

TESIS

HUBUNGAN ANTARA CANCER ANTIGEN 15-3, CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN, NEUTROPHIL- LYMPHOCYTE RATIO TERHADAP KEJADIAN METASTASIS DAN PROGRESSION FREE SURVIVAL KANKER PAYUDARA

*Correlation between Cancer Antigen 15-3, Carcinoembryonic
Antigen, Neutrophil-Lymphocyte Ratio on Metastasis and Progression
Free Survival of Breast Cancer*



NAMA : dr. Muhammad Alim Al Fath Rianse
NIM : C045191002

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)

PROGRAM STUDI ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023



**HUBUNGAN ANTARA *CANCER ANTIGEN 15-3*,
CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN, *NEUTROPHIL-
LYMPHOCYTE RATIO* TERHADAP KEJADIAN METASTASIS
DAN *PROGRESSION FREE SURVIVAL* KANKER PAYUDARA**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai gelar Spesialis Bedah

Disusun dan diajukan oleh

MUHAMMAD ALIM AL FATH RIANSE

Kepada :

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)

PROGRAM STUDI ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023



LEMBAR PENGESAHAN

HUBUNGAN ANTARA *CANCER ANTIGEN 15-3*,
CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN, *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO*
TERHADAP KEJADIAN METASTASIS DAN *PROGRESSION FREE SURVIVAL*
KANKER PAYUDARA

Disusun dan diajukan oleh :

MUHAMMAD ALIM AL FATH RIANSE

Nomor Pokok : C045191002

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

Menyetujui,

Pembimbing Utama

dr. Salman Ardi Syamsu, Sp. B, Subsp. Onk. (K)
NIP : 197809262005011003

Pembimbing Anggota

dr. Firdaus Hamid, Ph. D, Sp. MK (K)
NIP: 197712312002121002

Ketua Program Studi

Dr.dr. Sachraswaty. R. Laiding, Sp.B, Sp.BP-RE, Subsp.KF (K)
NIP: 196602131996031001

Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. Dr. dr Haerani Rasyid, Sp.PD, KGH, Sp-GK, FINASIM
NIP: 196805301996032001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : dr. Muhammad Alim Al Fath Rianse

NIM : C045191002

Program Studi : Ilmu Bedah

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis

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

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan sama sekali.

Makassar, 2023

Yang membuat pernyataan



Dr. Muhammad Alim Al Fath Rianse



HUBUNGAN ANTARA CANCER ANTIGEN 15-3, CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN, NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO TERHADAP KEJADIAN METASTASIS DAN PROGRESSION FREE SURVIVAL KANKER PAYUDARA

ABSTRACT

Background: Kanker payudara pada wanita saat ini telah melampaui kanker paru, sebagai penyebab utama insiden kanker secara global. Dalam beberapa tahun terakhir, penanda darah dan tumor dipelajari sebagai faktor prediktif dan prognostik. Sehingga penelitian ini menilai hubungan penanda tumor *Cancer Antigen 15-3* (CA 15-3) dan *Carcinoembryonic antigen* (CEA), *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) terhadap kejadian metastasis dan *Progression Free Survival* (PFS) pada penderita kanker payudara.

Metode: Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan desain penelitian *ambidirectional cohort*. Populasi penelitian ini adalah pasien kanker payudara RS Wahidin Sudirohusodo periode tahun 2020 yang memenuhi kriteria penelitian. Dilakukan pemeriksaan CEA dan CA 15-3, dinilai secara radiologis untuk adanya metastasis dan dilakukan follow-up sampai dengan 24 bulan. Analisis Kaplan-Meier metode log rank (*Mantel-Cox*), digunakan untuk mengetahui perbedaan tingkat PFS pasien berdasarkan kadar NLR, CEA dan CA 15-3 dengan tingkat signifikansi $<0,05$.

Hasil: Sebanyak 159 pasien yang memenuhi kriteria diikutsertakan dalam penelitian ini. Karakteristik sampel dengan jenis kelamin perempuan, rerata umur $48,3 \pm 9,18$ tahun. Rerat kadar NLR, CEA, CA 15-3 masing-masing $22,51 \pm 94,1$, $73,05 \pm 212,99$, $2,56 \pm 3,48$. Sebanyak 38,4% pasien mengalami metastasis. Berdasarkan *Progression Free Survival* (PFS) dengan rata-rata $12,16 \pm 0,45$. Berdasarkan uji statistik, terdapat hubungan yang signifikan antara kadar CEA dan CA 15-3 terhadap kejadian metastasis, namun tidak untuk kadar NLR. Begitupun untuk PFS terhadap kadar NLR, CEA dan CA 15-3, tidak memperlihatkan hubungan yang signifikan. Berdasarkan analisis survival, tidak menunjukkan hubungan yang signifikan.

Kesimpulan: Secara umum kadar CEA dan CA 15-3 dapat menjadi faktor prognostik negatif dari kejadian metastasis kanker payudara. Hasil penelitian ini dapat menjadi salah satu pembandingan dengan penelitian lain, khususnya meninjau peran faktor prediktif dan prognostik kadar NLR, CEA dan CA 15-3 pada pasien dengan kanker payudara.

Kata kunci: kanker payudara, *progression free survival*, *Cancer Antigen 15-3*, *carcinoembryonic Antigen*, *Neutrophil-Lymphocyte Ratio*



CORRELATION BETWEEN CANCER ANTIGEN 15-3, CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN, NEUTROPHIL- LYMPHOCYTE RATIO ON METASTASIS AND PROGRESSION-FREE SURVIVAL OF BREAST CANCER PATIENTS

ABSTRACT

Background: Breast cancer in women has now surpassed lung cancer, as the main cause of cancer incidence globally. In recent years, blood and tumor markers have been studied as predictive and prognostic factors. So this study assesses the relationship between the tumor markers Cancer Antigen 15-3 (CA 15-3) and Carcinoembryonic antigen (CEA), Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) on the incidence of metastasis and Progression Free Survival (PFS) in breast cancer patients.

Metode: This research is an observational analytical study with an ambidirectional cohort research design. The population of this study was breast cancer patients at Wahidin Sudirohusodo Hospital for the 2020 period who met the research criteria. CEA and CA 15-3 examinations were carried out, assessed radiologically for metastases, and follow-up was carried out for up to 24 months. Kaplan-Meier analysis using the log-rank method (Mantel-Cox) was used to determine differences in patient PFS levels based on NLR, CEA, and CA 15-3 levels with a significance level of <0.05 .

Results: A total of 159 patients who met the criteria were included in this study. Characteristics of the sample: female, mean age 48.3 ± 9.18 years. The mean levels of NLR, CEA, CA 15-3 were 22.51 ± 94.1 , 73.05 ± 212.99 , 2.56 ± 3.48 , respectively. As many as 38.4% of patients experienced metastases. Based on Progression Free Survival (PFS) with an average of 12.16 ± 0.45 . Based on statistical tests, there was a significant relationship between CEA and CA 15-3 levels and the incidence of metastasis, but not for NRL levels. Likewise, PFS on NLR, CEA, and CA 15-3 levels did not show a significant relationship. Based on survival analysis, it did not show a significant relationship.

Conclusion: In general, CEA and CA 15-3 levels can be a negative prognostic factor for the incidence of breast cancer metastasis. The results of this study can be used as a comparison with other studies, specifically answering the role of predictive and prognostic factors for NLR, CEA, and CA 15-3 levels in patients with breast cancer.



Keywords: breast cancer, progression-free survival, cancer antigen 15-3, carcinoembryonic antigen, neutrophil-lymphocyte ratio

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Kanker Payudara	6
2.2 Penanda Tumor	33
2.3 Metastase Kanker Payudara	48
2.4 <i>Neutrophil-Lymphocyte Ratio</i>	56
2.5 <i>Progression Free Survival</i>	57
BAB III METODE PENELITIAN	60
3.1 Rancangan Penelitian	60
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	60
3.3 Populasi dan Teknik Sampel	60
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	62
3.5 Definisi Operasional	63
3.6 Kriteria Obyektif	65
3.7 Pengumpulan Data dan Metode Pemeriksaan	67
3.8 Alur Penelitian	69
3.9 Analisis Data	69
HASIL PENELITIAN	71
alisis Univariat	Error! Bookmark not defined.
alisis Bivariat	Error! Bookmark not defined.
PEMBAHASAN	78



5.1 Nilai NLR terhadap metastasis dan PFS.....	78
5.2 Kadar CEA terhadap metastasis dan PFS	81
5.3 Kadar CA15-3 terhadap metastasis dan PFS	82
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	84
6.1 Kesimpulan	84
6.2 Saran	84
DAFTAR PUSTAKA.....	86



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Peran mucin pada proses invasi dan metastasis	18
Gambar 2. Peran mucin pada motilitas sel	18
Gambar 3. Skematik represntasi gen dan protein CEA	49



DAFTAR SINGKATAN

AFP	Alphafetoprotein
AJCC	American Joint Committee on Cancer)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATM	Immunohistokimia
BCT	<i>Breast Conserving Treatment</i>
BRCA-1	Breast Cancer Gene 1
BRCA-2	Breast Cancer Gene 2
CA	Cancer Antigen
CC	Craniocaudal
CD	Cluster of Differentiation
CEA	Carcinoembryonic Antigen
CHEK2	Chechpoint Kinase-2
CRP	C-reactive protein
CT SCAN	Computerised Tomography Scan
DNA	Deoxyribonecleic Acid
EA	Early Antigen
EB	Epstein Barr Virus
ELFA	Enzyme Linked Fluorescent Assay
EMA	Epithelial Membrane Antigen
ER	Estrogen Reseptor
ESR	Estrogen Reseptor Gen
FNAB	Fine Needle Aspiration Biopsy
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICAM	Intracelular Adhesion Molecule
IgA	Imunoglobulin A
IHK	Immunohistokimia
IUAC	International Union Against Cancer
	Kanker Payudara
	Kilodalton
	Lymphokine-activated



LDH	Lactic Acid Dehydrogenase
LM	Latero-medial
MHC	Major Hystocompatibility Comple
MRI	Magnetic Resonance Imaging
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
ML	Mediolateral
MLO	Medo-lateral oblique
MUC1	Mucin-1
MVD	Microvascular density
NLR	Neutrophil-Lymphocyte Ratio
PA	Patologi Anatomi
PALB2	Partner and Localizer of BRCA-2
PEM	Polymorphic Epithelial Mucin
PET SCAN	Positron Emission Tomography Scan
PFS	Progression Free Survival
PR	Progesteron Reseptor
TN	Triple Negatif
TNM	Tumor Node Metastasis
U/ml	Unit per milliliter
USG	Ultrasonografi
VCA	Viral Capsid Antigen
WHO	World Health Organization



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kanker payudara pada wanita saat ini telah melampaui kanker paru, sebagai penyebab utama insiden kanker pada tahun 2020 secara global, dengan perkiraan 2,3 juta kasus baru (11,7%) dari semua kasus kanker. Sebagai penyebab utama kelima kematian akibat kanker di seluruh dunia, yaitu 685.000 kematian (Sung, *et al*, 2021).

Tingkat kejadian kanker payudara meningkat dengan cepat di negara-negara transisi seperti Amerika Selatan, Afrika, serta di negara-negara Asia berpenghasil tinggi (Jepang dan Korea). Perubahan gaya hidup, sosial budaya, dan lingkungan yang disebabkan oleh pertumbuhan ekonomi dan peningkatan proporsi wanita dalam angka kerja industri telah berdampak pada prevalensi faktor risiko kanker payudara, penundaan melahirkan anak dan memiliki lebih sedikit anak, tingkat kelebihan berat badan dan ketidakaktifan fisik yang lebih besar (Sung, *et al*, 2021).

Data hasil Riskesdas tahun 2013 dan tahun 2018 menunjukkan adanya peningkatan prevalensi kanker di Indonesia dari 1,4% menjadi 1,49%. Berdasarkan hasil Riskesdas dapat diketahui bahwa prevalensi kanker pada kelompok perempuan lebih besar dibandingkan laki laki. Pola



i baik pada Riskesdas 2013 maupun Riskesdas 2018. Hal ini dapat
kan karena jenis kanker spesifik perempuan seperti kanker
a dan kanker serviks merupakan jenis kanker utama yang paling

banyak dilaporkan di Indonesia. Selain itu, jenis kanker ini juga memiliki cakupan deteksi dini yang lebih baik dibandingkan jenis kanker lainnya (Badan Litbangkes, 2019).

