

**DEPARTEMEN ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**SKRIPSI
2022**

**KARAKTERISTIK PASIEN KANKER PAYUDARA METASTASIS JAUH
DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT WAHIDIN SUDIROHUSODO PADA
PERIODE JANUARI 2020 – APRIL 2022**



OLEH:

**AHMAD ABIZART
C01191105**

Pembimbing:

Dr. dr. Indra, Sp.B(K)Onk

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI PENDIDIKAN
DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2022

**KARAKTERISTIK PASIEN KANKER PAYUDARA METASTASIS JAUH
DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT WAHIDIN SUDIROHUSODO PADA
PERIODE JANUARI 2020 – APRIL 2022**

Diajukan kepada Universitas Hasanuddin Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai
Gelar Sarjana Kedokteran

AHMAD ABIZART

C011191105

Pembimbing:

Dr. dr. Indra, Sp.B(K)Onk

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR
2022**

KATA PENGANTAR

Puji syukur senantiasa penulis panjatkan kepada Allah SWT. Tuhan Yang Maha Esa pencipta alam semesta yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis tidak mengalami kesulitan selama penyusunan skripsi yang berjudul “Karakteristik Pasien Kanker Payudara Metastasis Jauh di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo pada Periode Januari 2020 – April 2022”. Penulis mendapatkan banyak bantuan dari berbagai pihak, oleh karenanya dari hati yang terdalam penulis juga ingin mengungkapkan rasa terima kasih kepada pihak yang bersangkutan.

1. **Tuhan Yang Maha Esa** atas perlindungan yang diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
2. Orang tua penulis **Hermi** dan **Patahuiddin** yang senantiasa mendoakan dan menjadi motivasi penulis untuk selalu semangat dalam menempuh pendidikan dan penyusunan skripsi ini.
3. **Dr. dr. Indra, Sp.B(K)Onk** selaku dosen pembimbing yang telah memberikan banyak bimbingan dan pengarahan selama penyusunan skripsi ini sehingga dapat membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
4. **dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B(K)Onk** dan **dr. Nilam Smaradhania Thaufix, Sp.B(K)Onk., M. Kes** selaku dosen penguji yang turut memberikan masukan dan saran selama penyusunan skripsi ini.
5. Teman-teman saya yang selalu membawa canda dan tawa di masa-masa jenuh dan bantuan dan dukungannya datang tanpa henti

Penulis juga menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari yang diharapkan, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan

skripsi ini. Namun demikian, dengan segala keterbatasan yang ada, mudah-mudahan skripsi ini dapat membawa manfaat. Akhirnya penulis hanya dapat berdoa semoga Allah SWT memberikan imbalan setimpal kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

Makassar, 29 Desember 2022

Ahmad Abizart

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul

**“KARAKTERISTIK PASIEN KANKER PAYUDARA METASTASIS
JAUH DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT WAHIDIN SUDIROHUSODO
PADA PERIODE JANUARI 2020 – APRIL 2022”**

Hari/Tanggal : Jumat, 30 Desember 2022

Waktu : 14.00 WITA

Tempat : Zoom Meeting

Makassar, 30 Desember 2022

Mengetahui

Dr. dr. Indra, Sp.B(K)Onk

NIP. 197005052000121001

DEPARTEMEN ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
2022

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Skripsi dengan judul

**“KARAKTERISTIK PASIEN KANKER PAYUDARA METASTASIS
JAUH DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT WAHIDIN SUDIROHUSODO
PADA PERIODE JANUARI 2020 – APRIL 2022”**

Makassar, 30 Desember 2022

Pembimbing


Dr. dr. Indra, Sp.B(K)Onk

NIP. 197005052000121001

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“KARAKTERISTIK PASIEN KANKER PAYUDARA METASTASIS
JAUH DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT WAHIDIN SUDIROHUSODO
PADA PERIODE JANUARI 2020 – APRIL 2022”

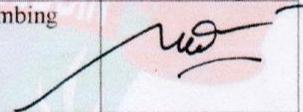
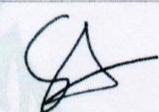
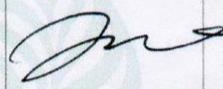
Disusun dan Diajukan Oleh

Ahmad Abizart

C011191105

Menyetujui

Panitia penguji

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

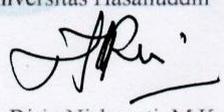
Mengetahui,

Wakil Dekan
Bidang Akademik dan kemahasiswaan

Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanudin


dr. Agus Saiful Bukri, M. Clin. Med., Ph.D. Sp.GK(K)
NIP. 19700821199001001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


dr. Ririn Nislawati, M.Kes., Sp.M
NIP. 19810118 200912 2 003

HALAMAN PENGESAHAN

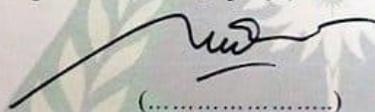
Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Ahmad Abizart
NIM : C011191105
Fakultas/Program Studi : Kedokteran / Pendidikan Kedokteran
Judul Skripsi : "Karakteristik Pasien Kanker Payudara Metastasis Jauh Di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo Pada Periode Januari 2020 – April 2022"

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

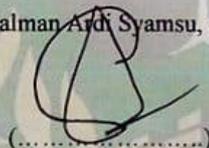
DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Dr. dr. Indra, Sp.B(K)Onk



(.....)

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



(.....)

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



(.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 30 Desember 2022

LEMBAR PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Dengan ini saya menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik 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 akan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain,

Makassaer, 30 Desember 2022

Penulis

UNIVERSITAS HASANUD



Ahmad Abizart

NIM C011191105

Ahmad Abizart (C011191105)
Dr. dr. Indra, Sp.B(K)Onk

**CHARACTERISTIC OF DISTANT METASTASIS BREAST CANCER
PATIENTS AT WAHIDIN SUDIROHUSODO CENTRAL GENERAL
HOSPITAL IN THE PERIOD JANUARY 2020 – APRIL 2022**

ABSTACT

Background: According to data from WHO, in 2020 there were 2.3 million women diagnosed with breast cancer in the world and caused the death of more than 685 thousand. As for Indonesia, in 2018 it is estimated that there will be more than 350 thousand breast cancers or in other words breast cancer has 16.7% and is the cancer with the highest prevalence in both sexes. Metastasis is the spread of neoplasm cells from primary neoplasm cell colonies to secondary organs. There are many factors for the occurrence of distant metastases such as tumor size, node stage, histopathological stage, ER, PR, HER2. Although in recent years there has been an increase in the survival rate of breast cancer patients, metastases are still a serious problem that cannot be resolved, where metastases are still the highest cause of recurrence and death in breast cancer patients, which is 90%. Therefore, this study discusses the characteristics of distant metastatic breast cancer patients at the Wahidin Sudirohusodo Central General Hospital in the period January 2020 – April 2022.

