

Perbandingan Klinis-Patologis, *Disease Free Survival* Dan Overall Survival dalam 5 tahun: Esterogen Reseptor Positif Dan Progesteron Reseptor Positif, Esterogen Reseptor Positif Dan Progesteron Reseptor Negatif, dan Progesteron Reseptor Positif Dan Esterogen Reseptor Negatif Pada Penderita Kanker Payudara

Comparison of clinical- pathological, 5 years Disease Free Survival and Overall Survival between: Esterogen receptor positive and progesterone receptor positive, Esterogen receptor positive and progesterone receptor negative with Progesterone positive receptor and estrogen receptor negative in breast cancer



Ahmad Masyfuqkasim Yahiji
C045191012

Pembimbing:

Prof. Dr. dr. Prihantono, Sp.B, Subsp. Onk(K), M.Kes
dr. M. Ihwan Kusuma, Sp.B, Subsp. BD(K)

Penguji:

dr. Salman A Syamsu Sp.B, Subsp. Onk(K), M.Kes
dr. Nilam Smaradhanian, Sp.B, Subsp. Onk(K), M.Kes

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**



LEMBAR PENGESAHAN

PERBANDINGAN KLINIS-PATOLOGIS, DISEASE FREE SURVIVAL DAN OVERALL SURVIVAL DALAM 5 TAHUN: ESTEROGEN RESEPTOR POSITIF DAN PROGESTERON RESEPTOR POSITIF, ESTEROGEN RESEPTOR POSITIF DAN PROGESTERON RESEPTOR NEGATIF, DAN PROGESTERON RESEPTOR POSITIF DAN ESTEROGEN RESEPTOR NEGATIF PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA

Disusun dan diajukan oleh :

AHMAD MASYFUQKASIM YAHJI

Nomor Pokok : C045191012

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. M. Ihwan Kusuma, Sp. B, Subsp. BD (K)
NIP: 19751017 200501 1 002

Ketua Program Studi



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

Dekan Fakultas Kedokteran



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



Lembar Pengesahan
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini : dr. Ahmad Masyfuqkasim Yahiji

Nomor Induk Mahasiswa : C045191012

Program Studi : Ilmu Bedah

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

Makassar, 12 Februari 2024

Yang menyatakan,



dr. Ahmad Masyfuqkasim Yahiji



Optimized using
trial version
www.balesio.com

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum warahamatullahi wabarakatuh

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat *Allah Subhanahu wa Ta'ala* yang tak henti melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada saya sekeluarga sehingga dapat menyelesaikan penyusunan karya akhir ini sebagai salah satu syarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih yang setinggi-tingginya dan setulus-tulusnya kepada orang tua saya, ibunda Prof. DR. Hj. Rahmawati Caco, M.Ag, ayahanda saya Prof. DR. H. Kasim Yahiji, M.Ag, membesarkan dan mendidik saya. Terima kasih atas segala nasihat, doa serta dukungannya selama ini. Demikian pula saya ucapkan terima kasih kepada saudara-saudara saya atas segala bantuannya selama saya menjalani pendidikan ini.

Saya menyadari dalam penyusunan karya akhir ini terdapat hambatan dan kesulitan namun atas bimbingan, bantuan, serta kesabarandari pembimbing saya Prof. Dr. dr. Prihantono, Sp.B Subsp. Onk(K), dr. M. Ihwan Kusuma, SpB, Subsp. BD(K) sehingga penyelesaian karya ini dapat berjalan dan selesai sebagai mana mestinya.

Rasa hormat dan terima kasih saya ucapkan kepada Rektor Universitas Hasanuddin Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc., Dekan FK Unhas Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD-KGH, Sp.GK, Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan FK Unhas dr. Agussalim Bukhari, MClinMed, PhD, Sp.GK yang telah memberi kesempatan kepada untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terkhusus kepada Prof. Dr. dr. Prihantono, Sp.B Subsp. Onk(K) , sebagai Ketua Departemen Ilmu Bedah, Dr. dr. Sachraswaty R. Laiding, Sp.B, Sp.BP.R.E., Subsp.K.M(K) sebagai Ketua Program Studi dan dr. M. Ihwan Kusuma, Sp.B, Subsp,

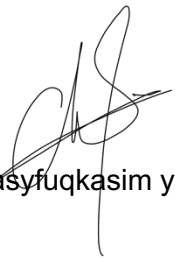


BD(K) sebagai Sekretaris Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin serta seluruh konsulen Departemen Ilmu Bedah yang telah mendidik dan mengajarkan banyak hal yang sangat berguna bagi kehidupan saya.

Ucapan terima kasih yang tak terhingga dari hati saya yang dalam terkhusus kepada istri saya yang tercinta drg. Amirah Maritsa karena ketulusannya dalam mendampingi, memberi semangat serta mengasuh dan membesarkan anak-anak kami. Kepada anak saya yang tersayang dan saya banggakan Ahmad Alfarabi Masyfuq Yahiji semoga tumbuh jadi anak yang berguna bagi sesama, melaksanakan ajaran agama dengan sebaik-baiknya dan mendengarkan nasihat orang tua.

Akhir kata, semoga *Allah Subhanahu wa Ta'ala* selalu melimpahkan dan mencurahkan rahmat-Nya kepada seluruh pihak yang telah berperan dalam proses pendidikan serta penyelesaian karya akhir ini. *Wassalamualaikum warahmatullahi wabarakatu.*

Penulis,


dr. Ahmad Masyfuqkasim yahiji



ABSTRAK

AHMAD MASYFUQKASIM YAHILI. *Perbandingan Fitur Klinis-Patologis, Kelangsungan Hidup Bebas Penyakit 5 Tahun, dan Kelangsungan Hidup Secara Keseluruhan di antara Berbagai Status Reseptor Hormon Kanker Payudara* (dibimbing oleh Prihantono dan M. Ihwan Kusuma).

Kanker Payudara (KP) adalah keganasan paling umum yang terjadi di antara perempuan di seluruh dunia dan ditandai oleh berbagai status reseptor hormon yang sangat penting untuk prognosis dan pengobatan. Di Indonesia, KP tetap menjadi penyebab utama kematian terkait dengan kanker pada perempuan. Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan antara status reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR) dan fitur klinis-patologis, kelangsungan hidup secara keseluruhan (OS), dan kelangsungan hidup bebas penyakit (DFS) pada pasien kanker payudara di Indonesia serta untuk memahami bagaimana reseptor hormon ini memengaruhi prognosis dan hasil pengobatan. Metode penelitian menggunakan analisis observasional kohort retrospektif terhadap 150 pasien kanker payudara perempuan yang didiagnosis dari tahun 2014 hingga 2016. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit Universitas Hasanuddin di Makassar, Indonesia. Data yang dikumpulkan mengenai status reseptor hormon, tahap klinis, pola metastasis, dan tingkat histopatologis pasien. DFS dan OS diukur selama periode lima tahun setelah pengobatan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa mayoritas pasien berusia 50 – 59 tahun dan berada dalam tahap IV pada saat diagnosis. Metastasis tulang adalah yang paling prevalen dari semua bentuk metastasis. Tidak ditemukan korelasi signifikan antara status ER/ PR dan tahap klinis atau metastasis organ. Namun, perbedaan signifikan dalam DFS dicatat di antara berbagai status reseptor hormon, dengan pasien ER+/ PR- menunjukkan rata-rata DFS sebesar 36 bulan. Penelitian ini menyimpulkan bahwa meskipun tidak ditemukan korelasi signifikan antara status reseptor hormon dan tahap klinis atau pola metastasis, dampaknya terhadap DFS menegaskan pentingnya reseptor hormon dalam prognosis kanker payudara. Penelitian di masa depan sebaiknya mencakup studi komprehensif dan longitudinal untuk sepenuhnya memahami dampak status reseptor hormon di berbagai tahap dan populasi kanker payudara.

Kata kunci: kanker payudara, reseptor hormon, metastasis, penstadian, prognosis



ABSTRACT

AHMAD MASYFUQKASIM YAHIJ. *A Comparison of Clinical-Pathological Features, 5-year Disease-Free Survival, and Overall Survival Among Various Breast Cancer Hormone Receptor Statuses* (supervised by Prihantono and M. Ihwan Kusuma)

Breast cancer (BC) is the most common malignancy among females worldwide and characterized by varying hormone receptor statuses, which are crucial for prognosis and treatment. In Indonesia, BC remains a leading cause of female cancer-related death. The primary aim of this study is to analyze the correlation among estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) statuses and clinical-pathological features, overall survival (OS), and disease-free survival (DFS) in Indonesian breast cancer patients to understand how these hormone receptors affect prognoses and treatment outcomes. This research was a retrospective cohort observational analysis of 150 female breast cancer patients diagnosed from 2014 to 2016 conducted at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital and Hasanuddin University Hospital in Makassar, Indonesia. The data collected were related to the hormone receptor statuses, clinical stages, metastasis patterns, and histopathological grades of the patients. DFS and OS were measured over a five- year post-treatment period. The results show that most of the patients are 50-59 years of age and in stage IV at diagnosis. Bone metastasis is the most prevalent of all forms of metastasis. There is no significant correlation between ER/PR status and clinical stage or organ metastasis. However, there is a significant difference in DFS noted among the various hormone receptor statuses, and ER+/PR- patients showing a mean DFS of 36 months. In conclusion, although there are not any significant correlations between hormone receptor status and clinical stages or metastasis patterns, the impact on DFS underscores the importance of hormone receptors in breast cancer prognoses. Future research should encompass comprehensive and longitudinal studies to fully understand the impact of hormone receptor status across various BC stages and populations.

