namun masih kurang agresif dibandingkan tumor mirip basal (Salhia dkk., 2011).



## 2.4 Metastase

### 2.4.1 Metastase kanker payudara

Kanker payudara metastatik merupakan penyakit yang telah berkembang lebih jauh dari payudara dan kelenjar getah bening regional (Matheka dkk., 2023). Kanker payudara bermetastasis melalui sistem limfatik atau melalui sistem peredaran darah dan merupakan penyebab utama kematian pada pasien keganasan, menyebabkan 90% kematian pada tumor padat. Metastasis pada kanker payudara ditandai dengan penyebaran yang khas melalui kelenjar getah bening regional ke paru-paru, hati, otak dan tulang. Tingkat dan lokasi metastasis distal dapat bervariasi tergantung pada usia dan stadium diagnosis. Tempat metastasis yang paling umum adalah tulang, seringkali merupakan tempat pertama metastasis distal pada 50% pasien, dengan paru-paru dan hati sebagai tempat metastasis paling umum kedua dan ketiga (masing-masing) (Gambar 2a) (Tang dkk., 2014).



Gambar 2. A. Lokasi kanker payudara metastatik pada presentasi/diagnosis. B

ambuhan kanker payudara metastatik (Tang dkk., 2014)

Secara signifikan, 10-15% pasien kanker payudara metastatik akan



mengembangkan metastasis otak, menjadikan kanker payudara sebagai sumber metastasis otak kedua yang paling umum. Distribusi metastasis serupa terlihat setelah kambuh (pasca pengobatan), dengan ~22% pasien memiliki beberapa lokasi metastasis (Gambar 2b). Metastasis tulang menjadi lokasi metastasis yang paling umum pada kanker payudara luminal A, B dan HER2+. Namun, kanker basal ditemukan terutama bermetastasis ke paru-paru. Kanker luminal juga cenderung memiliki tingkat metastasis otak yang lebih rendah (Tang dkk., 2014).

#### **2.4.2 Subtipe molekuler dan metastase kanker payudara**

Kanker payudara adalah sekelompok penyakit heterogen dengan variasi besar dalam karakteristik molekuler dan klinis. Subtipe molekuler utama kanker payudara menunjukkan tren yang berbeda sehubungan dengan kemampuan untuk bermetastasis ke organ yang berbeda, dan berbagi karakteristik biologis dan jalur dengan lokasi metastasis jauh yang disukai (Courtinard dkk., 2023). Pasien dengan tipe molekuler berbeda cenderung memiliki lokasi metastasis jauh yang lebih disukai. Mereka yang memiliki subtipe reseptor hormon positif (HR+)/HER2 memiliki kemungkinan lebih tinggi mengalami metastasis tulang. Kanker yang kaya akan HER2 mempunyai kecenderungan menimbulkan subtipe hati dan triple negatif pada paru-paru dan otak. Secara umum, lokasi metastasis dengan semua subtipe paling rentan terjadi pada tulang, diikuti paru, hati, dan otak (Michiels dkk., 2016). Luminal B memiliki tingkat metastasis ke organ visceral lainnya (seperti hati) yang lebih tinggi (seperti hati), dibandingkan dengan lumina A. Subtipe basal



uncul dengan onset yang lebih muda, rata-rata ukuran tumor yang lebih  
n derajat yang lebih tinggi dengan kelangsungan hidup keseluruhan

terendah (Tang dkk., 2014).