Methods: This study is an observational study with a retrospective descriptive design which provides an overview of the characteristics of breast cancer patients with distant metastases at the Wahidin Sudirohusodo General Hospital.

Results: Of the 53 samples studied, 45% were in the 50-59 year age group, 40% of whom had bone metastases. Of the 27 data obtained, 37% of them belong to the luminal subtype B. Invasive carcinoma mamma of no special type occupies 65% of the 46 available data. Most of the luminal subtypes (Luminal A and B) metastasize to bone (7 and 5), the HER-2 overexpression and triple negative subtypes metastasize to visceral organs.

Conclusion: Most distant metastatic breast cancer patients were found in the age group of 50-59 years, the most metastatic organ was bone, the most common subtype found was luminal B, the most histopathological examination results were invasive carcinoma of no special type. While the luminal subtype has many metastases to bone and the HER2 overexpression and triple negative subtype has many metastases to visceral organs (lung, pleura, liver) and brain.

Keyword: Characteristics, breast cancer, distant metastases, end stage, age, metastatic location, subtype, histopathology

Ahmad Abizart (C011191105)
Dr. dr. Indra, Sp.B(K)Onk

**KARAKTERISTIK PASIEN KANKER PAYUDARA METASTASIS JAUH
DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT WAHIDIN SUDIROHUSODO
PADA PERIODE JANUARI 2020 – APRIL 2022**

ABSTRAK

Latar belakang: Menurut data dari WHO, pada tahun 2020 terdapat 2,3 juta wanita didiagnosis menderita kanker payudara di dunia dan menyebabkan kematian lebih dari 685 ribu. Adapun di Indonesia, pada tahun 2018 diperkirakan terdapat lebih dari 350 ribu kanker payudara atau dengan kata lain kanker payudara memiliki sebesar 16,7% dan menjadi kanker dengan prevalensi tertinggi di kedua jenis kelamin. Metastasis merupakan penyebaran dari sel neoplasma dari koloni sel neoplasma primer menuju organ sekunder. Terdapat banyak faktor terhadap terjadinya metastasis jauh seperti ukuran tumor, stadium nodus, stadium histopatologis, ER, PR, HER2. Meskipun pada beberapa tahun terakhir telah terjadi peningkatan pada angka kesintasan pasien kanker payudara, metastasis masih menjadi permasalahan serius yang belum bisa diselesaikan, dimana metastasis masih menjadi penyebab tertinggi dari rekurensi dan kematian penderita kanker payudara yaitu sebesar 90%. Oleh karena itu, penelitian ini membahas karakteristik pasien kanker payudara metastasis jauh di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo pada periode Januari 2020 – April 2022.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain deskriptif retrospektif yang memberikan gambaran karakteristik pasien kanker payudara dengan metastasis jauh di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo.

Hasil: Dari 53 sampel yang diteliti, diperoleh 45% diantaranya berada pada kelompok usia 50-59 tahun, 40% diantaranya bermetastasis ke tulang. Dari 27 data yang diperoleh, 37% diantaranya tergolong ke dalam subtipe luminal B. *Invasive carcinoma mamma of no special type* menempati 65% dari 46 data yang tersedia. Subtipe luminal (Luminal A dan B) banyak bermetastasis ke tulang (7 dan 5), pada subtipe *HER-2 overexpression* dan *triple negative* banyak bermetastasis ke organ *visceral*.

Kesimpulan: Pasien kanker payudara metastasis jauh paling banyak ditemukan pada kelompok usia 50-59 tahun, organ metastasis terbanyak adalah tulang, subtipe paling banyak ditemukan adalah luminal B, hasil pemeriksaan histopatologi terbanyak adalah *invasive carcinoma of no special type*. Sementara subtipe luminal banyak bermetastasis ke tulang dan subtipe *HER2 overexpression* dan *triple negative* banyak bermetastasis ke organ *visceral* (paru, pleura, hepar) dan otak.

Keyword: Karakteristik, kanker payudara, metastasis jauh, stadium akhir, usia, lokasi metastasis, subtipe, histopatologi

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
HALAMAN PENGESAHAN	v
ABSTACT	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
BAB 1	16
PENDAHULUAN	16
1.1 Latar Belakang	16
1.2 Rumusan Masalah.....	17
1.3 Tujuan Penelitian	18
1.3.1 Tujuan Umum	18
1.3.2 Tujuan Khusus.....	18
1.4 Manfaat Penelitian	19
BAB II	20
TINJAUAN PUSTAKA	20
2.1 Kanker payudara.....	20
2.2 Subtipe kanker payudara.....	21
2.3 Metastasis pada kanker payudara.....	24
2.4 Organ tempat metastasis jauh kanker payudara	25
2.5 Hubungan subtipe terhadap lokasi metastasis jauh kanker payudara.....	26
2.6 Histopatologi pada metastasis jauh kanker payudara.....	29
2.7 Kerangka Teori.....	31
2.8 Kerangka Konsep	32
BAB III	33
METODOLOGI PENELITIAN	33
3.1 Tipe dan Desain Penelitian	33
3.2 Waktu dan Alokasi Penelitian	33
3.3 Variabel Penelitian.....	33
3.4 Defenisi Operasional.....	34

