

**KORELASI ANTARA NILAI TUMOR MARKER CA 15-3 DAN CEA TERHADAP
GRADING HISTOPATOLOGI, METASTASIS, DISEASE FREE SURVIVAL, DAN
OVERALL SURVIVAL PADA WANITA PENDERITA KANKER PAYUDARA**

*Correlation Between The Value Of Tumor Marker CA 15-3 and CEA On
Histopathological Grading, Metastasis, Disease Free Survival And
Overall Survival In Women With Breast Cancer*

RUDY BUDIJONO



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

**KORELASI ANTARA NILAI TUMOR MARKER CA 15-3 DAN CEA
TERHADAP GRADING HISTOPATOLOGI, METASTASIS, DISEASE
FREE SURVIVAL, DAN OVERALL SURVIVAL PADA WANITA
PENDERITA KANKER PAYUDARA**

Karya Akhir

**Sebagai salah satu syarat untuk mencapai Gelar Spesialis
Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Bedah**

Disusun dan Diajukan oleh

Rudy Budijono

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

KARYA AKHIR

**KORELASI ANTARA NILAI TUMOR MARKER CA 15-3 DAN CEA
TERHADAP GRADING HISTOPATOLOGI, METASTASIS, DISEASE FREE
SURVIVAL, DAN OVERALL SURVIVAL PADA WANITA PENDERITA
KANKER PAYUDARA**

Disusun dan diajukan oleh :

RUDY BUDIJONO

Nomor Pokok : C104215107

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir
Pada tanggal 26 Juli 2019

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :

Komisi Penasihat



dr. Haryasena, Sp.B (K)Onk
Pembimbing Utama



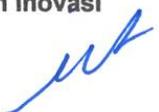
DR.dr.Arifin Seweng, MPH
Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas



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

An. Dekan, Fakultas Kedokteran
Wakil Dekan Bid. Akademik,
Riset dan Inovasi



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Rudy Budijono
Nomor Mahasiswa : C104215107
Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan 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, 1 Maret 2020

Yang menyatakan,



Rudy Budijono

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yesus Kristus atas berkat dan kemurahan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini sebagai salah satu syarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Kami menyadari banyak hambatan dan tantangan yang kami hadapi dalam penyusunan karya akhir ini tetapi atas bantuan yang tulus serta semangat yang diberikan oleh pembimbing kami, **dr.Haryasena,Sp.B(K)Onk, DR.dr.Prihantono,Sp.B(K)Onk,M.Kes**, dan **DR.dr.Arifin Seweng, MPH** sehingga penulisan karya akhir ini dapat selesai.

Pada kesempatan ini kami ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada :

Prof.DR.Dwia Aries Tina Pulubuhu, MA selaku Rektor Universitas Hasanuddin, **dr.Uleng Bahrn, Sp.PK (K), Ph.D** selaku Manajer Program Pasca Sarjana, **Prof.dr.Budu, Ph.D, Sp.M(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Unhas; **DR.dr.Irfan Idris,M.Kes** sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi, dan **Prof.DR.dr.Andi Asadul Islam, Sp.BS** sewaktu menjabat sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

DR.dr.Warsingih,Sp.B-KBD, DR.dr.William Hamdani, Sp.B (K)Onk dan **DR.dr.Prihantono, Sp.B(K)Onk, M.Kes** sebagai Ketua Bagian Ilmu Bedah, saat menjabat sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah dan sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan rasa percaya diri yang kuat dalam diri kami.

Para Guru kami dan Staf Dosen Bagian Ilmu Bedah yang telah mendidik dan membimbing kami dengan sabar dalam meningkatkan ilmu dan keterampilan pada diri kami.

Terima kasih yang tak terhingga pada penderita dan keluarganya yang menjadi subyek dalam penelitian ini, karena tanpa partisipasi mereka penelitian ini tidak dapat terlaksana.

Terima kasih kepada para teman sejawat Residen Bedah Fakultas Kedokteran Unhas atas bantuan dan dukungan morilnya.

Terima kasih kepada orang tua tercinta, Ibunda Lenny Irawati (Liem Lay Fang), Ayahanda Budijono (Liem Tiong Bing) dan saudariku Christiana sebagai sumber inspirasi, berkat doa dan dukungan morilnya yang tiada henti sehingga kami dapat menyelesaikan proses pendidikan ini.

Terima kasih kepada istri tercinta dr.Franciska Rahardjo dan keempat anakku (Caroline, Edward, Steven, dan Varel) yang telah memberikan semangat dan cinta kasihnya yang tak terhingga.

Terima kasih kepada seluruh staf pegawai Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar Ibu Emmy, Marlina, Nunung, dan lain-lain yang telah banyak membantu tanpa mengenal waktu.

Terima kasih pula kepada semua pihak yang telah membantu namun tidak dapat kami sebutkan satu persatu.

Hanya Tuhan Yang Maha Esa jualah yang dapat melimpahkan karunia-Nya kepada semua pihak yang mencurahkan budi baik, pengorbanan dan membantu kami selama pendidikan, penelitian dan penulisan karya akhir ini.

Makassar, 12 Agustus 2019



Rudy Budijono

ABSTRAK

RUDY BUDIJONO. *Korelasi Antara Nilai Tumor Marker CA 15-3 Dan CEA Terhadap Grading Histopatologi, Metastasis, Disease Free Survival, Dan Overall Survival Pada Wanita Penderita Kanker Payudara* (dibimbing oleh **Haryasena dan Arifin Seweng**).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara nilai tumor marker CA 15-3 dan CEA terhadap grading histopatologi, metastasis kanker payudara, *Disease Free Survival* dan *Overall Survival* pada wanita penderita kanker payudara.

Penelitian ini bersifat observasional analitik menggunakan desain retrospektif kohort dengan periode *follow up* selama 36 bulan. Hasil penelitian dari 110 sampel ini menunjukkan hubungan yang bermakna antara peningkatan nilai tumor marker CA 15-3 dengan peningkatan grading histopatologi ($p = 0.032$), namun tidak terdapat hubungan yang bermakna antara peningkatan nilai tumor marker CEA dengan peningkatan grading histopatologi ($p = 0.050$). Terdapat hubungan yang bermakna antara peningkatan nilai tumor marker CA 15-3 dan CEA terhadap jumlah situs metastasis ($p = 0.002$ dan $p = 0.001$), namun tidak terdapat hubungan yang bermakna peningkatan nilai tumor marker CA 15-3 dan CEA terhadap metastasis single atau multipel. Peningkatan marker CA 15-3 berhubungan signifikan dengan metastase otak ($p = 0.004$). Sedangkan peningkatan marker CEA berhubungan dengan metastase hepar dan otak ($p = 0.012$ dan $p = 0.032$). Peningkatan nilai tumor marker CA 15-3 dan CEA juga menurunkan *Disease Free Survival* dan *Overall survival* secara bermakna ($p < 0.001$ dan $p < 0.001$), dimana tumor marker CA 15-3 dan CEA bisa dijadikan salah satu faktor prognostik pada pasien kanker payudara.