Penelitian Yang dkk. (2017) melakukan penelitian pengaruh subtipe molekuler pada lokasi dan jumlah metastasis pada 166 pasien kanker payudara metastatik dari satu pusat dinilai; dan pengaruh subtipe molekuler pada lokasi dan jumlah metastasis dan overall survival (OS) pada 15.322 kasus metastasis di antara 329.770 pasien kanker payudara primer. Proporsi metastasis tulang yang lebih besar diamati pada subtipe reseptor hormon (HR)+/human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)+ dibandingkan subtipe lainnya, lebih banyak metastasis paru yang diamati pada subtipe HR-/HER2+ dan lebih banyak metastasis hati. Metastasis terjadi pada subtipe HR+/HER2+ dan HR-/HER2+. Metastasis situs tunggal lebih sering terjadi pada subtipe HR+/HER2- dibandingkan subtipe lainnya, sementara 2-3 situs metastasis lebih umum terjadi pada subtipe HR+/HER2+ dan  $\geq 4$  situs metastasis lebih sering terjadi pada HR-/HER2+ dan subtipe HR-/HER2-. Subtipe molekuler kanker payudara yang berbeda memiliki perilaku metastasis yang berbeda. Metastasis tulang lebih sering terjadi pada pasien HR+/HER2+, sedangkan metastasis ke paru lebih sering terjadi pada subtipe HR-/HER2+ dibandingkan dengan subtipe molekuler lain pada pasien kanker payudara. Metastasis tulang paling banyak terjadi pada subtipe luminal. Subtipe luminal B lebih jarang dikaitkan dengan metastasis paru dibandingkan subtipe HER2. Metastasis hati lebih sering diamati pada subtipe HER2 dibandingkan subtipe luminal A dan kanker payudara triple-negatif. Metastasis otak akibat kanker payudara tidak umum terjadi. Subtipe

HR+/HER2+ dan HR-/HER2- diamati memiliki metastasis otak yang relatif lebih jarang dibandingkan dua subtipe lainnya (Miles dkk., 2021).



Alasan mengapa subtipe molekuler kanker payudara yang berbeda menunjukkan perbedaan lokasi metastasis. Metastasis tulang umumnya ditentukan oleh sistem vena tulang belakang yang mempunyai ciri-ciri tidak adanya flap vena dan tekanan vena yang rendah, sehingga sel kanker dapat berpindah ke vena tulang belakang sebelum sistem vena cava sehingga terjadi metastasis tulang. Alasan utama tingginya tingkat metastasis tulang. Selain itu, terdapat semakin banyak bukti bahwa sel-sel kanker payudara memiliki kemampuan untuk mengaktifkan osteoklas serupa dengan sel-sel epitel kelenjar payudara normal selama menyusui, sehingga sel-sel kanker payudara memiliki karakteristik inheren yang saling menguntungkan dengan jaringan tulang (Bardia dkk., 2021). Penurunan regulasi E-cadherin sangat penting dalam penyebaran dan invasi sel kanker, yang dapat meningkatkan metastasis kanker payudara ke tulang. Sel kanker payudara memiliki sifat intrinsik yang memungkinkannya bermetastasis ke jaringan tulang. Sphingosine kinase 1 (SPHK1) mendorong metastasis paru-paru dengan meningkatkan regulasi transkripsi gen yang mendorong metastasis fascin actin-building protein 1 melalui aktivasi NF- $\kappa$ B, dan menargetkan SPHK1 dan NF- $\kappa$ B menggunakan inhibitor yang dapat diterapkan secara klinis secara signifikan menghambat pertumbuhan tumor payudara yang agresif dan metastasis paru spontan pada model tikus subtipe HR-/HER2- syngeneic ortotopik (Miles dkk., 2021).

Mekanisme kecenderungan munculnya tumor HER2+ di hati masih sulit dipahami. Ekspresi berlebih HER2 memediasi reseptor kemokin, metastasis terkait



Ekspresi berlebih HER2 terlibat atau mendorong metastasis hati, tetapi a metastasis peritoneum dan kelenjar getah bening (Bardia dkk., 2021).

Reseptor kemokin motif CXCR4, sebuah reseptor kemokin yang ditingkatkan dengan aktivasi HER2, telah diusulkan untuk terlibat dalam mendorong invasi sel-sel ini ke organ visceral. Selain itu, penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa steatosis hati dapat berperan sebagai faktor independen dalam menurunkan metastasis hati pada pasien kanker payudara (Miles dkk., 2021). Metastasis hati dan otak lebih mungkin terjadi pada tumor HR /HER2+ dan lebih jauh lagi, metastasis hati lebih sering diamati pada subtipe HER2+. Hal ini dapat dipahami secara mendalam dengan mengetahui hubungan antara reseptor kemokin CXCR4 dan HER2. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa ekspresi CXCR4 memprediksi perkembangan metastasis hati dan penelitian lain menunjukkan bahwa ekspresi berlebihan HER2 mengatur ekspresi CXCR4. Selain itu, HER2+ telah dilaporkan memiliki hubungan yang kuat dengan metastasis otak (Michiels dkk., 2016).