Deteksi dini kanker payudara baik primer maupun rekuren, sangat penting secara klinis, dan dapat digunakan untuk membuat keputusan. Dalam beberapa dekade terakhir, konsentrasi serum penanda tumor telah digunakan untuk mendeteksi aktivitas tumor. Penanda tumor menyediakan sumber data hemat biaya invasif minimal yang berharga untuk memantau perjalanan penyakit, menentukan prognosis, dan membantu dalam perencanaan pengobatan (Kabel AM, 2017).

Dalam beberapa tahun terakhir, penanda darah inflamasi telah muncul sebagai faktor prediktif dan prognostik, terutama *neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR); yaitu, rasio antara jumlah neutrofil absolut dan jumlah limfosit absolut. Limfopenia dan NLR yang tinggi sebelum inisiasi kemoterapi secara tidak konsisten dikaitkan dengan respons yang lebih buruk terhadap kemoterapi neo-adjuvant dan dengan prognosis yang buruk dari berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara (Corbeau I.,2020).

Penanda tumor (tumor marker) adalah suatu molekul atau substansi yang dapat diukur dalam serum, plasma atau cairan tubuh lain, ekstrak jaringan atau jaringan sediaan parafin dengan suatu pemeriksaan baik secara kualitatif maupun kuantitatif pada kondisi prakanker dan kanker.



a tumor dapat ditemukan dalam jumlah yang banyak dalam darah
i penderita kanker, namun dapat pula dijumpai dalam darah atau

urine pasien yang tidak menderita kanker. Penanda tumor dapat berupa DNA, mRNA atau protein. Penanda tumor dapat diproduksi oleh sel-sel kanker itu sendiri atau oleh tubuh sebagai respon terhadap kanker atau kondisi yang lain (Atalay C., 2008).

Penanda tumor untuk kanker payudara yang telah banyak diketahui adalah Carcino Embryonic Antigen (CEA) dan Mucin like glycoprotein (CA15-3). Pemeriksaan CA 15-3 adalah pemeriksaan untuk mendeteksi MUC1, yaitu salah satu golongan mucin. Terdapat banyak bukti peningkatan penanda tumor berhubungan dengan progresivitas penyakit kanker payudara. Pada kasus metastasis kanker payudara, peningkatan kadar penanda tumor dalam serum pasien dengan kanker payudara dapat ditemukan rata-rata 2-18 bulan sebelum metastasis secara klinis terdeteksi (Desen, 2008; Handy B, 2009).

Peneliti tertarik untuk meneliti hubungan dari kadar penanda tumor khususnya CA 15-3 dan CEA, *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) terhadap kejadian metastasis dan *Progression Free Survival (PSF)* pada penderita kanker payudara.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada hubungan antara peningkatan nilai tumor marker CA 15-3, CEA, dan NLR terhadap kejadian metastasis dan PFS pada pasien kanker payudara di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar?



1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui adanya hubungan antara nilai tumor marker CEA, CA 15-3 dan NLR terhadap kejadian metastasis dan PFS pada pasien kanker payudara di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Diketahui hubungan antara nilai tumor marker CEA dengan metastasis pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
2. Diketahui hubungan antara nilai tumor marker CEA dengan PFS pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
3. Diketahui hubungan antara nilai tumor marker CA 15-3 dengan metastasis pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
4. Diketahui hubungan antara nilai tumor marker CA 15-3 dengan PFS pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
5. Diketahui hubungan antara NLR dengan metastasis pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
6. Diketahui hubungan antara NLR dengan PFS pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.



1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Pengetahuan

Sebagai informasi ilmiah atau bukti empiris tentang hubungan antara peningkatan nilai tumor marker CEA, CA 15-3 dan NLR, terhadap metastasis dan khususnya dalam kaitan dengan PFS pada pasien kanker payudara.

1.4.2 Manfaat Bagi Klinisi

1. Memberikan informasi data ilmiah tentang penanda tumor CEA, CA 15-3 dan NLR dalam hubungannya terhadap metastasis dan perjalanan penyakit dengan menganalisis PFS pada pasien kanker payudara.
2. Menjadi pedoman dalam memprediksikan progresifitas penyakit, rekurensi dan metastasis pada pasien kanker payudara.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Payudara

2.1.1 Definisi

Kanker payudara merupakan keganasan di mana sel-sel di jaringan payudara berubah dan membelah secara tidak terkendali, menghasilkan benjolan atau massa. Sebagian besar kanker payudara dapat berasal dari lobulus atau epitel ductus. Pertumbuhan ini dapat terjadi pada satu atau kedua payudara. Terjadi hampir seluruhnya pada wanita, tetapi pria juga bisa mengalami kanker payudara (American Cancer Society, 2019).

2.1.2 Epidemiologi

Kanker payudara pada wanita saat ini telah melampaui kanker paru, sebagai penyebab utama insiden kanker pada tahun 2020 secara global, dengan perkiraan 2,3 juta kasus baru (11,7%) dari semua kasus kanker. Sebagai penyebab utama kelima kematian akibat kanker di seluruh dunia, yaitu 685.000 kematian (Sung, *et al*, 2021).

Tingkat kejadian kanker payudara meningkat dengan cepat di negara-negara transisi seperti Amerika Selatan, Afrika, serta di negara-negara Asia berpenghasil tinggi (Jepang dan Korea). Perubahan gaya hidup, sosial budaya, dan lingkungan yang disebabkan oleh pertumbuhan ekonomi dan peningkatan proporsi wanita dalam angka kerja industri telah

ak pada prevalensi faktor risiko kanker payudara, penundaan



melahirkan anak dan memiliki lebih sedikit anak, tingkat kelebihan berat badan dan ketidakaktifan fisik yang lebih besar (Sung, *et al*, 2021).

Berdasarkan data Globocan tahun 2020 di Indonesia, jumlah kasus baru kanker payudara mencapai 65.858 kasus (16.6%) dari total 396.914 kasus baru kanker di Indonesia, menjadi urutan pertama jumlah kasus baru terbanyak dari 35 jenis kanker. Jumlah kematian mencapai 22.430 kasus (9.6%) dari total 234.511 kematian akibat kanker di Indonesia, masuk dalam urutan kedua jumlah kematian terbanyak setelah kanker paru (Globocan/IARC 2020).

Data hasil Riskesdas tahun 2013 dan tahun 2018 menunjukkan adanya peningkatan prevalensi kanker di Indonesia dari 1,4% menjadi 1,49%. Berdasarkan hasil Riskesdas dapat diketahui bahwa prevalensi kanker pada kelompok perempuan lebih besar dibandingkan laki laki. Pola ini terjadi baik pada Riskesdas 2013 maupun Riskesdas 2018. Hal ini dapat disebabkan karena jenis kanker spesifik perempuan seperti kanker payudara dan kanker serviks merupakan jenis kanker utama yang paling banyak dilaporkan di Indonesia. Selain itu, jenis kanker ini juga memiliki cakupan deteksi dini yang lebih baik dibandingkan jenis kanker lainnya (Badan Litbangkes, 2019).

Data yang bersumber dari Rumah Sakit Kanker Dharmais pada tahun 2018 menunjukkan bahwa kasus kanker terbanyak adalah payudara sebesar 19,18%, kanker serviks sebesar 10,69%, dan paru-paru sebesar 9,89%. Jenis kanker yang hanya terjadi pada



wanita, yaitu payudara dan serviks menjadi penyumbang terbesar dari seluruh jenis kanker. Kanker yang paling banyak diderita oleh pasien perempuan, sebagian besar menderita kanker payudara sebesar 34,3%, serviks sebesar 19,12%, dan ovarium sebesar 7,84% (Badan Litbangkes, 2019).

2.1.3 Faktor Resiko

Faktor risiko adalah segala sesuatu yang dapat meningkatkan peluang terkena penyakit kanker payudara. Namun memiliki faktor risiko, atau bahkan banyak, bukan berarti pasti akan terkena penyakit tersebut. Beberapa faktor risiko kanker payudara yang tidak dapat diubah, seperti bertambahnya usia atau mewarisi perubahan gen tertentu membuat risiko terkena kanker payudara lebih tinggi (American Cancer Society, 2021).

1. Jenis Kelamin

Jenis kelamin Wanita memiliki faktor risiko utama kanker payudara. Pria dapat terkena kanker payudara, tetapi lebih sering terjadi pada wanita daripada pria (American Cancer Society, 2021).

2. Umur

Seiring bertambahnya usia, risiko kanker payudara meningkat. Sebagian besar kanker payudara ditemukan pada wanita berusia 55 tahun ke atas (American Cancer Society, 2021).

3. Riwayat Keluarga

Sebagian besar wanita yang terkena kanker payudara tidak memiliki riwayat penyakit dalam keluarga. Tetapi wanita yang memiliki



kerabat dekat dengan kanker payudara memiliki risiko lebih tinggi. Memiliki kerabat tingkat pertama (ibu, saudara perempuan, atau anak perempuan) dengan kanker payudara dua kali lipat berisiko pada wanita. Memiliki 2 kerabat tingkat pertama meningkatkan risikonya sekitar 3 kali lipat. Wanita dengan ayah atau saudara laki-laki yang pernah menderita kanker payudara juga memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker payudara.

Sekitar 5% sampai 10% dari kasus kanker payudara diturunkan, yang berarti mutase gen diturunkan dari orang tua. Penyebab paling umum dari kanker payudara herediter adalah mutasi bawaan pada gen BRCA1 atau BRCA2. Dalam sel normal, gen ini membantu membuat protein yang memperbaiki DNA rusak. Mutasi gen ini menyebabkan pertumbuhan sel abnormal, yang dapat menyebabkan kanker.

Rata-rata, seorang wanita dengan mutasi gen BRCA1 atau BRCA2 memiliki peluang hingga 7 dari 10 terkena kanker payudara pada usia 80 tahun. Risiko ini juga dipengaruhi oleh berapa banyak anggota keluarga lain yang menderita kanker payudara. Wanita dengan salah satu mutasi ini lebih mungkin terkena kanker payudara pada usia yang lebih muda, memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker ovarium dan beberapa jenis kanker lainnya. Pada

Pria yang mewarisi salah satu dari perubahan gen ini juga memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker payudara dan beberapa jenis



kanker lainnya (American Cancer Society, 2021).

4. Umur saat menarche dan menopause

Wanita yang memiliki siklus menstruasi lebih banyak karena memulai menstruasi lebih awal (terutama sebelum usia 12 tahun) dan mengalami menopause lebih lambat (biasanya setelah usia 55 tahun) memiliki risiko kanker payudara yang sedikit lebih tinggi. Peningkatan risiko karena paparan seumur hidup yang lebih lama terhadap hormon estrogen dan progesterone (American Cancer Society, 2021).

5. Umur saat hamil pertama

Umur yang lanjut saat melahirkan untuk yang pertama kalinya meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara. Risiko menderita kanker payudara pada wanita yang hamil pertama saat berumur diatas 30 tahun adalah 2 kalinya dibandingkan dengan mereka yang hamil pertama saat berusia dibawah 20 tahun. Total jumlah siklus menstruasi pada wanita yang hamil dan menyusui menjadi berkurang, paparan estrogennya menjadi berkurang, sehingga pada wanita hamil dan menyusui mempunyai efek protektif terhadap risiko terjadinya kanker payudara dikemudian hari (American Cancer Society, 2019).

6. Riwayat tumor jinak payudara



Wanita yang didiagnosis dengan tumor payudara jinak tertentu memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker payudara. Beberapa

kondisi ini terkait erat dengan risiko kanker payudara. Seperti Lesi non-proliferatif, tidak memengaruhi risiko kanker payudara atau peningkatan risikonya sangat kecil. Seperti Fibrosis dan/atau *simple cysts* (*Fibrocystic changes*); *Mild* hiperplasia; Adenosis (non-sklerosis); Tumor phyllodes (jinak); Papiloma tunggal; *Fat necrosis*; *Ductal ectasia*; *Periductal ectasia*; *Squamous* dan *apocrine metaplasia*; Tumor lain (lipoma, hamartoma, hemangioma, neurofibroma, adenomyoepithelioma).

Lesi proliferasi tanpa atypia (kelainan sel), pertumbuhan sel yang berlebihan di ductus atau lobulus payudara, tetapi sel-selnya tidak abnormal. Kondisi ini sedikit meningkatkan risiko wanita terkena kanker payudara : *hiperplasia ductal* (tanpa atypia), Fibroadenoma, Sclerosing adenosis, Papillomatosis.

Karsinoma lobular in situ (LCIS), wanita dengan LCIS memiliki risiko 7 hingga 12 kali lebih tinggi terkena kanker payudara (yang dapat terjadi di salah satu payudara) (American Cancer Society, 2021).