Keywords: breast cancer, hormone receptor, metastasis, staging, prognosis



DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Persetujuan	ii
Kata Pengantar	iii
Abstrak	iv
Daftar Isi	v
Bab I Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
Bab II Tinjauan Pustaka	6
2.1 Kanker payudara	6
2.2 Subtipe interinsik kanker payudara	41
2.3 Disease free survival.....	47
2.4 overal survival.....	47
Bab III Kerangka Konsep dan Hipotesis	50
3.1 Rancangan Teroritis	50
Kerangka konsep	51
logi Penelitia.....	
Jenis dan rancangan penelitian.....	52
Populasi, Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel.....	52



4.3	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	54
4.4	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	63
4.5	Alur Penelitian.....	64
4.6	Tahapan Penelitian.....	65
4.7	Pengolahan Data.....	66
4.8	Kelayakan Etik.....	66
Bab V Hasil Penelitian		69
5.1	Analisis Univariat	69
5.2	Analisis Bivariat	71
5.3	Analisis Survival	74
Bab VI Pembahasan		79
Bab VII Kesimpulan dan saran		85
DAFTAR PUSTAKA.....		89



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Sinyal Esterogen menginduksi Kanker Payudara	56
Gambar 2 Sinyal Progesteron menginduksi Kanker Payudara	56
Gambar 3 Grafik Disease Free Survival dan Overall Free Survival pada pasien	86



DAFTAR TABEL

Tabel 1 Ringkasan Subtipe Molekul Tumor Payudara	52
Tabel 2 Klasifikasi TNM Kanker Payudara berdasarkan AJCC Staging Manual	62
Tabel 3 Stadium Klinis	63
Tabel 4 Tabel Variabel dan Kategori.....	66
Tabel 5 Karakteristik Pasien	70
Tabel 6 Analisis Bivariat Variabel Stadium Klinis	72
Tabel 7 Analisis Bivariat Variabel Organ Metastasis.....	73
Tabel 8 Analisis Bivariat Variabel Grading Histopatologi	74
Tabel 9 Analisis Kaplan Meier Disease Free Survival	75
Tabel 10 Analisis Cox Regression Disease Free Survival	76
Tabel 11 Analisis Kaplan Meier Overall Survival.....	7



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara adalah kanker paling umum pada wanita di seluruh dunia dan salah satu penyebab utama kematian terkait kanker pada Wanita. Untuk sebagian besar wanita dengan kanker payudara, tumor ketika diuji akan menunjukkan ekspresi biologis reseptor untuk estrogen dan progesteron, hormon yang dikenal untuk meningkatkan pertumbuhan dan proliferasi sel tumor⁽¹⁾. Dalam 50 tahun terakhir, obat-obatan telah dikembangkan untuk memodulasi pengikatan estrogen ke reseptornya dan membawa perbaikan signifikan dalam kelangsungan hidup untuk sebagian besar pasien dengan kanker payudara reseptor estrogen-positif^{(2) (3)}

Penemuan reseptor untuk estrogen dan progesteron di jaringan payudara pada 1960-an memberikan bukti jalur reseptor ligan klasik di mana sel epitel payudara merespons pengaruh hormonal dari estrogen dan progesteron⁽⁴⁾. Karena informasi tentang estrogen (ER) dan progesteron (PR) sangat penting untuk manajemen pasien, jaminan kualitas penting untuk memastikan pengujian yang akurat. Penilaian semi-kuantitatif ER dan PR penting untuk prognosis dan manajemen. Bahkan dengan perkembangan tes genom, status reseptor hormon tetap menjadi biomarker prediktif dan prognostik yang paling signifikan.



Pasien yang lebih muda lebih cenderung menjadi ER-negatif (ER-)
dengan pasien yang lebih tua. Register kanker Surveillance,
ology and End Results (SEER) di AS menunjukkan bahwa tingkat kanker

payudara dengan ER-positif (ER +) meningkat seiring bertambahnya usia, tetapi pada berkurang setelah usia 50–54 tahun, sedangkan angka kanker payudara dengan ER- tidak meningkat pada usia 50-54 tahun ⁽⁵⁾. Pada variasi geografis kanker payudara dengan ER +, lebih tinggi di negara maju dan lebih rendah di negara berkembang. ⁽⁶⁾

Bahkan di negara yang sama, tingkat ER + dapat bervariasi antara kelompok etnis yang berbeda, seperti yang terlihat di Amerika Serikat di mana telah ditunjukkan bahwa orang kulit hitam Amerika lebih cenderung ER dibandingkan dengan Kaukasia Amerika ⁽⁷⁾. Di negara multietnis Asia, Melayu lebih cenderung ER- dibandingkan dengan Cina dan India ⁽⁸⁾

Kanker payudara merupakan penyakit heterogen dan status reseptor hormon dapat memisahkan kanker payudara menjadi subkelompok yang berbeda, ER + PR +, ER + PR-, ER- PR + dan ER-PR-. Menggunakan data dari basis data SEER, status ER dan PR dari 155.175 wanita berusia minimal 30 tahun dengan diagnosis kanker payudara antara tahun 1990 dan 2001 diperiksa dan ditemukan bahwa 63,5% adalah ER + PR +, 12,8% adalah ER + PR-, 3,1% adalah ER-PR + dan 20,6% adalah ER-PR-. Proporsi ER + PR + dan ER + PR- meningkat dengan bertambahnya usia sedangkan proporsi ER-PR + dan ER-PR- kanker payudara menurun seiring dengan bertambahnya usia ⁽⁶⁾

Faktor risiko untuk setiap subtype juga berbeda, yaitu signifikan untuk usia, status menopause, BMI setelah menopause, paritas, dan riwayat penggunaan terapi

hormon pasca menopause ⁽⁹⁾



Berbagai macam modalitas terapi kanker payudara (KPD) antara lain pembedahan, radioterapi, kemoterapi, terapi hormonal telah digunakan untuk tata laksana KPD. Namun, masih terdapat risiko terjadinya rekurensi pada KPD terutama pada pasien dewasa muda yaitu pasien dengan usia kurang dari 35 tahun. ^{(10) (11)}

Adapun istilah rekurensi dalam hal ini merujuk pada keadaan munculnya kanker secara klinik yang telah diobati sebelumnya. Faktor penyebab terjadinya rekurensi setelah menjalani mastektomi karena dua alasan, yaitu karena penyebaran kanker itu sendiri atau karena tidak lengkapnya pengangkatan jaringan lokal dan regional. ⁽¹²⁾

Prognostik Faktor adalah setiap pengukuran atau nilai yang ada pada saat diagnosa dan berhubungan dengan *Disease Free Survival* (masa bebas tumor) atau *Overall Survival* (harapan hidup) dalam lima tahun; tanpa pemberian atau sebelum pemberian adjuvant terapi. ⁽¹³⁾ Secara garis besar, faktor prognostik pada pasien KPD dapat dikelompokkan dalam 3 golongan yaitu:

1. Faktor penderita, yang mempengaruhi survival adalah termasuk umur, ras / etnik, faktor sosio- ekonomi, gaya hidup dan co-morbidity
2. Faktor tumor, antara lain ukuran tumor, status kelenjar getah bening, tipe histopatologis, LVI (*Lymphovaskuler Invasion*), dan imunohistokimia
3. Faktor lain yang berkaitan dengan terapi, seperti pengobatan terdahulu.



isease Free Survival (DFS) atau kelangsungan hidup bebas penyakit
in persentase pasien yang dapat bertahan tanpa adanya tanda atau gejala

kanker dalam waktu tertentu setelah mereka menjalani pengobatan. Tingkat kelangsungan hidup bebas penyakit / *disease free survival* merupakan indikasi seberapa efektif pengobatan tertentu yang telah dijalani. Sedangkan tingkat kelangsungan hidup keseluruhan (*overall Survival*) dalam lima tahun 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.

Di Indonesia sampai saat ini belum banyak penelitian ataupun publikasi data yang menganalisis perbandingan klinis-patologis, *disease free survival* dan *Overall survival* dalam 5 tahun antara: Esterogen reseptor positif dan progesteron reseptor positif, esterogen reseptor positif dan progesteron reseptor negatif dengan Progesteron reseptor positif dan esterogen reseptor negatif, sehingga dalam hal ini penelitian lebih lanjut diperlukan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah distribusi dan presentasi penderita kanker payudara dengan Esterogen reseptor positif dan progesteron reseptor negatif dengan Progesteron reseptor positif dan esterogen reseptor negatif dengan Progesteron reseptor positif dan esterogen reseptor positif, berdasarkan



klinis-patologis, *disease free survival 5 tahun* dan *overall survival 5 tahun* ?

2. Bagaimanakah perbandingan klinis-patologis antara: Esterogen reseptor positif dan progesteron reseptor negatif dengan Progesteron reseptor positif dan esterogen reseptor negatif dengan Progesteron reseptor positif dan esterogen reseptor positif, pada penderita kanker payudara?
3. Bagaimanakah perbandingan *disease free survival* dalam lima tahun antara: Esterogen reseptor positif dan progesteron reseptor negatif dengan Progesteron reseptor positif dan esterogen reseptor negatif dengan Progesteron reseptor positif dan esterogen reseptor positif, pada penderita kanker payudara?
4. Bagaimanakah *overall survival* dalam 5 tahun antara: Esterogen reseptor positif dan progesteron reseptor negatif dengan Progesteron reseptor positif dan esterogen reseptor negatif dengan Progesteron reseptor positif dan esterogen reseptor positif, pada penderita kanker payudara?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dalam penelitian ini adalah untuk menganalisis perbandingan klinis-patologis, *disease free survival* dan *overall survival dalam 5 tahun* antara: Esterogen reseptor positif dan progesteron reseptor negatif, esterogen reseptor an progesteron reseptor positif dengan Progesteron reseptor positif dan reseptor positif.



1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah

1.3.2.1. Mengetahui distribusi dan presentasi penderita kanker payudara dengan Esterogen reseptor positif dan progesteron reseptor negatif dengan Progesteron reseptor positif dan esterogen reseptor negatif dengan Progesteron reseptor positif dan esterogen reseptor positif, berdasarkan klinis-patologis, *disease free survival* dan *Overall survival* dalam 5 tahun.

1.3.2.2. Mengetahui perbandingan klinis-patologis antara: Esterogen reseptor positif dan progesteron reseptor positif, esterogen reseptor positif dan progesteron reseptor negatif dengan Progesteron reseptor positif dan esterogen reseptor negatif di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.3.2.3. Mengetahui *disease free survival* dalam lima tahun antara: Esterogen reseptor positif dan progesteron reseptor positif, esterogen reseptor positif dan progesteron reseptor negatif dengan Progesteron reseptor positif dan esterogen reseptor negatif di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.3.2.4. Mengetahui *overall survival* dalam 5 tahun antara: Esterogen reseptor positif dan progesteron reseptor positif, esterogen reseptor positif dan progesteron reseptor negatif dengan Progesteron reseptor positif dan esterogen reseptor negatif di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.



Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian yang ini adalah sebagai berikut:

1. Manfaat teoretik:

Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk menambah wawasan mengenai perbandingan klinis-patologis, *disease free survival* dan *overall survival* dalam 5 tahun antara: Esterogen reseptor positif dan progesteron reseptor positif, esterogen reseptor positif dan progesteron reseptor negatif dengan Progesteron reseptor positif dan esterogen reseptor negatif.

2. Manfaat metodologi:

- Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi mengenai perbandingan klinis-patologis, *disease free survival* dan *Overall survival* dalam 5 tahun antara: Esterogen reseptor positif dan progesteron reseptor positif, esterogen reseptor positif dan progesteron reseptor negatif dengan Progesteron reseptor positif dan esterogen reseptor negatif

3. Manfaat aplikatif:

- Dapat menjadi sumber data untuk faktor prognostik mengenai perbandingan klinis-patologis, *disease free survival* dan *overall survival* dalam 5 tahun antara: Esterogen reseptor positif dan progesteron reseptor positif, esterogen reseptor positif dan progesteron reseptor negatif dengan Progesteron reseptor positif dan esterogen reseptor negatif.



