

**SKRIPSI**

Juli 2021

**RESPON KEMOTERAPI NEOADJUVANT DENGAN GAMBARAN ER  
DAN ATAU PR POSITIF SERTA HER-2 NEGATIF PADA PENDERITA  
KANKER PAYUDARA**



**OLEH :**

**Nur Afifah Sardi**

**C011181389**

**Pembimbing:**

**Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K) Onk., M.Kes.**

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK  
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI PENDIDIKAN  
DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**RESPON KEMOTERAPI NEOADJUVANT DENGAN GAMBARAN ER  
DAN ATAU PR POSITIF SERTA HER-2 NEGATIF PADA PENDERITA  
KANKER PAYUDARA**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin  
Untuk melengkapi Salah Satu Syarat  
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

**Nur Afifah Sardi**

**C011181389**

**Pembimbing:**

**Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K) Onk., M.Kes.**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN MAKASSAR**

**2021**

## HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Bagian Ilmu Bedah Onkologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Judul :

**“RESPON KEMOTERAPI NEOADJUVANT DENGAN GAMBARAN ER DAN ATAU PR POSITIF SERTA HER-2 NEGATIF PADA PENDERITA KAKER PAYUDARA”**

Hari/Tanggal : Senin, 26 Juli 2021

Waktu : 09.00 WITA

Tempat : ZOOM Meeting

Makassar, 26 Juli 2021

Mengetahui,



**Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K) Onk, M.Kes**

NIP. 19740629 200812 1 001

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Nur Afifah Sardi  
NIM : C011181389  
Fakultas/Program Studi : Kedokteran / Pendidikan Kedokteran  
Judul Skripsi : Respon Kemoterapi Neoadjuvant dengan Gambaran ER dan atau PR Positif serta HER-2 Negatif pada Penderita Kanker Payudara

Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

### DEWAN PENGUJI

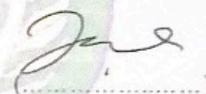
Pembimbing : Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K) Onk., M.Kes



Penguji 1 : dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B(K) Onk.



Penguji 2 : dr. Nilam Smaradhania Thaufix, Sp.B(K) Onk.



Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 26 Juli 2021

**BAGIAN ILMU BEDAH ONKOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

**TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK**

Skripsi dengan Judul :

**“RESPON KEMOTERAPI NEOADJUVANT DENGAN GAMBARAN ER DAN ATAU  
PR POSITIF SERTA HER-2 NEGATIF PADA PENDERITA KAKER PAYUDARA”**

**Makassar, 26 Juli 2021**

**Pembimbing,**



**Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K) Onk, M.Kes**

**NIP. 19740629 200812 1 001**

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“Respon Kemoterapi Neoadjuvant dengan Gambaran ER dan atau PR Positif serta HER-2  
Negatif pada Penderita Kanker Payudara”

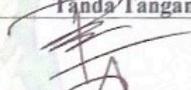
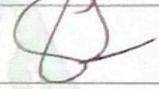
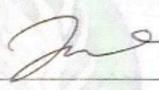
Disusun dan Diajukan Oleh :

Nur Afifah Sardi

C011181389

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nmaa Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K) Onk., M.Kes	Pembimbing	
2	dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B(K) Onk.	Penguji 1	
3	dr. Nilam Smaradhania Thaufix, Sp.B(K) Onk.	Penguji 2	

Mengetahui,

Wakil Dekan  
Bidang Akademik, Riset & Inovasi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

  
Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes

NIP: 19671103 199802 1 0001

Ketua Program Studi  
Sarjana Kedokteran  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

  
Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si

NIP: 19680530 199703 2 0001

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Nur Afifah Sardi

NIM : C011181389

Program Studi : Pendidikan Dokter Umum

Dengan ini menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian hasil karya orang lain berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarism adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 26 Juli 2021

Yang menyatakan



Nur Afifah Sardi

NIM : C011181389

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat, kasih, serta karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Respon Kemoterapi Neoadjuvant dengan Gambaran ER dan atau PR Positif serta HER-2 Negatif pada Penderita Kanker Payudara”. Skripsi ini disusun guna memenuhi sebagian syarat memperoleh gelar sarjana kedokteran.

Selama penulisan skripsi, penulis banyak menerima bantuan dan dukungan sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp. M., M.MedEd yang telah memberikan sarana dan prasarana sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan ini dengan baik;
2. Penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K) Onk., M.Kes selaku pembimbing skripsi yang telah meluangkan waktunya dan telah memberikan banyak masukan selama pengerjaan skripsi penulis;
3. Penulis juga ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar- sebesarnya kepada dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B(K) Onk. dan dr. Nilam Smaradhania Thaufix, Sp.B(K) Onk. selaku penguji yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan memberikan saran serta semangat selama menyelesaikan penelitian ini;
4. Seluruh dosen dan staff di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar;
5. Seluruh staff di Departemen Bedah Onkologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar;
6. Kedua orang tua penulis H. Muhammad Sabir, S.E dan Hj. Hadijah, A.Md yang selalu mendoakan dan memberikan dukungan bagi penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi;

7. Saudara kandung penulis Nur Hafni Sardi yang selalu mendoakan dan memberi semangat kepada penulis;
8. Teman-teman sejawat Angkatan 2018 Fibrosa yang selalu mendukung dan memberikan semangat kepada penulis
9. Sahabat SMA penulis Nur Efendi Darming dan Nur Abiyyah Ekadisrah yang selalu memberikan dukungan dan motivasi agar penulis dapat menyelesaikan skripsi tepat waktu;
10. Sahabat seperjuangan kuliah penulis sejak menginjakkan kaki pertama kali di Fakultas Kedokteran, Chaerunnisa Amrin, Cheryl Maharisky, Inaz Azzahra, Siti Jihan Cantika, Irda Yasir, Fajar Rifaldi, Geofray Bobby, Anugerah Pratama yang selalu memberikan dukungan dan semangat kepada penulis;
11. Sahabat seperjuangan AMSA, Arifi Jauhary Su'dan dan Clarisa Tungabdi yang selalu memberikan banyak masukan serta kritiknya mengenai skripsi penulis dan tentunya selalu menyemangati penulis hingga skripsi selesai;
12. Semua pihak yang terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung yang telah memberikan semangat dan dukungan.

Karena itu penulis senantiasa menerima kritik dan saran demi kesempurnaan dari skripsi ini. Namun, besar harapan penulis agar penelitian ini dapat bermanfaat kepada pembaca, masyarakat dan peneliti lain. Akhir kata, saya berharap Tuhan Yang Maha Esa membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu.

**Nur Afifah Sardi**

**Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K) Onk., M.Kes**

**Respon Kemoterapi Neoadjuvant dengan Gambaran ER dan atau  
PR Positif serta HER-2 Negatif pada penderita Kanker Payudara**

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Kanker payudara merupakan kanker yang paling umum terjadi di Indonesia dari semua jenis kanker dan penyebab utama kematian dikalangan perempuan. Penatalaksanaan kanker payudara meliputi pembedahan, radioterapi, kemoterapi dan terapi hormonal. Kemoterapi adalah pengobatan dengan menggunakan kombinasi obat-obatan yang bertujuan untuk menghancurkan atau memperlambat pertumbuhan sel-sel kanker. Kemoterapi Neoadjuvan telah menjadi standar dalam penanganan kanker payudara stadium lokal lanjut dan merupakan terapi pilihan pada kanker payudara stadium dini yang operabel. Kemoterapi Neoadjuvan mempunyai banyak keuntungan dalam penatalaksanaan kanker payudara, diantaranya adalah memberikan pilihan operasi yang lebih baik dan dapat menilai respon kemoterapi (Kaufmann et al., 2006). Kanker payudara dapat dibedakan dengan beberapa gambaran imunohistokimia dan subtipe yang berbeda. Setiap gambaran imunohistokimia dan subtipe mempunyai perbedaan agresivitas dan respon terhadap pengobatan sistemik. Konsensus st. Galen 2011 menyetujui bahwa subtipe berpengaruh terhadap respons kemoterapi kanker payudara (Goldhirsch et al, 2011).

**Tujuan Penelitian:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui respon kemoterapi neoadjuvant dengan gambaran ER dan atau PR positif serta HER-2 negatif pada penderita kanker payudara.

**Metode Penelitian:** : Jenis penelitian yang dilakukan merupakan penelitian observasional deskriptif. Penelitian ini menggunakan data sekunder dari rekam medik pasien yang didiagnosis kanker payudara dengan gambaran immunohistokimia ER dan tau PR positif serta HER-2 negatif. Metode pengambilan sampel menggunakan metode *total sampling* serta memenuhi kriteria eksklusi dan inklusi.

**Kata Kunci:** *Kanker payudara, Respon kemoterapi neoadjuvant, ER positif, PR positif, HER-2 negatif.*

**Nur Afifah Sardi**

**Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K) Onk., M.Kes**

**Response of Neoadjuvant Chemotherapy in Images with ER and or PR  
Positive and HER-2 Negative in Breast Cancer Patients**

**ABSTRACT**

**Background:** Breast cancer is the most common cancer in Indonesia from all types of cancer and the main cause of death among women. Breast cancer management includes surgery, radiotherapy, chemotherapy and hormonal therapy. Chemotherapy is a treatment using a combination of drugs that aims to destroy or slow down the growth of cancer cells. Neoadjuvant chemotherapy has become the standard in the management of locally advanced breast cancer and is the treatment of choice in operable early stage breast cancer. Neoadjuvant chemotherapy has many advantages in the management of breast cancer, including providing a better surgical option and can assess chemotherapy response (Kaufmann et al., 2006). Breast cancer can be divided by several different immunohistochemical features and subtypes. Each immunohistochemical feature and subtype has a different aggressiveness and response to systemic treatment. Consensus st. Galen 2011 agreed that subtypes have an effect on the chemotherapy response to breast cancer (Goldhirsch et al, 2011).

**Objective:** This study aims to determine the response of neoadjuvant chemotherapy with positive ER and or PR and negative HER-2 in breast cancer patients.

**Methods:** This type of research is a descriptive observational study. This study

use secondary data from the medical records of patients diagnosed with breast cancer in images with ER and or PR positive and HER-2 negative. The sampling method use the total sampling method and met the exclusion and inclusion criteria.