Kata kunci : Kanker payudara, CA 15-3, CEA, Grading histopatologi, Metastase, *Disease Free Survival*, *Overall Survival*

ABSTRACT

RUDY BUDIJONO. *Correlation Between Value Of Tumor Marker CA 15-3 And CEA Againts On Histopathological Grading, Metastasis, Disease Free Survival And Overall Survival In Women With Breast Cancer (Supervised by Haryasena, and Arifin Seweng).*

This research is aimed to find out the correlation between the value of tumor markers CA 15-3 and CEA on histopathological grading, breast cancer metastasis, Disease Free Survival and Overall Survival in breast cancer patients.

This study was observational analytic using a retrospective cohort design with a 36 month follow-up periods. The results of this study from 110 samples showed a significant relationship between the increase in the value tumor marker of CA 15-3 with an increase in histopathological grading ($p=0.032$), but there was no significant relationship between the increase in the value tumor marker of CEA and an increase in histopathological grading ($p=0.050$). There was a significant relationship between the increase in the value tumor markers of CA 15-3 and CEA to the number of metastatic sites ($p=0.002$ and $p=0.001$), but there was no significant correlation between the increase in the value tumor markers of CA 15-3 dan CEA againts on single or multiple metastasis. An increase in CA 15-3 markers was significantly associated with brain metastasis ($p=0.004$), while an increase in CEA markers is associated with liver and brain metastasis ($p=0.012$ and $p=0.032$). An increase in the value tumor markers of CA 15-3 dan CEA also significantly reduced Disease Free Survival and Overall Survival ($p<0.001$ and $p<0.001$), where tumor markers of CA 15-3 and CEA can be used as one of the prognostic factors in breast cancer patients.

Key words : breast cancer, CA 15-3, CEA, Histopathological grading, Metastasis, Disease Free Survival, Overall Survival

DAFTAR ISI

Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian Penelitian	iii
Kata Pengantar	iv
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Tabel	xiii
Daftar Gambar	xiv
Daftar Grafik	xv
Daftar Singkatan	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.3.1. Tujuan Umum	6
1.3.2. Tujuan Khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.4.1. Manfaat Bagi Pengetahuan	7
1.4.2. Manfaat Bagi Klinisi	8

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1 Kanker Payudara	9
2.1.1. Definisi.....	9
2.1.2. Epidemiologi	9
2.1.3. Faktor Resiko	10
2.1.4. Patogenesis.....	13
2.1.5. Gambaran Patologi Kanker Payudara	16
2.1.5.1. Grading Histopatologi	17
2.1.6. Gambaran Klinis	18
2.1.6.1. Massa Tumor	19
2.1.6.2. Perubahan Kulit	19
2.1.6.3. Perubahan Papila Mammae	20
2.1.6.4. Pembesaran Kelenjar Limfe Regional	20
2.1.6.5. Metastase	21
2.1.7. Pemeriksaan Penunjang.....	21
2.1.8. Stadium Klinis.....	23
2.1.9. Penatalaksanaan.....	27
2.2 Penanda Tumor.....	28
2.2.1 Asal Penanda Tumor	28
2.2.2 Aplikasi Klinik Penanda Tumor	31
2.2.3 CA 15-3 (Cancer Antigen 15-3)	33
2.2.3.1 Kimiawi.....	36
2.2.3.2 Fisiologi dan Patofisiologi	37

2.2.3.3	Perbandingan Dengan Sel Tumor Ganas.....	38
2.2.3.4	Konsentrasi CA 15-3 Di Dalam Darah.....	38
2.2.3.4.1	Pada Subjek Normal	38
2.2.3.4.2	Pasien Dengan Penyakit Tumor Jinak Payudara.....	39
2.2.3.4.3	Pasien Dengan Bukan Keganasan Payudara.....	39
2.2.3.4.4	Pasien Dengan Kanker Payudara	39
2.2.3.5	Kegunaan Klinik	39
2.2.3.5.1	Screening/Diagnosa Pada Kanker Payudara Dini	39
2.2.3.5.2	Pembantu Prognosis.....	40
2.2.3.5.3	Deteksi Kekambuhan Asimtomatik.....	40
2.2.4.5.4	Monitoring Terapi	41
2.2.4	Carcino Embryonic Antigen (CEA).....	41
2.2.4.1	Struktur dan Biologi CEA	42
2.3	Metastase Kanker Payudara	44
2.3.1	Metastase Paru	45
2.3.2	Metastase Tulang.....	47
2.3.3	Metastase Hati.....	50
2.3.4	Metastase Otak.....	51
2.4	<i>Disease Free Survival (DFS) dan Overall Survival (OS) Dalam Hubungannya</i>	

Dengan Tumor Marker CA 15-3 dan CEA Pada Kanker Payudara... 53

BAB III. KERANGKA PENELITIAN 55

3.1. Kerangka Teori 55

3.2. Kerangka Konseptual 56

3.3. Hipotesis..... 57

BAB IV. METODE PENELITIAN 58

4.1. Rancangan Penelitian 58

4.2. Lokasi dan Waktu Penelitian 58

4.3. Populasi Dan Teknik Sampel 58

4.3.1 Populasi 58

4.3.2 Sampel..... 58

4.3.3 Besar Sampel 59

4.3.4 Pengambilan Sampel..... 59

4.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi 60

4.4.1 Kriteria Inklusi 60

4.4.2 Kriteria Eksklusi 60

4.5 Definisi Operasional 61

4.5.1 CA 15-3..... 61

4.5.2 CEA 61

4.5.3 Grading Histopatologi 61

4.5.4 Metastasis..... 62

4.5.5	Disease Free Survival (DFS) dan Overall Survival (OS).....	62
4.5.6	Kanker Payudara	62
4.5.	Kriteria Obyektif	63
4.6.	Cara Pengumpulan Data Dan Metode Pemeriksaan.....	65
4.7.	Alur Penelitian	66
4.8.	Analisis Data	67
BAB V. HASIL PENELITIAN.....		68
5.1.	Karakteristik Subyek Penelitian	68
5.2.	Hubungan Nilai Tumor Marker CA 15-3 dan CEA Dengan Grading Histopatologi.....	70
5.3.	Hubungan Nilai Tumor Marker CA 15-3 dan CEA Dengan Situs Metastasis	74
5.4.	Hubungan Nilai Tumor Marker CEA Dengan Overall Survival (OS) dan Disease Free Survival (DFS).....	77
5.5.	Hubungan Nilai Tumor Marker CA 15-3 Dengan Overall Survival (OS) dan Disease Free Survival (DFS)	80
BAB VI. PEMBAHASAN		83
BAB VII. PENUTUP.....		89
7.1.	Kesimpulan	89
7.2.	Saran	90
DAFTAR PUSTAKA.....		91