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. Negara-negara berkembang menghadapi kendala sumber daya dan infrastruktur yang menantang tujuan meningkatkan hasil kanker payudara dengan pengenalan, diagnosis, dan manajemen yang tepat waktu. 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%. 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. ^{(14) (15) (16)}

Saat ini, satu dari dua belas wanita di Inggris antara usia 1 dan 85 tahun menderita kanker payudara. Dengan satu juta kasus baru kanker yang dilaporkan di



kanker payudara umum terjadi pada wanita dan mencakup 18% dari semua wanita. Insiden kanker payudara diprediksi akan meningkat menjadi 85 per wanita pada tahun 2021.⁵ Pada tahun 2012, terdiagnosis 1,67 juta kasus

baru kanker payudara atau 25% dari seluruh kanker pada wanita. Ferlay dkk. 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. 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. Prevalensi kanker payudara meningkat di Pakistan. Kanker payudara sebagian besar ditemukan di daerah berpenduduk padat di negara berkembang Asia Selatan. Kanker payudara pada pria telah terdeteksi di wilayah utara Pakistan. Yang dkk. menyatakan bahwa kasus baru kanker payudara di Cina adalah 168.013 pada tahun 2005 dan 121.269 pada tahun 2000. ^{(14) (15) (16)}

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. Lobus dan lobulus ini terhubung melalui saluran susu. Jaringan adiposa payudara disuplai oleh jaringan 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



Payudara merupakan organ kelenjar yang sangat sensitif terhadap perubahan hormonal dalam tubuh. ⁽¹⁶⁾

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.⁽¹⁷⁾

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.⁽¹⁷⁾

Kelenjar 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

dalam jaringan ikat padat dan secara longitudinal di sepanjang duktus 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.⁽¹⁷⁾

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 ia berada.¹⁵ Contoh dari jenis kanker payudara non-invasif adalah karsinoma duktal in situ. Karsinoma duktal in situ muncul ketika sel-sel atipikal berkembang di dalam saluran susu, namun belum meluas ke jaringan yang dekat atau di luar. Kata “in situ” menggambarkan “di tempat”. Meskipun sel-sel atipikal belum meluas ke jaringan di luar lobulus atau saluran, mereka dapat berkembang dan tumbuh menjadi kanker payudara invasif. Latar belakang normal dari setiap unit ditunjukkan dan pemahaman biologis dari informasi yang dapat diakses disajikan. Karsinoma lobular in-situ dipahami hanya sebagai tanda berisiko sedang daripada pendahulunya untuk pertumbuhan menjadi kanker invasif, sehingga satu kali



dibuat, keterlibatan operasi tambahan dapat dihindari dan tindak lanjut hanya disarankan. Penatalaksanaan karsinoma duktal in-situ harus diingat

bahwa tatalaksana hemat payudara saat ini dianggap sebagai terapi terbaik untuk kanker payudara jenis ini.⁽¹⁷⁾

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.

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.

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. Mereka mungkin bergerak lebih awal dalam perkembangannya ketika tumornya berukuran satu menit atau sesudahnya ketika tumornya besar. Kanker payudara invasif adalah karsinoma umum yang paling sering terjadi pada wanita. Ancaman tinggi adalah pada populasi Australia dan Eropa di mana 6% wanita menderita kanker payudara invasif sebelum usia 75 tahun. Prevalensi kanker payudara meningkat dengan cepat dengan bertambahnya usia. Kanker payudara



ing meluas ke berbagai organ tubuh juga dikenal sebagai kanker payudara k. Organ yang paling umum di mana sel-sel ini menyebar adalah otak, paru-paru dan hati. Sel-sel ini sekali lagi memisahkan dan berkembang

secara tidak teratur dan menghasilkan kanker baru. Sel-sel pembentuk baru berkembang di berbagai bagian tubuh, masih kanker payudara.

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.⁽¹⁷⁾

Karsinoma duktal infiltrasi

Karsinoma duktal infiltrasi juga dikenal sebagai karsinoma duktal invasif. IDC berasal dari saluran susu payudara dan meluas ke dinding saluran, menyerang jaringan lemak payudara dan mungkin bagian lain dari tubuh.⁽¹⁷⁾

Karsinoma meduler

Karsinoma meduler adalah kanker payudara invasif yang merancang jaringan normal margin diskrit dan jaringan meduler.⁽¹⁷⁾

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.⁽¹⁷⁾

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. ⁽¹⁷⁾

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. Meskipun kanker payudara inflamatori jarang terjadi, kanker jenis tumbuh sangat cepat. Tatalaksana melibatkan semua strategi multidisiplin, termasuk terapi radiasi, pembedahan, kemoterapi dan pencitraan. Pemberian kemoterapi neoadjuvant telah memberikan banyak peningkatan dalam kelangsungan hidup umum sejak laporan paling awal dari masalah ini dan telah melakukan fungsi pengobatan locoregional seperti radiasi dan pembedahan yang signifikan untuk perbaikan berkelanjutan pada penyakit ini. ⁽¹⁶⁾

Penyakit Paget pada payudara

Ini adalah jenis kanker payudara yang tidak umum yang biasanya menunjukkan perubahan yang terlihat pada puting payudara. Gejalanya termasuk ruam gatal merah yang melibatkan puting dan kemudian kadang-kadang dapat menyebar ke kulit normal juga. Namun mirip dengan kondisi kulit lainnya seperti eksim dan psoriasis tetapi dapat dibedakan karena kondisi kulit lainnya biasanya



garuhi kedua payudara dan dapat mulai dari areola daripada puting namun penyakit payudara Paget paling sering menyerang hanya satu

payudara dan dimulai dengan puting payudara, bukan areola. Hampir 1-3% dari semua kanker payudara adalah penyakit Paget dan dapat menyerang pria maupun wanita. Teori sebenarnya di balik patogenesis atau perkembangan penyakit Paget pada payudara masih belum jelas, namun ada beberapa teori yang mendukung patogenesisnya. Tanda-tanda peringatan mereka termasuk pendarahan dan keluarnya cairan dari puting, pendataran atau inversi puting, benjolan yang ditemukan di payudara dll. Hal ini dapat didiagnosis dengan menggunakan biopsi punch. Prognosisnya baik jika tetap berada di dalam puting atau di saluran payudara. ^{(16) (17)}

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. ⁽¹⁶⁾

2.1.4 Triple-negatif 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. Jenis ini

destruktif, umumnya diamati pada wanita premenopause, dan



bertanggung jawab untuk 10-15% kasus pada wanita kulit putih, dengan kejadian yang meningkat.⁽¹⁶⁾

Patogenesis kanker payudara

Payudara adalah organ tubulo-alveolar kompleks yang terfiksasi dalam jaringan ikat asimetris, yang melalui rantai perubahan dari usia subur hingga usia lanjut. Perubahan yang terlihat pada setiap siklus menstruasi dan kehamilan memandu kita untuk mengasumsikan terjadinya sel-sel prekursor dalam jaringan dewasa yang mampu mensintesis unit-unit duktus-lobular baru. Arsitektur payudara yang khas mengandung epitel berlapis yang dibatasi oleh membran basal dan terfiksasi dalam cetakan pembuluh darah, sel limfatik dan stroma. Pada payudara biasa, epitel berlapis terdiri dari dua populasi sel yang berbeda, mioepitel dan epitel, yang dapat dibedakan dengan cara pewarnaan imunohistokimia dengan antibodi terhadap miosin dan CK. Telah diketahui bahwa heterogenitas seluler pada kelainan payudara tergantung pada rangkaian perkembangan primer dari payudara yang biasa. Heterogenitas karsinoma payudara ini mungkin terjadi dari perubahan neoplastik baik sel mioepitel atau epitel, atau belum dari sel induk yang memiliki kemampuan untuk berkembang menjadi sel mioepitel atau epitel.⁽¹⁶⁾

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 . Sel kanker mengatasi gen penekan pertumbuhan. Kanker payudara 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 hereditas 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. Para 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.⁽¹⁷⁾⁽¹⁶⁾

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 leptin meningkatkan proliferasi sel dan kanker. Proses

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



perkembangan kanker payudara. 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, jaringan limfatik dan jaringan tubuh lainnya untuk menghasilkan tumor sekunder.

Faktor penyebab dan risiko terkait karsinoma payudara

Kanker payudara adalah penyebab utama kematian di antara wanita Inggris yang berusia 40-55 tahun. 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. Insiden kanker payudara lebih tinggi pada wanita di atas usia 50 tahun dan 2 kasus per 1000 dilaporkan pada kelompok usia ini. Penyelidikan epidemiologis juga menunjukkan bahwa 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.

(14) (2)



Usia rata-rata kanker payudara pada wanita Iran adalah 48 tahun. Sebuah karakteristik patologis klinik dan subtype kanker payudara telah ditentukan di Iran. Kanker payudara kebanyakan terjadi pada wanita gemuk. Depresi

paling sering ditemukan pada wanita dengan kanker payudara. Andsoy dkk. melakukan penelitian untuk menyelidiki pengetahuan tentang kanker kolorektal, serviks dan payudara. Untuk penelitian ini 226 perawat yang bekerja di *screening*. Sangat menarik bahwa studi epidemiologi tertentu telah menyatakan bahwa wanita yang melahirkan anak mereka sebelum mereka mencapai usia 20 tahun diketahui memiliki penurunan risiko kanker payudara dibandingkan wanita yang belum melahirkan anak atau yang telah melahirkan. melahirkan anak pertama mereka setelah usia 30 tahun. Risiko meningkat seiring bertambahnya usia dengan cepat selama pramenopause dan perlahan selama kehidupan pascamenopause. Menyusui menurunkan risiko kanker payudara.^{(18) (16) (17)}

Menopause akibat operasi pengangkatan ovarium (ooforektomi) menurunkan risiko. Kehadiran beberapa jenis tumor jinak di payudara meningkatkan risiko keganasan. Ovarium berhenti memproduksi hormon wanita setelah menopause, tetapi pada wanita gemuk, jaringan lemak dapat menyediakan estrogen karena mampu memproduksinya. Peningkatan produksi hormon ini tampaknya meningkatkan risiko kanker payudara pada wanita obesitas pasca menopause. Kekurangan vitamin D dan kurangnya paparan sinar matahari dianggap sebagai penyebab penting kanker payudara. Ditemukan lebih banyak pada wanita daripada pria. Risiko kanker payudara meningkat seiring bertambahnya usia namun jarang ditemukan sebelum usia 20 tahun.

Karsinoma pada satu payudara dapat meningkatkan risiko hingga empat kali a payudara lainnya. Sedangkan pasien yang memiliki riwayat kanker 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. Peran minimal gen telah ditetapkan dalam perkembangan kanker payudara. BRCA-1 (gen kerentanan kanker payudara) dianggap sebagai penyebab 5-10% kanker payudara yang diturunkan dari ayah atau ibu ke generasi berikutnya. Sebuah studi menunjukkan bahwa kondisi lingkungan yang tepat diperlukan untuk ekspresi gen yang mempromosikan kanker. Keluarga tertentu telah diakui dengan insidensi kanker payudara dini yang lebih tinggi secara genetik. Jika beberapa individu dari keluarga wanita memiliki jenis kanker tertentu, wanita mungkin memiliki peningkatan risiko bahaya kanker payudara.