3.3 Populasi dan Sampel.....	36
3.4 Jenis Data dan Instrumen Penelitian	36
3.4.1 Jenis Data	36
3.4.2 Instrumen Penelitian.....	36
3.5 Manajemen Penelitian.....	37
3.5.1 Tahapan Persiapan.....	37
3.5.2 Tahapan pelaksanaan	37
3.5.3 Tahap pelaporan	38
3.6 Etika Penelitian	38
BAB IV	39
HASIL DAN PEMBAHASAN	39
4.1 Distribusi Kasus Kanker Payudara Metastasis Jauh Berdasarkan Usia	44
4.2 Distribusi Organ Lokasi Metastasis Jauh Kanker Payudara	46
4.3 Distribusi Kasus Kanker Payudara Metastasis Jauh Berdasarkan Subtipe.....	47
4.4 Distribusi Kasus Kanker Payudara Metastasis Jauh Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Histopatologi.....	49
4.5 Distribusi Organ Lokasi Metastasis Jauh Berdasarkan Subtipe	51
BAB V.....	53
KESIMPULAN DAN SARAN	53
5.1 Kesimpulan	53
5.2 Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kaskade metastasis kanker payudara.....	25
Gambar 2.2 Gambaran histopatologi kanker payudara	30
Gambar 3.1 Kerangka teori	31
Gambar 3.2 Kerangka konsep	32
Gambar 4.1 Bagan Distribusi Pasien Kanker Payudara Metastasis Jauh Berdasarkan Usia	45
Gambar 4.2 Bagan distribusi pasien kanker payudara berdasarkan organ lokasi metastasis	46
Gambar 4.3 Bagan distribusi pasien kanker payudara metastasis jauh berdasarkan subtipe	48
Gambar 4.4 Bagan distribusi pasien kanker payudara metastasis jauh berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi	50
Gambar 4.5 Grafik persebaran organ lokasi metastasis jauh berdasarkan subtipe	51

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Defenisi operasional.....	34
Tabel 4.1 Data pasien kanker payudara di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo pada periode Januari 2020 - April 2022.....	39
Tabel 4.2 Distribusi pasien kanker payudara metastasis jauh berdasarkan kelompok usia	44
Tabel 4.3 Distribusi Organ Lokasi Metastasis Jauh Kanker Payudara	46
Tabel 4.4 Distribusi Kasus Kanker Payudara Metastasis Jauh Berdasarkan Subtipe	48
Tabel 4.5 Distribusi Kasus Kanker Payudara Metastasis Jauh Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Histopatologi	49
Tabel 4.6 Distribusi Organ Lokasi Metastasis Jauh Berdasarkan Subtipe.....	51

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan pertumbuhan sel tak terkendali dalam komponen jaringan payudara (Winters *et al.*, 2017). Menurut data dari WHO, pada tahun 2020 terdapat 2,3 juta wanita didiagnosis menderita kanker payudara di dunia dan menyebabkan kematian lebih dari 685 ribu. Adapun di Indonesia, pada tahun 2018 diperkirakan terdapat lebih dari 350 ribu kanker payudara atau dengan kata lain kanker payudara memiliki sebesar 16,7% dan menjadi kanker dengan prevalensi tertinggi di kedua jenis kelamin (Globocan, 2018). Berdasarkan data Kementerian Kesehatan tahun 2013, kasus kanker di Sulawesi Selatan tercatat sebanyak 14.119 kasus dan merupakan angka kejadian tertinggi keenam di Indonesia.

Metastasis merupakan penyebaran dari sel neoplasma dari koloni sel neoplasma primer menuju organ sekunder (Riggio, Varley and Welm, 2021). Menurut (Cancer and Atlas, 2012), telah terjadi peningkatan pada angka metastasis kanker payudara, dilaporkan bahwa sekitar 20-30% pasien kanker payudara mengalami metastasis setelah didiagnosis dan menjalani terapi pada tumor primer. Terdapat beberapa faktor risiko terhadap terjadinya metastasis jauh seperti ukuran tumor, stadium nodus, stadium histopatologis, reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) dan faktor lainnya (Chia *et al.*, 2008; Kennecke *et al.*, 2010).

Meskipun pada beberapa tahun terakhir telah terjadi peningkatan pada angka kesintasan pasien kanker akibat ditemukan banyak inovasi baru pada

pengobatan kanker payudara, metastasis masih menjadi permasalahan serius yang belum bisa diselesaikan (Tabor *et al.*, 2020), metastasis masih menjadi penyebab tertinggi dari rekurensi dan kematian penderita kanker payudara, dimana sekitar 90% kematian pada kanker payudara berkaitan langsung dengan metastasis jauh, bukan diakibatkan oleh tumor primer itu sendiri (Weigelt, Peterse and Veer, 2005; Kennecke *et al.*, 2010; Conlin *et al.*, 2018).

Berdasarkan dari pada latar belakang tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui karakteristik pasien kanker payudara dengan metastasis jauh di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo pada periode Januari 2020 – April 2022. Penelitian tersebut dilakukan karena belum banyak dilaporkan mengenai data pada penderita kanker payudara di Sulawesi Selatan, terutama pada pasien yang sudah mengalami metastasis jauh. Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo (RSWS) dipilih karena RSWS merupakan rumah sakit pusat rujukan kanker di Indonesia Timur khususnya Sulawesi Selatan sehingga diharapkan banyak ditemukan pasien kanker di rumah sakit tersebut.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah organ yang menjadi lokasi metastasis jauh terbanyak pada pasien kanker payudara di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2020 – April 2022?
2. Apa gambaran histopatologi terbanyak yang ditemukan pada pasien metasis jauh kanker payudara di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo?
3. Apa karakteristik subtipe immunohistokimia terbanyak yang ditemukan pada pasien kanker payudara dengan metastasis jauh di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2020 – April 2022?

4. Berapa usia pasien kanker payudara metastasis jauh di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2020 – April 2022?
5. Bagaimana persebaran lokasi metastasis jauh yang dikelompokkan berdasarkan subtype pada pasien kanker payudara di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2020 – April 2022?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana karakteristik pasien metastasis jauh pada kanker payudara di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo pada periode Januari 2020 – April 2022

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui persebaran organ lokasi metastasis jauh pada pasien kanker payudara di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo pada periode Januari 2020 – April 2022
2. Mengetahui karakteristik histopatologi kanker payudara dengan metastasis jauh di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo pada periode Januari 2020 – April 2022
3. Mengetahui karakteristik subtype pada pasien kanker payudara dengan metastasis jauh di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo pada periode Januari 2020 – April 2022
4. Mengetahui usia pasien yang mengalami metastasis jauh di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo pada periode Januari 2020 – April 2022

5. Mengetahui persebaran subtype kanker payudara terhadap persebaran organ tempat metastasis jauh pada pasien kanker payudara di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo pada periode Januari 2020 – April 2022

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan perkembangan data epidemiologi mengenai pasien kanker payudara metastasis jauh di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo
2. Memberikan data mengenai karakteristik usia pasien kanker payudara metastasis jauh di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo
3. Memberikan data mengenai karakteristik histopatologi pasien kanker payudara metastasis jauh di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo
4. Memberikan data mengenai karakteristik subtype pasien kanker payudara metastasis jauh di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo
5. Perkembangan ilmu pengetahuan, terutama mengenai kanker payudara
6. Bagi peneliti yaitu menambah wawasan, pengalaman, dan mengembangkan kemampuan khususnya dalam bidang penelitian
7. Menambah koleksi Pustaka Universitas Hasanuddin