LAMPIRAN 1. Data Penelitian I.....	98
LAMPIRAN 2. Data Penelitian II.....	101
LAMPIRAN 3. Perbandingan grading histopatologi dengan kadar rerata CEA dan CA 15-3.....	103
LAMPIRAN 4. Tabel r.....	104
LAMPIRAN 5. Survival table-Hubungan kadar CEA terhadap OS pasien	105
LAMPIRAN 6. Survival table-Hubungan kadar CEA terhadap DFS pasien	108
LAMPIRAN 7. Survival table-Hubungan kadar CA 15-3 terhadap OS pasien.....	111
LAMPIRAN 8. Survival table-Hubungan kadar CA 15-3 terhadap DFS pasien	115

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Distribusi frekuensi karakteristik subyek penelitian.....	68
Tabel 2. Statistik deskriptif variabel numerik penelitian	69
Tabel 3 Korelasi antara peningkatan CA 15-3 dan CEA dengan grading histopatologi (Kruskall Wallis Test)	70
Tabel 4. Tabel perbandingan grading histopatologi dengan kadar CA 15-3	71
Tabel 5. Korelasi grading histopatologi dengan kadar CA 15-3 (Uji korelasi Phearson).....	72
Tabel 6. Tabel perbandingan grading histopatologi dengan kadar CEA..	73
Tabel 7. Korelasi grading histopatologi dengan kadar CEA (Uji korelasi Phearson).....	74
Tabel 8. Korelasi antara peningkatan CA 15-3 dan CEA dengan jumlah situs metastasis.....	75
Tabel 9. Korelasi antara peningkatan CA 15-3 dan CEA dengan situs metastasis single dan multipel.....	75
Tabel 10. Korelasi antara peningkatan CA 15-3 dan CEA pada pasien dengan metastasis single.....	76

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Peran mucin pada proses invasi dan metastasis	16
Gambar 2. Peran mucin pada motilitas sel.....	16
Gambar 3. Skematik representasi gen dan protein CEA.....	43
Gambar 4. Kurva Kaplan-Meier hubungan nilai marker CEA dan OS.....	77
Gambar 5. Kurva Kaplan-Meier hubungan nilai marker CEA dan DFS...	79
Gambar 6. Kurva Kaplan-Meier hubungan nilai marker CA 15-3 dan OS	80
Gambar 7. Kurva Kaplan-Meier hubungan nilai marker CA 15-3 dan DFS.....	81

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Boxplot sebaran nilai tumor marker CA 15-3 menurut grading histopatologi.....	71
Grafik 2. Boxplot sebaran nilai tumor marker CEA menurut grading histopatologi.....	73

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan keterangan
ACS	<i>American Cancer Society</i>
AFP	<i>Alpha Fetoprotein</i>
AJCC	<i>American Joint Committee On Cancer</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
BCT	<i>Breast Conserving Treatment</i>
bp	<i>base pairs</i>
BRCA1	<i>Breast cancer suceptibility gene 1</i>
BRCA2	<i>Breast cancer suceptibility gene 2</i>
Ca	<i>Carcinoma</i>
CA 15-3	<i>Cancer Antigen 15-3</i>
CD	<i>Cluster Differentiation</i>
CEA	<i>Carcino Embryonic Antigen</i>
CRP	<i>C- Reactive Protein</i>
CT	<i>Computed Tomography</i>
CTNND1	<i>Catenin delta-1</i>
CYFR21-1	<i>Cytokeratin Fragmen 21-1</i>
DFS	<i>Disease Free Survival</i>
DNA	<i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
EA	<i>Early Antigen</i>
EB	<i>Epstein Barr</i>
ELFA	<i>Enzyme Linked Fluorescent Assay</i>

EMA	<i>Epithelial Membrane Antigen</i>
ER	<i>Estrogen Receptor</i>
ESR	<i>Estrogen Receptor Gene</i>
FNAB	<i>Fine Needle Aspiration Biopsy</i>
GSK3B	<i>Glycogen Synthase Kinase 3 Beta</i>
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICAM 1	<i>Intracellular Adhesion Molecule 1</i>
IgA	<i>Immunoglobulin A</i>
IUAC	<i>International Union Against Cancer</i>
kDa	<i>kilo Dalton</i>
KGB	<i>Kelenjar Getah Bening</i>
KPD	<i>Kanker Payudara</i>
LAK	<i>Lymphokine Activated Cells</i>
LDH	<i>Lactate Dehydrogenase</i>
Mr	<i>massa molekul relatif</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
mRNA	<i>messenger Ribonucleic Acid</i>
MUC 1	<i>Mucin 1</i>
MVD	<i>Microvaskular Density</i>
OS	<i>Overall Survival</i>
PA	<i>Patologi Anatomi</i>
PEM	<i>Polymorphic Epithelial Mucin</i>
PET scan	<i>Positron Emission Tomography Scan</i>
PR	<i>Progesteron Receptor</i>

RSUP	<i>Rumah Sakit Umum Pusat</i>
SEER	<i>Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)</i>
SOS	<i>Son of Sevenless</i>
SPSS	<i>Statistical Package For the Social Sciences</i>
Src	<i>gen sarcoma</i>
TN	<i>Triple Negative</i>
TNM	<i>Tumor Node Metastasis</i>
USG	<i>Ultrasonography</i>
VCA	<i>Viral Capsid Antigen</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1.LATAR BELAKANG MASALAH

Kanker payudara merupakan salah satu masalah kesehatan di dunia. Data dari *Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)* tahun 2007, di Amerika Serikat diperkirakan 62.030 dengan kanker in situ, 178.480 wanita didiagnosis menderita kanker payudara invasive dan lebih dari 40.000 wanita meninggal karena penyakit tersebut. Menurut *World Health Organization (WHO)* tahun 2008, kanker payudara menduduki peringkat ke empat penyebab kematian akibat kanker yaitu 458.000. Menurut *American Cancer Society (ACS)* tahun 2012, kanker payudara merupakan penyebab kematian kedua terbanyak pada wanita (14%) setelah kanker paru (26%) di Amerika Serikat, penyakit ini juga dapat diderita pada laki-laki dengan frekuensi sekitar 1% (IARC, 2016).