Tingkat kumulatif metastasis tulang yang lebih besar dari 70% didokumentasikan di antara subtipe luminal A, luminal B, atau luminal B positif HER2, menjadikan tulang sebagai tempat yang paling sering didiagnosis sebagai tempat kambuh jauh. Hal ini menunjukkan adanya peran sentral sumsum tulang sebagai organ rumah umum bagi sel-sel kanker yang bermetastasis. Hati adalah salah satu tempat metastasis kanker payudara yang paling umum, dengan kekambuhan hati terjadi pada 6%-25% pasien dan berhubungan dengan prognosis yang buruk. Jumlah tertinggi pasien yang mengalami metastase hati ditemukan pada kelompok luminal B positif HER2 dan subtipe luminal B, yang menegaskan bahwa

tan fosforilasi HER2 dengan positif Ki-67 yang tinggi tampaknya sangat alam pembentukan metastasis hati. Non-Luminal BC, termasuk HER2 dan



basal-like, merupakan faktor pelindung terhadap metastasis tulang dengan signifikansi tinggi, menurunkan risiko sebesar 80%, dan subtype Luminal (khususnya Luminal A) menyebabkan hampir semua kekambuhan jarak jauh pada tulang. Selain itu, tumor Non-Luminal lebih sering bermetastasis ke paru-paru dan lokasi kelenjar getah bening distal (Courtinard dkk., 2023).

Triple Negative adalah subtype kanker payudara yang dikaitkan dengan risiko tinggi terjadinya metastasis otak, yang kemudian dikaitkan dengan hasil kelangsungan hidup yang buruk. Telah dilaporkan bahwa kanker payudara, terutama kanker payudara metastatik, memiliki tingkat metastasis otak yang lebih tinggi, yang dianggap sekunder karena banyak obat terapi baru yang mungkin tidak mampu menembus sawar darah-otak. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kemokin sel (CXCR4/CXCL12), PTHrP dan NF-kB merupakan penanda molekuler penting yang mempengaruhi tingkat metastasis pasien. Penanda tersebut diekspresikan secara berlebihan pada subtype Triple Negative, yang menunjukkan bahwa pasien kanker payudara Triple Negative memiliki tingkat metastasis jauh yang lebih tinggi (Bardia dkk., 2021).

## 2.5 *Progression-Free Survival (PFS)*

*Progression-Free Survival (PFS)* atau kelangsungan hidup bebas perkembangan (PFS) didefinisikan sebagai waktu yang berlalu antara pengacakan dan perkembangan tumor atau kematian karena sebab apa pun, dengan penyensoran



apa kejadian pada rangkaian pengukuran lesi terakhir yang memverifikasi perkembangan. PFS bisa dibilang merupakan pilihan yang lebih disukai

di antara alternatif OS, karena dapat diakses sejak dini, dan memerlukan sampel pasien yang lebih kecil dan tindak lanjut yang lebih singkat untuk mendapatkan hasil yang diinginkan (Hotte dkk., 2011; Di Leo dkk., 2004). Namun PFS juga memiliki beberapa keterbatasan penting. Tidak seperti OS, penilaian perkembangan bergantung pada kriteria klinis, radiologi, dan/atau biokimia yang dapat menyebabkan kesalahan pengukuran. PFS umumnya merupakan prediktor OS yang baik untuk kasus-kasus di mana survival post-progression (SPP) pendek, yaitu ketika gangguan pasca-progresi yang membahayakan OS tidak dibiarkan mendominasi; namun, ketika OS relatif panjang dibandingkan PFS, interpretasi hubungan keduanya menjadi tantangan (Tang dkk., 2014).