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker payudara

Berdasarkan data dari (Winters *et al.*, 2017; Bray *et al.*, 2018) kanker payudara merupakan kanker yang menyebabkan kematian pada wanita paling banyak sekaligus menjadi kanker dengan penderita terbanyak di dunia dengan insidensi 47,8 per seratus ribu penduduk. Diperkirakan sebanyak 1,7 juta kasus kanker payudara didiagnosis setiap tahunnya atau dengan kata lain, satu kasus ditemukan setiap 18 detik (Ferlay *et al.*, 2015; Bray *et al.*, 2018). Insidensi dari kanker payudara telah meningkat secara global dan diperkirakan tren ini akan terus berlanjut. Setiap tahun terjadi peningkatan kasus sebanyak 3.1% dimulai dari 641.000 kasus pada tahun 1980 hingga 1.6 juta pada tahun 2013. Pada tahun 2030, jumlah penderita kanker yang didiagnosis diperkirakan meningkat hingga mencapai 3.2 juta kasus pertahun (Siegel, Miller and Jemal, 2019).

Jaringan payudara tersusun atas lobulus-lobulus kelenjar yang berperan dalam produksi air susu, duktus yang menghubungkan puting dengan jaringan ikat, jaringan lemak dan jaringan limfatik. Kanker payudara terjadi jika adanya pertumbuhan sel tak terkendali dalam komponen jaringan payudara, meskipun pada umumnya terjadi di lobulus. Meskipun jumlahnya sangat sedikit, kanker payudara dapat pula terjadi pada pria. Kanker payudara berkembang dari waktu ke waktu berada dalam fase in-situ. Apakah in-situ atau invasif, kanker payudara dapat terdeteksi melalui pemeriksaan payudara sendiri secara rutin, skrining mammografi, atau ketika tanda dan gejala yang mulai timbul. Pada awalnya, tidak terdapat tanda atau gejala yang berhubungan dengan kanker payudara hingga tumor

tersebut dapat dipalpasi atau timbulnya benjolan pada payudara. Tanda paling umum yang bisa dikenali adalah benjolan tanpa nyeri di payudara, pembengkakan kelenjar getah bening mungkin ada dalam area aksila ketika stadium awal dari metastasis. Ditemukannya cairan yang keluar melalui puting yang disertai darah, rasa berat, pembengkakan, deformitas pada payudara atau retraksi pada puting merupakan tanda yang kurang umum, tetapi menjadi indikator yang penting dari keganasan pada payudara dan menjadi lebih jelas pada stadium lanjut (Winters *et al.*, 2017). Diagnosis pada kanker payudara diperoleh dari tiga pemeriksaan yang termasuk di dalamnya evaluasi secara klinis, pencitraan payudara dan diagnosis jaringan (sitologis atau pemeriksaan histologis) (Keshtgar *et al.*, 2010).

2.2 Subtipe kanker payudara

Kanker payudara merupakan penyakit yang memiliki keanekaragaman yang tinggi dengan perilaku biologis yang berbeda, dimulai dari karakteristik epidemiologi, riwayat alamiah, respon terhadap terapi hingga prognosis. Pada masa lalu, telah diperoleh beberapa kesepakatan mengenai tata laksana pada kanker payudara yang didasarkan pada derajat histopatologis dan stadium (Liu and Xu, 2010).

Subtipe pada kanker payudara pada masa kini dibagi berdasarkan kombinasi dari karakteristik morfologi, genomik dan proteomic. Terdapat dua metode yang digunakan untuk menentukan subtipe pada kanker payudara, yaitu *gene-based assay* dan marker berbasis imunohistokimia. Pada tahun 2011, consensus St. Gallen menggunakan pendekatan berdasarkan subtipe untuk memberikan tatalaksana pada kanker payudara stadium awal berdasarkan tingkatan dari ER, PR, Ki67 dan ekspresi HER2 (Goldhirsch *et al.*, 2011). Berdasarkan karakteristik tersebut, kanker

payudara dapat dibagi ke dalam beberapa subtipe, yaitu luminal A, luminal B, HER2 positif dan tripel negatif (Falck *et al.*, 2013).

a. Luminal A

Berdasarkan pembaruan dari konferensi St. Gallen, subtipe luminal A dapat didefinisikan jika reseptor estrogen positif (ER+), reseptor progesterone (PR) $\geq 20\%$, *human epidermal growth factor receptor 2* negatif (HER2-), Ki67 $\leq 14\%$ (Goldhirsch *et al.*, 2013). Jika dibandingkan dengan subtipe lainnya, luminal A memiliki prognosis yang lebih baik.

b. Luminal B

Subtipe luminal B dibagi menjadi dua jenis, yaitu luminal B dengan HER2+ dan luminal B dengan HER2-. Dikatakan luminal B dengan HER- dikatakan jika ditemukan reseptor estrogen positif (ER+), *human epidermal growth factor receptor 2* negatif (HER2-), dengan salah satu dari; kadar Ki67 tinggi, reseptor progesteron (PR) negatif atau rendah. Luminal B dengan HER+ dikatakan apabila reseptor estrogen positif (ER+), *human epidermal growth factor receptor 2* overekspresi atau berlipat ganda (HER2+), berapapun kadar Ki67 dan reseptor progesterone (PR) (Goldhirsch *et al.*, 2013).

c. Overekspresi HER2

HER2 merupakan subtipe yang tidak mengekspresikan reseptor estrogen (ER), reseptor progesterone (PR) dan mengekspresikan *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) (Schnitt, 2010; Goldhirsch *et al.*, 2011). Overekspresi pada HER2 memiliki peran penting dalam menopang beberapa kaskade dalam pertumbuhan tumor, terjadi 15-30%

dalam kasus kanker payudara dan diasosiasikan dengan prognosis yang buruk (Iqbal and Iqbal, 2014).

d. *Triple-negative breast cancer (TNBC)*

Tripel negatif merupakan subtipe pada kanker payudara yang tidak mengekspresikan reseptor estrogen (ER), reseptor progesterone (PR), atau *human epidermal growth factor receptor 2* (HER-2). Subtipe tersebut memiliki karakteristik yang sangat invasive, memiliki potensi metastasis yang tinggi, rawan untuk relaps dan prognosis yang buruk. Hal tersebut dikarenakan TNBC tidak memiliki ER, PR dan ekspresi dari HER2, sehingga tidak sensitif terhadap terapi hormonal atau terapi HER2 dan regimen obat-obatan terhadap TNBC yang terstandar masih sangat sedikit (Yin *et al.*, 2020).