Bahaya maksimum apabila jika anggota keluarga yang terkena menderita kanker payudara pada masa remaja, menderita kanker di kedua payudara, atau jika perempuan adalah anggota keluarga dekat. Anggota keluarga tingkat pertama seperti anak perempuan, saudara perempuan dan ibu terutama signifikan dalam memperkirakan ancaman. Banyak kerabat tingkat dua seperti bibi dan nenek dengan kanker payudara juga dapat meningkatkan risiko. Kanker payudara pada pria meningkatkan risiko bagi seluruh kerabat dekat wanita. 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. Kanker payudara mempengaruhi baik pria maupun wanita; meskipun,



ini lebih pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki. Umumnya, ini berada di 100 kali lipat peningkatan bahaya kanker payudara

dibandingkan laki-laki. Menarche dini, paritas nuli, kehamilan setelah usia 30 tahun, kontrasepsi oral atau terapi sulih hormon semua faktor ini dapat meningkatkan risiko kanker payudara.

Hormon steroid termasuk androgen, progesteron dan estrogen, yang termasuk dalam kelompok hormon yang terhubung secara struktural yang dikenal sebagai hormon seks yang dilepaskan ke dalam darah oleh gonad dan kelenjar adrenal. Mereka disintesis dari prekursor umum tunggal, kolesterol melalui reaksi yang dikatalisis oleh berbagai enzim untuk membuat keragaman besar hormon untuk beragam organ dan jaringan target [89]. Proses pelepasan hormon-hormon ini ke dalam sirkulasi sistemik diatur dengan baik. Hormon-hormon ini melintasi membran plasma untuk mencapai sel target dan berikatan dengan reseptor spesifik yang disebut reseptor hormon steroid untuk mengarahkan aktivitasnya. Estrogen memiliki aktivitas penting pada diferensiasi, pertumbuhan dan kinerja beberapa jaringan, termasuk sistem urogenital pria dan wanita, sistem kardiovaskular, otak, rahim dan payudara.

Sesuai dengan ini, Kato et al., melaporkan bahwa perkembangan kanker organ reproduksi seperti kanker prostat dan payudara sering terjadi karena androgen, progesteron dan estrogen, yang mengarahkan berbagai aktivitas biologis pada sel normal maupun abnormal. Studi menunjukkan bahwa perkembangan sel epitel payudara normal dan abnormal dapat dimodulasi oleh sel stroma payudara dan dapat melepaskan faktor pertumbuhan setelah dirangsang oleh hormon



Enzim aromatase ditemukan di jaringan adiposa, yang membuat estradiol dari prekursor, kolesterol. Sel lemak ditemukan dalam jumlah berlebih di

payudara wanita tua; oleh karena itu, jumlah estradiol lebih tinggi di jaringan payudara wanita pasca menopause daripada tingkat plasma mereka. Hal ini kemungkinan besar bertanggung jawab atas meningkatnya kejadian kanker payudara pada wanita usia lanjut dan membantu kerja hormon steroid dalam patogenesis kanker payudara.

Tumor jinak dan lesi proliferaatif tanpa atau dengan atypia dapat meningkatkan risiko kanker payudara. Kanker payudara telah dikaitkan dengan tingkat lemak makanan yang tinggi dan tingkat nutrisi tertentu yang rendah selama beberapa tahun. Lemak hewani merangsang bakteri kolon untuk membentuk estrogen dari kolesterol yang ditemukan dalam makanan, sehingga meningkatkan kadar estrogen dalam tubuh. Lemak tubuh juga terlibat dalam sintesis estron, sejenis estrogen. Obesitas, peningkatan konsumsi lemak, terapi radiasi. Bukti terakumulasi bahwa polutan lingkungan tertentu berkontribusi pada aktivitas estrogenik dan dapat berkontribusi pada prevalensi masalah payudara di dunia industri. Konsumsi alkohol dikaitkan dengan risiko kanker payudara. Hubungan ini dirasakan sekunder terhadap fakta bahwa konsumsi alkohol meningkatkan kadar hormon dalam darah.

BRCA1 dan BRCA2

Ini adalah dua gen yang telah diakui memiliki hubungan kuat dengan kanker payudara. Keduanya muncul mengandung aktivitas biologis yang sebanding seperti perbaikan kerusakan DNA dan, dalam jenis variannya, mereka meningkatkan risiko kanker payudara dan kanker ovarium lainnya. Pengetahuan utama yang akses hingga saat ini didasarkan pada penyelidikan bersama dari 22 studi, 11 yang menetapkan bahwa prevalensi kanker payudara adalah 65%



pada usia 70 tahun pada wanita yang memperoleh gen BRCA1 dan 45% pada wanita yang pembawa gen BRCA2. Prevalensi kanker payudara pada pembawa gen ini adalah 10-30 kali lebih banyak daripada wanita yang tidak memiliki varian gen yang diturunkan. Terlepas dari peningkatan besar dalam bahaya kanker payudara yang terkait dengan gen BRCA1 dan BRCA2, mereka bertanggung jawab sekitar 5% dari semua kanker payudara, karena hanya 1 dari 1000 wanita yang mengidap salah satunya. Ada beberapa Subkelompok suku di mana gen BRCA1 dan BRCA2 lebih mungkin untuk menjadi bawaan (misalnya sekitar 1% perempuan keturunan Yahudi Ashkenazi telah memperoleh peningkatan risiko gen BRCA1 atau BRCA2; varian analog apalagi akrab pada wanita milik Islandia dan Skandinavia yang berbeda negara). Indikator risiko individu sebagai hasil dari pengujian turunan untuk BRCA1 dan BRCA2 tetap merupakan pengalaman yang menantang. Hampir 2000 varian telah ditemukan dalam dua gen (BRCA1 dan BRCA2) dan, untuk banyak; belum diketahui apakah mereka meningkatkan prevalensi kanker payudara atau tidak. Salah satu tanda yang mungkin adalah lokasi varian dalam gen; ini menunjukkan bahwa varian di beberapa bagian gen dapat menyebabkan ancaman kanker payudara yang lebih besar daripada yang lain. Meskipun semua wanita yang memperoleh varian BRCA1 atau BRCA2 pada dasarnya tidak menyebabkan kanker payudara, tidak pasti apa determinan lain seperti genetik atau lingkungan yang mempengaruhi risiko payudara. Ada juga data yang menjanjikan bahwa determinan untuk kanker payudara mungkin tampil dengan cara yang



untuk pembawa varian BRCA1 atau BRCA2 daripada untuk wanita yang memiliki kerentanan hereditas karena gen ini. Tinjauan literatur juga

merekomendasikan bahwa gen berisiko tinggi selain BRCA1 dan BRCA2 mungkin meningkatkan risiko terkena kanker payudara, terutama untuk wanita yang lebih muda. ^{(17) (16) (12)}

Mortalitas

Penyebab kematian akibat kanker yang paling umum kelima adalah kanker payudara. Angka kematian dan prevalensi standar usia kanker payudara lebih tinggi di Amerika Serikat dibandingkan dengan dunia. Di Polandia, tujuh belas persen kasus penyakit terjadi karena kanker dan 14% kematian terjadi karena perubahan kanker. Kematian di seluruh dunia akibat kanker payudara yang dihitung pada tahun 2004 adalah 519.000.⁵² Di Amerika Serikat saja, sekitar 1.208.000 kasus kanker dilaporkan per tahun dan sekitar 538.000 orang meninggal karena manifestasi sebelumnya dari kondisi penyakit ini, mewakili sekitar seperlima dari total kematian tahunan dari semua penyebab. ⁽¹²⁾

2.1.5 Stadium Klinis

Stadium penyakit kanker adalah suatu keadaan dari hasil penilaian dokter saat mendiagnosis suatu penyakit kanker yang diderita pasiennya, sudah sejauh manakah tingkat penyebaran kanker tersebut baik ke organ atau jaringan sekitar maupun penyebaran ketempat jauh. Stadium hanya dikenal pada tumor ganas atau kanker dan tidak ada pada tumor jinak. Untuk menentukan suatu stadium, harus dilakukan pemeriksaan klinis dan ditunjang dengan pemeriksaan penunjang lainnya

opatologi atau Patologi Anatomi, radiologi, USG, dan bila memungkinkan CT Scan atau scintigrafi. Banyak sekali cara untuk menentukan stadium,



namun yang paling banyak dianut saat ini adalah stadium kanker berdasarkan klasifikasi sistem TNM yang direkomendasikan oleh *IUAC (International Union Against Cancer dari WHO atau World Health Organization)/ AJCC (American Joint Committee On Cancer)* yang disponsori oleh *American Cancer Society and American College of Surgeon*.⁽¹⁹⁾

TNM merupakan singkatan dari "T" yaitu *Tumor size* atau ukuran tumor , "N" yaitu Node atau kelenjar getah bening regional dan "M" yaitu metastasis atau penyebaran jauh. Ketiga faktor T, N, M dinilai baik secara klinis sebelum dilakukan operasi, juga sesudah operasi dan dilakukan pemeriksaan histopatologi (PA). Pada kanker payudara, penilaian TNM sebagai berikut. ⁽¹⁹⁾

T = ukuran tumor primer

Ukuran T secara klinis , radiologis dan mikroskopis adalah sama.

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

Tx : Tumor primer tidak dapat dinilai.

T0 : Tidak terdapat tumor primer.

Tis : Karsinoma in situ.

Tis(DCIS) : Ductal carcinoma in situ.

Tis (LCIS) : Lobular carcinoma in situ.

Tis (Paget) : Penyakit Paget pada puting tanpa adanya tumor.

T1 : Tumor dengan ukuran diameter terbesarnya 2 cm atau kurang.

T1mic : Adanya mikroinvasi ukuran 0,1 cm atau kurang.



- T1a : Tumor dengan ukuran lebih dari 0,1 cm sampai 0,5 cm.
- T1b : Tumor dengan ukuran lebih dari 0,5 cm sampai 1 cm.
- T1c : Tumor dengan ukuran lebih dari 1 cm sampai 2 cm.
- T2 : Tumor dengan ukuran diameter terbesarnya lebih dari 2 cm sampai 5 cm.
- T3 : Tumor dengan ukuran diameter terbesar lebih dari 5 cm.
- T4 : Ukuran tumor berapapun dengan ekstensi langsung ke dinding dada atau kulit.