Pada kanker payudara dilaporkan bahwa secara keseluruhan, dalam 4 subkelompok sub tipe molekuler kanker payudara, ada korelasi PFS dan OS untuk setiap kelas pengobatan yang dominan (yaitu, kemoterapi untuk triple-negative, terapi endokrin untuk HR+/HER2 -, dan anti-HER2 (Courtinard dkk., 2023). Pada pasien kanker payudara dengan HR dan HER2 yang menerima kemoterapi saja mempunyai koefisien korelasi berkisar antara 0,33 hingga 0,81 untuk subtipe HR + / HER2 + dan subtipe triple-negative antara PFS dan OS (Michiels dkk., 2016). Penelitian lain melaporkan bahwa hubungan tingkat individu antara PFS dan OS pada pasien HER2+ berkisar antara 0,67-0,87, konsisten dengan hasil yang berfokus pada obat dengan mekanisme kerja serupa (Courtinard dkk., 2023).

Pada kanker payudara, kemoterapi dengan atezolizumab yang dikombinasikan dengan paclitaxel yang terikat albumin merupakan pengobatan lini pertama yang penting untuk pasien dengan TNBC metastasis atau stadium lanjut



lokal. Atezolizumab ke paclitaxel tidak memperbaiki PFS. Median PFS untuk kelompok atezolizumab plus paclitaxel dan kelompok plasebo plus paclitaxel masing-masing adalah 6 bulan dan 5,7 bulan. Hal ini karena penggunaan steroid, yang mungkin telah melemahkan efek inhibitor pos pemeriksaan kekebalan (Miles dkk., 2021). Penelitian lain meneliti 468 pasien kanker payudara triple-negative secara acak yang mendapatkan kemoterapi mempunyai mean PFS 5,6 bulan dan median PFS 12,1 bulan. Pasien kanker payu dara triple-negative metastatik mempunyai median PFS 11,3 minggu bila digunakan dalam kombinasi dengan pembrolizumab (Rizzo dkk., 2022).

Penelitian pada pasien kanker payudara selama masa tindak lanjut, 11 pasien pada kelompok luminal B mencapai respons klinis lengkap dan tidak menunjukkan perkembangan, namun hanya 2 kasus pada kelompok non-luminal yang menunjukkan perkembangan. Tingkat median PFS pada kelompok luminal B dan kelompok non-luminal masing-masing adalah 20,0 bulan dan 13,11 bulan, dan perbedaan ini signifikan secara statistik (Li dkk., 2016). Penelitian lain juga melaporkan bahwa ada perbedaan PFS yang signifikan secara statistik diamati antara penyakit luminal dan non-luminal (median PFS 10,5 bulan vs 3,5 bulan) (Ciruelos dkk., 2019). Subtipe non-luminal secara independen dikaitkan dengan PFS dan OS yang buruk dibandingkan dengan subtipe lainnya. Mirip dengan hasil uji coba lainnya, perbedaan median PFS antara kedua kelompok signifikan secara statistik, 6,67 pada kelompok luminal versus 5,16 bulan pada kelompok nonluminal

risiko bahaya yang disesuaikan sebesar 0,66 (Cejalvo dkk., 2018).

PFS pasien dengan kanker payudara luminal B HER2- lebih baik





St. Gallen pada tahun 2011. Rekomendasi St. Gallen digunakan dalam hasil uji IHC dari empat penanda untuk klasifikasi subtipe intrinsik; oleh karena itu, terdapat kemungkinan bahwa laboratorium patologi mana pun yang memenuhi syarat dapat melakukan subtipe ini dalam pekerjaan patologi rutin tanpa pengujian molekuler yang rumit dan mahal (Goldhirsch dkk., 2011; Kim dkk., 2015).