Tidak hanya menjadi penanda molekular, subtipe pada kanker payudara menjadi pilihan dari terapi yang dapat diberikan pada individu, respon terapi (Goldhirsch *et al.*, 2011), prognosis dan kesintasan (Kennecke *et al.*, 2010; Howlader *et al.*, 2018; Arciero *et al.*, 2019) serta memperkirakan kemungkinan dimana kanker tersebut bermetastasis (Wu *et al.*, 2016, 2017; Mueller *et al.*, 2019).

Berdasarkan data dari *Surveillance, Epidemiology, and End Result Program* (SEER) kesintasan relative selama 5 tahun pada pasien kanker payudara di Amerika Serikat antara tahun 2013-2017 berkisar diantara 90.4% pada subtipe HR+/HER2-, 83.6% untuk HR+/HER2+ dan hanya 76.7% untuk subtipe tripel negatif (Howlader N.N.A. *et al.*, 2017)

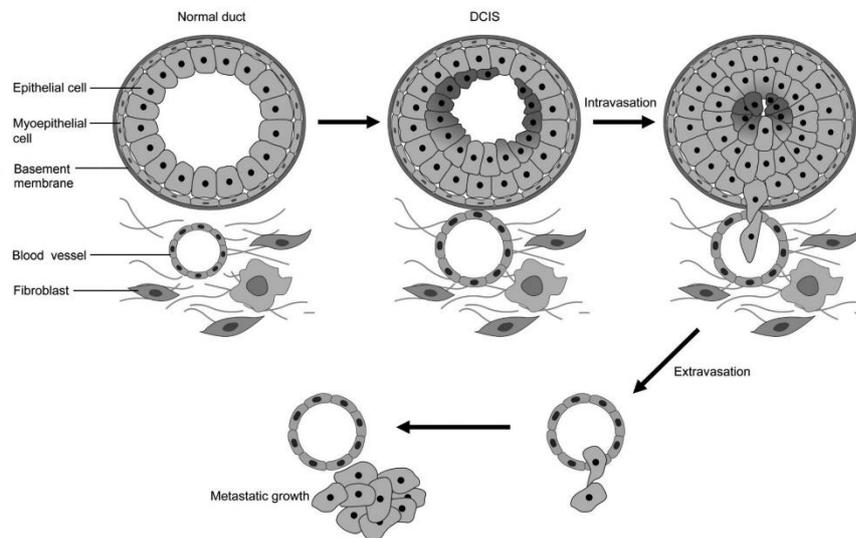
2.3 Metastasis pada kanker payudara

Proses metastasis diartikan sebagai penyebaran sel neoplasma dari koloni primer menuju titik sekunder (Riggio, Varley and Welm, 2021). Atau secara mekanis dapat dideskripsikan sebagai migrasi dari sel tumor dari tumor primer diikuti oleh intravasasi, kesintasan, ekstravasasi dari system sirkulasi dan kolonisasi menuju lokasi yang jauh (Comen, Norton and Massagué, 2011).

Teori metastasis yang paling banyak diterima saat ini adalah hipotesis “benih dan tanah” yang pertama kali dikemukakan oleh Stephen Paget. Pada awalnya mengemukakan bahwa keberhasilan kolonisasi pada organ sekunder dibutuhkan sifat intrinsic tumor itu sendiri dan lingkungan mikro yang suportif dan kompatibel (Liang *et al.*, 2019).

Proses metastasis terdiri dari serangkaian langkah yang berurutan. Kegagalan dalam menyelesaikan langkah tersebut akan menghentikan proses yang berjalan. Metastasis dimulai dari invasi lokal dari jaringan inang di sekitarnya oleh sel-sel yang berasal dari tumor primer dan berlanjut hingga sel tumor menginvasi dan mengintravasasi menuju pembuluh darah atau limfatik. Sel tumor tersebut tersebar luas melalui pembuluh darah atau pembuluh limfatik. Sel tumor menyebar luas melalui pembuluh darah atau pembuluh limfatik menuju organ jauh. Konsekuensinya, siklus sel tumor menjadi terhenti dan melekat pada dinding kapiler organ target, sebelum mengalami ekstravasasi menuju parenkim organ, sel tumor mengalami proliferasi dan angiogenesis di dalam organ target. Ketika menjalani langkah tersebut, sel tersebut harus secara bersamaan menghindari system imun dan sinyal apoptosis agar dapat bertahan. Jika tumor tersebut sukses

menyelesaikan langkah tersebut, proses ini dapat diulangi dan menghasilkan metastasis sekunder atau metastasis dalam metastasis (Scully *et al.*, 2012).



Gambar 2.1 Kaskade metastasis kanker payudara

Terlepas dari peningkatan dari diagnosis dini dan strategi dalam pengobatan, hingga saat ini metastasis kanker payudara belum bisa disembuhkan (Tabor *et al.*, 2020). Mayoritas kematian dari pada kanker payudara bukan karena tumor primer itu sendiri, tetapi sebagai hasil dari metastasis ke organ lain di tubuh (Weigelt, Peterse and Veer, 2005).

Metastasis dari kanker payudara dapat didiagnosis dengan mengandalkan manifestasi klink dari penyebaran pada organ jauh, biopsi pada organ yang berefek, evaluasi radiologi, metode pencitraan dan penanda serum tumor (Lacroix, 2006; Yang and Zhou, 2011).

2.4 Organ tempat metastasis jauh kanker payudara

Lokasi paling umum metastasis jauh pada kanker payudara yaitu tulang, paru, hati dan otak. (Riggio, Varley and Welm, 2021). Diantara semua itu, tulang menempati urutan pertama, yaitu sekitar 30-70% pasien dengan metastasis kanker payudara, yang disusul paru/mediastinum (24,2%-36,4%), abdomen/pelvis

(21,6%), otak (7,6%), aksila dan atau nodus limfatikus leher (6,7%), pleura (6,0%) dan metastasis jauh lainnya pada jaringan lunak (3,8%) (Kennecke *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2016; Xiao *et al.*, 2018; Monteran *et al.*, 2020).