7. Radiasi

Kelenjar payudara relatif peka terhadap radiasi pengion, paparan berlebih menyebabkan peluang kanker lebih tinggi. Risiko ini tergantung pada usia ketika mendapat radiasi. Risiko tertinggi terjadi pada wanita yang menjalani radiasi saat remaja atau dewasa muda, saat payudara masih berkembang. Paparan radiasi pada wanita yang lebih tua (setelah sekitar usia 40 hingga 45 tahun) tampaknya



tidak meningkatkan risiko kanker payudara (American Cancer Society, 2021).

8. Faktor Hormonal

Terapi hormon dengan estrogen (sering dikombinasikan dengan progesteron) telah digunakan selama bertahun-tahun untuk membantu meringankan gejala menopause dan membantu mencegah osteoporosis. Terapi hormon estrogen dan progesteron dikenal sebagai terapi hormon kombinasi, atau HT. Progesteron diperlukan karena estrogen saja dapat meningkatkan risiko kanker rahim.

Penggunaan terapi hormon kombinasi setelah menopause meningkatkan risiko kanker payudara. Peningkatan risiko ini biasanya terlihat setelah 4 tahun penggunaan. Kombinasi HT juga meningkatkan kemungkinan kanker ditemukan pada stadium yang lebih lanjut. Risiko kanker payudara seorang wanita kembali turun dalam waktu sekitar 5 tahun setelah menghentikan pengobatan, meskipun peningkatan risiko tidak hilang sepenuhnya (American Cancer Society, 2021).

9. Diet

Secara umum telah diketahui adanya pengaruh faktor lingkungan terhadap kejadian kanker pada manusia, kebanyakan faktor lingkungan ini dikaitkan dengan gaya hidup termasuk kebiasaan merokok, pemaparan terhadap cahaya matahari, minum alkohol dan



diet. Faktor yang paling penting adalah diet, tapi hubungannya secara langsung terhadap kejadian kanker payudara adalah sangat lemah dan tidak konsisten (American Cancer Society, 2021).

Berbagai studi kasus menunjukkan diet tinggi lemak dan kalori berkaitan langsung dengan timbulnya kanker. Terdapat data menunjukkan orang yang gemuk sesudah usia 50 tahun berpeluang lebih besar terkena kanker payudara. Terdapat juga laporan bahwa minum bir dapat meningkatkan kadar estrogen dalam tubuh, wanita yang setiap hari minum bir 3 kali ke atas risiko kanker payudara meningkat 50-70%. Merokok juga dapat meningkatkan terjadinya kanker payudara (Mintian dan Wang, 2013).

2.1.4 Patogenesis

Etiologi kanker payudara sampai saat ini masih belum jelas, tapi data menunjukkan adanya hubungan yang erat antara lingkungan, agen penyebab dan penderita itu sendiri yang mungkin merupakan satu atau beberapa faktor resiko sekaligus. Kurang lebih 5% kasus kanker payudara diturunkan secara hereditas (Green FL., *et al*, 2010).

Kanker dimulai ketika sel mulai tumbuh di luar kendali diberbagai bagian payudara. Sebagian besar kanker payudara dimulai pada duktus yang mengalirkan air susu ke puting (nipple) disebut karsinoma duktal. Beberapa dimulai di glandula tempat produksi air susu disebut karsinoma lobular, dan sejumlah kecil



kanker terdapat di jaringan lain di payudara, kanker ini disebut sarkoma. Kemudian kanker payudara dapat menyebar, ketika sel kanker masuk ke dalam darah atau sistem aliran limfe dan dibawa ke bagian tubuh lainnya. Pembuluh limfe membawa cairan limfe dari payudara, dalam kasus kanker payudara sel kanker dapat memasuki pembuluh limfe tersebut dan mulai tumbuh di kelenjar limfe. Sebagian besar pembuluh limfe di payudara mengalir ke kelenjar limfe dibawah ketiak (kelenjar limfe axillar), kelenjar limfe di sekitar tulang klavikula (kelenjar limfe supraklavikula dan infraklavikula), dan kelenjar limfe di dalam dinding dada (kelenjar limfe mamaria interna) (American Cancer Society, 2019).

Perubahan atau mutasi DNA dapat menyebabkan sel payudara normal menjadi sel kanker. Perubahan DNA tertentu diturunkan dari orang tua (diwariskan/*inherited*) dan dapat sangat meningkatkan risiko kanker payudara. Sel payudara normal menjadi sel kanker karena perubahan (mutasi) pada DNA. DNA adalah bahan kimia dalam sel kita yang membentuk gen. Beberapa mutasi DNA diwariskan atau diturunkan dari orang tua yang artinya mutasi terdapat di semua sel sejak lahir. Beberapa mutasi sangat meningkatkan risiko kanker tertentu yang menyerang beberapa keluarga dan sering menyebabkan kanker pada orang dengan usia lebih muda. Tetapi kebanyakan mutasi DNA yang terkait dengan kanker payudara adalah didapat (*acquired*). Ini berarti perubahan



terjadi di sel payudara pada saat kehidupan seseorang dibandingkan dengan diwarisi (*inherited*) yang terlahir sudah dengan mutasi tersebut. Mutasi DNA yang didapat berlangsung seiring waktu dan hanya ada di sel kanker payudara. DNA yang bermutasi dapat menyebabkan gen bermutasi. Beberapa gen mengontrol kapan sel tumbuh, membelah menjadi sel baru, dan kapan sel akan mati. Perubahan gen ini dapat menyebabkan sel kehilangan kendali normal dan berhubungan dengan terjadinya kanker (American Cancer Society, 2019).

Proto-onkogen adalah gen yang membantu sel tumbuh secara normal. Ketika proto-onkogen bermutasi (berubah) atau terdapat banyak salinannya, membuat proto-onkogen tetap aktif membantu sel tumbuh meskipun ketika seharusnya proto-onkogen tidak aktif (*bad gen*) atau saat sel harus berhenti tumbuh. Ketika ini terjadi, sel tumbuh di luar kendali dan membuat lebih banyak sel baru yang tumbuh diluar kendali disebut sebagai sel kanker. Gen yang rusak akibat mutasi (*bad gen*) disebut onkogen (American Cancer Society, 2019).

Gen penekan tumor (*Tumor suppression genes*) adalah gen normal yang memperlambat pembelahan sel (pertumbuhan sel), memperbaiki kesalahan DNA, atau memberi tahu sel kapan harus mati (proses yang dikenal sebagai apoptosis atau kematian sel program). Ketika gen penekan tumor tidak bekerja dengan baik,



sel dapat tumbuh di luar kendali dan membuat lebih banyak sel yang tumbuh di luar kendali, dimana sel ini tidak dapat mati pada saat yang seharusnya, sehingga dapat menimbulkan sel kanker (American Cancer Society, 2019).

Perubahan gen yang diwariskan, mutasi DNA bawaan (*inherited*) dapat secara dramatis meningkatkan risiko pengembangan kanker tertentu dan terkait dengan terjadinya banyak kanker di beberapa keluarga. Misalnya, gen BRCA (BRCA1 dan BRCA2) adalah gen penekan tumor. Ketika salah satu dari gen ini berubah (mutasi), gen tidak lagi menekan pertumbuhan sel yang tidak normal, sehingga kanker lebih mungkin berkembang. Perubahan pada salah satu gen ini dapat diturunkan dari orang tua ke anak. Adanya kemajuan teknologi kedokteran membuat wanita dapat mengidentifikasi adanya mutasi gen penekan tumor BRCA1 atau BRCA2 yang diwarisi lebih awal (atau lebih jarang pada gen lain seperti PALB2, ATM atau CHEK2). Kemudian dapat mengambil langkah-langkah untuk mengurangi risiko kanker payudara dengan meningkatkan kesadaran akan kesehatan payudara dan mengikuti rekomendasi skrining yang sesuai untuk membantu menemukan kanker pada tahap yang lebih awal yang dapat diobati. Karena mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 ini juga terkait dengan kanker in (selain payudara), adanya mutasi ini mungkin juga dapat pertimbangan skrining awal dan tindakan pencegahan untuk

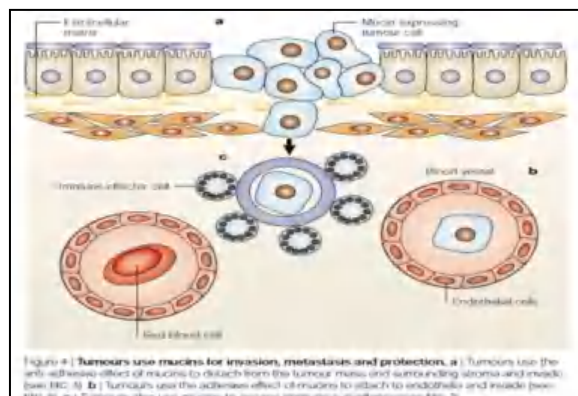


kanker lain. Gen yang terlibat dapat memengaruhi hal-hal seperti kadar hormon, metabolisme, atau faktor lain yang memengaruhi risiko kanker payudara (American Cancer Society, 2019).

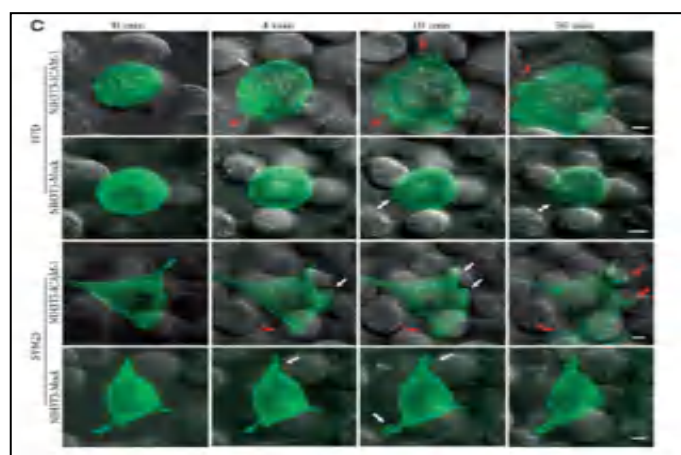
Disamping itu dalam perjalanan penyakitnya, pertumbuhan sel-sel kanker merupakan proses yang kompleks dan dinamis, yaitu seperti sel tubuh yang lain dapat beradaptasi karena pengaruh faktor lingkungan interna atau eksterna. Seperti contoh ketika proses pertumbuhan kanker menjadi invasif, yaitu saat menembus membran basalis (perubahan dari stadium 0 menjadi stadium 1) terjadi perubahan biologi dimana sel kanker berasal dari sistem duktolobular (sel-sel luminal) berubah sifat dengan mengekspresikan *marker* untuk *stemcell* yaitu $CD44^+$ / $CD24^-$. Sel kanker ini merubah beberapa ekspresi protein penanda sel epitel menjadi penanda untuk sel mesenkimal seperti hilangnya penanda untuk sel epitel sitokeratin dan E-cadherin menjadi Vimentin dan N-cadherin (mesenkimal). Pada sel kanker juga terjadi over ekspresi MUC 1 juga dihubungkan dengan pertumbuhan sel yang tinggi dan perubahan polaritas sel. MUC 1 berfungsi sebagai anti adhesi, proteksi dan kontrol terhadap lingkungan mikro sel kanker selama proses invasi maupun metastasis (Jennifer J Rahn, *et al*, 2008). Gambar 1. Penelitian yang lebih intensif pengaruh MUC 1 pada sel kanker payudara memberikan hasil yang informatif yaitu terjadi perubahan sel menjadi motil, rangsangan terhadap MUC 1 menyebabkan



proses-proses biologi molekular, yaitu dengan hasil akhirnya menyebabkan sel kanker memiliki kemampuan *mobil* atau dapat *bermigrasi* (Jennifer J Rahn, *et al*, 2008). Lihat gambar 2.



Gambar 1. Peran mucin pada proses invasi dan metastasis



Gambar 2. Peran mucin pada motilitas sel.