Di Indonesia, berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2013, kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan prevalensi tertinggi di Indonesia pada tahun 2013, kanker payudara sebesar 0,5 % (61.682 penderita). Dimana terbanyak di Propinsi Jawa Tengah sebanyak 11.511 penderita kanker payudara. Data RS Dharmais Jakarta dalam periode 2010-2013 kanker payudara menempati urutan pertama angka kejadian kanker, rata-rata 700-900 kasus baru pertahun. Menurut *Ramli dkk (2015)*, di Indonesia didapatkan jumlah penderita kanker payudara stadium

IIIA dan IIIB sebanyak 43.4%, stadium IV sebanyak 14.3%, berbeda dengan negara maju dimana kanker payudara ditemukan lebih banyak dalam stadium dini (Kemenkes,2015).

Data di Sulawesi Selatan dalam periode 2008-2012, kanker payudara menempati urutan pertama angka kejadian kanker. Data dari RS Wahidin Sudirohusodo Makassar, penderita kanker payudara yang datang berobat dari tahun 2008-2012 adalah 1497 pasien, dengan rata-rata 299 pasien per tahunnya, dengan frekuensi usia 40-49 tahun sebesar 39.4% (Yulianto R.,2013).

Saat ini banyak modalitas terapi yang telah digunakan dan memberikan hasil yang baik, terutama jika penanganan dilakukan pada tahap awal perkembangan penyakit. Pada kenyataannya pasien datang berobat setelah penyakit dalam keadaan lanjut dan bahkan telah menyebar ke seluruh tubuh. Berbagai usaha telah dilakukan untuk dapat mendeteksi penyakit ini secara dini, dan berbagai usaha lainnya dikembangkan untuk dapat mendeteksi perjalanan penyakit ini (Keyhani M.,2005). Namun demikian belum bisa menurunkan tingkat insiden, morbiditas dan mortalitas secara signifikan. Berbagai masalah yang ditemukan dalam penanganan kanker payudara yaitu sulitnya meramalkan hasil akhir dari kanker payudara dan penanganannya. Terkadang sering penanganan dan terapi yang diberikan sudah optimal, tetapi hasilnya tidak seperti yang diharapkan. Beberapa keadaan ditemukan penderita kanker payudara dengan stadium

yang sama bila diberikan terapi yang sama bisa memberikan hasil yang berbeda.

Berbagai penelitian menunjukkan pentingnya penanda tumor dalam penilaian progresivitas penyakit, pemantauan terapi dan rekurensi pada keganasan khususnya kanker payudara dalam mencapai kelangsungan hidup jangka panjang (longterm survival) yang lebih baik. Penanda tumor atau tumor marker biasa digunakan dalam membantu pemantauan keberhasilan terapi, termasuk diantaranya memantau rekurensi penyakit sehingga intervensi yang lebih dini dapat dilakukan (Bland KI,2009; Benjamin J Swanson dan Michael A Hollingsworth,2004).

Pemeriksaan Patologi Anatomi dapat memperlihatkan aktivitas dan gambaran dari agresivitas sel-sel kanker payudara. Dalam menilai temuan histopatologi ini dipakai grading sesuai tingkat diferensiasinya. Penelitian menunjukkan Grading Histopatologi ini berkaitan erat dengan prognosisnya. Kanker payudara berdiferensiasi baik mempunyai prognosis yang lebih baik dibandingkan yang berdiferensiasi buruk (Bland KI,2009; Benjamin J Swanson dan Michael A Hollingsworth,2004).

Proses berkembangnya sel-sel kanker payudara mulai dari tumbuh, infiltrasi sampai metastasis merupakan proses yang kompleks. Proses ini membutuhkan banyak tahapan yang berbeda-beda seperti : hilangnya ikatan antar sel, meningkatnya kemampuan invasi dan motilitas sel, intravasasi dan bisa bertahan hidup dalam sirkulasi, ekstrasvasasi dan

akhirnya bisa tumbuh serta berkembang membentuk koloni yang baru di tempat yang jauh dari tumor primernya. Benjamin dari Eppley Institute Cancer Research mengemukakan terdapat peran Mucin dalam tahapan proses diatas. Sementara penelitian lain Jun Kim dkk membuktikan peningkatan kadar CEA dan CA 15-3 pada kelenjar lympho Axilla penderita kanker payudara (Bland KI,2009; Benjamin J Swanson dan Michael A Hollingsworth,2004).

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).

Di Indonesia sampai saat ini belum banyak penelitian ataupun publikasi data yang menunjukkan hubungan dari kadar penanda tumor khususnya CA 15-3 dan CEA dengan Grading Histopatologi, metastasis kanker dan khususnya dalam kaitan dengan *Disease Free Survival (DSF)* dan *Overall Survival (OS)* pada penderita kanker payudara. Sehingga dalam hal ini penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menyelidiki peran nilai penanda tumor tersebut dalam korelasinya dengan grading histopatologi,

ada tidaknya metastasis, dan menganalisa pula *Disease Free Survival* dan *Overall Survival* pada pasien kanker payudara.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Apakah ada hubungan antara peningkatan nilai tumor marker CA 15-3 dengan grading histopatologi pada pasien kanker payudara di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar ?
2. Apakah ada hubungan antara peningkatan nilai tumor marker CA 15-3 dengan metastasis pada pasien kanker payudara di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar ?
3. Apakah ada hubungan antara peningkatan nilai tumor marker CA 15-3 dengan *Disease Free Survival (DFS)* dan *Overall Survival (OS)* pada pasien kanker payudara di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar ?
4. Apakah ada hubungan antara peningkatan nilai tumor marker CEA dengan grading histopatologi pada pasien kanker payudara di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar ?
5. Apakah ada hubungan antara peningkatan nilai tumor marker CEA dengan metastasis pada pasien kanker payudara di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar ?