2.5 Hubungan subtipe terhadap lokasi metastasis jauh kanker payudara

Terdapat hubungan subtipe pada kanker terhadap pola metastasis jauh. Hal tersebut diperkirakan terjadi karena faktor host yang mentargetkan subtipe tertentu pada organ spesifik atau karena faktor lain yang belum bisa ditemukan (Ekpe *et al.*, 2019). Penelitian sebelumnya juga melaporkan bahwa kemungkinan dari kekambuhan pada paru dengan kanker payudara stadium dini berhubungan dengan reseptor hormon (HR+), *human epidermal growth factor receptor* (HER2+) dan subtipe tripel negatif ditemukan lebih tinggi dibandingkan dengan tumor HR+, HER2- (Kennecke *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2016).

Metastasis tulang merupakan lokasi metastasis paling banyak pada kanker payudara. Dalam kesepakatan penelitian sebelumnya, ditemukan bahwa kanker payudara HR+ memiliki kecenderungan untuk mengalami metastasis tulang (Kennecke *et al.*, 2010). Sebagaimana dalam sebuah penemuan penting, peningkatan ekspresi dari siklooksigenase 2 (COX-2) pada kanker cenderung sebagai “rumah” pada metastasis tulang dan ekspresi COX-2 berhubungan dengan ukuran tumor yang besar, derajat histologis tinggi, status HR-, laju proliferasi sel yang tinggi, ekspresi p53 tinggi dan adanya amplifikasi HER2 dan tingkat kesintasan yang buruk (Ristimäki, Sivula and Lundin, 2002).

Berdasarkan hasil analisis univariat dan multivariat dari (Wu *et al.*, 2016, 2017; Xiao *et al.*, 2018), menemukan kemungkinan untuk metastasis tulang ditemukan cukup tinggi secara signifikan pada subtipe HR+/HER2- (58,52%) dan

HR+/HER2+ (47,28%) dibandingkan dengan subtipe HR-/HER2+ (34,49%) dan HR-/HER2- (36,39%), tetapi tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kemungkinan metastasis tulang antara HR+/HER2- dan HR+/HER2+. Penelitian tersebut juga sejalan penelitian yang dilakukan oleh (Kim *et al.*, 2018) yang menemukan bahwa metastasis tulang ditemukan tinggi pada subtipe luminal A dan B.

Metastasis hati merupakan lokasi metastasis terbanyak kedua pada kanker payudara. Sebuah penelitian awal menemukan adanya kecenderungan ditemukan metastasis hati pada pasien dengan subtipe HER2 dibandingkan dengan luminal B (Kennecke *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2018; Ekpe *et al.*, 2019). Mekanisme tersebut terjadi karena subtipe HER2 cenderung meningkatkan sekresi CXCR 4, dimana CXCR4 telah terbukti terlibat dalam menginduksi invasi sel-sel ini ke organ internal, dan HER2 yang diaktifkan dapat meningkatkan ekspresi dan fungsi CXCR4 (Ma *et al.*, 2015).

Pada pasien dengan metastasis paru, ditemukan bahwa pasien dengan subtipe HR+/HER2- jarang mengalami metastasis paru jika dibandingkan dengan subtipe triple negatif dan HR-/HER2+ (Wu *et al.*, 2017) dengan tingkat insidensi mencapai hingga 40% jika dibandingkan hanya 20% pada non-triple negatif (Reisfilho and Ph, 2010). Hal tersebut diperkirakan terjadi karena adanya pensinyalan pada adhesi fokal yang menjadi modulator penting dari kekambuhan pada organ spesifik, banyak gen adhesi fokal diatur ke atas dalam subtipe luminal A dan diatur ke bawah pada tumor dari pasien yang mengalami kekambuhan paru. Lebih lanjut, frekuensi tinggi dari gen matriks ekstraseluler ditemukan secara signifikan diatur secara berbeda dapat menciptakan lingkungan mikro spesifik di sekitar sel yang

bermetastasis yang diperlukan untuk menginvasi dan berproliferasi di jaringan paru-paru. (Minn *et al.*, 2005; Wu *et al.*, 2017; Jin *et al.*, 2018). Selain itu, terdapat korelasi yang kuat antara tumor payudara EGFR-positif dan metastasis paru-paru, dan sebanyak 75,8% dari semua pasien yang metastasis jauh pertamanya ditemukan di paru-paru memiliki EGFR-positif atau HER2-positif (Sihto *et al.*, 2011). Dan EGFR penting untuk motilitas dan invasi sel tumor dan HER2 untuk intravasasi sel tumor pada percobaan *in vivo* (Kedrin *et al.*, 2009).

Pada dasarnya metastasis otak jarang menjadi lokasi pertama metastasis pada kanker payudara, metastasis pada otak sering kali ditemukan bersamaan dengan metastasis pada organ lain. Kejadian metastasis otak ditemukan tinggi secara signifikan pada sub tipe HR-/HER2+ dan triple negatif jika dibandingkan dengan sub tipe HR+/HER2, tetapi tidak ada perbedaan signifikan jika dibandingkan dengan HR+/HER2+ (Kennecke *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2018; Ekpe *et al.*, 2019). Selain itu, 30% pasien dengan sub tipe HER2+ yang mengalami metastasis otak juga mengalami metastasis paru dan hati, hal tersebut memberitahukan bahwa pasien dengan sub tipe HER2+ memiliki beban yang tinggi pada metastasis visceral ketika didiagnosis dengan metastasis otak (Kim *et al.*, 2018).

Metastasis otak sering diasosiasikan dengan ekspresi dari nestin, prominin-1 atau CK-5, dan kurangnya pengekspresian ER atau PR. Mekanisme biologis yang berhubungan dengan proses metastasis otak masih terbatas pada hipotesis, tetapi diperkirakan sub tipe kanker payudara tertentu mengekspresikan protein yang sesuai untuk lingkungan mikro untuk menginisiasi terjadinya metastasis otak. Secara simultan, lokasi metastasis diperkirakan memiliki perubahan molekular. Ini

mendemonstrasikan bahwa gen HER2 didapatkan dalam sekitar 20% dari kasus primer HER2- (Wu *et al.*, 2017).

2.6 Histopatologi pada metastasis jauh kanker payudara

Heterogenitas pada kanker payudara bisa ditemukan dalam tingkatan yang beragam, dimulai dari klasifikasi histopatologis klasik hingga klasifikasi molekular modern. Memang, kanker payudara terdiri dari kumpulan penyakit yang berbeda yang dicirikan dengan perbedaan fitur biologis dan patologis, gambaran klinis, respon terhadap pengobatan, sifat klinis dan keluarannya (Dieci *et al.*, 2014).