**Keywords:** *Breast cancer, Neoadjuvan Chemotherapy Response, ER positive, PR positive, HER-2 negative*

## DAFTAR ISI

SKRIPSI.....	I
HALAMAN PENGESAHAN.....	III
LEMBAR ORISINALITAS KARYA.....	VII
ABSTRAK.....	X
ABSTRACT.....	XII
DAFTAR ISI.....	XIV
DAFTAR TABEL.....	XVIII
DAFTAR LAMPIRAN.....	XIX
BAB 1.....	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1.    LATAR BELAKANG.....	1
1.2.    RUMUSAN MASALAH.....	3
1.3.    TUJUAN PENELITIAN.....	3
1.3.1. <i>Tujuan Umum</i> .....	3
1.3.2. <i>Tujuan Khusus</i> .....	4
1.4.    MANFAAT PENELITIAN.....	4
1.4.1. <i>Manfaat Bagi Peneliti</i> .....	4
1.4.2. <i>Manfaat Bagi Masyarakat</i> .....	4
1.4.3. <i>Manfaat Bagi Akademik</i> .....	5
BAB 2.....	6
TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1.    ANATOMI DAN FISILOGI PAYUDARA.....	6
2.2.    KANKER PAYUDARA.....	8

2.2.1. Definisi.....	8
2.2.2. Epidemiologi .....	8
2.2.3. Etiologi dan Faktor Resiko .....	10
2.2.4. Patofisiologi .....	13
2.2.5. Manifestasi Klinis .....	15
2.2.6. Diagnostik.....	16
2.2.7. Stadium.....	17
2.2.8. Klasifikasi Histopatologis.....	20
2.2.9. Subtipe Kanker Payudara dan Respon Kemoterapi .....	21
2.2.10. Penanganan Kanker Payudara .....	23
2.2.11. Prognosis.....	26
2.3. KEMOTERAPI PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA.....	28
2.3.1. Kemoterapi .....	28
2.3.2. Indikasi Kemoterapi.....	28
2.3.3. Fungsi Kemoterapi .....	29
2.3.4. Respon Kemoterapi.....	30
2.3.5. Biomarker Respon Kemoterapi .....	32
2.3.6. Kemoresistensi.....	33
2.4. PERAN STATUS HORMONAL .....	34
2.5. PERAN ESTROGEN RECEPTOR (ER).....	34
2.6. PERAN PROGESTERON RECEPTOR (PR).....	37
2.7. HUMAN EPIDERMAL GROWTH RECEPTOR 2 (HER2) .....	39
2.8. PERAN KI-67.....	39
BAB 3 .....	43
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS .....	43
3.1. KERANGKA TEORI.....	43
3.2. KERANGKA KONSEP.....	44

3.3. HIPOTESIS PENELITIAN.....	45
BAB 4 .....	46
METODE PENELITIAN.....	46
4.1. JENIS PENELITIAN .....	46
4.2. LOKASI DAN WAKTU PENELITIAN.....	46
4.2.1. Lokasi Penelitian .....	46
4.2.2. Waktu Penelitian.....	46
4.3. VARIABEL PENELITIAN.....	46
4.3.1 Variabel Independen.....	46
4.3.2 Variabel Dependen.....	47
4.4. DEFINISI OPERASIONAL.....	47
4.5. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN.....	48
4.6. KRITERIA SELEKSI .....	49
4.6.1. Kriteria Inklusi .....	49
4.6.2. Kriteria Eksklusi.....	49
4.7. TEKNIK PENGAMBIAAN SAMPEL.....	49
4.8. ALUR PENELITIAN.....	49
4.9 CARA PENGUMPULAN DATA .....	49
4.10. CARA PENGUMPULAN DATA.....	50
4.11. TEKNIK PENGOLAHAN DATA.....	50
4.12. ETIKA PENELITIAN .....	50
BAB 5 .....	51
HASIL PENELITIAN .....	51
5.1 HASIL PENELITIAN .....	51
5.2 DISTRIBUSI PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN GAMBARAN ER DAN ATAU PR POSITIF SERTA HER2 NEGATIF BERDASARKAN USIA .....	52

5.3 DISTRIBUSI PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN GAMBARAN ER DAN ATAU PR POSITIF SERTA HER2 NEGATIF BERDASARKAN RESPON KEMOTERAPI.....	52
5.4 DISTRIBUSI PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN GAMBARAN ER DAN ATAU PR POSITIF SERTA HER2 NEGATIF BERDASARKAN KRITERIA RECIST .....	53
5.5 DISTRIBUSI PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN GAMBARAN ER DAN ATAU PR POSITIF SERTA HER2 NEGATIF BERDASARKAN STADIUM.....	54
5.6 DISTRIBUSI PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN GAMBARAN ER DAN ATAU PR POSITIF SERTA HER2 NEGATIF BERDASARKAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI.....	55
5.7 DISTRIBUSI PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN GAMBARAN ER DAN ATAU PR POSITIF SERTA HER2 NEGATIF BERDASARKAN REGIMEN .....	55
BAB 6 .....	57
PEMBAHASAN .....	57
BAB 7 .....	64
KESIMPULAN DAN SARAN .....	64
7.1 KESIMPULAN .....	64
7.2 SARAN .....	64
DAFTAR PUSTAKA.....	66
LAMPIRAN.....	70

## DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Klasifikasi TNM Dari The American Joint Committee On Cancer (AJCC) (Sumber: Gnant Et Al., 2017).....	19
Tabel 2. 2 Pembagian Subtype Kanker Payudara (Goldhirsch,2011) .....	22
Tabel 2. 3 Terapi Sistemik Yang Direkomendasikan Berdasarkan Subtipe Intrinsik. (International Breast Cancer Study Group) .....	26
Tabel 2. 4 Penilaian Respon Klinis Berdasarkan WHO Dibandingkan Dengan Kriteria RECIST. ....	31
Tabel 5. 1 Distribusi Pasien Kanker Berdasarkan Usia (Tahun).....	52
Tabel 5. 2 Distribusi Pasien Kanker Berdasarkan Respon Kemoterapi .....	53
Tabel 5. 3 Distribusi Pasien Kanker Sesuai Respon Kemoterapi Berdasarkan Kriteria RECIST .....	53
Tabel 5. 4 Distribusi Pasien Kanker Berdasarkan Stadium.....	54
Tabel 5. 5 Distribusi Pasien Kanker Berdasarkan Gambaran Histopatologi.....	55
Tabel 5. 6 Distribusi Pasien Kanker Berdasarkan Regimen.....	56

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Biodata Diri Penulis .....	70
Lampiran 2 Tabel Data Penelitian .....	72
Lampiran 3 Rekomendasi Persetujuan Etik.....	75
Lampiran 4 Surat Izin Penelitian .....	76

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. Latar Belakang**

Kanker payudara merupakan salah satu penyakit tidak menular yang menjadi penyebab kematian terbanyak dikalangan wanita. Kanker payudara didefinisikan sebagai salah satu patologi yang dimulai dengan perubahan genetik pada sel tunggal (Johnson, 2010).

Kanker payudara merupakan kanker yang paling umum terjadi di Indonesia dari semua jenis kanker dan penyebab utama kematian dikalangan perempuan. Kasus baru kanker payudara di Indonesia berdasarkan data International Agency for Research on Cancer (IARC), diketahui pada tahun 2018 terdapat kasus sebanyak 58.256 kasus dan angka kematian kanker payudara sebanyak 22.692 kasus (GLOBOCAN,2018). Dan diperkirakan bahwa jumlah wanita khususnya penderita kanker payudara mencapai 1.150.000 orang, 700.000 diantaranya tinggal di negara berkembang, termasuk Indonesia (WHO, 2013).

Berdasarkan data Riskesdas, prevalensi tumor/kanker di Indonesia menunjukkan adanya peningkatan dari 1.4 per 1000 penduduk di tahun 2013 menjadi 1,79 per 1000 penduduk pada tahun 2018. Prevalensi kanker tertinggi adalah di provinsi DI Yogyakarta 4,86 per 1000 penduduk. Sulawesi Selatan menempati urutan ke tujuh dengan estimasi jumlah absolut 14.119 dengan presentase 1,7% (Kemenkes RI, 2015).

Di Sulawesi Selatan kasus kanker payudara menempati peringkat pertama kanker yang banyak di derita oleh wanita. Berdasarkan data yang diperoleh dari rekam medik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar jumlah pasien yang dirawat sepanjang tahun 2010 ditemukan 132 kasus kanker payudara, pada tahun 2011 ditemukan 360 kasus kanker payudara, pada tahun 2012 terjadi peningkatan mejadi 573 kasus kanker payudara dan pada tahun 2013 sebanyak 592 kasus kanker payudara (Syahratul, 2016).

Penatalaksanaan kanker payudara meliputi pembedahan, radioterapi, kemoterapi dan terapi hormonal. Kemoterapi adalah pengobatan dengan menggunakan kombinasi obat-obatan yang bertujuan untuk menghancurkan atau memperlambat pertumbuhan sel-sel kanker. Saat ini kemoterapi merupakan komponen yang sangat penting dalam penanganan kanker payudara (Gong et al., 2010). Kemoterapi Neoadjuvan telah menjadi standar dalam penanganan kanker payudara stadium lokal lanjut dan merupakan terapi pilihan pada kanker payudara stadium dini yang operabel. Kemoterapi Neoadjuvan mempunyai banyak keuntungan dalam penatalaksanaan kanker payudara, diantaranya adalah memberikan pilihan operasi yang lebih baik dan dapat menilai respon kemoterapi (Kaufmann et al., 2006).

Kanker payudara merupakan penyakit yang heterogen, saat ini berdasarkan profil ekspresi gen atau dengan pemeriksaan immunohistokimia kanker payudara dapat dibagi menjadi beberapa subtipe, yaitu luminal A, Luminal B, Her2 dan triple negatif. Setiap subtipe mempunyai perbedaan agresivitas dan respon terhadap pengobatan sistemik. Konsensus st. Galen 2011 menyetujui

bahwa subtipe berpengaruh terhadap respons kemoterapi kanker payudara (Goldhirsch et al, 2011).

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “Respon Kemoterapi Neoadjuvant dengan Gambaran ER dan atau PR Positif serta HER2 Negatif pada Penderita Kanker Payudara”.

## **1.2.Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang pemikiran diatas, rumusan masalah yang akan diangkat oleh penulis adalah :

Bagaimana respon kemoterapi neoadjuvant dengan gambaran ER dan atau PR positif serta HER2 negatif pada penderita kanker payudara?