Hasil penelitian Kim dkk. (2015) menunjukkan perubahan subtipe intrinsik dari tumor primer lesi in situ menjadi karsinoma invasif dan metastasis nodal. 25% pasien kanker payudara memiliki peluang untuk mengubah fenotipe molekuler tumor selama perkembangannya. Perubahan paling penting dalam status penanda tumor adalah reseptor hormon dan status Ki67, tetapi bukan status HER2. Terutama, status Ki67 tinggi secara bertahap meningkat selama setiap tahap perkembangan tumor. Tipe luminal A menurun persentasenya, sedangkan tipe luminal B dan tipe seperti Basal meningkatkan persentasenya selama perkembangan tumor, menunjukkan bahwa tipe Luminal A terutama berubah menjadi tipe luminal B dan tipe Basal. Dengan demikian, subtipe intrinsik akhirnya berubah menjadi subtipe prognostik yang lebih buruk sepanjang progresi tumor. Secara klinis, perubahan subtipe intrinsik ini penting, karena hilangnya fenotipe ER dan HER2 dikaitkan dengan peningkatan kemungkinan resistensi terhadap terapi target hormon dan HER2. Selanjutnya, pasien akan memiliki kesempatan untuk meningkatkan respons terhadap pengobatan dan kelangsungan hidup dengan pilihan pengobatan tambahan dengan status ER dan HER2 yang diperoleh (Gennari dkk., 2008).



Kim dkk. (2015) juga menyarankan beberapa mekanisme untuk temuan  
1) heterogenitas de novo dan seleksi spesifik untuk invasi atau metastasis;

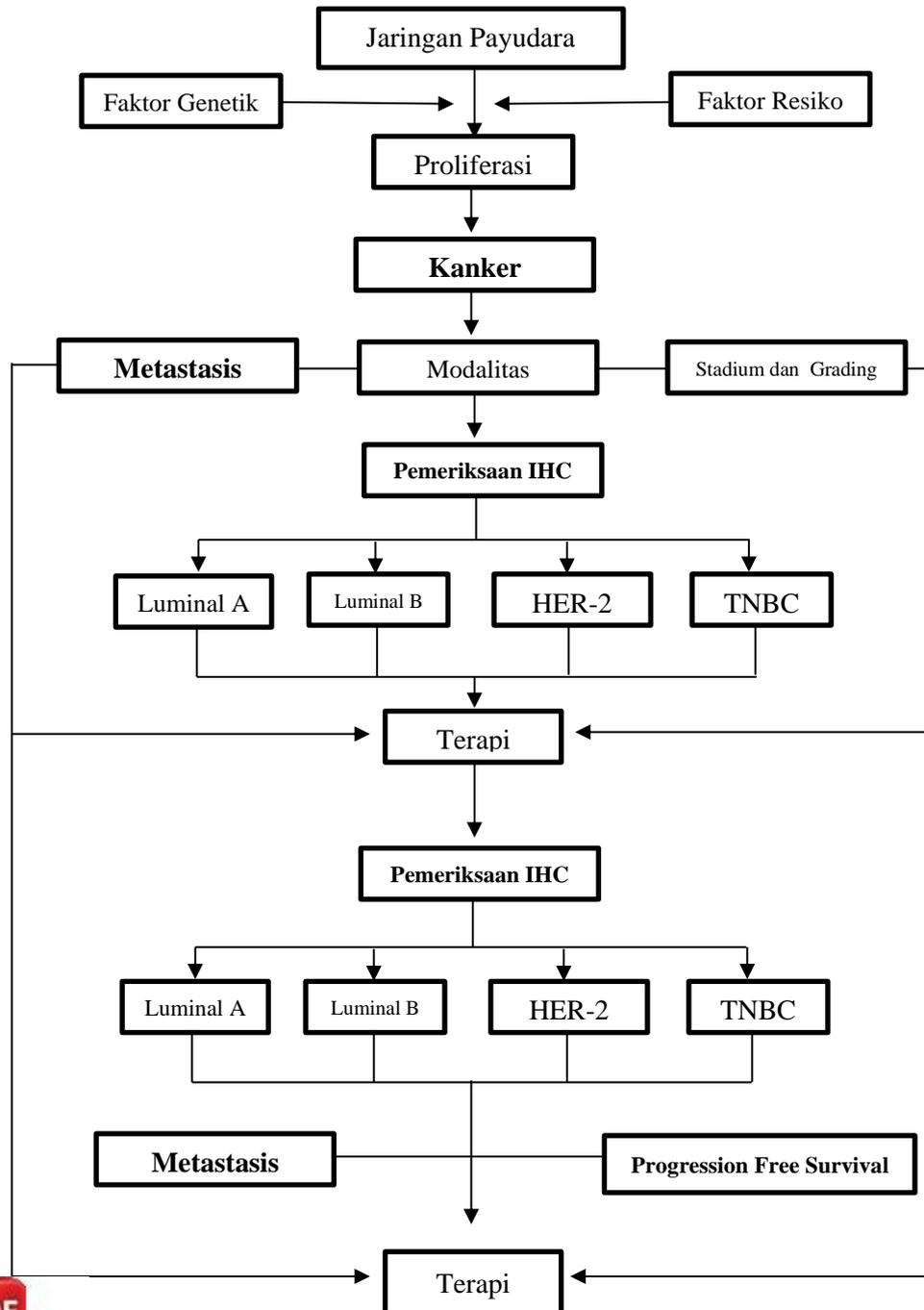
2) pembentukan sub-klon berbeda yang dapat menyerang dan bermetastasis; 3) faktor biologis autokrin atau parakrin mungkin juga terlibat dalam ekspansi klon tertentu selama perkembangan tumor. Studi sebelumnya juga menunjukkan bahwa setiap subtipe intrinsik memiliki rejimen kemoterapi yang lebih disukai. Misalnya, tipe HER2 diharapkan menjadi respons sensitif terhadap rejimen kemoterapi berbasis antrasiklin, dan tipe seperti basal adalah respons terhadap obat berbasis platinum (Gennari dkk., 2008). Sampai saat ini, strategi pengobatan kanker payudara telah ditentukan hanya berdasarkan hasil uji penanda IHC dari lesi invasif primer dengan asumsi bahwa karakteristik molekuler sel tumor sama sepanjang perkembangan tumor. Meskipun, beberapa penelitian berpendapat bahwa subtipe intrinsik pada tumor metastasis penting untuk pilihan pengobatan yang lebih baik, penelitian yang ada sangat menyarankan bahwa pertimbangan subtipe intrinsik pada lesi metastasis sangat penting untuk meningkatkan kelangsungan hidup pasien (Lindstrom dkk., 2012).