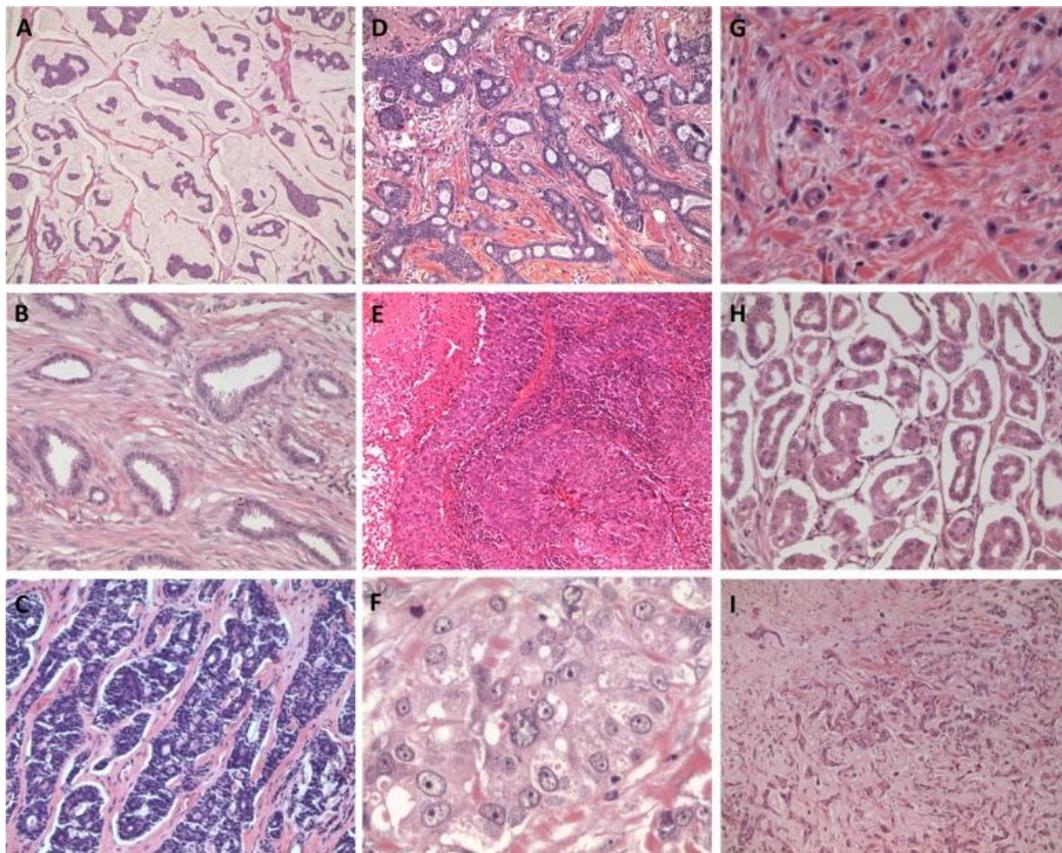
Ahli patologi telah menyadari keberagaman dari karsinoma payudara sejak dahulu. Berdasarkan dari klasifikasi WHO, kanker payudara dapat diklasifikasikan hingga 21 tipe histologi yang didasarkan pada morfologi, pertumbuhan dan pola arsitektur (Hanby and Walker, 2004), tetapi pada dasarnya dapat dibagi dua kelompok besar, yaitu karsinoma in-situ dan karsinoma invasif. Karsinoma in-situ dapat dibagi lagi menjadi dua kelompok, yaitu, karsinoma ductal in-situ (DCIS) dan karsinoma lobular in-situ (LCIS) (Malhotra *et al.*, 2010).

Karsinoma duktal in situ dapat diklasifikasikan lagi berdasarkan gambaran arsitektur dari tumor yang dimana terbagi atas 5 subtipe, yaitu komedo, *cribiform*, *micropapillary*, *papillary* dan solid. Berbanding terbalik dengan DCIS, LCIS tidak memiliki variasi histologis yang beragam (Fechner, 1995).

Serupa dengan karsinoma in-situ, karsinoma invasif juga merupakan kelompok yang heterogen yang terbagi dalam beberapa subtipe. Termasuk di dalamnya, *infiltrating ductal*, *invasive lobular*, *ductal/lobular*, *mucinous*, *tubular*, *medullary* dan *papillary carcinoma*. Diantara jenis tersebut, *infiltrating ductal carcinoma* (IDC) yang merupakan jenis terbanyak dimana 70-80% dari tipe tumor

invasif (Li, Uribe and Daling, 2005). IDC selanjutnya dapat diklasifikasikan lagi berdasarkan derajat diferensiasinya, yaitu berdiferensi baik, berdiferensiasi menengah dan berdiferensiasi buruk yang didasarkan pada pleomorfisme dari nucleus, pembentukan tubular/glandular dan indeks mitosis (Lester *et al.*, 2009).