## **1.3.Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui respon kemoterapi neoadjuvant dengan gambaran ER dan atau PR positif serta HER2 negatif pada penderita kanker payudara di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar

### 1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui Distribusi Pasien Kanker Berdasarkan Usia (tahun)
2. Untuk mengetahui Distribusi Pasien Kanker Berdasarkan Respon Kemoterapi
3. Untuk mengetahui Distribusi Pasien Kanker sesuai Respon Kemoterapi berdasarkan kriteria RECIST
4. Untuk mengetahui Distribusi Pasien Kanker berdasarkan stadium
5. Untuk mengetahui Distribusi Pasien Kanker berdasarkan Gambaran Histopatologi
6. Untuk mengetahui Distribusi Pasien Kanker berdasarkan Regimen

## 1.4. Manfaat Penelitian

### 1.4.1. Manfaat Bagi Peneliti

Sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan menambah pengetahuan, wawasan, dan pengalaman dalam penerapan disiplin ilmu yang terkait selama kuliah.

### 1.4.2. Manfaat Bagi Masyarakat

Dengan adanya penelitian ini peneliti dapat mengetahui mengenai respon kemoterapi neoadjuvant dengan gambaran ER dan atau PR positif serta HER2 negatif pada penderita kanker payudara.

#### 1.4.3. Manfaat Bagi Akademik

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai data, bahan referensi dan pembandingan untuk penelitian selanjutnya.

## **BAB 2**

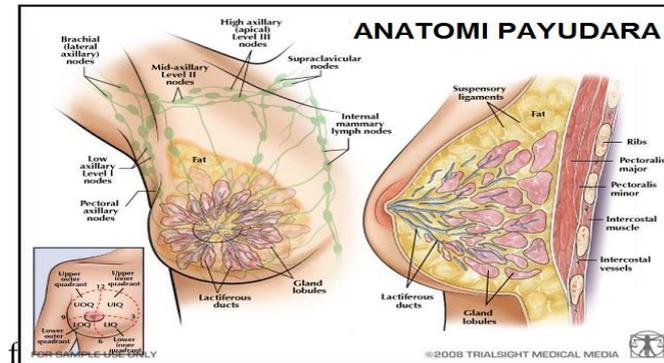
### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Anatomi dan Fisiologi Payudara**

Kelenjar payudara merupakan kelenjar aksesoris kulit khusus yang terdapat pada wanita maupun pria. Pada pria maupun wanita yang belum dewasa payudara memiliki bentuk yang sama (Snell, 2012). Payudara yang matang merupakan salah satu tanda kelamin sekunder dari seorang gadis dan merupakan salah satu organ yang indah dan menarik. Lebih dari itu, fungsi organ ini menjadi sangat berperan dalam hal mempertahankan keturunan (Hanum, 2010). Papilla mammae( puting susu) kecil dan dikelilingi oleh daerah kulit yang berwarna gelap yang disebut areola mammae. Jaringan payudara sendiri tersusun oleh sekelompok kecil sistem saluran yang terdapat di dalam jaringan ikat dan bermuara di daerah areola mammae (Snell, 2012).

Kelenjar payudara merupakan modifikasi dari kelenjar keringat, disusun oleh duktus dan alveoli payudara. Kelenjar ini berkembang pada payudara wanita di masa pubertas dan berfungsi dalam aktivitas laktasi atau menyusui. Fungsi laktasi sendiri berasosiasi dengan sistem reproduksi, di mana dari proses laktasi atau menyusui dihasilkan susu yang berfungsi sebagai nutrisi anak. Bentuk dan ukuran payudara sangat bervariasi sesuai dengan perbedaan genetik, persentasi lemak tubuh, atau kehamilan. Saat masa pubertas, estrogen dari ovarium menstimulus pertumbuhan kelenjar payudara dan deposit jaringan adiposa di dalam payudara.

Kelenjar payudara mengalami hipertrofi pada wanita di masa kehamilan dan menyusui dan biasanya atrofi setelah menopause (Graff, 2002).



**Gambar 2.1. Anatomi payudara (Sumber: Trialsightmedical, 2008)**

Payudara mengalami perubahan yang dipengaruhi oleh hormon. Perubahan dimulai dari masa hidup anak melalui masa pubertas, lalu masa fertilitas sampai klimakterium hingga menopause. Pada masa pubertas hormon *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH) yang disekresikan ke dalam sistem hipotalamic pituitary portal akan berefek pada lobus anterior hipofisis, dan selanjutnya sel basofilik dari bagian anterior hipofisis mengeluarkan *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) dan *Luteinizing Hormone* (LH). Hormon ini akan merangsang pertumbuhan dan maturasi dari payudara dan organ genital (Anwar, Baziad, dan Prabowo, 2011). Selain itu, sejak pubertas, pengaruh hormon estrogen dan progesteron yang diproduksi ovarium dan hormon hipofisis menyebabkan berkembangnya duktus dan timbulnya asinus (Sjamsuhidajat dan De Jong, 2013).

## **2.2. Kanker Payudara**

### **2.2.1. Definisi**

Kanker payudara adalah tumor ganas yang terbentuk dari sel-sel payudara yang tumbuh dan berkembang tanpa terkendali sehingga dapat menyebar di antara jaringan atau organ di dekat payudara atau ke bagian tubuh lainnya (Kementrian Kesehatan RI, 2016). Sedangkan menurut National Breast Cancer Foundation, kanker payudara dimulai dalam sel-sel lobulus, yang merupakan kelenjar penghasil susu, atau dapat juga dimulai dari saluran yang mengalirkan susu dari lobulus ke puting. Selain itu kanker payudara juga dapat dimulai di jaringan stroma, yang meliputi lemak dan jaringan ikat fibrosa payudara.

### **2.2.2. Epidemiologi**

Kanker payudara adalah kanker paling umum pada wanita di seluruh dunia, dengan hampir 1,7 juta kasus baru didiagnosis pada tahun 2012. Ini mewakili sekitar 12% dari semua kasus kanker baru dan 25% dari semua jenis kanker pada wanita. Ini adalah penyebab paling umum kelima kematian akibat kanker pada wanita (*World Cancer Research Fund International*, 2015).

Di tahun 2017, diperkirakan kanker payudara invasif akan didiagnosis sekitar 252.710 pada perempuan dan 2.470 pada laki-laki di Amerika Serikat. Dengan tambahan 63.410 kasus baru kanker payudara in situ akan didiagnosis pada perempuan pada tahun 2017. Kanker payudara

merupakan kanker yang paling sering terdiagnosis pada perempuan. Diperkirakan 41.070 kematian akibat kanker payudara (40.610 pada perempuan, 460 pada laki-laki) akan terjadi pada tahun 2017 (*American Cancer Society*, 2017).

Prevalensi tumor/kanker di Indonesia adalah 4,3 per 1000 penduduk. Kanker merupakan penyebab kematian nomor 7 (5,7%) setelah stroke, TB, hipertensi, cedera, perinatal, diabetes Melitus. Berdasarkan data Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) tahun 2007, kanker payudara menempati urutan pertama pada pasien rawat inap di seluruh RS di Indonesia (16,85%), disusul kanker leher rahim (11,78%). Kanker tertinggi yang diderita wanita Indonesia adalah kanker payudara dengan angka kejadian 26 per 100.000 perempuan, disusul kanker leher rahim dengan 16 per 100.000 perempuan. Menurut data SIRS 2007, kasus kanker bronchus dan paru pada pasien rawat inap sebesar 5,8 % dari seluruh jenis kanker (Haslinda et al, 2013)

Sedangkan menurut survey sentinel dari Bidang Pencegahan Penyakit dan Penyehatan Lingkungan (P2PL) Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan, menemukan kanker payudara menempati urutan pertama, disusul kanker genitalia interna perempuan, kanker serviks dan kanker kulit (Haslinda et al, 2013).

Data yang diperoleh dari RSUP Dr.Wahidin Sudirohudo Makassar diketahui bahwa kasus penderita kanker payudara pada tahun 2009 mencapai 376 kasus, pada tahun 2010 jumlah kasus penderita kanker payudara adalah 617 kasus, dan untuk tahun 2011 jumlah kasus penderita

kanker payudara sebanyak 439 kasus angka ini menunjukkan bahwa kasus penderita kanker payudara kadang meningkat kadang menurun (Haslinda et al, 2013).

### **2.2.3. Etiologi dan Faktor Resiko**

Penyebabnya tidak diketahui, tetapi ada beberapa faktor resiko yang menyebabkan seorang wanita menjadi lebih mungkin menderita kanker payudara. Faktor resiko kanker payudara dapat dibagi menjadi faktor reproduksi, faktor endokrin, faktor diet dan faktor genetik.:

#### **1) Faktor Reproduksi**

##### **a. Usia Menarche dini**

Menarche dini atau menstruasi pertama pada usia muda relatif muda (kurang dari 12 tahun) berhubungan dengan peningkatan risiko kanker payudara. Risiko kanker payudara mengalami penurunan sekitar 10% setiap 2 tahun keterlambatan usia menarche. Didapatkan bahwa pada usia menarche yang lebih muda terdapat peningkatan risiko kanker payudara.

##### **b. Kehamilan pertama**

Risiko kanker payudara menunjukkan peningkatan seiring dengan peningkatan usia saat kehamilan pertama atau

melahirkan anak pertama pada usia relatif tua (>35 tahun).

Ini diperkirakan karena adanya rangsang pematangan dari sel-sel pada payudara yang diinduksi oleh kehamilan yang membuat sel-sel ini lebih peka terhadap transformasi yang bersifat karsinogenik.

- c. Paritas yang rendah. Studi meta-analisis menunjukkan bahwa pada wanita nullipara atau belum pernah melahirkan mempunyai risiko 30% untuk berkembang menjadi kanker dibandingkan dengan wanita yang multipara.

- d. Masa laktasi

Adanya efek bersifat protektif dari menyusui terhadap kanker payudara. Hal ini dikarenakan adanya penurunan level estrogen dan sekresi bahan-bahan karsinogenik selama menyusui. (Byers, et al)

## **2) Faktor endokrin**

- a. Kontrasepsi oral

Beberapa studi menyebutkan bahwa kontrasepsi oral berperan dalam peningkatan risiko kanker payudara pada wanita pra menopause.

- b. Terapi sulih hormone

Studi meta analisis menunjukkan bahwa terapi sulih hormone (TSH) dapat meningkatkan risiko kanker

payudara. Ada peningkatan risiko sebesar 2,3% tiap tahun pada wanita pascamenopause yang memakai TSH.