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

- T4a : Ekstensi ke dinding dada (tidak termasuk otot pektoralis).
- T4b : Edema (termasuk *peau d'orange*), ulserasi, nodul satelit pada kulit yang terbatas pada 1 payudara.
- T4c : Infiltrasi baik pada dinding dada maupun kulit
- T4d : Mastitis karsinomatosa.

njar getah bening regional



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

- N0 : Tidak terdapat metastasis kgb.
- N1 : Metastasis ke kgb aksila ipsilateral yang mobile.
- N2 : Metastasis ke kgb aksila ipsilateral terfiksir,
berkonglomerasi, atau adanya pembesaran kgb mamaria
interna ipsilateral tanpa adanya metastasis ke kgb aksila.
- N2a : Metastasis pada kgb aksila terfiksir atau berkonglomerasi
atau melekat ke struktur lain.
- N2b : Metastasis hanya pada kgb mamaria interna ipsilateral
secara klinis dan tidak terdapat metastasis pada kgb aksila.
- N3 : Metastasis pada kgb infraklavikular ipsilateral dengan atau tanpa
metastasis kgb aksila atau klinis terdapat metastasis pada kgb
mamaria interna dan metastasis pada kgb aksila; atau metastasis
pada kgb supraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa metastasis
pada kgb aksila / mamaria interna.
- N3a : Metastasis ke kgb infraklavikular ipsilateral.
- N3b : Metastasis ke kgb mamaria interna dan kgb aksila.
- N3c : Metastasis ke kgb supraklavikula.

M : metastasis jauh.

- Mx : Metastasis jauh belum dapat dinilai.
- M0 : Tidak terdapat metastasis jauh.
- I1 : Terdapat metastasis jauh.



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

Grup stadium :

Stadium	0	:	Tis	N0	M0
Stadium	1	:	T1	N0	M0
Stadium	IIA	:	T0	N1	M0
			T1	N1	M0
			T2	N0	M0
Stadium	IIB	:	T2	N1	M0
			T3	N0	M0
Stadium	IIIA	:	T0	N2	M0
			T1	N2	M0
			T2	N2	M0
			T3	N1	M0
			T3	N2	M0
Stadium	IIIB	:	T4	N0	M0
			T4	N1	M0
			T4	N2	M0
Stadium	IIIc	:	TiapT	N3	M0
Stadium	IV	:	TiapT	Tiap N	M1



0

Stadium ini adalah stadium tumor non-invasif yang menunjukkan bahwa sel kanker dan 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).

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. ^{(19) (17) (16)}

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. ^{(19) (16) (17)}

Stadium 3



Stadium ini telah dibagi menjadi tiga sub kategori yaitu 3A, 3B dan 3C. Pada stadium 3A yang menggambarkan bahwa tidak ada tumor yang

ditemukan di payudara tetapi dapat ditemukan di 4-9 kelenjar getah bening aksila atau di kelenjar getah bening sentinel sedangkan stadium 3B menggambarkan bahwa 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. ^{(17) (16) (19)}

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. ^{(19) (17) (10)}

2.1.6 Diagnosis

Anamnesis dan pemeriksaan fisik

Riwayat klinis pasien dengan kanker payudara ditujukan untuk menyelidiki ancaman kanker dan menunjukkan terjadinya atau kurangnya manifestasi yang menunjukkan penyakit payudara. Riwayat ini harus terdiri dari usia saat menarche, kondisi menopause, kehamilan sebelumnya dan penggunaan terapi penggantian hormon setelah menopause atau penggunaan kontrasepsi oral. Riwayat pribadi serta

eluarga harus dilakukan secara rinci. Riwayat pribadi termasuk usia saat 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. Pasien 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 ketiak (aksila) yang dilakukan oleh klinisi. Payudara diamati untuk setiap kelainan bentuk seperti benjolan atau manifestasi lain dari kanker payudara. Kelenjar getah bening juga diperiksa yang biasanya membesar pada penderita kanker payudara.

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. Alipour dkk. melakukan penelitian untuk menyelidiki kepuasan dan efek pembelajaran berbasis SMS dan tulisan. Ginekolog memberikan materi cetak dan pesan teks mengenai fakta kanker payudara dan tes kanker payudara. Dokter menemukan motivasi yang lebih tinggi dan efek yang lebih baik dalam kelompok SMS daripada kelompok materi cetak. Sreedharan dkk.



menyelidiki tingkat pengetahuan tentang pemeriksaan diri kanker payudara di antara 113 mahasiswa kebidanan dan keperawatan. Penelitian-penelitian ini menunjukkan bahwa program pendidikan berkelanjutan tentang kanker payudara dapat meningkatkan kesadaran masyarakat.

Pencitraan payudara ultrasound

Ada banyak penelitian di balik penerapan *adjunctive screening ultrasound* pada wanita dengan bahaya tinggi dengan jaringan payudara yang tebal, yang mengungkapkan angka positif palsu yang signifikan. Tidak ada studi klinis acak yang dilakukan untuk menyelidiki dampak skrining ultrasonografi pada tingkat kematian kanker payudara. Seluruh USG payudara mungkin memungkinkan Dokter untuk 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.

Kedokteran nuklir

Metode ini adalah jenis pencitraan molekuler di mana zat radioaktif (radiofarmasi) diperkenalkan ke individu dan radiasi dari radiofarmasi ditampilkan oleh detektor emisi perseptif termasuk kamera gamma dan detektor PET dan gamma yang terletak di luar tubuh pasien. Kombinasi kamera CT dan



gamma dan kombinasi CT dan PET merupakan kemajuan utama dalam meningkatkan pengenalan dan sekitar penyakit.

Single-Photon Emission Computerized Tomography (SPECT)

Prosedur ini menggunakan radionuklida foton soliter termasuk galium-67, yodium-131 dan technicium-99 m yang melepaskan sinar gamma. Teknik ini adalah pemindaian yang efisien dan tepat. Hal ini juga dapat digunakan untuk seluruh tubuh, relatif aman dalam ekspresi kuantitas radiasi dan baik dalam pengenalan kanker primer dan metastatik.

Positron Emission Tomography (PET/CT)

Dalam ekspresi kuantitas radiasi, PET/CT juga relatif aman dan menggunakan radionuklida pemancar positron termasuk oksigen-15, fluorida-18 dan karbon-11. Pelacak yang sering digunakan dalam tomografi emisi positron adalah jenis glukosa radioaktif seperti [18F] fluoro-2-deoxy-d-glucose. Jaringan dengan kebutuhan metabolisme yang ditingkatkan termasuk mengembangkan sel kanker, menunjukkan peningkatan penyerapan pelacak dan ditampilkan pada pemindaian. Dengan kombinasi CT dan PET, informasi penting mengenai berbagai situasi yang mempengaruhi berbagai organ tubuh dapat dipetakan dengan mudah. PET/CT sangat perseptif dan tepat untuk memprediksi area okultisme dan area berbeda dari perluasan kelenjar getah bening loco-regional dan/atau metastasis jauh yang tidak jelas dengan pencitraan biasa, oleh karena itu mengubah staging hingga

ien. Prosedur ini digunakan untuk perencanaan manajemen dengan



menggambarkan penyebaran penyakit primer. Hal ini juga digunakan dalam re-staging setelah manajemen penyakit kambuh dan pengobatan tindak lanjut.⁶⁴

Penanda tumor

- Ca 15-3

Penanda ini dapat digunakan untuk memantau pasien dengan kanker payudara. Kadar darah tinggi terlihat pada <10% pasien pada awal kanker payudara dan pada sekitar 70% pasien dengan kanker payudara stadium lanjut. Tingkat CA 15-3 biasanya turun setelah manajemen berhasil. Namun CA 15-3 juga bisa tinggi pada jenis kanker lain dan pada beberapa kondisi non-kanker termasuk hepatitis dan kondisi payudara jinak.

- Ca 27,29

Penanda ini adalah penanda lain untuk pemantauan pasien dengan kanker payudara. Tes ini tampaknya tidak lebih baik untuk mengidentifikasi stadium awal atau lanjut dari kanker payudara. Penanda tumor ini terlihat pada jenis kanker lain dan pada beberapa gangguan non-kanker.

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

n untuk pengobatan kanker payudara.



stokimia

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 dari pemeriksaan. Penggunaan pewarnaan imunohistokimia yang hati-hati dalam kombinasi 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.

MRI dan kanker payudara

Mammografi telah dianggap sebagai metode skrining yang tepat 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 wanita yang mengembangkan kanker payudara karena mutasi genetik BRCA1 dan BRAC2 dan dengan adenopati getah bening aksila.



Biopsi payudara

- **Aspirasi jarum halus**

Sebuah tusukan tipis digunakan untuk mendapatkan sel-sel dari daerah abnormal atau benjolan payudara. USG dapat digunakan untuk membantu mengarahkan tusukan. Anestesi terbatas dapat digunakan untuk membius daerah di mana tusukan akan dimasukkan.

- **Biopsi inti**

Sebuah tusukan yang lebih luas adalah untuk mendapatkan sebagian jaringan (inti) dari daerah abnormal atau benjolan payudara. Hal ini biasanya dibuat di bawah anestesi terbatas, sehingga payudara tidak sensitif, sementara pasien mungkin mengalami sedikit rasa sakit atau kegelisahan pada waktu anestesi diberikan. MRI, ultrasound, dan mammogram dapat digunakan untuk memandu prickle selama durasi biopsi inti.

- **Biopsi inti stereotaktik yang dibantu vakum**

Dalam biopsi inti ini, sampel jaringan kecil yang berbeda diambil melalui sayatan kecil tunggal di kulit dengan alat penghisap dan tusukan. Hal ini dilakukan dengan menggunakan anestesi lokal. MRI, ultrasound atau mammogram dapat digunakan untuk mengarahkan tusukan ke posisinya. Pasien mungkin mengalami sedikit ketidaknyamanan selama proses.

- **Biopsi bedah**

Jika daerah sekitar yang abnormal terlalu kecil untuk dibiopsi dengan prosedur lain atau hasil biopsi tidak terlihat, biopsi bedah dilakukan.



Sebelum biopsi, kawat pemandu dapat ditempatkan ke dalam payudara untuk membantu dokter menemukan jaringan abnormal. Anestesi lokal dapat digunakan dan dokter dapat menggunakan MRI, ultrasound, dan mammogram untuk mengarahkan kawat ke posisinya. Biopsi kemudian dilakukan dengan anestesi umum. Area kecil di dekat jaringan payudara dan benjolan terlepas, di samping kawat.

Mamografi digital

Teknik ini membantu untuk menemukan benjolan di jaringan padat. Gambar juga dapat dengan mudah disimpan dan ditransmisikan ke ahli radiologi lain untuk pendapat kedua. Kanaga dkk. menyatakan bahwa praktik mamografi adalah 19% pada wanita Malaysia dibandingkan dengan penelitian lain yang 10,5%. Kurangnya cakupan asuransi kesehatan, pendapatan rendah dan penerimaan adalah hambatan utama untuk mamografi seperti yang disebutkan dalam penelitian sebelumnya. Mammografi dianggap sebagai tes standar emas untuk deteksi dini kanker payudara tetapi dalam kasus sumber daya yang langka di beberapa daerah dalam program kesadaran kesehatan payudara harus dipromosikan untuk deteksi dini kanker payudara dan staf juga harus mendapatkan pelatihan pemeriksaan payudara klinis sehingga pasien dapat didiagnosis pada tahap awal terutama di daerah-daerah di mana mamografi tidak tersedia.