6. Apakah ada hubungan antara peningkatan nilai tumor marker CEA dengan *Disease Free Survival (DFS)* dan *Overall Survival (OS)* pada pasien kanker payudara di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui adanya hubungan antara peningkatan nilai tumor marker CA 15-3 dan CEA dengan grading histopatologi, metastasis, *Disease Free Survival (DFS)* dan *Overall Survival (OS)* pada pasien kanker payudara.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Diketahui hubungan antara peningkatan nilai tumor marker CA 15-3 dengan peningkatan grading histopatologi pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- b. Diketahui hubungan antara peningkatan nilai tumor marker CA 15-3 dengan metastasis pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- c. Diketahui hubungan antara peningkatan nilai tumor marker CA 15-3 dengan *Disease Free Survival (DFS)* dan *Overall Survival (OS)* pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

- d. Diketahui hubungan antara peningkatan nilai tumor marker CEA dengan peningkatan grading histopatologi pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- e. Diketahui hubungan antara peningkatan nilai tumor marker CEA dengan metastasis pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- f. Diketahui hubungan antara peningkatan nilai tumor marker CEA dengan *Disease Free Survival (DFS)* dan *Overall Survival (OS)* 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 CA 15-3 dan CEA dengan grading histopatologi, metastasis dan khususnya dalam kaitan dengan *Disease Free Survival (DFS)* dan *Overall Survival (OS)* pada pasien kanker payudara.

1.4.2 Manfaat Bagi Klinisi

- A. Memberikan informasi data ilmiah tentang penanda tumor CA 15-3 dan CEA dalam hubungannya dengan grading histopatologi, metastasis dan perjalanan penyakit dengan menganalisis *Disease Free Survival (DFS)* dan *Overall Survival (OS)* pada pasien kanker payudara.

B. Menjadi pedoman dalam memprediksikan progresifitas penyakit, rekurensi dan metastasis pada pasien kanker payudara berdasarkan peningkatan nilai tumor marker CA 15-3 dan CEA.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2. 1. Kanker Payudara

2.1.1 Definisi

Kanker payudara adalah suatu bentuk keganasan pada payudara yang dapat terjadi pada sistem duktal dan sistem lobular serta dapat menyebar secara infiltratif, melalui aliran limfe maupun melalui aliran darah (Desen, 2008).

2.1.2 Epidemiologi

Kanker Payudara adalah salah satu keganasan yang mengancam nyawa. Sekitar 12-13% wanita mengalami kanker payudara dalam hidupnya. Para ahli di Amerika Serikat memperkirakan pada tahun 2013, terdapat 174.480 kasus baru dan pada laki-laki dalam tahun yang sama terdapat ± 2.030 kasus baru. Meskipun kanker payudara pada laki-laki adalah jarang, tetapi insiden pertahunnya diperkirakan makin meningkat (Bland KI, 2009; ACS,2018).

Kanker payudara adalah kanker paling umum kedua di dunia dan sejauh ini merupakan kanker yang paling sering pada wanita dengan perkiraan 1,67 juta kasus kanker baru didiagnosis pada tahun 2012 (25% dari semua kanker). Kanker payudara menempati urutan sebagai penyebab kelima kematian akibat kanker secara keseluruhan (522.000 kematian) dan

merupakan penyebab kematian akibat kanker yang paling sering pada wanita di daerah yang kurang berkembang (324.000 kematian, 14.3% dari total), dan penyebab kedua kematian akibat kanker di daerah yang lebih maju (198.000 kematian, 15.4%) setelah kanker paru-paru. Berdasarkan data dari WHO tahun 2012, insiden kanker payudara di Indonesia sebesar 48.998 atau tingkat insiden sebesar 40.3 kasus per 100.000 penduduk per tahun, dengan tingkat kematian sebesar 19.750 kasus atau 16.6 kasus kematian per 100.000 kasus per tahun (IARC, 2016).

2.1.3 Faktor Resiko

Faktor resiko adalah faktor-faktor yang dapat menyebabkan terjadinya kanker payudara tapi bukan faktor yang langsung menyebabkan terjadinya kanker tersebut, antara lain:

1. Umur

Insiden kanker payudara meningkat sesuai umur, menjadi 2 kalinya setiap bertambah 10 tahun sampai menopause, kemudian akan menurun secara drastis (McPherson *et al.*,2000)

2. Umur saat menarche dan menopause

Wanita yang terlalu cepat menstruasi di bawah 12 tahun atau terlalu lama menopause (umur di atas 55 tahun) meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara. Hal ini dikarenakan adanya paparan estrogen dalam jangka panjang, sehingga risiko terjadinya kanker payudara menjadi lebih meningkat (Bland KI,2009).

3. 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 (ACS, 2018).

4. Riwayat Keluarga

Di negara-negara barat, 10% kanker payudara disebabkan adanya faktor genetik. Umumnya kanker payudara dicurigai diturunkan secara autosomal dominan, Ini artinya anggota keluarga mempunyai gen yang abnormal tapi tidak berkembang menjadi kanker payudara. Belum diketahui dengan pasti berapa banyak gen kanker payudara yang ada. Sampai saat ini gen kanker payudara yang baru diketahui adalah BRCA1, BRCA2 yang dominan pada wanita Yahudi di eropa timur dan 2,5% nya mengalami mutasi p53, ESR gen yang merupakan variasi dari Estrogen Reseptor Gen, khususnya ESR1-2 yang bermutasi. Kanker payudara yang berhubungan dengan mutasi genetik cenderung untuk muncul di bawah umur 65 tahun. Wanita yang mempunyai hubungan langsung dengan keluarga yang

menderita kanker payudara (ibu, kakak-adik kandung), cenderung untuk menderita kanker payudara 2 kali atau lebih sebelum umur 50 tahun (Box and Russel, 2004).

5. Riwayat tumor jinak payudara

Wanita dengan Atypical Ephetelial Hyperplasia mempunyai resiko 4-5 kali untuk menjadi Kanker Payudara dibandingkan dengan wanita yang tidak mempunyai kelainan di payudaranya, ini adalah pertumbuhan yang tidak semestinya dari payudara dan merupakan faktor yang sangat signifikan dengan terjadinya kanker payudara (Desen, 2008).

6. Radiasi

Resiko kanker payudara meningkat menjadi 2 kali pada remaja putri yang terekspose radiasi selama perang dunia ke 2. Radiasi ionisasi untuk penyakit lainnya juga meningkatkan risiko kanker payudara, karena memicu terjadinya mutasi genetik (Bland KI, 2009).

7. Faktor Hormonal

Hubungan antara faktor hormonal dengan kejadian kanker payudara sudah diketahui sejak abad ke 18. Pada tahun 1896 G.T. Beaston dalam publikasinya di The Lancet membuktikan bahwa kanker payudara stadium lanjut dapat mengecil setelah dilakukan ovariectomi pada pasien kanker payudara premenopause, juga dibuktikan adanya pengecilan tumor setelah dilakukan

adrenalektomi dan hypophisektomi pada kanker payudara stadium lanjut (McPherson *et al.*,2000).