### 3) Diet

#### a. Konsumsi lemak

Pola diet makanan berlemak dengan frekuensi yang tinggi lemak akan dapat meningkatkan produksi esterogen karena meningkatnya pembentukan jaringan adipose. Peningkatan konsentrasi esterogen dalam darah akan meningkatkan risiko terkena kanker payudara karena efek poliferasi dari esterogen pada duktus ephitelium payudara.

#### b. Konsumsi alkohol

Alkohol dapat menyebabkan hiperinsulinemia yang akan merangsang faktor pertumbuhan pada jaringan payudara. Hal ini akan merangsang pertumbuhan yang tergantung esterogen pada lesi pra kanker yang selama masa menopause akan mengalami regresi ketika jumlah esterogen menurun.

#### c. Obesitas

Berdasarkan *American Cancer Society* menyatakan bahwa wanita yang mengalami obesitas atau kelebihan berat badan setelah memasuki masa menopause memiliki risiko lebih tinggi menderita kanker payudara.

Kegemukan atau obesitas akan meningkatkan sintesis esterogen pada timbunan lemak yang berpengaruh terhadap proses proliferasi jaringan payudara

#### 4) **Genetik**

Mutasi yang paling banyak terjadi pada kanker payudara adalah gen BRCA 1 dan BRCA 2. Pada sel normal gen ini membantu mencegah terjadinya kanker dengan jalan menghasilkan protein yang dapat mencegah pertumbuhan abnormal. Wanita dengan mutasi pada gen BRCA 1 dan BRCA 2 mempunyai peluang 80% untuk berkembang menjadi kanker payudara selama hidupnya.

#### **2.2.4. Patofisiologi**

Proses terjadinya kanker payudara dan masing-masing etiologi antara lain obesitas, radiasi, hiperplasia, optik, riwayat keluarga dengan mengkonsumsi zat-zat karsinogen sehingga merangsang pertumbuhan epitel payudara dan dapat menyebabkan kanker payudara. Kanker payudara berasal dari jaringan epithelial, dan paling sering terjadi pada sistem duktal. Mula-mula terjadi hiperplasia sel-sel dengan perkembangan sel-sel atipik. Sel-sel ini akan berlanjut menjadi karsinoma in situ dan menginvasi stroma.

Kanker membutuhkan waktu 7 tahun untuk bertumbuh dari sebuah sel tunggal sampai menjadi massa yang cukup besar untuk dapat diraba ( kira- kira berdiameter 1 cm ). Pada ukuran itu, kira- kira seperempat dari kanker payudara telah bermetastase. Kebanyakan dari kanker ditemukan jika sudah teraba, biasanya oleh wanita itu sendiri. Gejala kedua yang paling sering terjadi adalah cairan yang keluar dari muara duktus satu payudara, dan mungkin berdarah. Jika penyakit telah berkembang lanjut, dapat pecahnya benjolan- benjolan pada kulit ulserasi (Price, 2006 )

Karsinoma inflamasi, adalah tumor yang tumbuh dengan cepat terjadi kira- kira 1-2% wanita dengan kanker payudara gejala-gejalanya mirip dengan infeksi payudara akut. Kulit menjadi merah, panas, edematosa, dan nyeri. Karsinoma ini menginfeksi kulit dan jaringan limfe. Tempat yang paling sering untuk metastase jauh adalah paru, pleura, dan tulang ( Price, 2006 ).

Karsinoma payudara bermetastase dengan penyebaran langsung ke jaringan sekitarnya, dan juga melalui saluran limfe dan aliran darah. Bedah dapat mendatangkan stress karena terdapat ancaman terhadap tubuh, integritas dan terhadap jiwa seseorang. Rasa nyeri sering menyertai upaya tersebut pengalaman operatif di bagi dalam tiga tahap yaitu preoperatif, intra operatif dan pos operatif. Operasi ini merupakan stressor kepada tubuh dan memicu respon neuron endokrine respon terdiri dari system saraf simpati

yang bertugas melindungi tubuh dari ancaman cedera. Bila stress terhadap sistem cukup gawat atau kehilangan banyak darah, maka mekanisme kompensasi dari tubuh terlalu banyak beban dan syock akan terjadi. Anestesi tertentu yang di pakai dapat menimbulkan terjadinya syock.

Respon metabolisme juga terjadi. Karbohidrat dan lemak di metabolisme untuk memproduksi energi. Protein tubuh pecah untuk menyajikan suplai asam amino yang di pakai untuk membangun jaringan baru. Intake protein yang di perlukan guna mengisi kebutuhan protein untuk keperluan penyembuhan dan mengisi kebutuhan untuk fungsi yang optimal. (Mansjoer, 2000).

#### **2.2.5. Manifestasi Klinis**

Gejala klasik pada penderita kanker payudara adalah ditemukan benjolan pada daerah sekitar payudara atau ketiak. Untuk lebih mengenal tekstur payudara, perubahan siklus, ukuran hingga kondisi kulit, kita dapat melakukan pemeriksaan payudara sendiri (SADARI) yang merupakan cara yang cukup bagus. Gambaran umum pada kanker payudara adalah seperti tampak pembengkakan atau benjolan (massa) di payudara, pembengkakan di ketiak (kelenjar getah bening), puting susu keluar (jelas atau berdarah), nyeri pada puting susu, puting susu masuk (ditarik), bersisik pada puting susu, nyeri tekan terus-menerus pada payudara, serta nyeri payudara yang tidak biasa atau memberikan rasa ketidaknyamanan.

Pada stadium lanjut (Metastasis) kelenjar getah bening ketiak terdapat pada gejala lain misalnya nyeri tulang (metastasis tulang), sesak napas (metastase paru-paru), penurunan nafsu makan (metastasis hati), penurunan berat badan yang tidak disengaja (metastase hati), sakit kepala, nyeri saraf atau kelemahan (Sharma GN, 2010)

#### **2.2.6. Diagnostik**

Diagnosis kanker payudara dapat ditegakkan dengan triple diagnosis yang meliputi pemeriksaan klinis, radiologis dan patologis. Pemeriksaan klinis dilakukan dengan melakukan anamnesis yang menyeluruh dan palpasi pada daerah payudara serta kelenjar getah bening lokoregional. (S. Aebi, 2011).

Pemeriksaan radiologi yang disyaratkan adalah yaitu mamografi bilateral dan USG payudara. Magnetic resonance imaging (MRI) payudara tidak diperlukan sebagai prosedur rutin, akan tetapi dapat dipertimbangkan dalam kasus tertentu misalnya, karena jaringan payudara yang padat pada perempuan muda, dalam kasus kanker payudara familial yang terkait dengan mutasi BRCA, dicurigai terdapat beberapa fokus tumor, dan khususnya pada kasus kanker payudara tipe lobular. (S. Aebi, 2011)

Diagnosis pasti didasarkan pada pemeriksaan histopatologi yang ditemukan dari spesimen biopsi core atau biopsi insisi.

Diagnosis patologis akhir harus dibuat sesuai dengan klasifikasi patologis saat ini, serta menganalisa semua jaringan yang diambil termasuk status kelenjar limfe aksila (jumlah node), infiltrasi kapsuler dan level kelenjar yang terkena dampaknya. (S. Aebi, 2011)

### **2.2.7. Stadium**

Sistem staging tumor memberikan informasi tentang sejauh mana penyebaran tumor, yang dapat digunakan untuk memandu penatalaksanaan penyakit dan memberikan perkiraan prognosis pasien. Kriteria staging kanker payudara yang digunakan saat ini adalah dengan menggunakan sistem stadium TNM. (S. Aebi, 2011)

Ada beberapa sistem untuk penentuan stadium kanker payudara, diantara yang sering dipakai adalah sistem TNM. Penentuan stadium ini penting untuk rencana terapi dan meramalkan prognosis (Harris et al., 2000).

Sistem yang biasa digunakan untuk menggambarkan stadium adalah sistem TNM dari American Joint Committee On Cancer (AJCC). Klasifikasi stadium kanker berdasarkan stadium T, N, dan M.

Klasifikasi kanker payudara berdasarkan TNM Tumor primer

Tis Insitu

T1 Diameter  $\leq$  2 cm

T1 mic Diameter  $\leq$  0,1 cm

T1a Diameter  $\leq$  0,1 – 0,5 cm

T1b Diameter  $\leq$  0,5 – 1 cm

T1c Diameter  $\leq$  1 – 2 cm

T2 Diameter tumor terbesar antara 2-5 cm

T3 Diameter tumor terbesar  $>$ 5cm

T4 Tumor dengan perluasan langsung ke dinding dada atau kulit

T4a Dinding dada

T4b Udem/ulserasi kulit atau nodul satelit kulit

T4c Keduanya 4a dan 4b

T4d Karcinoma inflamatori

Status Limfonidi

N1 = kelenjar limfe aksila mobile

N2a = kelenjar limfe aksila terfiksir

N2b = kelenjar limfe Mamaria interna

N3a = kelenjar limfe aksila  $\geq$  10 atau LN infraclavicula N3b = LN

axila atau  $>$  3LN axila dan LN mamaria interna N3c = kelenjar

limfe Supraklavikula

Metastase jauh

Mx = metastase tidak diketahui

M0 = Tidak ada bukti metastase jauh M1 = Ada bukti metastase jauh

Stadium kanker payudara perlu ditentukan sebelum memulai pengobatan. Pada umumnya, stadium ditentukan berdasarkan klasifikasi TNM dari The American Joint Committee on Cancer (AJCC). Dalam penentuan stadium, kanker diklasifikasikan berdasarkan tahap T, N, dan M seperti pada Tabel 2.1 berikut ini.

<i>Stage</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1 <sup>b</sup>	N0	M0
<b>IB</b>	T0	N1mi	M0
	T1 <sup>b</sup>	N1mi	M0
<b>IIA</b>	T0	N1 <sup>c</sup>	M0
	T1 <sup>b</sup>	N1 <sup>c</sup>	M0
	T2	N0	M0
<b>IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T0	N2	M0
	T1 <sup>b</sup>	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
<b>IIIB</b>	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
<b>IIIC</b>	Any T	N3	M0
<b>IV</b>	Any T	Any N	M1

*Tabel 2. 1 klasifikasi TNM dari The American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Sumber: Gnant et al., 2017)*

Stadium klinis kanker payudara ini dapat ditemukan setelah dilakukan pemeriksaan fisik untuk melihat ukuran tumor dan status limfonodi regional dan pemeriksaan radiologi untuk melihat

kemungkinan metastase jauh. Kepentingan penentuan stadium klinis ini adalah untuk merencanakan terapi dan meramalkan prognosis (V Wendy et al, 2006) .