PEM dan MRI pada pasien kanker payudara



leh karena itu mamografi emisi positron dan pencitraan resonansi telah membuktikan sensitivitas deteksi kanker payudara, namun terapi

penggantian hormon, status pasca menopause dan kepadatan jaringan payudara tidak berpengaruh pada sensitivitas PEM dan MRI. Mammografi emisi positron dapat digunakan sebagai alternatif MRI pada pasien yang tidak ingin menjalani MRI karena berbagai alasan seperti masalah waktu, anggaran terbatas, kurangnya minat, claustrophobia (takut disimpan di ruang kecil). Namun, keduanya memiliki sensitivitas yang sama untuk mendeteksi lesi kanker yang mencakup karsinoma invasif dan duktal in situ.

2.1.7 Tatalaksana

A. Penyesuaian psikologis terhadap kanker payudara

Kanker payudara adalah pengalaman yang sangat umum dan sangat mengkhawatirkan bagi banyak wanita setiap tahun di negara berkembang dan maju. Penelitian psikologis telah memberikan gambaran tentang dampak emosional dan komunitas dari kanker payudara pada kehidupan wanita, dan faktor-faktor yang terkait dengan perubahan yang lebih baik versus yang lebih buruk. Mediasi psikososial telah membantu dalam mengurangi kesedihan pasien dan meningkatkan kualitas hidup mereka. Studi saat ini juga merekomendasikan bahwa aspek psikologis mungkin terkait dengan proses terkait penyakit biologis yang berpotensi signifikan. Selain itu, untuk memberikan gambaran tentang aspek psikologis pada kanker payudara, penyelidikan di sekitar ini telah memberikan dasar untuk studi lebih lanjut tentang penyesuaian ketegangan saraf yang berhubungan dengan kanker payudara secara umum.



embedahan

tomi (operasi konservasi payudara)

Beberapa pasien yang didiagnosis dengan kanker payudara menjalani beberapa jenis operasi. Menurut American Cancer Society, lumpektomi atau mastektomi parsial adalah prosedur pengangkatan bagian payudara yang mengandung tumor ganas bersama dengan beberapa jaringan sehat dan kelenjar getah bening di sekitarnya dengan membiarkan sebagian besar payudara tetap utuh. Praktek ini umumnya dialami oleh wanita yang berada dalam fase awal kanker, namun pasien juga memerlukan jenis pengobatan lain seperti terapi radiasi, kemoterapi atau terapi sulih hormon bersamaan dengan prosedur ini. 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.

Mastektomi

Mastektomi dilakukan untuk mengurangi risiko perkembangan kanker payudara. Mastektomi profilaksis bilateral mengurangi kemungkinan perkembangan kanker payudara tetapi tidak menghilangkan risiko pengembangan kanker sepenuhnya. Aromatase dan tamoxifen menurunkan risiko kanker payudara kontralateral dan dianggap lebih efektif daripada mastektomi profilaksis kontralateral. Mastektomi dianggap sebagai metode paling efektif untuk menangani kasus kanker payudara yang sudah menyebar, di mana lumpektomi tidak cukup. Namun demikian, hilangnya payudara menyebabkan perasaan tidak nyaman dan hilangnya citra diri dan depresi konsekuensi pada kebanyakan



Bedah rekonstruktif

Wanita yang menjalani mastektomi mungkin juga mengalami rekonstruksi payudara, baik rekonstruksi segera atau rekonstruksi tertunda. Hal 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. Mastektomi adalah praktik bedah yang relatif sederhana yang biasanya mengakibatkan tinggal di rumah sakit selama 1-2 hari. Defisiensi massa payudara mengubah penampilan khusus pasien dan dapat membuat penggunaan beberapa jenis pakaian menjadi sulit. Penggunaan prostesis eksterior untuk mengatasi masalah ini bisa menjadi canggung dan gatal, terutama untuk wanita dengan payudara besar. Padahal, masalah yang paling signifikan dari mastektomi adalah efek psikososial dari distorsi fisik dan estetika, yang dapat terdiri dari kegugupan, kesedihan, dan dampak negatif pada bentuk tubuh dan aktivitas seksual. Rekonstruksi payudara biasanya diminta oleh wanita dengan kanker payudara yang tidak mampu untuk menjalani tatalaksana konservatif payudara dan wanita dengan risiko herediter yang meningkat untuk kanker payudara. Prosedur rekonstruksi payudara yang ada bermacam-macam dan mungkin melibatkan penggunaan implan prostetik atau flap jaringan autologus, atau keduanya. Terlepas dari metode yang digunakan, kanker mungkin kambuh pada payudara yang direkonstruksi; Selain itu, pada lipatan jaringan autologus payudara yang direkonstruksi, sedikit kerumitan seperti nekrosis lemak dapat terjadi. Penelitian

endasikan bahwa rekonstruksi payudara mengembalikan representasi



tubuh, membuktikan kekuatan, kewanitaan, dan seksualitas; dan secara optimis mempengaruhi perasaan nyaman dan kualitas hidup pasien.

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. Dari banyak seri kasus dan studi klinis ablasi ovarium yang dilakukan pada periode sebelumnya, banyak yang sarat dengan masalah metodologis. Meta-analisis studi klinis acak menunjukkan peningkatan penting dalam kelangsungan hidup secara keseluruhan dan kelangsungan hidup bebas penyakit untuk wanita yang ablasi ovarium dilakukan sebagai pengobatan adjuvant dibandingkan dengan wanita yang tidak. Tinjauan literatur menunjukkan bahwa ablasi ovarium dapat digunakan sebagai terapi alternatif untuk kanker payudara.

C. Terapi Medikamentosa

Terapi antiestrogen

Terapi ini dapat digunakan pada jenis kanker yang dipengaruhi oleh hormon dan tumor memiliki reseptor hormon seperti reseptor estrogen. Clarke dkk. menyatakan bahwa kategori obat yang paling umum digunakan pada kanker



adalah anti estrogen, yang meliputi agen-agennya (tamoxifen, raloxifene, ie dll). Tamoxifen menghambat hormon estrogen masuk ke dalam sel

kanker payudara. Mekanisme ini menghambat perkembangan sel kanker payudara. Tamoxifen dapat disarankan untuk mengobati wanita dari semua kelompok umur. Namun tamoxifen dianggap sebagai obat pilihan pada wanita yang memiliki karsinoma payudara reseptor estrogen positif. Tamoxifen adalah modulator reseptor estrogen selektif (SERMS) dan bertindak seperti estrogen pada bagian lain dari tubuh seperti rahim. Namun, itu menunjukkan sifat anti estrogen dari jaringan payudara dan bersaing dengan estrogen untuk mengikat reseptor estrogen di payudara. Jika harus membahas tentang efek toksik dari terapi anti estrogen, secara komparatif toksisitas yang ditemukan di dalamnya sangat sedikit dibandingkan dengan obat sitotoksik lainnya. Sementara beberapa pasien menarik pengobatan sebelum menyelesaikan pengobatan karena efek samping seperti *hot flushes*, masalah gastrointestinal dan vaginitis dll. Padahal, indikasi medis untuk menghentikan terapi antiestrogen termasuk adeno karsinoma, sarkoma dan penyakit tromboemboli dll. sebagaimana masyarakat onkologi klinis Amerika merekomendasikan Tamoxifen sebagai terapi adjuvant standar untuk pasien dengan karsinoma payudara positif Estrogen.⁸⁴ Di sisi lain Fulvestrant; Faslodex memiliki mekanisme anti estrogenik sepenuhnya dan dianggap sebagai antagonis estrogen. Hal ini menunjukkan aktivitas anti neoplastik di jaringan payudara tanpa memiliki efek positif pada rahim dan tulang, yang dapat menyebabkan efek samping tertentu jika dikonsumsi dalam jangka waktu yang lama seperti osteoporosis. Tamoxifen dan raloxifene adalah modulator reseptor estrogen selektif (SERM), satu set obat



ara selektif mencegah atau memotivasi aktivitas seperti estrogen di
yang berbeda, mempengaruhi reseptor estrogen. Tamoxifen menunjukkan

aksi antagonis estrogennya di berbagai jaringan seperti rahim, hati, tulang dan payudara. Obat tersebut digunakan sebagai pengobatan adjuvant pada pasien positif reseptor estrogen dan tamoxifen diterima oleh Food and Drug Administration (FDA) Amerika Serikat pada tahun 1998 untuk penghambatan kanker payudara untuk wanita pada bahaya tinggi. Putusan ini didasarkan pada hasil percobaan yang dilakukan oleh Institut Kanker Nasional Amerika Serikat yang dihentikan sebelum waktunya karena studi intervensi menunjukkan bahwa tamoxifen menurunkan prevalensi kanker payudara sekitar setengahnya. Studi prospektif besar telah menyelidiki kemanjuran tamoxifen versus plasebo untuk penurunan risiko kanker payudara untuk wanita pada peningkatan risiko kanker payudara. Ringkasan studi ini menunjukkan penurunan umum 38% dalam kejadian kanker payudara untuk wanita pada peningkatan bahaya kanker payudara yang diberikan tamoxifen untuk jangka waktu 5 tahun dan juga menunjukkan bahwa tamoxifen menghambat hanya reseptor estrogen kanker payudara positif (RR ~ 50%) tanpa pengaruh pada reseptor estrogen kanker payudara negatif [190]. Berbagai efek samping telah dilaporkan untuk wanita yang memakai tamoxifen, seperti trombosis vena, katarak, kanker endometrium, gangguan menstruasi dan muka memerah. Sebuah studi menunjukkan bahwa aktivitas penurunan risiko tamoxifen berkembang melampaui fase manajemen yang kuat selama 5 tahun, dan tetap selama minimal 10 tahun, sedangkan sebagian besar reaksi merugikan tidak berlangsung di belakang durasi manajemen 5 tahun. Raloxifene, juga telah diturunkan untuk mengurangi bahaya



payudara, namun tampaknya menimbulkan beberapa reaksi yang n. Selama periode preseden, studi klinis yang dilakukan untuk menyelidiki

kemanjuran raloxifen pada patah tulang dan osteoporosis, menunjukkan penurunan risiko 44-76% dari prevalensi kanker payudara pada pasien yang diobati dengan raloxifen dibandingkan dengan kelompok plasebo. Sebuah studi klinis acak dari Raloxifen dan Tamoxifen direncanakan untuk membandingkan khasiat raloxifen dan tamoxifen pada wanita pascamenopause dengan peningkatan 5 tahun ancaman kanker payudara seperti yang diharapkan oleh model Gail. Studi menunjukkan bahwa raloxifen sebanding dengan tamoxifen dalam mengurangi ancaman kanker payudara invasif dan dikaitkan dengan bahaya kecil katarak dan tromboemboli daripada tamoxifen. Pada tahun 2007, sekitar 10 tahun setelah pengesahan tamoxifen, FDA mengizinkan raloxifen untuk pencegahan kanker payudara untuk wanita pascamenopause dengan osteoporosis dan untuk wanita pascamenopause dengan peningkatan bahaya kanker payudara. Di Australia, tamoxifen diresepkan untuk pengobatan kanker payudara dan osteoporosis.