8. Diet

Bagaimana diet dan nutrisi dapat mempengaruhi karsinogenesis kanker payudara merupakan suatu pertanyaan yang sangat kompleks, karena kanker payudara terjadi secara multistage yang meliputi inisiasi, promosi dan progresi. 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 (ACS,2018).

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 herediter (Green FL.,*et al*, 2010).

Kanker merupakan penyakit genetik dan disebabkan adanya genom abnormal yang terjadi karena adanya kerusakan gen yang

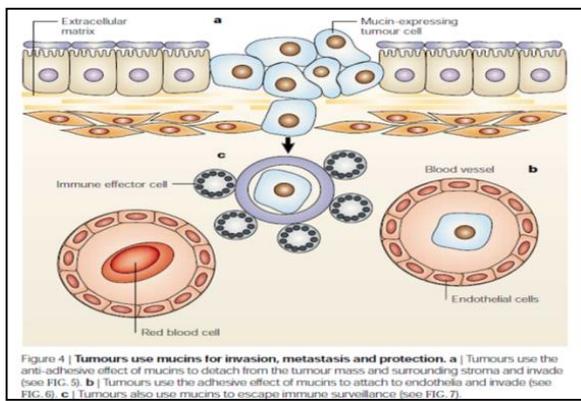
mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel. Gen pengatur ini disebut *protoonkogen dan suppresor gene* dan terdapat pada semua kromosom. Protoonkogen yang telah berubah dan menyebabkan kanker disebut *onkogen*. Kelainan genetik telah diketahui merupakan predisposisi terjadinya kanker payudara, dalam beberapa dekade terakhir ini telah banyak menarik perhatian para ahli, terbukti dengan banyaknya penelitian yang mengarah ke biologi sel dan genetik (Arslan N., *et al*, 2000)

Pada penelitian Luria-Delbruck membuktikan bahwa dalam suatu tumor terdapat kelompok-kelompok sel yang mempunyai kemampuan metastasis yang berbeda-beda. Kang dkk dalam penelitian mereka juga menunjukkan bahwa *tidak semua sel kanker mengekspresikan gen yang dibutuhkan* oleh sel untuk melakukan metastasis (Dorit Laessig, *et al*, 2007).

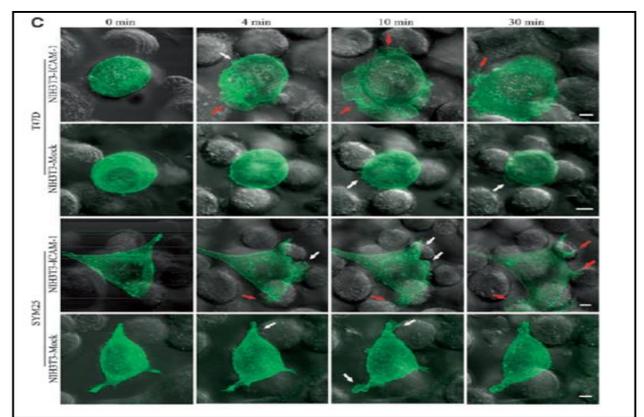
Disamping itu dalam perjalanan penyakitnya, pertumbuhan sel-sel kanker merupakan proses yang kompleks dan dinamis, yaitu seperti sel tubuh yang lain dapat beradaptasi karena pengaruh faktor lingkungan interna atau eksterna. Seperti contoh ketika proses pertumbuhan kanker menjadi invasif, yaitu saat menembus membran basalis (perubahan dari stadium 0 menjadi stadium I) 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). Lihat 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
- Sekretori 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 dengan prognosis berdasarkan WHO adalah untuk grading *low grade* persentase untuk angka ketahanan hidup 5 dan 10 tahun adalah 75% dan 45%. Pada *moderate grade* angka ini sebesar 53% dan 27%, sedangkan untuk *high grade* didapatkan angka 31% dan 18% (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).

2.1.6.2 Perubahan kulit

1. Dimpling: ketika tumor mengenai ligamen glandula mammae, ligamen memendek hingga kulit setempat menjadi cekung.
2. *Peau d'orange* : ketika vasa limfatik subkutis 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", keseluruhan kulit mammae bengkak dan memerah,

mirip peradangan. Tipe ini sering ditemukan pada kanker payudara waktu hamil atau laktasi (Desen, 2008; Manuaba, 2010).

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 penyakit Paget. Klinis tampak areola, papila mammae tererosi, berkrusta, sekret, deskuamasi, sangat mirip eksim (Desen, 2008; Manuaba, 2010).

2.1.6.4 Pembesaran Kelenjar Limfe Regional

Pembesaran kelenjar limfe axilar ipsilateral dapat soliter atau multipel. Pada awalnya mobile, kemudian dapat saling adhesi dengan jaringan sekitarnya. Dengan perkembangan penyakit, kelenjar limfe supraklavikular juga dapat menyusul membesar. Yang perlu diperhatikan adalah ada sebagian kecil pasien kanker payudara hanya datang dengan pembesaran kelenjar limfe axilar tanpa adanya massa di payudara, disebut dengan kanker payudara tipe tersembunyi (Desen, 2008; Manuaba, 2010).

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

dari metastase kanker payudara adalah tulang, hati, paru dan otak (Desen, 2008; Manuaba, 2010).

2.1.7 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang yang perlu dilakukan untuk menegakkan diagnosis penyakit ini, antara lain: (Bland KI, 2009; Greene FL, *et al*, 2010)

1. Mamografi

Kelebihan mamografi adalah dapat menampilkan nodul yang sulit dipalpasi atau terpalpasi atipikal menjadi gambar, dapat menemukan lesi payudara yang tanpa nodul namun terdapat bercak mikrokalsifikasi, kadang-kadang terdapat distorsi jaringan payudara disekitar massa tumor dapat digunakan untuk analisis diagnostik dan rujukan tindak lanjut. Ketepatan diagnosis sekitar 80%.

2. USG

Transduser frekuensi tinggi dan pemeriksaan dopler tidak hanya dapat membedakan dengan sangat baik tumor kistik atau padat, tapi juga dapat mengetahui pasokan darahnya serta kondisi jaringan sekitarnya, dapat juga dipakai untuk panduan pemeriksaan FNA, menjadi dasar diagnostik yang sangat baik, karena sensitifitasnya menjadi lebih baik dimana massa tumor langsung terlihat.