Status penampilan sangat penting dalam menentukan toleransi terhadap penatalaksanaan kanker payudara. Status penampilan yang lazim digunakan saat ini adalah Karnofsky. (S. Aebi, 2011)

#### **2.2.8. Klasifikasi Histopatologis**

Untuk KPD dipakai klasifikasi histologik berdasarkan WHO  
Histological Classification of Breast Tumors :

1. Non Invasive carcinoma
  1. Non invasive ductal carcinoma
  2. Lobular carcinoma in situ
2. Invasive carcinoma
  1. Invasive ductal carcinoma
    - Papillobular carcinoma
    - Solid-tubular carcinoma
    - Scirrhus carcinoma
  2. Special types
    - Mucinous carcinoma
    - Medullary carcinoma
    - Invasive lobular carcinoma

- Adenoid cystic carcinoma
- Squamous cell carcinoma
- Spindle cell carcinoma
- Apocrine carcinoma
- Carcinoma with cartilaginous and or osseous metaplasia
- Tubular carcinoma
- Secretory carcinoma
- Others

3. Paget's disease.

### **2.2.9. Subtipe Kanker Payudara dan Respon Kemoterapi**

Penentuan status reseptor estrogen ( ER ), reseptor progesteron ( PR ) dan reseptor HER2 adalah wajib, dan penentuan status KI-67 harus dipertimbangkan. Pemeriksaan tersebut berguna dalam menentukan subtype kanker payudara, yang akan dipertimbangkan dalam rencana penatalaksanaan selanjutnya. (S. Aebi, 2011)

Kanker payudara adalah penyakit klinis heterogen. Tumor dengan histologis yang sama mungkin memiliki prognosis yang berbeda dan mungkin memiliki respons terapi yang berbeda.

Perbedaan perilaku klinis ini karena perbedaan molekul tumor dengan histologis yang sama. Teknologi DNA microarray dapat mengungkapkan perbedaan molekul tersebut. Klasifikasi molekul kanker payudara berdasarkan profil ekspresi gen baru-baru ini diusulkan (Goldhirsch, 2011). Para peneliti mengidentifikasi satu set gen 'intrinsik gen set' yang menyumbang banyak perbedaan molekuler kanker payudara dan melakukan analisis cluster hirarkis untuk mengidentifikasi subkelompok kanker dengan profil ekspresi gen terpisah. Berdasarkan konsensus St. Gallen 2011, pembagian subtype kanker payudara dapat dilihat pada tabel 2.2.

<b>Subtipe</b>	<b>Definisi</b>
<b>Intrinsik</b>	
<b>Luminal A</b>	ER dan/atau PgR(+), HER2(-), Ki-67 low (<14%)
<b>Luminal B1</b>	ER dan/atau PgR(+), HER2(-), Ki-67 high
<b>Luminal B2</b>	ER dan/atau PgR(+), HER2(+), Any Ki-67 ER
<b>HER2 over-expression</b>	ER dan PgR (-), HER2(+)
<b>Basal-like</b>	Triple negative ductal (bukan tipe meduler atau adenoid cystic)

*Tabel 2. 2 pembagian subtype kanker payudara (Goldhirsch,2011)*

## **2.2.10. Penanganan Kanker Payudara**

Penanganan kanker payudara dilakukan secara multidisipliner yang melibatkan ahli bedah, ahli radiologi, ahli patologi, ahli onkologi dan radiasi. Penanganan dilakukan dengan mengintegrasikan terapi lokoreginal dan sistemik sesuai dengan urutan penanganan sesuai stadium penyakit. Kemungkinan kanker herediter harus digali, jika diperlukan dilakukan tes genetik, konseling genetik dan prosedur profilaksis. (V Wendy et al, 2006)

### **2.2.10.1. Pembedahan**

Pembedahan merupakan modalitas utama pada penanganan kanker payudara stadium dini dan merupakan terapi tambahan pada kanker payudara stadium lanjut. Perubahan yang paling signifikan dalam pembedahan adalah dari maksimal tolerans kearah operasi minimal efektif, dari mastektomi radikal kepada lumpectomy disertai dengan diseksi kelenjar limfe selektif. Dua perkembangan ini memiliki dampak yang besar pada peningkatan kualitas hidup, namun tetap tidak mengubah statistik kematian. (V Wendy et al, 2006)

### **2.2.10.2. Sistemik**

Selama ini kanker payudara diperlakukan seolah-olah semua kanker payudara adalah penyakit yang sama.

Dengan berkembangnya teknik immunohistokimia dan biologi molekuler, kanker payudara dapat dibagi menjadi lima subtipe yang berbeda berdasarkan biologi tumor. Hal ini mengubah tatacara dalam penanganan kanker payudara. (Balasubramanian, P. et al, 2009)

Kemoterapi pada kanker payudara stadium dini menurunkan risiko kekambuhan bagi semua wanita yang diobati, tapi manfaat dalam kelangsungan hidup hanya pada wanita usia muda. Saat ini, terapi adjuvan diberikan kepada semua individu dengan kanker payudara. Beberapa pengobatan ditargetkan untuk kanker payudara subtipe tertentu. Inhibitor aromatase ditargetkan pada kanker payudara ERpositive, monoklonal antibodi Trastuzumab ditargetkan pada kanker payudara HER2 positive. (Balasubramanian, P. et al, 2009) .

<b>Subtipe</b>	<b>Tipe Terapi</b>	<b>Catatan Terapi</b>
<b>Luminal A</b>	Hanya terapi endokrin	Beberapa  Membutuhkan sitotoksik (misalnya status nodal tinggi atau indikator risiko

		lainnya).
<b>Luminal B (HER2 - )</b>	Endokrin ± cytotoxic terapi	Inklusi dan jenis sitotoksik mungkin tergantung pada tingkat ekspresi reseptor endokrin, risiko yang dirasakan, dan preferensi pasien.
<b>Luminal B (HER2 + )</b>	Cytotoxics + anti-HER2 + endokrin terapi	Tidak ada data yang tersedia untuk mendukung penghilangan sitotoksik dalam grup ini.

<b>HER2 Positif (Non Luminal )</b>	Cytotoxics + anti- HER2	Pasien dengan risiko sangat rendah (misalnya pT1a dan node negatif) dapat diamati tanpa pengobatan adjuvan sistemik
<b>Triple Negatif (Ductal)</b>	Cytotoxics	-

Tabel 2. 3 Terapi sistemik yang direkomendasikan berdasarkan sub tipe intrinsik. (International Breast Cancer Study Group)

### 2.2.10.3. Radiasi

Saat ini terapi radiasi digabungkan dengan operasi konservasi payudara sudah menjadi standar penanganan kanker payudara stadium dini. Terapi tersebut terbukti dapat menurunkan angka kematian akibat kanker payudara. (Balasubramanian, P. et al, 2009)

### 2.2.11. Prognosis

Faktor prognostik adalah karakteristik pasien atau tumor yang dapat digunakan untuk menilai prognosis awal, membantu

dalam menilai manfaat suatu pengobatan. Faktor prediktif adalah karakteristik pasien atau tumor yang dapat digunakan untuk memprediksi respons tumor terhadap pengobatan yang diberikan. Kedua aspek tersebut harus dijadikan pertimbangan ketika mengevaluasi pasien yang baru didiagnosis kanker payudara untuk merumuskan pengobatan yang terbaik. (V Wendy et al, 2006)

Beberapa karakteristik tumor memiliki makna prognostik yang penting dan perlu dipertimbangkan ketika merancang sebuah strategi pengobatan yang optimal untuk masing-masing pasien. Faktor usia, ukuran tumor, status kelenjar getah bening aksila merupakan prediktor penting dari kekambuhan penyakit dan kelangsungan hidup. Sebanyak 70%-80% pasien dengan status node-negatif bertahan 10 tahun, prognosis memburuk dengan meningkatnya jumlah kelenjar getah bening yang positif. (V Wendy et al, 2006)

Tipe histologis, reseptor estrogen (ER) dan status reseptor progesteron (PR) juga merupakan faktor prediktif keberhasilan pengobatan. Pasien dengan reseptor hormonal positif lebih rendah angka kekambuhannya dan kelangsungan hidupnya lebih lama dibandingkan dengan tumor reseptor hormonal negatif. HER2 - neu (C-erb B2), gen supresor tumor p53 dan bcl-2 saat ini sedang diteliti manfaatnya sebagai faktor prediktif dan prognostik pengobatan kanker payudara. (V Wendy et al, 2006).

## **2.3. Kemoterapi pada Penderita Kanker Payudara**

### **2.3.1. Kemoterapi**

Pemahaman mendalam tentang biologi tumor dan sub tipe tumor telah memberikan kemajuan dalam pengobatan kanker, selain pengobatan konvensional seperti operasi, radiasi dan kemoterapi, berkembang pula targeting terapi. Walaupun telah ada kemajuan dalam terapi kanker, kemoterapi masih tetap merupakan komponen penting dari pengobatan kanker. (Buzdar A.U. et al, 2007)

Kemoterapi dapat menyebabkan massa tumor mengalami penyusutan dengan cepat, namun kanker payudara bisa kambuh lagi dan metastasis jauh dikemudian hari, hal ini disebabkan oleh adanya kemoresistensi. Kemoterapi dalam pengaturan neoadjuvan dan adjuvan sudah secara luas diberikan untuk pengobatan kanker payudara. Namun, disamping keberhasilannya, banyak kejadian resistensi terhadap agen kemoterapi saat ini. (Buzdar A.U. et al, 2007)

### **2.3.2. Indikasi Kemoterapi**

Beberapa karakteristik pasien dan tumor merupakan indikasi membutuhkan kemoterapi diantaranya adalah ukuran tumor, jenis histopatologi, grading tumor, dan sub tipe intrinsik. Status kelenjar getah bening aksila dan ekspresi reseptor hormon juga penting untuk dipertimbangkan. Usia pasien, komorbiditas dan status penampilan

mereka memainkan peran penting dalam menentukan perlu tidaknya diberikan kemoterapi. (Buzdar A.U. et al, 2007)