### BAB III

#### KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

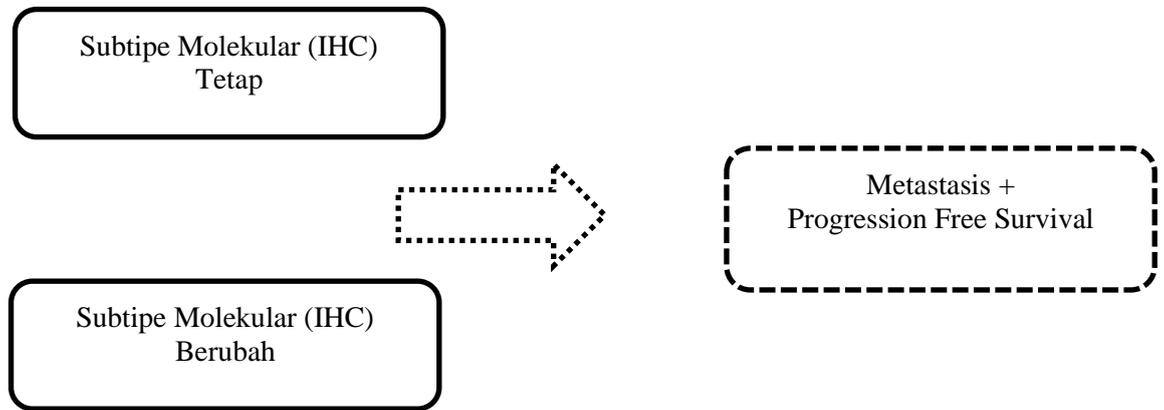
##### 3.1. Kerangka Teoritis



Gambar 3.1 Kerangka Teori



### 3.2 Kerangka konsep



Keterangan:

 Variabel bebas

 Variabel terikat

Gambar 3.2 Kerangka Konsep