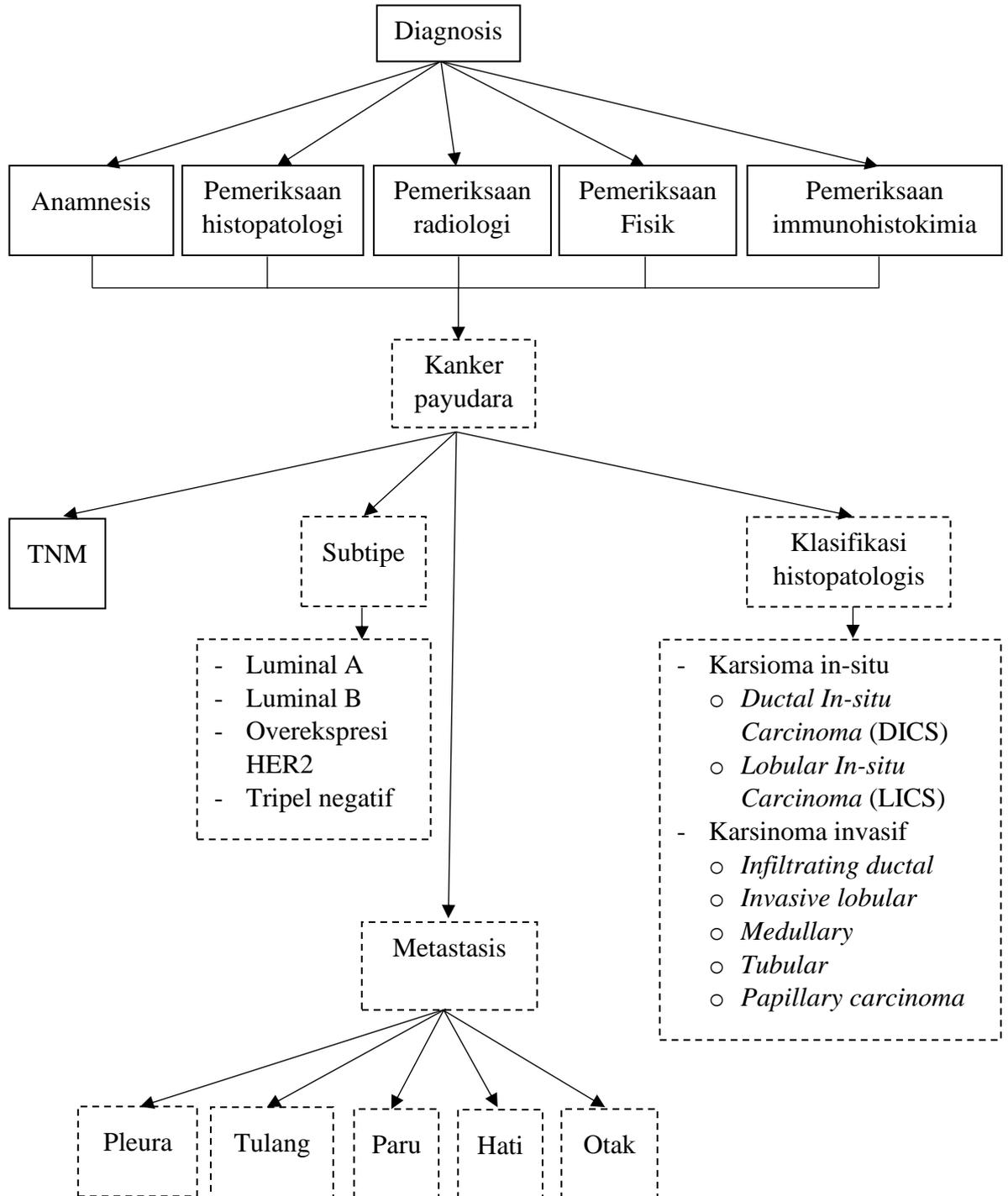
Meskipun klasifikasi tersebut merupakan alat yang berharga dalam beberapa dekade terakhir, klasifikasi tersebut hanya bergantung pada karakteristik histologis dari tumor tanpa menggunakan penanda molekular terbaru yang menyediakan gambaran prognostik yang lebih terbukti (Malhotra *et al.*, 2010).



Gambar 2.2 Gambaran histopatologi kanker payudara

2.7 Kerangka Teori

Berdasarkan dari tujuan dan uraian tinjauan referensi dalam penelitian diatas, maka kerangke teori dalam penelitian ini adalah:



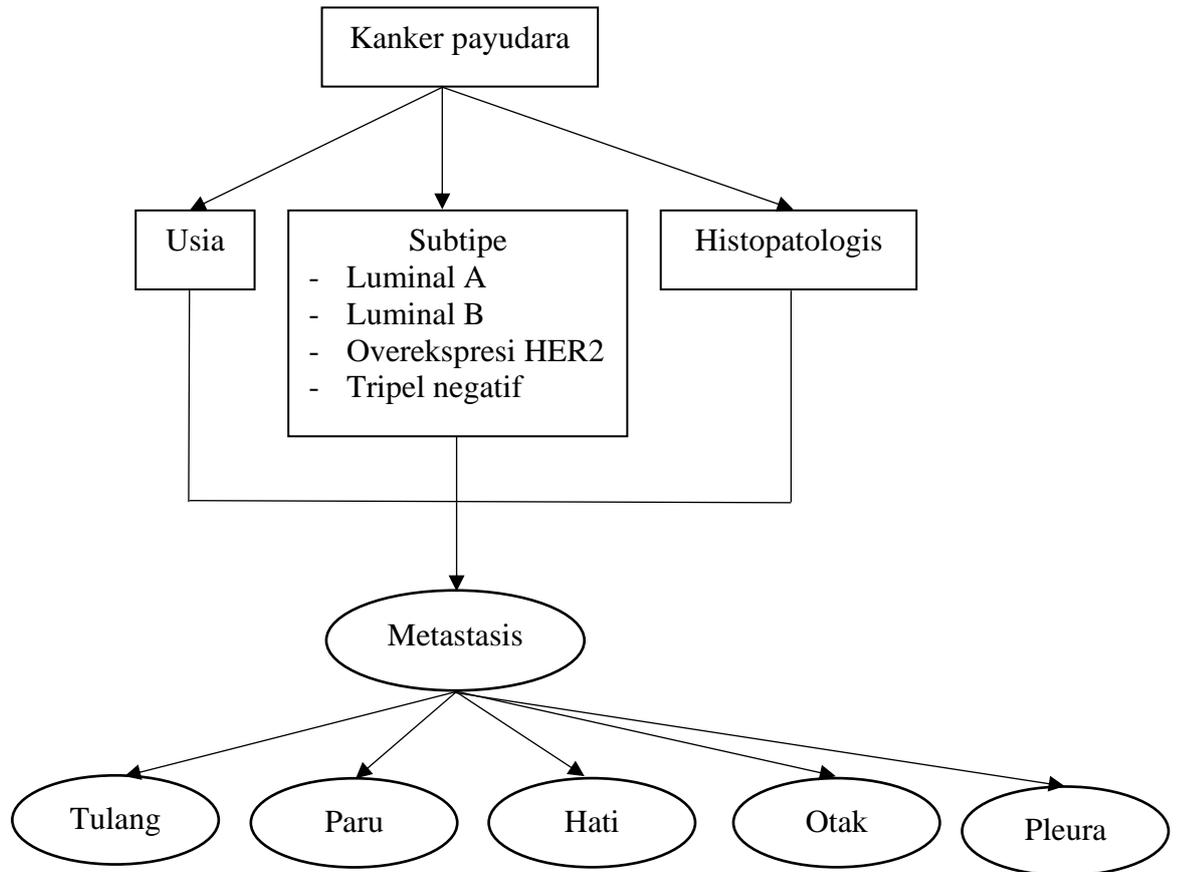
Gambar 3.1 Kerangka

Keterangan:

—— Variabel yang diteliti

- - - Variabel yang tidak diteliti

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 4 Kerangka konsep

Keterangan:

 Variabel independen

 Variabel dependen