### **2.3.3. Fungsi Kemoterapi**

Kemoterapi neoadjuvan telah ditetapkan sebagai strategi pengobatan standar untuk pasien tidak hanya pada kanker payudara lokal lanjut tetapi juga pada stadium dini. Strategi ini memungkinkan pasien untuk mendapatkan keuntungan penurunan radikalitas operasi dan menyediakan informasi mengenai respons tumor terhadap obat kemoterapi. Pasien yang mencapai respons patologis lengkap (pCR) pada NAC juga memiliki prognosis jangka panjang yang menguntungkan dalam subtype kanker payudara tertentu. Biomarker mampu memprediksi pCR pada pengobatan neoadjuvant pada pasien kanker payudara. Variabel konvensional seperti ukuran tumor, status nodal dan derajat keganasan tidak berkorelasi dengan kepekaan terhadap jenis obat kemoterapi tertentu. (Faneyte I.F. et al, 2008, Knoop A.S. et al, 2011)

Tujuan dari kemoterapi adalah untuk meningkatkan hasil pengobatan, yang diwakili oleh kelangsungan hidup secara keseluruhan (overall survival / OS) dan periode bebas penyakit (disease free survival / DFS). Dengan demikian, satu-satunya cara mengevaluasi pengobatan adalah dengan mengumpulkan data jangka panjang pasca operasi, tetapi hal ini akan memakan waktu

yang sangat lama, mungkin mengambil setidaknya 10 tahun. (Knoop A.S. et al, 2011)

Untuk mengatasi masalah ini, efek dari pengobatan sebenarnya dapat dievaluasi berdasarkan temuan respons patologis pada kemoterapi neoadjuvan. Respons kemoterapi, yaitu apakah atau tidak pasien telah memperoleh pCR, telah disahkan sebagai pengganti penanda kelangsungan hidup jangka panjang, meskipun signifikansi pCR mungkin berbeda-beda di antara subtipe kanker payudara luminal dan lainnya. (Knoop A.S. et al, 2011)

#### **2.3.4. Respon Kemoterapi**

Penilaian perubahan massa tumor sangat penting dalam evaluasi klinis dari terapi kanker. Penyusutan ukuran tumor (respons obyektif) dan waktu untuk pengembangan perkembangan penyakit adalah target penting dalam uji klinis kanker. (Sparano JA et al, 2009, Smerage JB et al, 2006)

Respon kemoterapi neoadjuvan terdiri atas respon klinis dan respon patologi. Penilaian respon kemoterapi digunakan untuk memprediksi angka ketahanan hidup dan dapat menjadi pedoman untuk kemoterapi selanjutnya. Respon klinis dapat dinilai berdasarkan dua kriteria, yaitu WHO dan *response evaluation criteria in solid tumor* (RECIST), keduanya menilai berdasarkan berkurangnya ukuran tumor (tabel 2.4).

<b>Respon</b>	<b>WHO</b>	<b>RECIST</b>
<b>Respon Komplit</b>	Hilangnya semua lesi tanpa residu dalam 4 minggu	Hilangnya semua lesi dalam 4 minggu
<b>Respon Parsial</b>	Berkurangnya lesi >50% tanpa penambahan 25% pada salah satu lesi dalam 4 minggu	Berkurangnya ukuran tumor minimal 30% dalam 4 minggu
<b>Stabil</b>	Kriteria respon parsial dan progresif tidak terpenuhi	Kriteria respon parsial dan progresif tidak terpenuhi, berdasarkan ukuran tumor paling kecil sejak kemoterapi dimulai
<b>Progresif</b>	Ukuran tumor bertambah >25%	Ukuran bertambah >20%, berdasarkan ukuran tumor terkecil sejak kemoterapi dimulai atau terdapat lesi baru

Tabel 2. 4 Penilaian respon klinis berdasarkan WHO dibandingkan dengan kriteria RECIST.

### **2.3.5. Biomarker Respon Kemoterapi**

Kemoterapi neoadjuvan dan adjuvan masih diterapkan secara empiris, karena hingga saat ini, tidak ada uji klinis yang memungkinkan untuk memprediksi respons dan manfaat dari kemoterapi tertentu. Evaluasi respons klinis tumor terhadap kemoterapi neoadjuvan biasanya dilakukan dengan caliper , USG , atau mamograf. Teknik ini dapat diterapkan dengan mudah, namun pengukuran tersebut lemah secara metodologis dan tidak cukup sensitif untuk mendeteksi efek biologis awal seperti perubahan pada proliferasi, apoptosis dan respons seluler yang mendasari penyusutan massa tumor. (Litviakov NV et al 2013, Ross JS et al, 2009)

Respons kemoterapi tertentu pada pasien tertentu dapat dinilai secara in vivo dengan mengukur parameter biologis atau dengan mengikuti perjalanan klinis pasien, kita masih jauh dari mampu untuk memprediksi respons individu terhadap rejimen yang diberikan, atau memprediksi satu obat antineoplastik tertentu yang akan menjadi paling efektif dari sejumlah zat lainnya. Dilema ini telah dicoba dipecahkan dengan pemanfaatan ekspresi gen microarray, di mana tanda ekspresi gen spesifik dapat diusulkan untuk memprediksi respons kemoterapi. (Litviakov NV et al 2013, Ross JS et al, 2009)

### 2.3.6. Kemoresistensi

Resistensi obat merupakan faktor utama yang membatasi efektivitas kemoterapi. Tumor dapat secara intrinsik resisten sebelum pemberian kemoterapi, atau resistensi dapat diperoleh selama pengobatan oleh tumor yang awalnya sensitif terhadap kemoterapi. (Longley et al, 2006)

Selanjutnya, dalam proses mendapatkan resistensi, tumor dapat menjadi resisten terhadap berbagai agen kemoterapi, yang akhirnya menyebabkan kegagalan pengobatan pada lebih dari 90 % pasien kanker metastasis. (Longley et al, 2006)

Memahami mekanisme terjadinya kemoresistensi sangat penting untuk mengembangkan pendekatan terapi baru untuk mengobati kanker. Masalah resistensi obat sangat kompleks, banyak faktor yang mempengaruhi sensitivitas obat, termasuk : penghambatan obat dipercepat ; aktivasi dan inaktivasi obat; perubahan dalam target obat ; Metilasi DNA ; pengolahan kerusakan akibat obat ; dan penghindaran apoptosis. (Biesaga B et al, 2011)

Respons individu terhadap kemoterapi dapat dinilai secara in vivo dengan mengukur parameter biologis atau dengan mengikuti parameter klinis, sejauh ini belum ada biomarker yang disepakati dapat memprediksi respons individu terhadap rejimen antineoplastik yang diberikan, atau untuk satu obat tunggal tertentu yang akan

menjadi paling efektif dari sejumlah zat lainnya. Kemampuan untuk memprediksi respons tumor bisa membantu untuk memilih kemoterapi yang paling tepat dan pemilihan rejimen yang ditargetkan untuk karakteristik molekuler tertentu. (Biesaga B et al, 2011)

#### **2.4. Peran Status Hormonal**

Status hormonal melalui ekspresi estrogen receptors (ER) dan progesterone receptors (PR) telah lama digunakan untuk menentukan kesesuaian penderita untuk terapi endokrin. Belakangan ini pemeriksaan human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2/neu) telah dimasukkan ke dalam pemeriksaan rutin karena fungsinya sebagai petanda prognosis dan khususnya untuk memprediksi respons terhadap trastuzumab (Herceptin)

Namun sekarang tidak sedikit dijumpai penderita karsinoma duktal invasif payudara dengan ekspresi ER, PR, dan HER-2/neu yang negatif (triple negative tumors). Untuk penderita dengan triple negative tumors ini perlu diadakan penelitian lebih lanjut untuk menemukan petanda prognosis dan target terapi baru. HER-2/neu dan estrogen receptors (ER) telah banyak diketahui mempunyai kapasitas proliferasi sel. (Von Minckwitz et al, 2009)

#### **2.5. Peran Estrogen Receptor (ER)**

ER mungkin merupakan faktor prediktif yang paling utama yang diperiksa pada karsinoma payudara. Sekitar duapertiga wanita penderita karsinoma payudara berumur <50 tahun mempunyai ekspresi ER positif,

sementara sekitar 80% tumor pada wanita berusia >50 tahun adalah ER positif. Hal ini mempunyai implikasi terapeutik yang signifikan. Secara umum konsentrasi ER lebih rendah pada wanita premenopause daripada post menopause. Fisher et al. menyatakan bahwa adanya ER berhubungan secara signifikan dengan derajat inti yang tinggi dan derajat histopatologi yang rendah, tidak adanya nekrosis, dan usia pasien yang lebih tua. (Carey et al, 2005)

ER mengalami over-ekspresi pada sekitar 70% kanker payudara yang kemudian disebut ER positif. Mekanisme proses karsinogenesis pada kanker payudara dapat terjadi melalui ikatan estrogen pada ER, menstimulasi proliferasi sel-sel payudara yang menimbulkan peningkatan pembelahan sel dan replikasi DNA yang menimbulkan mutasi, dan metabolisme estrogen memproduksi limbah yang toksik terhadap gen dan metabolit yang menyebabkan mutasi. Kedua proses akan menyebabkan inisiasi, promosi, dan proses karsinogenesis. (Siedge Jr GW, 2006) Hal ini menyebabkan ER mempunyai peran penting dalam proses karsinogenesis, dan penghambatannya melalui targeting endokrin, baik secara langsung dengan menggunakan agonis lemah estrogen (selective estrogen receptor modulators) maupun secara tidak langsung dengan mengblok perubahan androgen menjadi estrogen (misalnya : aromatase, inhibitor), merupakan terapi terhadap kanker payudara. Tumor payudara yang ER+ dan / atau PR+ mempunyai resiko mortalitas lebih rendah daripada ER- dan / atau PR- (Fehm T et al 2006)

ER berikatan dengan hormon estradiol dan pada obat anti kanker Tamoxifen (3ERT). Keduanya berikatan pada ujung yang berbeda, yang menimbulkan aktivitas yang berbeda pula (agonis dan antagonis). Konsep dari modulator selektif terhadap ER dibuat berdasarkan kemampuan untuk memicu interaksi ER dengan protein-protein yang berbeda apakah protein tersebut berfungsi sebagai ko-aktivator atau ko-represor. Rasio dari ko-aktivator dan ko-represor ini bervariasi pada masing-masing jaringan. Dan akibatnya ligand yang bersifat agonis (pada organ-organ dimana ko-aktivator dominan) pada beberapa jaringan mungkin bersifat antagonis pada jaringan yang lain (pada organ-organ dimana ko-represor dominan). Contohnya Tamoxifen, yang bersifat antagonis di payudara dan digunakan untuk terapi kanker payudara, pada tulang bahan ini bersifat agonis (sehingga bisa mencegah osteoporosis), dan agonis parsial pada endometrium (meningkatkan resiko kanker kandungan). (Fehm T, et al 2006)