2.1.5 Gambaran Patologi Kanker Payudara

Berdasarkan WHO *Histological Classification of Breast Tumor*, kanker payudara diklasifikasikan sebagai berikut (Desen, 2008; Manuaba, 2010) :



1. Non-invasif karsinoma

- Non-invasif duktal karsinoma
- Lobular karsinoma in situ

2. Invasif Karsinoma

- Invasif duktal karsinoma
- Papilobular karsinoma
- Solid-tubular karsinoma
- Scirrhou karsinoma
- Special types
- Mucinous karsinoma
- Medulare karsinoma
- Invasif lobular karsinoma
- Adenoid cystic karsinoma
- karsinoma sel squamos
- karsinoma sel spindel
- Apocrin karsinoma
- Karsinoma dengan metaplasia kartilago atau osseus metaplasia
- Tubular karsinoma
- Sekreteri karsinoma

3. Paget's Disease.



2.1.5.1 Grading Histopatologi

Grading tumor bertujuan untuk menilai tingkat agresivitas atau derajat differensiasi tumor. Dengan pemeriksaan histopatologi dilihat 3 poin penting yaitu berdasarkan tingkat kemiripan dengan jaringan normal (Tubular formation), ukuran inti dan pleomorfisme dan aktivitas mitosis. Metode penilaian yang paling sering digunakan adalah *Nottingham Modification of Bloom Richardson System* yakni:

1. Formasi tubular

Nilai 1 bila formasi tubular $\geq 75\%$ dari tumor

Nilai 2 bila formasi tubular 10-75% dari tumor

Nilai 3 bila formasi tubular $\leq 10\%$ dari tumor

2. Bentuk nukleus

Nilai 1 bila ukuran/bentuk nucleus variasi minimal

Nilai 2 bila ukuran /bentuk nucleus variasi sedang

Nilai 3 bila ukuran/bentuk variasi nucleus sangat bervariasi

3. Jumlah mitosis

Dihitung berdasar pada 10 lapangan pandang besar (10x40) pada yg representative

Nilai 1: 0-9/LPB

Nilai 2: 10-19/LPB

Nilai 3: ≥ 20 /LPB



Penilaian :

Nilai 3-5: Diferensiasi baik (*low grade*)

Nilai 6-7: Diferensiasi sedang (*moderate grade*)

Nilai 8-9: Diferensiasi buruk (*high grade*)

Hubungan antara grading histopatologi prognosis berdasarkan WHO adalah untuk grading *low grade* persentase untuk angka ketahanan hidup 5 dan 10 tahun adalah 75% dan 45%. Pada *moderate grade* angka ini sebesar 53% dan 27%, sedangkan untuk *high grade* didapatkan angka 31% dan 18% (Rakha *et al.*, 2010).

2.1.6 Gambaran Klinis

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

2.1.6.1 Massa tumor

Sebagian besar bermanifestasi sebagai massa di payudara yang tidak nyeri, sering kali ditemukan secara tidak sengaja. Lokasi massa kebanyakan di kuadran lateral atas, umumnya lesi soliter, konsistensi agak keras, batas tidak tegas, permukaan tidak licin, mobilitas kurang (pada stadium lanjut terfiksasi ke dinding thoraks). Massa cenderung membesar bertahap, dalam beberapa bulan bertambah besar secara jelas (Desen, 2008; Mintian dan Wang, 2013).



2.1.6.2 Perubahan kulit

1. Dimpling: fiksasi tumor pada kulit, ketika tumor mengenai ligamen glandula mammae, ligament tersebut memendek hingga kulit setempat menjadi cekung disebut dimpling.
2. *Peau d'orange*: ketika vasa limfatik kulit dan jaringan subkutan tersumbat sel kanker, hambatan drainase limfe menyebabkan edema kulit, folikel rambut tenggelam ke bawah sehingga tampak seperti kulit jeruk.
3. Nodul satelit: ketika sel kanker di dalam vasa limfatik subkutis masing-masing membentuk nodul metastasis, di sekitar lesi primer dapat muncul banyak nodul tersebar, secara klinis disebut nodul satelit.
4. Invasi, ulserasi kulit: ketika tumor menginvasi kulit, tampak perubahan berwarna merah atau merah gelap. Bila tumor terus bertambah besar, lokasi itu dapat menjadi iskemik, ulserasi membentuk bunga terbalik, ini disebut "Cowli flower".
5. Perubahan inflamatorik: secara klinis disebut "karsinoma mammae inflamatorik". Muncul sebagai warna merah bengkak mirip peradangan pada seluruh kulit payudara. Tipe ini sering ditemukan pada kanker payudara waktu hamil atau laktasi (Desen, 2008; Mintian dan Wang, 2013).



2.1.6.3 Perubahan Papila Mammae

1. Retraksi, distorsi papila mammae: umumnya akibat tumor menginvasi jaringan sub papilar.
2. Sekret papilar (umumnya sanguineus): sering karena karsinoma papilar dalam duktus yang besar atau tumor mengenai duktus besar.
3. Perubahan eksematoid: merupakan manifestasi spesifik dari kanker eksematoid (penyakit Paget). Klinis tampak areola, papila mammae tererosi, berkrusta, sekret, deskuamasi, sangat mirip eksim (Desen, 2008; Mintian dan Wang, 2013).

2.1.6.4 Pembesaran Kelenjar Limfe Regional

Pembesaran kelenjar limfe aksilar ipsilateral dapat soliter atau multipel. Pada awalnya mobile, kemudian dapat saling adhesi dengan jaringan sekitarnya. Perkembangan penyakit membuat kelenjar limfe supraklavikula juga dapat membesar. Terdapat sebagian kecil pasien kanker mammae hanya muncul sebagai limfadenopati aksilar tapi tak teraba masa pada payudara disebut dengan karsinoma mammae tipe tersembunyi (Mintian dan Wang, 2013).

2.1.6.5 Metastase

Kanker payudara yang telah mengalami metastase, yaitu kanker telah menyebar diluar tempat asalnya, hal ini menyebabkan timbulnya gejala-gejala sesuai lokasi munculnya metastase tersebut. Lokasi tersering

metastase kanker payudara adalah tulang, hati, paru dan otak (Desen, 2010).



2.1.7 Pemeriksaan Penunjang

Deteksi metastatik kanker payudara bervariasi menurut stadium penyakit. Pada kanker payudara dini, evaluasi stadium rutin diarahkan pada penyakit lokoregional seperti pada kanker payudara primer stadium T1 dan T2, kejadian metastatik jauh <2% dibandingkan dengan 15-20% pada stadium T3 atau T4. Oleh karena itu *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *European Society for Medical Oncology* (ESMO) dan *Royal College of Radiologists* (UK), dalam pedoman praktik klinis mereka untuk kanker payudara, tidak direkomendasikan pencitraan rutin untuk stadium M pasien asimtomatik dengan penyakit stadium awal. Studi pencitraan stadium biasanya dilakukan untuk pasien dengan risiko tinggi penyebaran penyakit, seperti kanker stadium T3/4 (> 5 cm), pada pasien dengan 4 atau lebih kelenjar getah bening aksila atau dalam keadaan penyakit berulang (Pesapane, et al, 2020).

Pedoman internasional saat ini kurang membahas tentang bagaimana gambaran untuk penyakit metastatik. Secara standar, pasien berisiko tinggi diskriminasi untuk mengetahui metastatik tersembunyi menggunakan skintigrafi tulang, radiografi dada, dan ultrasonografi perut atau skintigrafi tulang, CT dari perut dada dan panggul. Namun, penggunaan pencitraan generasi berikutnya, seperti pencitraan hibrid (PET-CT dan/atau PET-MRI), telah meningkat selama bertahun-tahun. Pencitraan konvensional sering



eksistensi penyakit tulang dan metastatik viseral pada tahap akhir, yang sering kali menghasilkan hasil yang lebih buruk. Selain itu, metode ini sering

gagal untuk menunjukkan heterogenitas biologi tumor, yang menyebabkan keterlambatan dalam deteksi resistensi pengobatan dan kesempatan untuk modifikasi terapeutik (Chikarmane, *et al*, 2015). Pedoman ESMO merekomendasikan untuk melakukan pencitraan dada, dan perut (US, CT atau MRI scan) dan pemindaian tulang dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan nodus aksila yang positif secara klinis, tumor besar (T3/4) atau tumor dengan biologi agresif. Jika metode tersebut tidak meyakinkan, metode pencitraan ganda yang menggabungkan informasi fungsional dan anatomis seperti 18F-FDG PET-CT disarankan (Cardoso, *et al*, 2019).

Royal College of Radiologists merekomendasikan pemeriksaan dengan CT dada perut dan panggul untuk pasien dengan tumor besar (T4) atau dengan beban kelenjar getah bening yang berat (penyakit N2) dengan atau tanpa scan tulang dan PET-CT untuk dugaan inflamasi payudara (Gradishar, *et al*, 2018).

Pedoman North American National Comprehensive Cancer Network (NCCN) terbaru merekomendasikan scan tulang, CT/MRI perut (termasuk panggul jika bergejala), CT dada/PET-CT, pada pasien bergejala atau pada stadium I-IIIB dan abnormalitas tes fungsi hati, peningkatan serum alkali fosfatase, nyeri tulang lokal. PET-CT sering direkomendasikan jika temuan pencitraan konvensional mencurigakan atau tidak pasti. Scan tulang dapat dilewati jika PET-CT telah mendeteksi metastatik tulang. Permintaan

lainnya dapat dihasilkan dari diskusi tim multi-disiplin, misalnya pasien dengan karsinoma invasif triple negatif, atau kekambuhan



ipsilateral di dalam payudara (Gradishar, *et al*, 2018).

Mengenai metastatik tulang, setiap modalitas pencitraan mengevaluasi berbagai aspek tumor, scan tulang memperkirakan remodeling tulang dan aktivitas osteoblas, CT menunjukkan kerusakan tulang dan/atau adanya sklerosis, MRI menilai seluleritas jaringan dan PET-CT menggunakan pelacak FDG mengevaluasi peningkatan metabolisme glikolitik. Pencitraan konvensional terbatas ketika mendeteksi metastatik tulang kecil. Scan tulang mungkin memiliki kinerja yang tidak memuaskan untuk lesi litik, metastatik dengan pergantian tulang yang rendah dan vaskularisasi yang rendah. CT biasanya menunjukkan lesi litik yang terkait dengan kerusakan tulang (Lecouvet, *et al*, 2014).

2.1.8 Stadium Klinis

Stadium penyakit kanker adalah suatu keadaan dari hasil penilaian dokter saat mendiagnosis suatu penyakit kanker yang diderita pasiennya, sudah sejauh manakah tingkat penyebaran kanker tersebut baik ke organ atau jaringan sekitar maupun penyebaran ketempat jauh. Stadium hanya dikenal pada tumor ganas atau kanker dan tidak ada pada tumor jinak. Untuk menentukan suatu stadium, harus dilakukan pemeriksaan klinis dan ditunjang dengan pemeriksaan penunjang lainnya yaitu histopatologi atau Patologi Anatomi, radiologi, USG, dan bila memungkinkan dengan CT Scan atau scintigrafi. Banyak sekali cara untuk menentukan stadium, namun

ling banyak dianut saat ini adalah stadium kanker berdasarkan sistem TNM yang direkomendasikan oleh *IUAC (International*



Union Against Cancer dari WHO atau World Health Organization)/ AJCC (American Joint Committee On Cancer) yang disponsori oleh American Cancer Society and American College of Surgeon (Compton et al., 2012).

TNM merupakan singkatan dari "T" yaitu *Tumor size* atau ukuran tumor, "N" yaitu Node atau kelenjar getah bening regional dan "M" yaitu metastasis atau penyebaran jauh. Ketiga faktor T, N, M dinilai baik secara klinis sebelum dilakukan operasi, juga sesudah operasi dan dilakukan pemeriksaan histopatologi (PA). Pada kanker payudara, penilaian TNM sebagai berikut (Compton et al., 2012):

T = ukuran tumor primer

Ukuran T secara klinis , radiologis dan mikroskopis adalah sama.

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

Tx	: Tumor primer tidak dapat dinilai.
T0	: Tidak terdapat tumor primer.
Tis	: Karsinoma in situ.
Tis(DCIS)	: Ductal carcinoma in situ.
Tis (LCIS)	: Lobular carcinoma in situ.
Tis (Paget)	: Penyakit Paget pada puting tanpa adanya tumor.
T1	: Tumor dengan ukuran diameter terbesarnya 2 cm atau kurang.
1mic	: Adanya mikroinvasi ukuran 0,1 cm atau kurang.
1a	: Tumor dengan ukuran lebih dari 0,1 cm sampai 0,5



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

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

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

N = Kelenjar getah bening regional

Klinis :



- 0 : Kgb regional tidak bisa dinilai (telah diangkat sebelumnya).
- 0 : Tidak terdapat metastasis kgb.
- 1 : Metastasis ke kgb aksila ipsilateral yang mobile.

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

M : metastasis jauh.

- Mx : Metastasis jauh belum dapat dinilai.
- M0 : Tidak terdapat metastasis jauh.
- M1 : Terdapat metastasis jauh.