3. MRI payudara

Karena tumor payudara mengandung densitas mikrovaskuler

(MVD=*microvascular density*) abnormal, MRI payudara dengan kontras memiliki sensitifitas dan spesifitas tinggi dalam diagnosis kanker payudara stadium dini, tapi pemeriksaan ini cukup mahal, sulit digunakan secara luas, hanya menjadi satu pilihan dalam diagnosis banding terhadap mikro tumor.

4. Pemeriksaan laboratorium

Dewasa ini belum ada penanda tumor yang spesifik untuk diagnosis kanker payudara. Pemeriksaan Penanda tumor CEA dan Ca 15-3 dapat dipertimbangkan untuk pemantauan hasil terapi dan rekurensi.

5. Fine-Needle Aspiration Biopsi (FNAB)

Metode ini sederhana, aman, akurasi mencapai 90% lebih. Data menunjukkan bahwa tehnik ini tidak mempengaruhi hasil terapi.

6. Pemeriksaan Biopsi

Cara biopsi dapat berupa biopsi eksisi atau insisi, tapi umumnya dengan biopsi eksisi. Prosedur "*frozen section*" dapat dikerjakan pada RS dengan fasilitas yang tersedia.

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 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 (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.

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.

N = Kelenjar getah bening regional

Klinis :

- Nx : 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.

M1 : 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

2.1.9 Penatalaksanaan

Penanganan kanker payudara harus digunakan secara kombinasi. Terhadap setiap kasus kanker payudara harus ditentukan strategi penanganan yang menyeluruh, strategi yang menyeluruh akan langsung berpengaruh pada hasil terapi. Modalitas terapi dari kanker payudara adalah pembedahan, radioterapi, kemoterapi, terapi hormonal, serta terapi biologis atau imunoterapi (Desen, 2008; Manuaba, 2010)

2.2 Penanda Tumor

Kanker payudara diperkirakan menyerang 180.000 wanita setiap tahunnya, kurang lebih separuhnya tidak didapatkan pembesaran kelenjar getah bening, dan 30% berubah menjadi sangat agresif dan bermetastase. Banyak penelitian dilakukan untuk dapat mengetahui perjalanan kanker payudara apakah berjalan menjadi agresif dan mulai bermetastase yaitu dengan menggunakan tumor marker (Ebeling FG., *et al*, 2002).

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 atau urin 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).

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. Komponen non spesifik sel tumor ini dapat berubah mengikuti keberadaan 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

(Arslan N.*et al*, 2000)

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 dinamis berkelanjutan terhadap perubahan kadar penanda tumor serum membantu 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 berbagai penelitian terus dilakukan untuk menuju ke keadaan ideal tersebut (Mahendar 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, sekuens *membrane spanning*, dan domain sitoplasmik (Duffy MJ, 2004). MUC-1, 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; OMIM, McGuckin M, 2000).

Hayes dkk, peneliti yang pertama kali mendemonstrasikan manfaat klinis uji 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 – 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

berespon 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 darah 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 dalam minggu-minggu pertama pasca operasi adalah karena sel-sel kanker yang telah 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 (Esteva, 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 *reaktivity 2 monoklonal 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* (PEM), *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 kanker dengan cara menghambat sitolisis sel tumor dengan sitolitik T-sel yang lain 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. Nilai >25 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, ukuran 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 % dengan 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

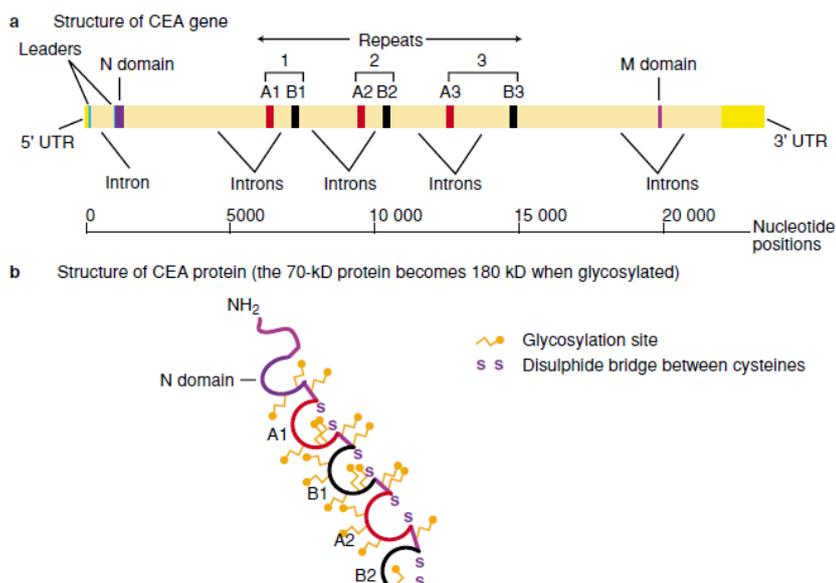
dapat ditemukan diberbagai sel tubuh terutama di colon, yang secara khas berhubungan dengan tumor tertentu dan janin yang sedang berkembang. Kata “carcinoembryonic” menggambarkan bahwa CEA diproduksi oleh beberapa kanker (carcino-) dan oleh janin yang sedang berkembang (-embryonic) (Kurniati RW, 2004; 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 protein seperti ICAM 1 dan 2, menunjukkan bahwa CEA mungkin berfungsi sebagai 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 tumor primer dan menginvasi jaringan sehat yang ada di sekitarnya. Selama 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.

Tempat tersering dari metastasis kanker payudara yaitu tulang, paru, hati, otak atau ada organ tubuh lainnya walaupun jarang. Gejala yang ditimbulkan tergantung dari tempat yang terkena. Angka kejadian metastasis payudara ke setiap organ tersebut dapat terjadi pada umur muda hingga usia lanjut, terutama yang datang terlambat karena beberapa alasan diantaranya karena ketidaktahuan, sosial ekonomi, atau ketakutan akibat kehilangan payudara sebagai body image, mencoba terapi herbal dengan segala janji yang tidak masuk akal serta lokasi yang jauh dari pusat kesehatan. Keadaan metastasis dapat juga terjadi setelah terapi pada kanker primer, kemudian kanker tersebut kambuh pada lokasi jauh (tulang, otak, paru, hati), sedangkan lokasi

primernya tidak kambuh. Dari berbagai organ, metastasis otak merupakan yang terburuk dalam prognosis dan manifestasi klinisnya (Kurnia A.,2010).