Terapi endokrin untuk kanker payudara melibatkan selective estrogen receptor modulators (SERMS) yang bertindak sebagai ER antagonis pada jaringan payudara atau inhibitor aromatase. SERM yang lain, raloxifene telah digunakan sebagai kemoterapi preventif untuk wanita yang beresiko tinggi mengidap kanker payudara. Obat kemoterapi lain, Faslodex yang bertindak sebagai antagonis juga meningkatkan degradasi ER. (Rottenberg S et al, 2012)

Selain pada kanker payudara, estrogen dan ER juga tampak berperan dalam kanker ovarium, kanker usus besar, kanker prostat, dan kanker endometrium. Kanker usus besar tahap lanjut dihubungkan dengan hilangnya ekspresi Er $\beta$ , ER yang dominan di jaringan usus besar, dan kanker usus besar di terapi dengan agonis spesifik Er $\beta$ . (Rottenberg S et al, 2012)

## **2.6. Peran Progesteron Receptor (PR)**

Progesterone Receptors (PR) adalah gen yang diregulasi oleh estrogen, karena itu ekspresinya mengindikasikan adanya jalur ER yang sedang aktif. Penilaian ekspresi PR dapat membantu memprediksi respons terhadap terapi hormonal secara lebih akurat. Sejalan dengan hal ini ada beberapa fakta yang menyatakan bahwa tumor-tumor dengan ekspresi PR yang positif mempunyai respons lebih bagus terhadap tamoxifen, baik pada penderita dengan metastase dan sebagai terapi adjuvant. Sekitar 55-65% kanker payudara adalah PR+. Tumor-tumor PR+ menunjukkan prognosis lebih bagus daripada PR-. Dari penelitian-penelitian yang sudah ada telah dinyatakan bahwa PR+ sangat sedikit didapatkan pada tumor dengan ER-, sehingga PR yang positif kuat pada kasus dengan ER yang tampaknya negatif bisa merupakan indikator adanya ER negatif palsu. PR mungkin dapat terdeteksi pada kasus-kasus dengan ER negatif. Hal ini antara lain dapat disebabkan karena pulasan ER yang negatif palsu, level ER yang sangat rendah, atau varian ER yang terdapat dalam jaringan tersebut tidak dikenali oleh antibodi yang digunakan. Nilai prediktif dari PR positif pada penderita dengan ER negatif masih merupakan kontroversi, beberapa

laporan mengatakan PR positif pada kasus ER negatif didapatkan pada kelompok penderita yang lebih responsif terhadap terapi hormonal, namun temuan ini tidak universal. (Hayes D.F. et al, 2006)

Selama ini ER digunakan sebagai determinan utama respons terhadap hormonal terapi pada kanker payudara. Sekitar 40% tumor ER+ mempunyai ekspresi PR-. Dan hanya 1-2% tumor ER- yang mempunyai ekspresi PR+. Berdasarkan ekspresi hormonalnya kanker payudara dapat dikelompokkan menjadi 4 : kelompok positif ganda (ER+/PR+), positif tunggal (ER+/PR- dan ER-/PR+), serta negatif ganda (ER-/PR-). Tumor positif ganda (55-65% kanker payudara) mempunyai prognosis yang lebih bagus dan respons yang bagus terhadap hormonal terapi. Kelompok ini juga dikaitkan dengan umur yang lebih tua, derajat yang lebih rendah, ukuran tumor lebih kecil, dan mortalitas yang rendah. Dunwald et al. menyatakan bahwa hubungan antara angka kematian dengan ekspresi reseptor hormonal tidak terkait terhadap stage, umur atau grade dari kankernya. Tumor yang negatif ganda yang merupakan kelompok terbesar kedua (18-25%) sekitar 85%-nya merupakan tumor derajat 3, dan dihubungkan dengan tingkat rekurensi yang tinggi, ketahanan yang rendah, dan tidak responsif terhadap terapi hormonal. Sementara untuk kelompok yang positif tunggal, ER+/PR- (12-17%) dan ER-/PR+ (1-2%) masih belum banyak dimengerti konsekuensinya. Kelompok ini dapat dihubungkan dengan derajat histopatologi yang tinggi, prognosis yang buruk, dan ukuran tumor yang besar. (Hayes D.F. et al, 2006)

## **2.7. Human Epidermal Growth Receptor 2 (HER2)**

Protein HER2 merupakan gen normal yang berfungsi untuk mengatur pertumbuhan. Jika mengalami amplifikasi, dapat berubah menjadi onkogen sehingga menyebabkan kanker. HER2 positif sering diasosiasikan dengan diferensiasi yang buruk, metastase ke kelenjar getah bening, rekurensi, dan tingkat kematian yang tinggi sehingga prognosisnya buruk. Amplifikasi gen HER2 pada kanker payudara diperkirakan 20 – 30%. Peningkatan ekspresi gen HER2 menyebabkan peningkatan proliferasi, metastasis, dan menginduksi angiogenesis dan anti-apoptosis. (Ellis et al., 2006).

Tiga mekanisme sel penyebab prognosis buruk pada overekspresi HER2 (Ellis et al., 2006).;

1. Overekspresi HER meningkatkan properti sel-sel kanker metastasis, seperti angioinvasi, angiogenesis,
2. Menyebabkan resistensi terhadap terapeutic menyebabkan respons buruk terhadap terapi, hal ini menurunkan respons hormon steroid pada HER2 +.
3. Proliferasi yang tinggi dengan karakteristik persentase tinggi pada fase –S yang diduga berhubungan dengan ukuran tumor.

## **2.8. Peran Ki-67**

Ki-67 adalah merupakan protein inti yang terekspresi pada sel yang sedang mengalami proliferasi dengan tingkat ekspresi yang berubah

sepanjang siklus sel Ki-67 terekspresi pada semua fase siklus sel kecuali G0 dan pada puncak fase M, sehingga sangat tepat digunakan sebagai biomarker proliferasi tumor. Waktu paruh dari antigen Ki-67 adalah 1-1,5 jam. Fungsi yang pasti dari Ki-67 masih sulit dipahami, diduga terlibat dalam Sintesis RNA ribosom. Monoclonal Antibodi dengan penerapan pada jaringan akhirnya dikembangkan dengan nama MIB-1 untuk Ki-67 dan gen MKi-67. (Von Minckwitz et al 2009, Sledge Jr GW, 2006 dan Glidkov AV et al 2010)

Ki-67 adalah penanda proliferasi yang ditemukan dalam semua fase siklus sel. Ki-67 diekspresikan dibawah 3% pada jaringan payudara sehat. Indeks proliferasi Ki-67 memiliki manfaat prognostik dan prediktif pada kanker payudara (Von Minckwitz et al 2009, Sledge Jr GW, 2006 dan Glidkov AV et al 2010)

Beberapa literatur menyebutkan bahwa tingkat ekspresi Ki-67 yang tinggi dikaitkan dengan prognosis yang kurang baik, namun nilai prognostik dan prediktif dari tingkat ekspresi Ki-67 belum jelas pada kanker payudara. Konsensus St Gallen 2013 telah merekomendasikan menggunakan penanda proliferasi Ki-67, dalam menentukan strategi pengobatan yang optimal untuk kanker payudara stadium dini. (Von Minckwitz et al 2009, Sledge Jr GW, 2006 dan Glidkov AV et al 2010)

Dalam biologi tumor, proliferasi telah diakui sebagai ciri yang berbeda dari kanker dan bertindak sebagai penentu penting prognosis kanker. Peningkatan proliferasi sel tumor disertai dengan renovasi matriks

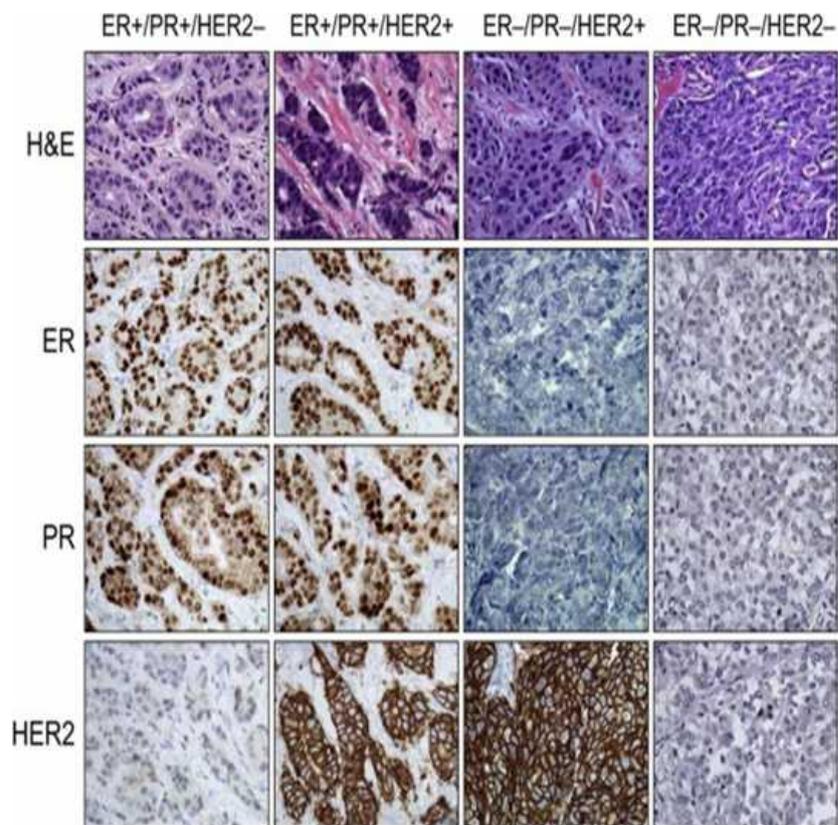
dan neo-angiogenesis, bersama-sama membentuk dasar fenotip untuk tumor agresif. Karena tumor yang menunjukkan peningkatan proliferasi cenderung lebih agresif secara klinis, tingkat proliferasi sering dimasukkan ke dalam sistem penilaian histologis. Metode yang paling sederhana dan paling banyak yang digunakan adalah jumlah mitosis . (Von Minckwitz et al 2009, Sledge Jr GW, 2006 dan Glidkov AV et al 2010).