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, exemastane dan anastrozole sedang digunakan. Uji klinis acak yang dilakukan untuk menyelidiki agen ini dalam pengobatan kanker payudara telah menunjukkan bahwa senyawa ini mengandung efektivitas yang luar biasa dalam mengobati wanita dengan gangguan lanjut. Studi menunjukkan bahwa wanita yang diobati dengan inhibitor aromatase



memiliki penurunan ancaman kanker payudara kontra lateral yang lebih baik daripada wanita yang diobati dengan tamoxifen.

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 (Cytoxan), Carboplatin (Paraplatin) dll. Namun memiliki berbagai efek samping . Kanker payudara metastatik atau sekunder sulit diobati tetapi dapat dikontrol dan kadang-kadang selama beberapa tahun. Kemoterapi dapat diresepkan untuk mengelola kanker payudara metastatik untuk meminimalkan atau memperlambat perkembangannya. Obat ini juga dapat diberikan untuk mengurangi beberapa manifestasi. Pilihan pengobatan lain dapat dimulai sebelum atau bersamaan dengan kemoterapi.

D. Terapi radiasi

Hal ini berguna untuk mengurangi kebutuhan mastektomi. Kombinasi lumpektomi dan terapi radiasi semakin banyak digunakan dibandingkan mastektomi pada tahap awal kanker payudara. Sebuah penelitian dilakukan di India.



nelitian ini dipilih 135 wanita, sebagian besar telah menjalani mastektomi. analisis, tidak ada kekambuhan lokal setelah terapi radiasi fraksi hipo dan

penyakit metastasis berkembang hanya pada empat pasien. Zhou dkk. melaporkan bahwa terapi radiasi efektif pada pasien kanker payudara dini. Penelitian ini dilakukan pada 143 wanita yang menjalani terapi radiasi baik rutin maupun intraoperatif setelah operasi konservasi payudara. Pada 54 bulan masa tindak lanjut, ada kontrol lokal yang signifikan dari tumor. Sinar berenergi tinggi dari terapi radiasi membunuh sel kanker. 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.

Brakiterapi

Modalitas terapi ini adalah semacam radioterapi. Terapi ini mungkin 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 jumlah sesi manajemen.

2.2 Subtipe Intrinsik Kanker Payudara

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*. Setidaknya ada dua subtipe dalam tumor mirip



positif dan HER2 positif), masing-masing, menggunakan nomenklatur IHC yang diperkenalkan di bagian sebelumnya.⁹⁷ Namun, kesetaraan ini tidak selalu berlaku, misalnya, hanya sebagian dari tumor luminal B adalah HER2+. Tumor luminal A memiliki ekspresi gen terkait ER yang lebih tinggi dan ekspresi gen proliferasi yang lebih rendah daripada kanker luminal B. Tumor luminal B cenderung memiliki derajat yang lebih tinggi daripada tumor luminal A.

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). 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. 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. Dengan demikian, tumor luminal A dapat diobati secara memadai dengan terapi endokrin, sedangkan tumor luminal B yang lebih proliferasi dapat memperoleh manfaat lebih

dari strategi terapi gabungan kemoterapi dan pengobatan hormonal. an bertarget lainnya seperti strategi anti-angiogenik disarankan juga



efektif untuk tumor luminal. Misalnya, antibodi anti-VEGF, bevacizumab, terbukti meningkatkan kelangsungan hidup bebas perkembangan pada kanker payudara metastatik bila dikombinasikan dengan paclitaxel, di antaranya 60% pasien membawa tumor luminal. 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. 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.

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).⁹⁷ 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.

Tidak ada hubungan dengan usia atau ras yang ditemukan untuk tumor berlebih HER2, serta faktor risiko yang diketahui. Meskipun tumor overekspresi HER2 membawa prognosis yang buruk, mereka sensitif



terhadap kemoterapi neoadjuvant berbasis antrasiklin dan taxane, dengan respons patologis lengkap yang jauh lebih tinggi daripada tumor payudara luminal.¹⁰⁰ Prognosis buruk dari sub tipe 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.¹⁰⁰ 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.

Tumor basal

Seperti yang telah dibahas sebelumnya, sub tipe basal terdiri dari tumor ER-PR-HER2- (triple negatif) dengan profil ekspresi yang menyerupai 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. Tumor yang ditandai dengan ekspresi sitokeratin basal lebih mungkin memiliki ekspresi BRCA1 yang rendah dan menyimpan mutasi TP53.

Misalnya, dengan tumor over-ekspresi HER2, kanker basal cenderung menjadi tumor



Tumor basal menyumbang 60% hingga 90% kasus tiga kali lipat negatif. Tumor ini sangat menarik karena mengikuti perjalanan klinis yang agresif dan saat ini tidak memiliki bentuk terapi sistemik standar yang ditargetkan. Dibandingkan dengan subtype 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 subtype ini termasuk menarche lebih awal, rasio pinggang-pinggul yang tinggi, dan kurangnya menyusui bersama dengan paritas yang tinggi. Berbeda dengan subtype 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. Tumor ini dikaitkan dengan kelangsungan hidup spesifik penyakit yang lebih rendah dan risiko kekambuhan lokal dan regional yang lebih tinggi. Studi tindak lanjut telah mengungkapkan profil kelangsungan hidup yang bergantung pada waktu untuk tumor 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 visceral (tidak termasuk tulang) dan kemungkinan kecil melibatkan kelenjar getah bening. Ukuran tumor basal secara umum lebih besar dari subtype lainnya, dengan ukuran median 2 cm dalam satu seri. Juga, tumor kelas ini cenderung menunjukkan pertumbuhan yang cepat. Mengingat status reseptor negatif tiga kali lipat, tumor basal tidak dapat menerima terapi kanker payudara konvensional yang ditargetkan, meninggalkan kemoterapi satu-satunya pilihan di



tarium terapeutik. Dua penelitian independen yang meneliti resistensi pi 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. 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.

Kanker payudara seperti normal

Tumor ini menyumbang sekitar 5-10% dari semua karsinoma payudara. Mereka dicirikan dengan buruk dan telah dikelompokkan ke dalam klasifikasi sub tipe intrinsik dengan fibroadenoma dan sampel payudara normal. 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



neoplastik diisolasi dengan diseksi mikro tidak ada kasus sub tipe payudara normal ditemukan, mendukung hipotesis artefak teknis.

Tabel 1 Ringkasan Sub tipe molekul tumor payudara

Sub tipe	Status IHC	Grade	Luaran	Prevalensi
Luminal A	[ER+ PR+] HER2-KI67-	1 2	Baik	23.7%
Luminal B	[ER+ PR+] HER2-KI67+ [ER+ PR+] HER2+KI67+	2 3	Intermediet Buruk	38.8 % 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%

2.2 Disease Free Survival (DFS)

Disease Free Survival (DFS) atau kelangsungan hidup bebas penyakit merupakan persentase pasien yang dapat bertahan tanpa adanya tanda atau gejala kanker dalam waktu tertentu setelah mereka menjalani pengobatan. Pada kanker payudara, misalnya setelah pasien menjalani mastektomi. Lamanya waktu ini terhitung sejak pasien menjalani operasi mastektomi hingga pasien mengalami relaps atau kekambuhan kembali penyakit tersebut. Tingkat kelangsungan hidup bebas penyakit / disease free survival merupakan indikasi seberapa efektif pengobatan

ang telah dijalani.

Overall survival



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.

2.4 Status Hormonal

kejadian kanker payudara telah meningkat secara drastis, dan kanker payudara telah menjadi tumor paling ganas di antara wanita di seluruh dunia. Dengan berkembangnya penelitian klinis, pengobatan kanker payudara saat ini merupakan terapi kombinasi yang meliputi pembedahan, radioterapi, kemoterapi, terapi endokrin, dan terapi target, dan lain sebagainya. (20)

Terapi endokrin kanker payudara, terutama kanker payudara yang bergantung pada steroid, memiliki keuntungan yang tak tergantikan. Penerapan terapi endokrin berdampak baik pada pengobatan kanker payudara stadium lanjut, hingga terapi tambahan untuk kanker payudara dini, hingga pengobatan profilaksis pada populasi berisiko tinggi. Mengingat banyak manfaatnya, diharapkan terapi endokrin dapat menyembuhkan pasien kanker payudara. (20)

Meskipun pasien dengan kanker payudara reseptor estrogen-positif (ER+) dan reseptor progesteron-positif (PR+) dapat diobati dengan terapi endokrin, pasien dengan tingkat ekspresi reseptor hormon yang berbeda memiliki sensitivitas yang

terhadap terapi endokrin. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan rekomendasi tamoxifen untuk kanker payudara ER+ dengan ekspresi PR



tinggi lebih baik daripada pasien dengan ekspresi PR rendah, baik dalam pengaturan ajuvan dan pengobatan kanker payudara metastatic. (20)