Setelah masing-masing faktor T, N, M didapatkan, ketiga faktor tersebut

...n digabung dan didapatkan stadium kanker sebagai berikut
(...n et al., 2012):



Grup stadium :

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

2.1.9 Penatalaksanaan

Secara umum, terapi untuk kanker payudara dibagi berdasarkan :



- a. Neoadjuvant, yakni terapi yang diberikan sebelum terapi utama.
- b. Terapi utama
- c. Adjuvant, yakni terapi yang diberikan setelah terapi utama

utama. Berdasarkan tujuan yaitu Kuratif/penyembuhan dan Paliatif/meringankan. Berdasarkan area target yaitu Lokoregional dan Sistemik. Lokoregional terdiri atas operasi dan radioterapi, sistemik terdiri atas kemoterapi, terapi hormonal, terapi target. (Ardiansyah dan Azril, 2019)

Tujuan pengobatan metastatik adalah untuk memperpanjang kelangsungan hidup, gejala paliatif, dan menunda perkembangan penyakit (Al-Mahmood, et al, 2018). Perawatan pasien kanker payudara metastatik bervariasi dengan faktor-faktor tertentu seperti risiko toksisitas, preferensi pasien, beban tumor, karakterisasi tumor itu sendiri seperti status HER2 dan status reseptor hormon, usia, riwayat terapi sebelumnya, komorbiditas, derajat gejala terkait tumor, dan situs metastatik. Faktanya, pengobatan metastatik kanker payudara dapat dibagi menjadi tiga kategori, seperti pembedahan, kemoterapi, dan terapi hormonal (Shaughnessy, et al, 2015). Kombinasi dua atau lebih regimen terapi dapat meningkatkan kualitas hidup dan mengurangi efek samping yang terkait dengan penggunaan pengobatan tunggal.

Pembedahan dapat dilakukan sebelum terapi hormonal atau kemoterapi atau mengikuti terapi induksi. Ini adalah salah satu perawatan umum penyakit kanker payudara metastatik terutama pada diseksi nodal untuk kasus kelenjar getah bening lokoregional dan sentinel. Penggunaan pembedahan dapat bervariasi sesuai dengan situasi klinis dan karakteristik

Oleh karena itu, dapat digunakan sebagai pengobatan tunggal atau kombinasi dengan kemoterapi atau terapi hormonal untuk



meningkatkan efisiensi pengobatan (Thomas, et al, 2016). Selain itu, pembedahan dapat meningkatkan kelangsungan hidup secara keseluruhan dan mengurangi kematian akibat kanker payudara dengan mencegah komplikasi yang berpotensi melumpuhkan (kompresi meduler, fraktur patologis), reseksi metastatik (paru, ovarium, hati), memberikan pengobatan simptomatik (infiltrasi dinding dada, kekambuhan lokal, nyeri tulang) (Thomas, et al, 2016, Bedwe, et al, 2016)

Secara historis, wanita yang didiagnosis dengan kanker payudara metastatik tidak dirawat melalui pembedahan dan hanya menerima terapi sistemik. Intervensi terdiri dari operasi pengangkatan tumor payudara, baik secara konservatif (lumpektomi) atau operasi radikal (mastektomi). Perawatan bedah dilengkapi dengan evaluasi penyakit aksilla melalui teknik kelenjar getah bening sentinel atau limfadenektomi. Radioterapi toraks dapat menjadi bagian dari perawatan locoregional (Tosello, et al, 2018). Pasien kanker payudara metastatik dengan HR-positif, pilihan terapinya adalah terapi endokrin. Adapun kemoterapi diindikasikan pada: (a) pasien dengan kanker payudara metastatik HR-positif/HER2-negatif tidak cocok untuk intervensi endokrin saja karena resistensi (berulang) terhadap intervensi endokrin atau perkembangan penyakit yang cepat, serta (b) pasien kanker payudara metastatik dengan triple negative karena sampai saat ini belum ada target relevan yang cocok selain kemoterapi (Liedtke, et



).

Dalam kasus dengan indikasi kemoterapi, monokemoterapi biasanya diterapkan. Polikemoterapi dibandingkan dengan monokemoterapi dapat meningkatkan tingkat respons dan bahkan memperpanjang kelangsungan hidup, namun meningkatkan biaya terkait tingkat toksisitas terkait pengobatan. Oleh karena itu, kemoterapi kombinasi harus dibatasi pada pasien dengan gejala yang parah dan kemungkinan remisi tinggi. Dalam kasus yang jarang terjadi tersebut, kombinasi taxanes dengan anthracyclines atau antimetabolit merupakan rejimen yang sesuai (Liedtke, et al, 2016).

Terapi paliatif berfokus pada penatalaksanaan pasien dengan penyakit metastasis, di mana pengendalian gejala menjadi prioritas. Saat ini, definisi terapi paliatif telah diperluas dengan memasukkan ketentuan terapi suportif yang harus segera diperkenalkan setelah diagnosis kanker payudara untuk menangani pengobatan simptomatik, termasuk manajemen nyeri, serta dukungan psikososial dan spiritual (Mutebi, et al, 2020).

2.2 Penanda Tumor

Penanda tumor (tumor marker) adalah suatu molekul atau substansi yang dapat diukur dalam serum, plasma atau cairan tubuh lain, ekstrak jaringan atau jaringan sediaan parafin dengan suatu pemeriksaan baik secara kualitatif maupun kuantitatif pada kondisi prakanker dan kanker.

Penanda tumor dapat ditemukan dalam jumlah yang banyak dalam darah

1 penderita kanker, namun dapat pula dijumpai dalam darah atau pasien yang tidak menderita kanker. Penanda tumor dapat berupa



DNA, mRNA atau protein. Penanda tumor dapat diproduksi oleh sel-sel kanker itu sendiri atau oleh tubuh sebagai respon terhadap kanker atau kondisi yang lain (Atalay C., 2008).

2.2.1 Asal Penanda Tumor

Di bawah berikut merupakan asal dari Penanda tumor:

1. Produk gen dari sel berdiferensiasi jelek

Karena transformasi ganas, gen yang semula nonaktif menjadi teraktivasi, produk gen ini mengalami over ekspresi dalam proses transformasi ganas sel. Misalnya pada serum pasien hepatoma dan karsinoma saluran cerna tertentu dapat ditemukan AFP, CEA, isoenzim fetal. Zat-zat ini pada orang dewasa normal tidak terekspresikan atau terdapat dalam konsentrasi rendah, setelah transformasi ganas dapat terjadi resistensi atau produksi dalam jumlah besar, sebagai penanda tumor mereka memiliki spesifitas relatif tinggi (S Bafna *et al*, 2010).

2. Produk metabolisme sel tumor

Sel tumor memiliki metabolisme yang tinggi, menghasilkan lebih banyak produk glikolisis, peptida jaringan dan degradasi asam nukleat. Berbagai produk ini kurang spesifik sebagai penanda tumor, namun dengan semakin majunya teknik pemeriksaan, peranan zat seperti ini dalam diagnosis maupun pemantauan tumor juga semakin meningkat (Dorit Laessig *et al*, 2007).



3. Zat degradasi nekrosis sel tumor

Terutama adalah unsur protein rangka sel, misalnya CYFR21-1, yang menjadi unsur keratoprotein, zat poliamina serum, zat-zat ini muncul pada tumor stadium lanjut atau setelah diterapi, mereka dapat dijadikan Penanda tumor untuk monitor dinamika hasil terapi (Dorit Laessig *et al*, 2007).

4. Onkogen, gen supresor dan produknya

Onkogen atau gen supresor tumor banyak jenisnya. Didalam jaringan bertransformasi ganas biasanya dapat dideteksi berbagai onkogen atau gen supresor tumor yang bermutasi beserta produknya. Mereka adalah kunci timbulnya keganasan sel, pendeteksian Penanda demikian dapat menjadi dasar bagi diagnosis pra kanker atau terapi gen terhadap tumor (S Bafna *et al*, 2010).

5. Produksi reaksi hospes

Didalam serum pasien tumor juga dapat ditemukan produk reaksi sel tubuh terhadap tumor. Misalnya dalam darah penderita karsinoma nasofaring terdeteksi dalam konsentrasi tinggi antibodi IgA terhadap antigen kapsid (VCA), dan terhadap antigen dini (EA) dari virus EB (VCA-IgA, EA-IgA). Pada serum pasien hepatoma, konsentrasi feritin dan transaminase tertentu meningkat, pada pasien kanker stadium sedang dan lanjut konsentrasi serum CRP, asam sialat meningkat.

iponen non spesifik sel tumor ini dapat berubah mengikuti
eradaan dan terapi tumor, oleh karena itu termasuk dalam lingkup



(S Bafna *et al*, 2010).

Dari uraian diatas tampak bahwa satu jenis tumor dapat memiliki tidak hanya satu jenis penanda tumor dan satu jenis Penanda tumor juga dapat muncul pada berbagai jenis tumor yang berbeda. Karakteristik ini membuat deteksi klinis tumor bersifat fleksibel dan bervariasi pola kombinasinya.

2.2.2. Aplikasi klinik Penanda Tumor

Ada banyak jenis Penanda tumor, beberapa diantaranya hanya diproduksi oleh satu jenis tumor, namun ada juga yang dibuat oleh beberapa jenis tumor. Kemungkinan penggunaan Penanda tumor :

1. Skrining
2. Membantu diagnosis dini
3. Differensial diagnosis
4. Indikator prognostik pada penyakit yang progresif
5. Pemantauan keberhasilan terapi
6. Memantau rekurensi penyakit
7. Memonitor respons atau resistensi terhadap terapi

Dengan metode imunologi atau biokimia mendeteksi zat penanda tumor yang meningkat mencolok dalam serum pasien akan membantu dalam diagnosis tumor tersebut, membantu identifikasi kelompok resiko tinggi dan pelaksanaan tindak lanjut surveilans massal. Pengamatan

berkelanjutan terhadap perubahan kadar penanda tumor serum itu dalam membedakan tumor jinak dan ganas. Bagi pasien yang



sudah diagnosis pasti, pengukuran perubahan kadar penanda tumor dapat menjadi petunjuk prognosis atau observasi hasil terapi (Dorit Laessig *et al*, 2007).

Idealnya suatu penanda tumor harus dibuat oleh tumor tersebut yang hanya meningkat dalam serum pasien dengan keganasan dan tidak meningkat pada individu sehat atau pada individu dengan kelainan jinak (spesifitas 100%). Oleh karena itu, penanda tumor dapat digunakan sebagai skrining untuk mendeteksi adanya kanker pada individu yang asimtomatis dengan sensitivitas 100% (Arslan N.*et al*, 2000).

Manfaat pengukuran penanda tumor yang paling penting adalah untuk menentukan prognosis, memantau progresivitas dan respons setelah tindakan operasi, kemoterapi, radiasi atau terapi hormon. Untuk meningkatkan sensitivitas pada beberapa jenis keganasan digunakan kombinasi penanda tumor yang relatif spesifik secara multiparametrik (Handy B, 2009).

Selain itu suatu penanda tumor seharusnya meningkat dalam serum pasien kanker pada stadium awal, sehingga memungkinkan deteksi dini dan segera dimulai terapi yang memadai. Namun beberapa penanda tumor dapat ditemukan pada individu sehat dan kelainan jinak, sehingga tidak cukup spesifik untuk digunakan sebagai skrining kanker. Tidak ada satupun penanda tumor yang memenuhi semua sifat tersebut, dan oleh karenanya

i penelitian terus dilakukan untuk menuju ke keadaan ideal tersebut
lar Porika *et al*, 2011).



Pada kanker payudara, konsentrasi penanda tumor mengalami perubahan sesuai dengan dinamika perjalanan alamiah atau akibat pengaruh pembedahan dan pengobatan. Penanda tumor biasanya meningkat seiring dengan progresivitas penyakit, menurun pada penyakit yang mengalami remisi dan tidak ada perubahan yang signifikan pada keadaan yang stabil. Kadar penanda tumor yang menurun secara konsisten merupakan indikasi keberhasilan terapi, sebaliknya bila kadarnya menetap atau meningkat berarti bahwa terapi tidak efektif dan diperlukan pendekatan terapi lain (Keyhani M. et al, 2005).

2.2.3. CA 15-3 (Cancer Antigen 15-3)

CA 15-3 adalah Glycoprotein yang terletak di transmembrane gen MUC 1 bekerja dengan cara *adhesi sel, imunitas dan metastasis*. CA 15-3 sendiri merupakan suatu protein yang normal diproduksi oleh jaringan payudara kadang disebut sebagai CD 227. Protein ini tidak menyebabkan kanker payudara. Jika kanker payudara ada maka kadar CA 15-3 akan naik sejalan dengan penambahan jumlah sel-sel kanker payudara. CA 15-3 tidak digunakan sebagai skrining untuk kanker payudara tetapi digunakan untuk melacak kanker yang memproduksi CA 15-3 dalam jumlah berlebihan (Sacher RA et al, 2004).