Dalam beberapa tahun terakhir imunohistokimia untuk Ki - 67 juga telah digunakan untuk menentukan proliferasi tumor. Pada kanker payudara, korelasi yang kuat telah ditemukan antara persentase sel Ki – 67 positif dan tingkat mitosis inti. (Piegra JV et all 2004, Nakagawa T et al 2007, Raina V. et al 2011)

Beberapa studi telah meneliti prognostik signifikansi Ki-67 pada kanker payudara. Penelitian telah menunjukkan bahwa overekspresi Ki-67 berkorelasi dengan disease free survival dan overall survival. Sebaliknya pasien dengan tumor yang memiliki tingkat proliferasi yang tinggi memiliki respons yang lebih baik terhadap kemoterapi. Selanjutnya penanda ini bisa membantu pemilihan pasien yang tidak mendapatkan keuntungan dari kemoterapi, yaitu mereka yang receptor HER2neu - positive dan reseptor hormon negative tumor dengan proliferasi rendah. (Piegra JV et all 2004, Nakagawa T et al 2007, Raina V. et al 2011)

## 2.9. Pemeriksaan Imunohistokimia

Interpretasi status ekspresi ER, PR, HER-2 dan Ki-67 ditafsirkan menurut American Society of Clinical Oncology. Pedoman Patolog untuk ER/PR pada kanker payudara adalah bila >1% dari inti sel yang terwarnai diklasifikasikan sebagai ER atau PR positif. Pemeriksaan Her-2 positif apabila pewarnaan ditentukan oleh pewarnaan pada membran sel yang intens pada >10% dari sel-sel tumor. Sedangkan untuk pemeriksaan Ki-67 positif apabila pewarnaan pada sitoplasma intens pada >14% dari sel-sel tumor. (Hammond et al., 2010, Wolff et al., 2013)



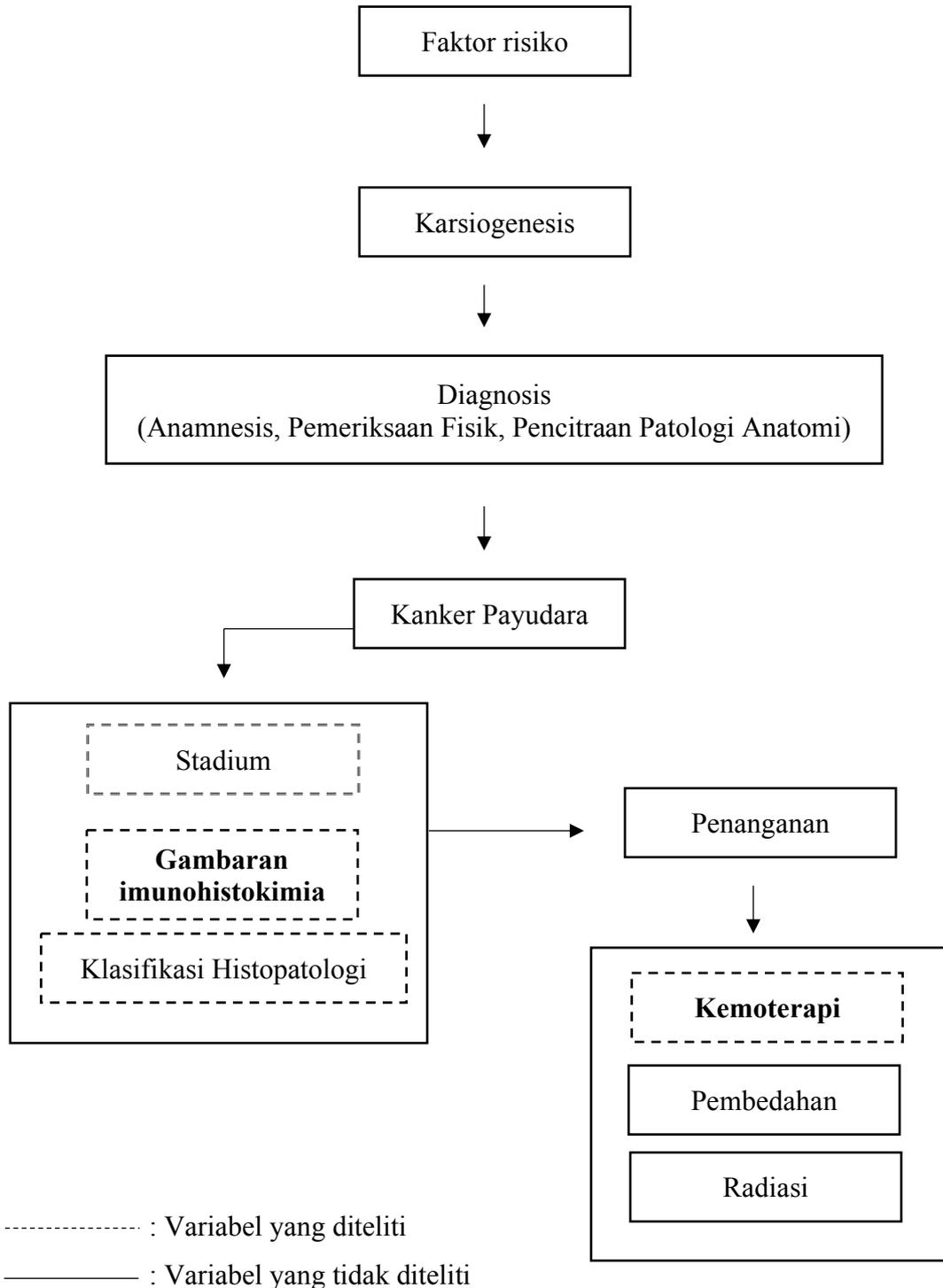
**Gambar 2.9.1** Immunihistokimia pada Invasive Ductal Carcinoma

(dikutip dari: Lab.medicine, 2010. 41, 364-372)

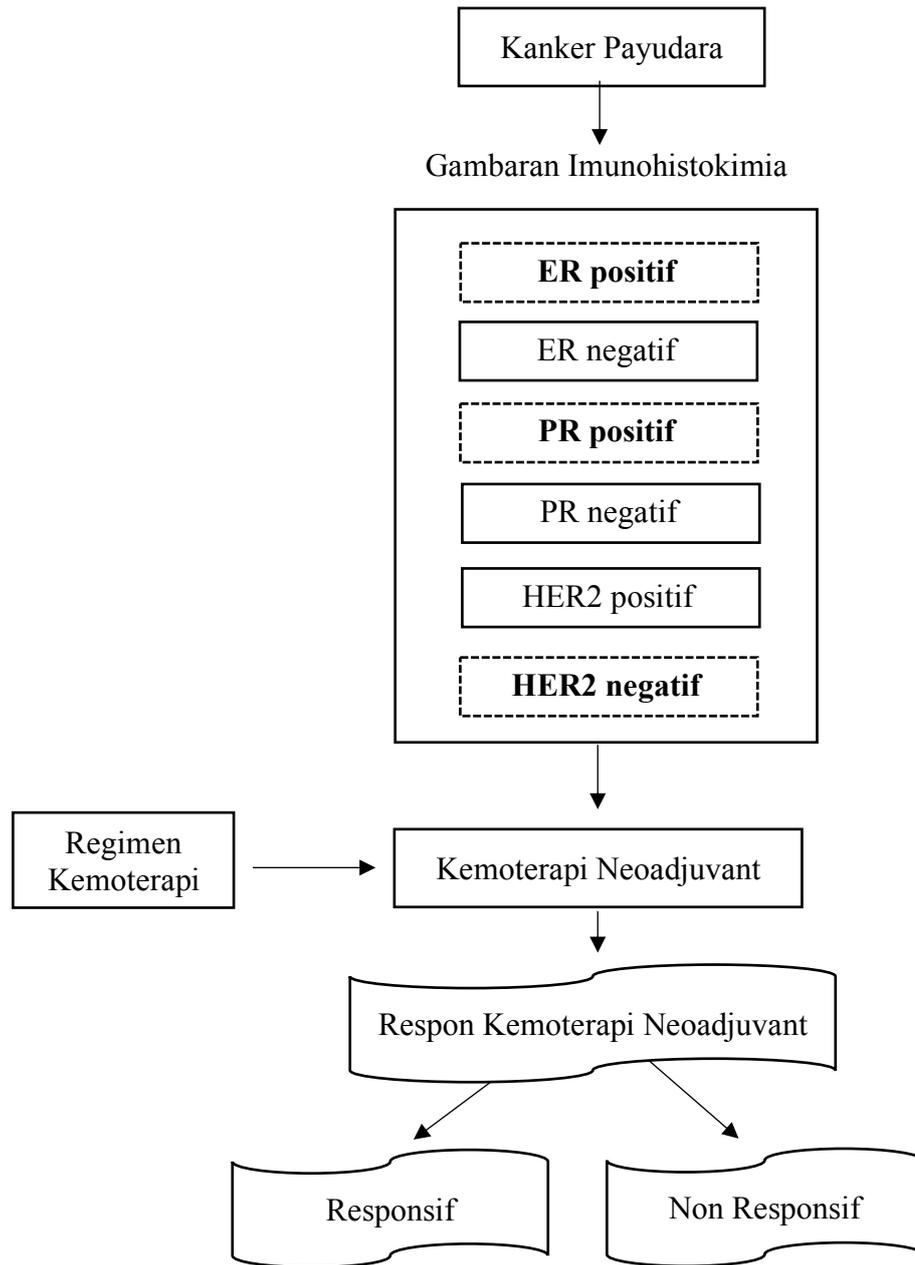
## BAB 3

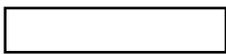
### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

#### 3.1. Kerangka Teori



### 3.2. Kerangka Konsep



 : Variabel Independen (Kanker Payudara dengan IHC ER dan atau PR positif serta HER2 negatif)

 : Variabel Dependen (Respon Kemoterapi)

### **3.3. Hipotesis Penelitian**

Terdapat respon positif (responsif) setelah dilakukannya kemoterapi neoadjuvant pada penderita kanker payudara dengan gambaran ER dan atau PR positif serta HER-2 negatif.