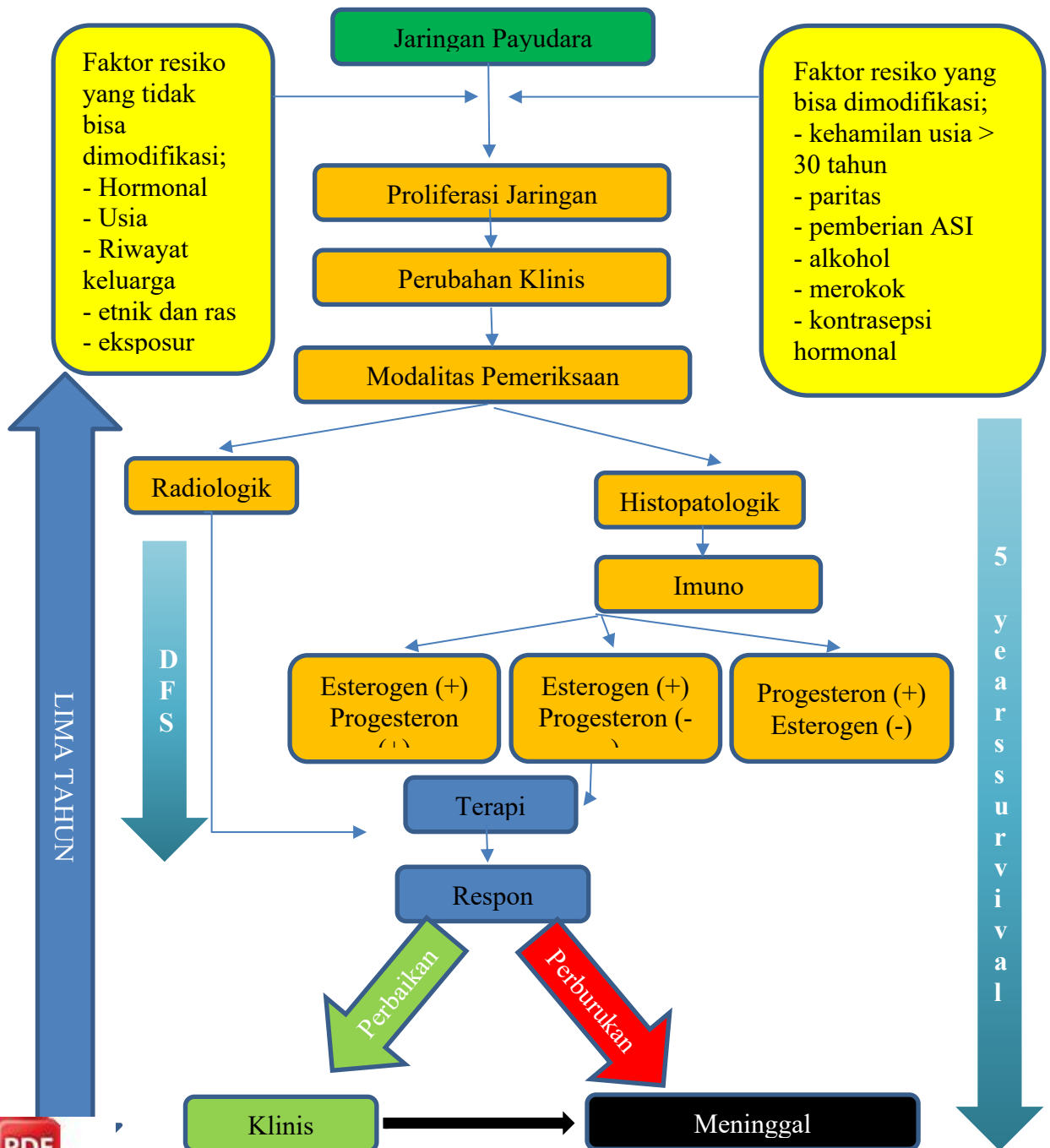
Data dari percobaan ajuvan ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) besar, percobaan klinis di seluruh dunia yang membandingkan kemanjuran tamoxifen dengan anastrozole aromatase inhibitor (AI), menunjukkan bahwa pasien dengan tumor ER+/PR+ memiliki kekambuhan yang lebih rendah dibandingkan mereka dengan tumor ER+/PR- (masing-masing 7,6% vs 14,8%). Dalam penelitian ini, kami menganalisis kasus pasien yang didiagnosis dengan kanker payudara primer dan diobati dengan pembedahan di Pusat Pengobatan Penyakit Payudara Provinsi Hebei dari tahun 2004 hingga 2010. Dengan meringkas distribusi dan karakteristik klinisnya, dan melakukan analisis prognostik kanker payudara ER+ dengan profil ekspresi PR yang berbeda, kami dapat mengidentifikasi indikator prognostik baru, yang dapat memberikan referensi di masa mendatang untuk pengobatan individual kanker payudara. (20)



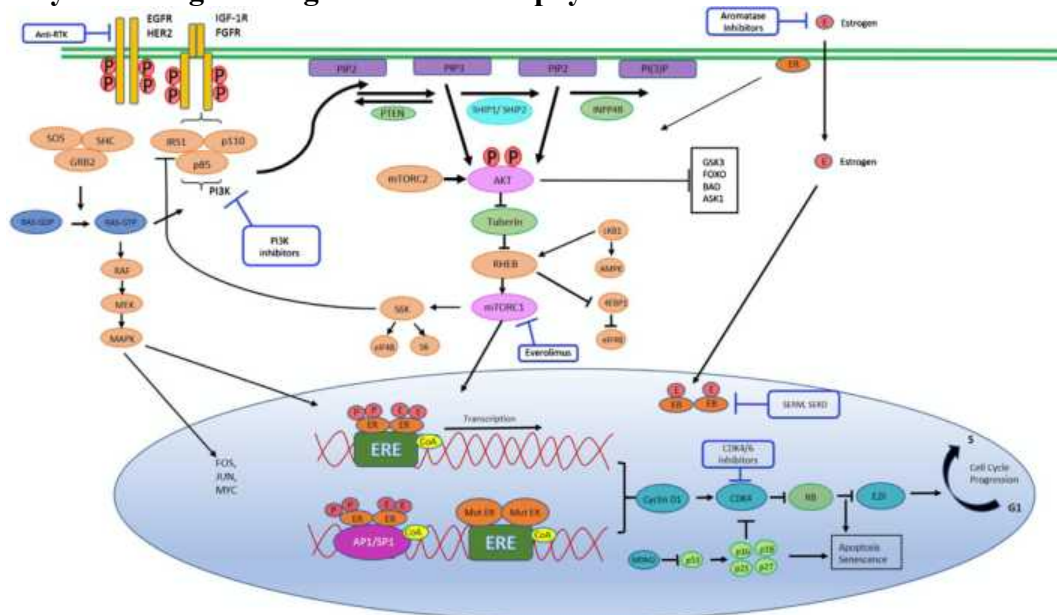
BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teoritis



Sinyal Estrogen menginduksi kanker payudara

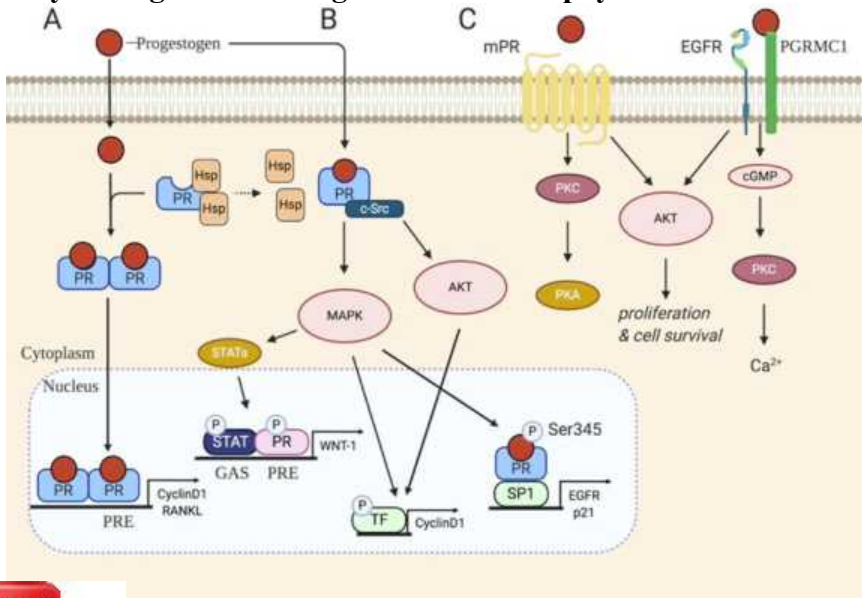


Gambar 1 Sinyal Estrogen menginduksi Kanker Payudara

In addition, membrane-bound ER crosstalks with growth factor receptor signaling that promotes estrogen-independent tumor growth.

Cyclin D is a central transcription target of ER and growth factor receptor signaling pathways, which activates CDK4/6 and induces cell cycle progression from G1 to S phase. ⁽²¹⁾

Sinyal Progesteron menginduksi kanker payudara



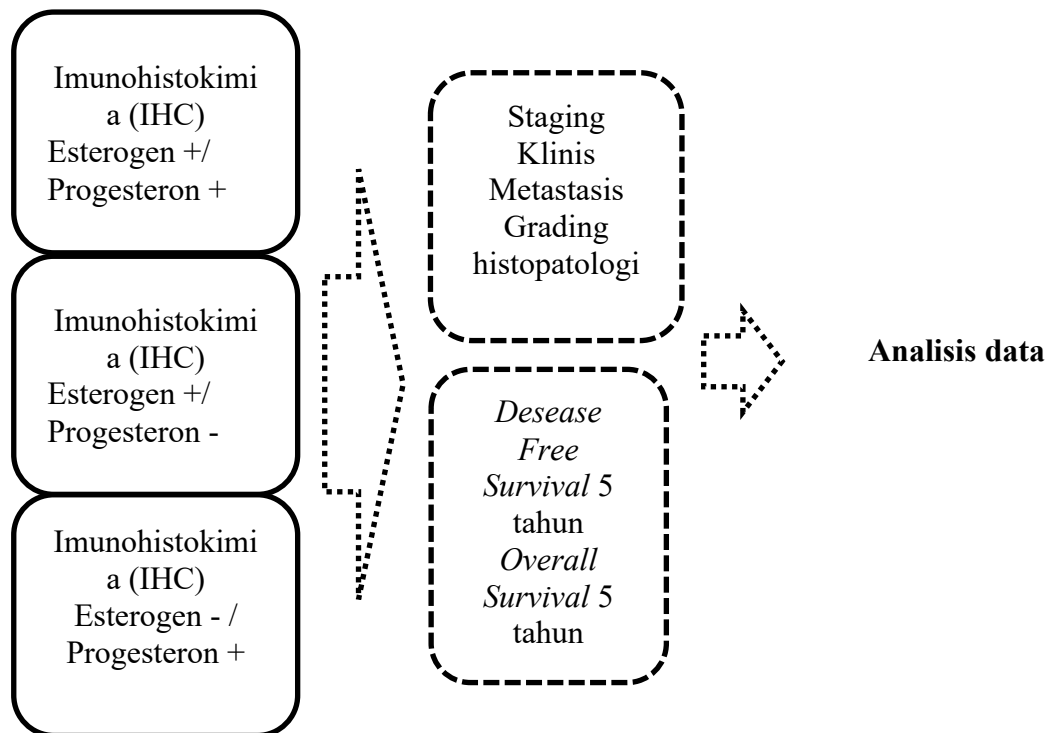
Sinyal Progesteron menginduksi Kanker Payudara

lassical pathway, PRE activating Cyclin01



- (B) Rapid progesterone non –classical pathway, PRE ligand with proto-oncogen thymosin protein Src, activating mitogen activated protein kinase, promoter PR phosphorylation
- (C) Progestogens initiate non-classical signaling of membrane progesterone receptors (mPRs) and progesterone receptor membrane component 1 (PGRMC1) by activating downstream targets, protein kinase c (PKC), protein kinase a (PKA) ⁽²²⁾

3.2 Kerangka konsep



 Variabel bebas
 Variabel terikat



Optimized using
trial version
www.balesio.com