Protein MUC1 sendiri merupakan molekul glikosilatid transmembran yang besar dan mengandung 3 domain, region ekstraselular yang besar, *membrane spanning*, dan domain sitoplasmik (Duffy MJ, 2004). protein yang di “*encoded*” oleh gen MUC1. Gen ini merupakan



famili dari mucin dan *encoded* ikatan membran fosfoprotein glikosilasi. Protein ini terdapat pada permukaan apikal dari beberapa epitel oleh domain transmembran. Protein ini berfungsi sebagai proteksi dengan mengikat patogen dan juga berfungsi sebagai kapasitas pensinyalan sel. Ekspresi berlebihan dan lokalisasi intraselular aberan dan perubahan pada glikosilasi protein ini dikaitkan dengan terjadinya karsinoma. MUC-1 dapat juga berinteraksi dengan Beta-Catenin, HER2 neu, Epidermal Growth factor receptor, Plakoglobin, LYN, GSK3B, Src, PRKCD, CTNND1, SOS (Ayman S, 2008).

MUC1 / CA 15-3 berlokasi pada kromosom 1q21-24, dengan kode glikoprotein 300-400 kDa dan 230 bp (Ayman S, 2008). Region transmembran dan region sitoplasmik asam amino 72 menyusun sisa molekul gen MUC1 dengan locus link di 4582. Bagian ekstraselular gen MUC1 akan menghasilkan produk yang dilepaskan ke dalam serum dan dapat diukur dengan menggunakan CA 15-3 *dual-monoclonal immunometric assay* (115D8 dan DF3) yang merupakan asal nama "15-3" dan CA27.29 *competitive inhibition immunoassay*. Antibodi monoclonal 115D8 merupakan antigen pada membrane globulin lemak susu manusia dan Antibodi DF3 ditujukan pada suatu antigen pada karsinoma payudara manusia. Dengan demikian, untuk dapat bereaksi pada pemeriksaan ini, suatu zat harus mengandung kedua antigen ini (Duffy MJ, 1999).



ayes dkk, peneliti yang pertama kali mendemonstrasikan manfaat CA 15-3 sebagai pemantau serial status penyakit pada penderita-

penderita kanker payudara metastasis. Produk gen MUC1 saat ini diterima sebagai pemantau perjalanan klinis kanker payudara. Namun karena perbedaan teknis, seperti standar kalibrasi dan waktu inkubasi menyebabkan kedua pemeriksaan pertanda tumor dari MUC1 ini (CA 15-3 dan CA 27.29) tidak selalu menghasilkan nilai yang ekuivalen. Dengan demikian, nilai dari kedua pemeriksaan ini tidak bisa digunakan secara bergantian. (Lumachi F., et al, 2004).

Pertanda tumor ini sangat berguna dalam menilai hasil terapi pasien dengan kanker yang sudah lanjut. Pada hampir semua kasus, kadar dalam darah dari pertanda tumor ini akan turun jika kanker merespon terhadap terapi yang diberikan dan akan meningkat jika kanker mengalami pertumbuhan yang progresif. Pertanda tumor ini dapat meningkat pada kondisi kanker lain dan juga pada beberapa kondisi non-kanker lainnya. CA 15-3 umumnya digunakan untuk memantau pasien-pasien dengan kanker payudara. Peningkatan dalam kadar antigen kanker ini ditemukan pada 10% pasien-pasien dengan kanker pada stadium dini dan sekitar 75% pada pasien-pasien dengan kanker payudara yang sudah lanjut (Suega K 2006; Wulandari D, 2007).

Kadarnya biasanya turun setelah penanganan yang efektif, namun ada kemungkinan meningkat dalam beberapa minggu pertama setelah penanganan operasi. Alasan untuk peningkatan kadar kanker antigen ini

minggu-minggu pertama pasca operasi adalah karena sel-sel kanker yang mati akibat tindakan operasi akan mengeluarkan kandungan



antigen kankernya ke dalam darah. Kadar normal CA 15-3 biasanya kurang dari 25 U/mL tergantung pada laboratorium yang memeriksa, namun kadar yang setara atau melebihi 100 U/mL dapat juga ditemukan pada wanita tanpa menderita kanker payudara. Kadar dari pertanda tumor CA 15-3 dapat pula meninggi pada kondisi-kondisi kanker lainnya dan kadang kala pada kondisi-kondisi bukan kanker seperti penyakit-penyakit jinak pada payudara, hepatitis dan fibrotic Pulmo (Esteve, 2005; Aslan N, 2000). Waktu paruh produk gen MUC1 dalam sirkulasi setara dengan waktu paruh CEA yakni 2-10 hari (Lumachi F., et al,2004; Wulandari D, 2007).

Peningkatan atau penurunan sebesar 30% untuk CA 15-3 secara klinis dianggap signifikan. Kebanyakan laporan penelitian menyatakan nilai kedua pertanda tumor ini meningkat pada 80-90% pasien dengan kanker payudara metastasis (Lumachi F.,et al, 2004; Wulandari D, 2007).

2.2.3.1. Kimiawi

CA 15-3 adalah *breast-associated antigen* yang ditemukan dengan *reactivity 2 monoclonal antibodies* yang disebut DF3 dan 115D8, pada *double-determinant* atau *sandwich-type immunoassay*. 115D8 antibody ditemukan di membrane globulin lemak susu, dimana DF3 antibody akan timbul pada fraksi membrane-enriched dari ca mammae (Duffy MJ, 1999).

Diketahui CA 15-3 molekul adalah suatu musin yang diekstraksi dari MUC 1 gene. Nama lain musin ini termasuk *polymorphic epithelial mucin* *epithelial membrane antigen* (EMA) atau *episalin* (Duffy MJ, 1999).



MUC 1 antigen adalah suatu transmembran glikoprotein yang terdiri dari *large cellular domain*, suatu *hidrophobic membrane-spanning domain* dari 31 asam amino dan sebuah *cytoplasmic domain* dari 69 asam amino. Ekstraselular domain terdiri dari bagian yang diidentifikasi sebagai 20 asam amino. Jumlah dari variasi mulai dari 25 – 125 disebabkan oleh genetik polymorphism. Selanjutnya unit – unit kaya akan serine, threonine dan proline dan ekstensivly O-glycosylated. Pada kelenjar mammae, MUC 1 mempunyai relative molekul mass (mr) 250 – 500kDa dan terdiri dari kira – kira 50% karbohidrat, dimana pada pankreas mempunyai mr lebih dari 1000 kDa dan kira – kira 80% karbohidrat. Pada ca colon, mucin mempunyai mr 600 – 800 kDa, dengan 80 – 90% karbohidrat. Perbedaan ini berada pada glicosylation yang tergantung pada level aktivitas glycosyltransferase dan glicosida pada jam yang berbeda (Duffy MJ, 1999).

2.2.3.2. Fisiologi dan patofisiologi

Fungsi fisiologi musin sebagai *cell protection* dan *lubrikasi*. Fungsi dari MUC 1 protein masih belum jelas, mungkin berfungsi sebagai adhesi sel. MUC 1 protein telah ditunjukkan menolak adhesi sel – sel *cadherin E-mediated*. Hilangnya cadherin E berhubungan dengan metastase sel kanker, MUC 1 mungkin secara tidak langsung berpengaruh dalam proses ini (Duffy MJ, 1999).

MUC 1 mungkin juga berpengaruh pada progresivitas sel – sel dengan cara menghambat sitolisis sel tumor dengan sitolitik T-sel atau *lymphokine-activated* (LAK) cells. MUC 1 juga menyebabkan



apoptosis dari T sel dan menghambat proliferasi sel – sel tersebut (Duffy MJ, 1999).

2.2.3.3. Perbandingan dengan sel tumor ganas

Dalam perbandingan dengan jaringan payudara normal, gen MUC 1 sering sekali overexpressed dengan tumor ganas payudara. Pada jaringan normal, MUC 1 expression ditemukan di bagian apikal dari glandula sel – sel epitel, dimana pada ekspresi jaringan kanker dapat dideteksi di atas membrane sel (Duffy MJ, 1999).

2.2.3.4. Konsentrasi CA 15-3 didalam darah

2.2.3.4.1. Pada subjek normal

Hayes, dkk, mendapatkan nilai pada kontrol normal $13,3 \pm 6$ U/mL. Konsentrasi >25 dan >30 U/mL ditemukan pada 5,5% dan 1% populasi. Pada penelitian ini, kehamilan dan laktasi tidak mempengaruhi konsentrasi CA 15-3, konsentrasi CA 15-3 sama pada pria dan wanita. Konsentrasi CA 15-3 secara signifikan lebih tinggi pada postmenopause dibanding dengan premenopause (Duffy MJ, 1999).

2.2.3.4.2. Pasien dengan penyakit tumor jinak payudara

Hayes dkk, mendapatkan rata – rata serum CA 15-3 pada pasien dengan tumor jinak payudara $16,5 \pm 9$ U/mL (Duffy MJ, 1999).

2.2.3.4.3. Pasien dengan bukan keganasan payudara

Sebagai tumor marker, peningkatan CA 15-3 bukan organ-spesifik.

U/mL ditemukan pada 19 dari 36 pasien kanker kolorektal, 12 dari



17 pasien tumor paru, 28 dari 44 pasien karsinoma ovarium dan 8 dari 10 pasien dengan keganasan pankreas (Duffy MJ, 1999).

2.2.3.4.4. Pasien dengan kanker payudara

Walaupun perbedaan *cut-of point* antara 20 – 40 U/mL, ditemukan pada pasien preoperative CA 15-3 jarang meningkat pada pasien primary breast cancer. 70% pasien dengan metastase jauh mempunyai peningkatan tumor marker. Konsentrasi lebih tinggi pada penderita dengan metastase ke tulang atau hati (Duffy MJ, 1999).

2.2.3.5. Kegunaan klinik

2.2.3.5.1. Screening/diagnosa pada kanker payudara dini.

Dari data yang ada, menunjukkan konsentrasi dari CA 15-3 mempunyai nilai yang rendah pada deteksi karsinoma mammae dini dan ini tidak dapat digunakan untuk diagnostik atau screening. Jika konsentrasi CA 15-3 ditemukan meningkat pada pasien dengan karsinoma mammae yang masih terlokalisir dan kadar ini meningkat tinggi setelah operasi, ini menunjukkan adanya indikasi metastase yang terselubung, pada keadaan keganasan tertentu atau mungkin juga ditemukan pada penyakit jinak (Duffy MJ, 1999).

2.2.3.5.2. Pembantu prognosis

Digunakan sebagai parameter untuk menentukan prognosis pada pasien karsinoma mammae berdasarkan pembesaran kelenjar limfe, tumor dan grading tumor. Dari penelitian, pasien yang menunjukkan konsentrasi CA 15-3 yang tinggi baik pre maupun post operasi mempunyai



outcome yang lebih buruk daripada penderita dengan konsentrasi yang rendah. Kadar post operasi yang ditemukan dapat menjadi indikator yang lebih kuat untuk menentukan prognosis dari pada kadar preoperasi (Duffy MJ, 1999).

2.2.3.5.3. Deteksi kekambuhan asimtomatik

Kadar CA 15-3 jarang mengalami peningkatan pada pasien dengan karsinoma mammae dini, kadar yang tinggi ditemukan pada pasien – pasien dengan metastase jauh. ASCO dan beberapa onkologis di Jerman tidak menganjurkan menggunakan CA 15-3 untuk memfollow up wanita dengan karsinoma mammae yang asimtomatik karena: pertama, insiden peningkatan CA 15-3 rendah pada pasien – pasien kanker dini; kedua, menggunakan secara rutin CA 15-3 tidak menunjukkan efektifitas terapi pada metastasis karsinoma mammae dan yang ketiga, tidak efisien untuk mendeteksi penyakit, dimana 30 % pasien dengan penyakit yang kambuh tidak menunjukkan peningkatan nilai (Duffy MJ, 1999).

2.2.3.5.4. Monitoring terapi

Konsentrasi CA 15-3 meningkat pada kebanyakan penderita kanker payudara dengan metastase jauh, ini menunjukkan bahwa tumor marker ini dapat digunakan untuk memonitoring respon terapi. Tetapi dari penelitian – penelitian ASCO, menunjukkan 60 % pasien dengan kemoterapi yang mengalami regresi menunjukkan penurunan konsentrasi marker, 73 % keadaan penyakit yang stabil tidak menunjukkan perubahan



konsentrasi marker dan 80 % dengan penyakit yang progresif menunjukkan konsentrasi yang meningkat (Duffy MJ, 1999).