2.3.1 Metastase Paru

Metastasis paru biasa terjadi pada parenkim paru dengan segala akibatnya, biasa dalam bentuk efusi pleura. Penyebaran ke parenkim paru dapat terjadi melalui aliran limfatik dan memberikan gambaran lymphangitis carcinomatosis atau dalam bentuk satu nodul. Jika tumor tersebut menutup hilus akan menyebabkan batuk, nafas pendek, atau batuk darah. Jika metastasis pada endobronchial dapat menyumbat saluran napas, stridor, atelektasis dan pneumonia. Efusi pleura dapat timbul dari kanker paru sendiri (35%), kanker payudara (23%), lymphoma (10%), kanker yang tidak diketahui asalnya (10%). (Alexander HR *et al*, 2008).

Efusi pleura dapat ipsilateral, kontralateral atau bilateral, dari lokasi tersebut dapat diperkirakan kemungkinan metastasis. Pada sisi kontralateral kemungkinan penyebaran hematogen, sedangkan pada sisi ipsilateral bisa hematogen, infiltrasi langsung dinding dada atau dari kelenjar yang kambuh. Bila bilateral bisa hematogen, kedua parenkim payudara terkena atau akibat lymphadenopathy mediastinal masif dengan obstruksi lymphatik. Beberapa patofisiologi terjadinya pengumpulan cairan pada rongga pleura diantaranya akibat infiltrasi aliran lymphatik pada mediastinal dan subpleura sehingga menyebabkan

peningkatan permeabilitas, peningkatan tekanan hidrostatis, penurunan tekanan onkotik, gangguan drainase limfatik yang semua dapat menyebabkan kemampuan penyerapan cairan dari rongga pleura berkurang sehingga terjadi penumpukan cairan di dalam rongga pleura (Alexander HR *et al*, 2008; Kurnia, 2010).

Diagnosis kelainan paru akibat metastasis dapat ditegakkan bila didapatkan riwayat batuk atau batuk darah dengan sesak yang tidak sembuh dengan pengobatan biasa dan didapatkan riwayat sebelumnya pernah menderita kanker. Pemeriksaan tambahan lain dipakai untuk melihat kelainan pada paru diantaranya dengan foto thorak, MRI, CT Scan dan PET scan. Dari pemeriksaan tersebut dapat diperkirakan lokasi, ukuran nodul dan banyaknya nodul, sehingga dapat dilakukan biopsi dalam bentuk *transthoracal biopsi* atau *bronchoscopy transbronchial biopsi* (Alexander HR *et al*, 2008; Kurnia, 2010).

2.3.2 Metastase Tulang

Tulang merupakan lokasi metastasis yang paling sering ditemukan pada penderita kanker payudara. Di Amerika Serikat, setiap tahun diperkirakan ada 350.000 kematian akibat metastasis tulang. Insidens metastasis ke sumsum tulang diperkirakan sekitar 13% sampai 45% dan hanya sebagian kecil penderita yang metastasis ke sumsum tulang, tidak mengalami metastasis ke tulang. (Kmietowicz, 1998).

Coleman dan Rubens, hampir 70% penderita kanker payudara yang telah meninggal ternyata mengalami metastasis ke tulang.

Metastasis kanker ke tulang adalah kejadian yang umum terjadi pada kebanyakan keganasan. Narcopsy dalam penelitiannya melaporkan insiden metastasis tulang yang tinggi pada beberapa jenis keganasan yang sering ditemukan seperti kanker payudara 73%, prostat 68%, mulut rahim 50%, thyroid 42%, buli-buli 40% dan paru-paru 36% (Kmietowicz, 1998; Adam R., 2006).

Koizumi dkk. dalam penelitiannya terhadap 5538 kasus kanker payudara mendapatkan insiden metastasis tulang sebesar 2.13% dan insiden metastasis tulang ada korelasinya dengan ukuran tumor, status kelenjar dan tipe histologik. 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 tulang pada kanker payudara stage I : 0.08%, stage II : 1.09%, stage III : 9.96% 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 payudara dapat mencapai periosteum melalui Haversian canals dimana saat invasi sel tumor masuk ke periosteum dapat merusak atau meresorpsi 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 (pinggul) 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 disisakan dengan aman. Pembuluh darah hati yang unik tersebut memungkinkan untuk memberikan terapi regional tanpa menyebabkan efek toksik sistemik (Chemoembolization, isolated hepatic perfusion, selective internal radiation).(Kurnia, 2010)

Metastase hati pada kanker payudara sering dilaporkan menempatin urutan ketiga setelah tulang dan paru oleh beberapa studi. Angka kejadiannya berkisar 10% kasus kanker payudara stadium 4. Taylor dkk, melaporkan insiden metastase hati adalah 5.2% dan jarak antara terdiagnosis kanker dan metastasis hepar berkisar 4-192 bulan, dengan gejala klinis hepatomegali (70%) dan nyeri perut (30%). (Hoe AL, 1991).

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 leptomenigeal 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 subtype yang berbeda dari kanker payudara, dan penelitian menunjukkan bahwa ekspresi negatif reseptor estrogen (ER) simultan, 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 prognosis 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. Disease Free Survival (DFS) dan Overall Survival (OS) Dalam Hubungannya Dengan Tumor Marker CA 15-3 dan CEA Pada Kanker Payudara

Beberapa tumor marker untuk kanker payudara seperti CA 15-3 dan CEA digunakan secara klinis untuk pengobatan kanker payudara. Nilai tumor marker yang meningkat dapat menunjukkan adanya progresifitas kanker payudara dan keberadaan fokus metastasis yang tak terdeteksi. Oleh karena itu, CA 15-3 dan CEA dapat menjadi faktor prognostik yang baik pada pasien kanker payudara dalam kaitannya dengan *Disease Free Survival dan Overall Survival* (Uehara M.*et al*, 2008).

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 / *DFS* merupakan indikasi seberapa efektif pengobatan tertentu yang telah dijalani. Sedangkan tingkat kelangsungan hidup keseluruhan / *Overall Survival (OS)* merupakan persentase pasien yang masih hidup dalam jangka waktu tertentu sampai kematiannya, setelah mereka mulai didiagnosis / menjalani pengobatan untuk suatu penyakit seperti kanker. *Overall Survival (OS)* biasanya dinyatakan sebagai tingkat kelangsungan hidup 5 tahun (*five years survival rate*), yang merupakan persentase orang dalam kelompok studi atau pengobatan yang hidup lima tahun setelah diagnosis dan dimulainya pengobatan (Tampellini M. et al, 1997).