2.2.4. Carcinoembryonic Antigen (CEA)

Carcinoembryonic antigen (CEA) adalah suatu glikoprotein yang dapat ditemukan diberbagai sel tubuh terutama di colon, yang secara khas berhubungan dengan tumor tertentu dan janin yang sedang berkembang. Kata “carcinoembryonic” menggambarkan bahwa CEA diproduksi oleh beberapa kanker (carcino-) dan oleh janin yang sedang berkembang (embryonic) (Kurniati RW, 2004; Purnomo E dkk, 2004).

CEA pertama kali ditemukan oleh Phil Gold dan Samuel O. Freedman dari ekstrak jaringan adenokarsinoma kolon pada manusia tahun 1965 dan terlihat sebagai suatu unsur pokok pada membran. Molekul CEA adalah glikoprotein permukaan yang berinteraksi dengan mikroskeleton suatu sel. Dari permukaan sel, CEA dapat dilepaskan ke ruang interstitial dan kemudian ke dalam sirkulasi, sehingga dapat dideteksi dengan immunoassay (Bland KI, 2009; Dorit Laessig *et al*, 2007; Ebeling FG., *et al*, 2002).

Gen yang mengkode CEA sekarang telah diklasifikasikan sebagai bagian dari gen yang turut mengkode intracelular adhesion molecule 1 (ICAM 1) juga Human Lymphosit Associated 1, demikian pula pada MHC.

Adanya kemiripan antara CEA dan beberapa immunoglobulin related

seperti ICAM 1 dan 2, menunjukkan bahwa CEA mungkin berfungsi molekul adhesi. Beberapa penelitian in vitro menunjukkan

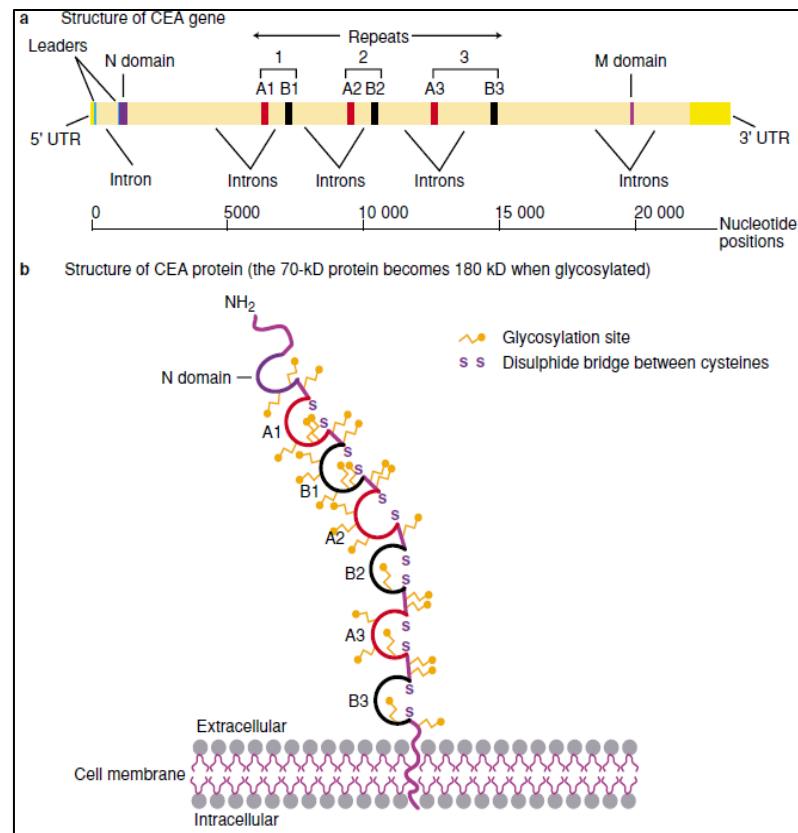


kemampuan ikatan hemofilik dan heterofilik CEA yang berperan dalam metastasis dan invasi kanker (Ebeling FG., *et al*, 2002).

2.2.4.1. Struktur dan Biologi CEA

Molekul CEA merupakan penanda tumor *onco developmental* pada manusia dan mengandung penandaan Cluster Differentiation CD66e, yang merupakan subtype dari kelompok CD66 dimana molekul CEA dan family CEA lainnya berada (Handy B, 2009; Jennifer J Rahn *et al*, 2008). Makna klinis tes CEA antara lain : (a) *Untuk diagnosis tumor ganas*. Menurut statistik, sensibilitas CEA pada kanker pankreas stadium sedang hingga lanjut adalah 88-91% sedang pada kanker payudara sekitar 73%. Karena CEA meningkat secara nyata hanya pada stadium sedang dan lanjut dan juga tidak terbatas pada jenis tumor tertentu, maka penggunaan CEA dalam hal diagnosis dini tidak banyak membantu. (b) *Untuk memonitor respons selama pemberian terapi*. (c) *Untuk penentuan prognostik*. Bila kadar CEA pre operatif sudah tinggi umumnya sudah terjadi metastasis dan invasi kedinding vaskuler atau sistem limfatik sehingga prognosisnya relatif buruk. Bila pasca operasi terdapat metastasis, 10-13 bulan sebelum timbul gejala klinis, kadar CEA sudah mulai meningkat. Perubahan kadar CEA meningkat sesuai progresivitas penyakit. Family gen CEA pada manusia dikelompokkan pada kromosom 19q dan terdiri dari 29 gen, gen ini normalnya terekspresi (Atalay C, 2008; San, Gang Wu *et al*, 2014).





Gambar 3 Skematik representasi gen dan protein CEA

2.3 Metastase Kanker Payudara

Metastasis adalah menyebarnya sel kanker dari tumor primer ke organ-organ vital atau tempat yang jauh pada tubuh pasien. Metastasis biasanya merupakan manifestasi akhir dari perkembangan tumor. Metastasis berlangsung melalui 5 tahap berurutan sebagai berikut (Yanagawa M. *et al*, 2012) :

1. Invasi dan migrasi : sel-sel kanker masing-masing melepaskan diri dari primer dan menginvasi jaringan sehat yang ada di sekitarnya.

sa proses ini terjadi sekresi berbagai enzim litik yang



menghancurkan matriks ekstraseluler, dengan demikian memfasilitasi migrasi.

2. Intravasasi : masuknya sel-sel kanker ke dalam sirkulasi darah dan limfe. Setelah melekat pada sel endotel melalui molekul adhesi, sel kanker mensekresikan enzim proteolitik yang menyebabkan sel-sel dapat menginfiltrasi pembuluh darah.

3. Sirkulasi : sel kanker beredar dalam sirkulasi dan harus menghadapi berbagai kondisi yang ada dalam darah. Kondisi itu antara lain adalah konsentrasi oksigen yang tinggi dan limfosit sitotoksik. Pada kondisi ini terjadi seleksi sel-sel tumor yang resisten dan agresif.

4. Ekstravasasi : sel-sel kanker terperangkap di kapiler organ tertentu, meninggalkan pembuluh darah dengan cara penetrasi endotel setelah mengeluarkan enzim proteolitik.

5. Kolonisasi, proliferasi dan angiogenesis : sel-sel kanker membentuk tumor sekunder di tempat baru dengan berproliferasi dan menginduksi neoangiogenesis untuk memastikan vaskularisasi yang cukup.

Lokasi metastasis kanker payudara terbanyak adalah metastasis ke tulang. Kanker payudara cenderung bermetastasis ke tulang, otak, hati, dan paru-paru. Persentase penderita kanker payudara dengan metastasis sekitar 30-60% bermetastasis ke tulang, 21-32% ke paru-paru, 15-32% ke hati, dan 4-10% ke otak (39). Tulang adalah tempat

stasis yang paling umum. Secara total, 60% hingga 75% kanker



payudara didiagnosis sebagai metastasis tulang pada awal prognosis (Khairunniza dkk, 2022).

2.3.1 Metastase Paru

Lokasi kedua yang paling umum untuk penyebaran metastasis adalah paru-paru. Hal ini terjadi karena paru-paru memiliki ekspresi chemokine ligand 12 (CXCL12) yang lebih tinggi dibandingkan organ lain, sedangkan kanker payudara sangat mengekspresikan chemokine receptor 4 (CXCR4). Organ yang memiliki ekspresi CXCL12 yang lebih tinggi dikaitkan dengan situs umum organ target metastasis jauh. Interaksi CXCR4-CXCL12 mendorong migrasi sel kanker ke organ target metastasis jauh (Khairunniza dkk, 2022).

Pasien kanker payudara dengan metastasis paru memiliki tingkat kelangsungan hidup rata-rata hanya 22 bulan setelah pengobatan, hal ini menunjukkan prognosis yang buruk. Telah dilaporkan bahwa 60-70% pasien kanker payudara yang akhirnya meninggal didiagnosis dengan metastasis paru-paru. Terlepas dari berbagai perawatan yang tersedia untuk metastasis paru, seperti radioterapi, kemoterapi, atau targeted therapy, tingkat kelangsungan hidup untuk pasien metastasis paru-paru tetap sangat rendah. Pasien dengan metastasis paru memiliki waktu kelangsungan hidup yang lebih pendek dibandingkan pasien dengan metastasis tulang (Khairunniza dkk, 2022).



2.3.2 Metastase Tulang

Metastasis tulang adalah lokasi paling umum dari kanker payudara metastatik. Hal ini disebabkan kayanya aliran darah di sumsum tulang dan aliran darah dari payudara yang mengalir melalui pleksus vertebra, yang secara signifikan akan meningkatkan risiko metastasis kanker ke tulang. Tulang dianggap sebagai tempat faktor perangsang pertumbuhan, termasuk faktor pertumbuhan fibroblas, faktor pertumbuhan yang diturunkan dari trombosit, dan protein morfogenetik tulang. Faktor-faktor ini, dilepaskan dan diaktifkan dalam tulang, dapat merangsang pertumbuhan sel tumor dan bertindak sebagai tempat pembentukan metastasis (Khairunniza dkk, 2022).

Penderita kanker payudara dengan ukuran tumor yang besar memiliki resiko yang lebih tinggi untuk terjadi metastasis ke tulang. Insiden metastasis tulang paling sering ditemukan pada penderita kanker payudara dengan N(+)4 atau lebih, namun beberapa peneliti menemukan bahwa metastasis pertama pada tulang dengan N(+). Metastasis tulang juga bisa terjadi pada penderita N(-) dengan resiko tinggi (Kmietowicz, 1998).

Colleoni dkk. pada penelitiannya mendapatkan bahwa insiden kumulatif metastasis tulang yang merupakan metastasis pertama adalah 12.2% dalam 2 tahun dan 26.8% dalam 10 tahun. Insiden metastasis

pada kanker payudara stage I : 0.08%, stage II : 1.09%, stage III : 6 dan stage IV : 34.04% (Kmietowicz, 1998).



Selain ukuran tumor dan status kelenjar, faktor lain seperti status ER (Estrogen Receptor) dan umur penderita juga merupakan faktor prediktif terjadinya metastasis tulang, dimana penderita kanker payudara dengan ER (+) dan umur <35 tahun mempunyai resiko metastasis tulang yang lebih tinggi (Adam R, 2006).

Metastase pada tulang, sering menyebabkan rasa nyeri. Yang sering terjadi pada metastase tulang adalah pada tulang belakang, kemudian pada tulang pelvis, pinggang, paha, tulang rusuk dan tulang tengkorak. Nyeri terjadi pada 80% penderita dengan metastasis tulang. Selain nyeri, metastasis tulang juga sering menyebabkan komplikasi seperti fraktur patologis, hiperkalsemi dan penekanan medula spinalis seperti parestesia, paraplegi dan penurunan level sensoris (Kmietowicz, 1998).

Tulang belakang (spinal) adalah tempat yang paling sering untuk metastasis kanker payudara, 70% pasien meninggal dari perilaku kanker yang bermetastase ke tulang belakang. Gejala neurologis dari metastase ke tulang belakang seperti paraplegi, paraparesis atau penurunan level sensoris. Nyeri punggung merupakan keluhan yang paling sering ditemukan pada metastasis tulang di tulang belakang / vertebra, nyeri timbul karena invasi sel kanker payudara ke periosteum yang kaya dengan inervasi dengan atau tanpa lesi yang terdeteksi, sel kanker

lara dapat mencapai periosteum melalui Haversian canals dimana invasi sel tumor masuk ke periosteum dapat merusak atau



meresorbsi tulang (osteoclast) sehingga lama-lama akan menjadikan ketidakstabilan tulang belakang, fraktur kompresi vertebra, kompresi pada epidural atau bahkan melibatkan sistem saraf (Kmietowicz, 1998; Adam R, 2006).

Hip (panggul) juga merupakan tempat yang paling sering untuk metastase kanker payudara ke tulang selain tulang belakang (spinal). Hal tersebut dikarenakan kekuatan atau beban yang paling besar dipusatkan di area pinggul (hip). Metastase tulang area pinggul dapat termasuk pelvis, acetabulum, dan proksimal femur yang mungkin bisa terjadi di bagian head femur atau neck femur, regio intertrochanter, subtrochanter atau kombinasi keduanya (Kmietowicz, 1998).

2.3.3 Metastase Hati

Metastasis kanker payudara yang tersering salah satunya yaitu pada hati dan dapat menyebabkan beberapa gejala, dari yang tidak ada gejala hingga timbulnya gagal hati yang menyebabkan kematian pada 20% kanker payudara. Sebenarnya bila ditemukan lebih awal dan masih terlokalisir masih dapat dilakukan reseksi hepar kuratif dengan hasil yang cukup memuaskan. Keberhasilan tersebut dapat tercapai disebabkan masing-masing pembuluh darahnya yang bila dilakukan reseksi akan aman dengan sedikit perdarahan. Kemajuan pemeriksaan imaging dan teknik operasi dapat meramalkan berapa banyak hati yang masih bisa

kan dengan aman. Pembuluh darah hati yang unik tersebut ingkinkan untuk memberikan terapi regional tanpa menyebabkan



efek toksik sistemik (Chemoembolization, isolated hepatic perfusion, selective internal radiation) (Kurnia, 2010).

2.3.4 Metastase Otak

Insidens metastase otak pada penderita kanker payudara berkisar 10-16%. Hasil CT-Scan otak, metastase dapat berupa multipel brain metastase (78%), solitary brain metastase (14%), dan leptomeningeal metastase (8%). Tham dkk; meneliti populasi kanker payudara dengan metastase otak meningkat pada kanker payudara usia muda, premenopause, dengan ER (-) dan PR (-), P-53 (+), aneuploidi. Peztalozii dkk; menemukan korelasi peningkatan angka rekurensi yang sebanding dengan status N (+), high grade, ukuran tumor, dan HER-2 (Lin NU, 2004).

Penemuan klinis pasien dengan metastasis otak berupa sakit kepala (24%-53%), kelemahan yang bersifat fokal (16%-40%), perubahan kondisi mental (24%-31%), kejang (15%-16%), dan ataxia (9%-20%). Bila terjadi perdarahan akan timbul gejala dan tanda neurologis akut. Berdasar data yang dikumpulkan sejak tahun 1973 hanya 10% pada pasien metastasis otak yang terdeteksi dengan CT atau MRI menampakkan gejala. Papil edema bisa ditemukan pada 15% pasien (Dawood S.Broglio K.,*et al* ,2009)

Terdapat sub tipe yang berbeda dari kanker payudara, dan penelitian menunjukkan bahwa ekspresi negatif reseptor estrogen (ER) dan, reseptor progesteron (PR) dan Human Epidermal Growth



Factor Receptor-2 (HER-2) dan overekspresi HER-2 adalah faktor-faktor resiko metastase otak pada pasien-pasien kanker payudara. Triple negatif (TN) dari kanker payudara ditandai dengan tingginya rekurensi, progresif yang cepat, tingginya tingkat metastase ke viseral dan metastase yang mudah pada sistem saraf pusat (Dawood S.Broglio K., *et al* ,2009).

Meskipun pelacakan metastasis otak bukan merupakan prosedur rutin dalam pengelolaan kasus Kanker Payudara (KPD) baru, perlu diwaspadai pada pasien dengan keluhan neurologis yang bertahan sehari-hari atau berminggu-minggu. Pemeriksaan radiologis berupa CT scan maupun MRI perlu dilakukan. Disarankan untuk pemeriksaan imaging metastasis otak dengan menggunakan MRI yang diperkuat kontras gadolinium sehingga metastase meningeal bisa terdeteksi. Pemeriksaan CT Scan dilakukan bila tidak tersedia MRI (Barnholtz-Sloan JS, 2004).

Metastase ke parenkim otak diperkirakan secara hematogen, di mana menyebar ke leptomenings melalui beberapa cara termasuk secara hematogen, ekstensi secara langsung, aliran vena dan ekstensi melalui saraf atau sistem limfatik perineural. Kadang juga ditemukan sel tumor pada leptomenings menyebar melalui cairan cerebrospinalis (Dawood S.Broglio K., *et al* ,2009).



Beberapa penelitian melaporkan faktor-faktor yang mempengaruhi osis seperti usia muda, reseptor negatif tumor, peningkatan LDH,

besarnya ukuran tumor, grading tumor, penyebaran secara limfovaskular, jumlah keterlibatan kelenjar limfonodus, metastase ke organ lain khusus pada paru, karsinoma mammae dengan HER-2 overekspresi, status penampilan Karnofsky yang buruk, dan sebagainya. Semuanya berhubungan dengan tingginya insidens metastase ke sistem saraf pusat (Gonzalez-Angulo AM, *et al*, 2004).

2.4 Neutrophil-Lymphocyte Ratio

Dalam beberapa tahun terakhir, penanda darah inflamasi telah muncul sebagai faktor prediktif dan prognostik, terutama *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR); yaitu, rasio antara jumlah neutrofil absolut dan jumlah limfosit absolut. Limfopenia dan NLR yang tinggi sebelum inisiasi kemoterapi secara tidak konsisten dikaitkan dengan respons yang lebih buruk terhadap kemoterapi neo-adjuvant dan dengan prognosis yang buruk dari berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara (Corbeau I, 2020).

Penanda darah inflamasi perifer dapat membantu untuk memprediksi prognosis pasien dan juga respon mereka terhadap kemoterapi neo-adjuvant pada kanker payudara. Banyak penelitian mengevaluasi NLR, dengan hasil yang bertentangan tentang nilainya sebagai faktor prediktif dan/atau prognostik (Corbeau I, 2020).

Dalam beberapa tahun terakhir, peningkatan NLR telah terbukti menjadi indikator yang efektif untuk memprediksi prognosis yang lebih

ari berbagai jenis kanker. Sebuah meta-analisis sebelumnya yang
ari lima belas studi melaporkan bahwa kehadiran NLR tinggi



memiliki efek besar pada *disease free survival* (DFS) dan *overall survival* (OS), terutama untuk sub tipe luminal (Fan S, 2022).

2.5 Progression Free Survival

Progression Free Survival (PFS) merupakan waktu antara inisiasi pengobatan (dimulainya pengobatan) hingga adanya bukti pertama perkembangan tumor atau kematian oleh sebab apapun. Penggunaan PFS dalam uji klinis telah meningkat pesat sejak pertengahan 1970-an, berfungsi sebagai titik akhir utama dalam 20% uji klinis pada kanker, yang dilakukan pada pertengahan hingga akhir 2000-an (MacEwan, *et al*, 2019).

Cancer Antigen (CA) 15-3 dan *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) adalah penanda tumor yang paling relevan pada kanker payudara. Peningkatan kadar serum CEA dan CA 15-3 ditemukan masing-masing 13% dan 19% pada pasien kanker payudara primer. Terdapat hubungan antara penanda tumor dan ukuran tumor serta keterlibatan nodal, konsentrasi lebih tinggi secara signifikan pada pasien dengan tumor yang lebih besar atau pada pasien dengan keterlibatan nodal. CA 15-3 dan CEA memiliki sensitivitas yang rendah pada diagnosis primer, sehingga tidak direkomendasikan untuk skrining, tetapi dapat berguna dalam menentukan prognosis, respon terapi dan pemantauan tindak lanjut. Dalam tindak lanjut, CEA dan CA 15-3 telah terbukti mendeteksi 40-60% kekambuhan sebelum

bukti klinis atau radiologis penyakit dengan waktu tunggu antara 2 bulan (Laessig, *et al*, 2007).

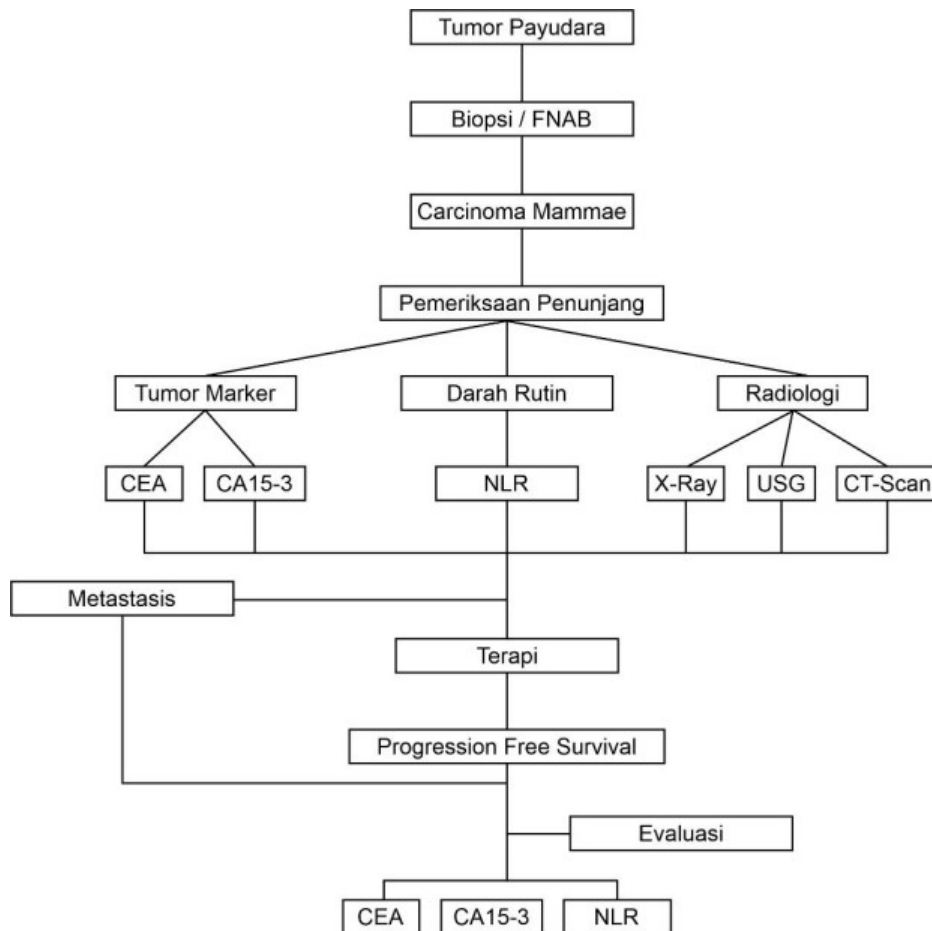


Nilai tumor marker CEA dan CA 15-3 yang meningkat dapat menunjukkan adanya progresifitas kanker payudara dan keberadaan fokus metastasis yang tak terdeteksi (Uehara M. et al, 2008). Oleh karena itu, CA 15-3 dan CEA dapat menjadi penanda yang baik pada perkembangan kanker payudara yang berkaitan dengan *Progression Free Survival* (PFS).

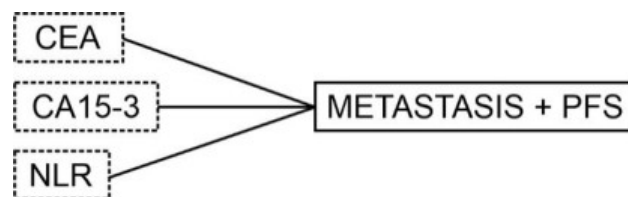
Berdasarkan penelitian oleh Yue Yang dkk, diamati bahwa kadar serum CEA dan CA15-3 yang tinggi pada awal kekambuhan berkorelasi dengan PFS yang lebih pendek pada pasien kanker payudara stadium lanjut. Pasien dengan CEA tinggi memiliki waktu PFS rata-rata 12,10 bulan, dibandingkan dengan waktu PFS 18,33 bulan pada pasien dengan tingkat normal. Demikian pula, pasien dengan peningkatan kadar CA15-3 memiliki waktu PFS rata-rata 12,50 bulan dibandingkan dengan 18,53 bulan pada pasien dengan kadar CA15-3 normal (Yang Y, et al, 2017).



2.6 Kerangka Teori



2.7. Kerangka Konsep



 = Variabel bebas

 = Variabel terikat

