

**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN SUBTIPE MOLEKULER, STADIUM DAN METASTASE  
TERHADAP *DISEASE FREE SURVIVAL* DAN *OVERALL SURVIVAL*  
PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA**

*Disease Free and Overall Survival Based on Molecular Subtype, Stage  
and Metastasis in Breast Cancer Patients*

Adi W. Yeng  
C045171009



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN SUBTIPE MOLEKULER, STADIUM DAN METASTASE  
TERHADAP *DISEASE FREE SURVIVAL* DAN *OVERALL SURVIVAL*  
PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA**

*Disease Free and Overall Survival Based on Molecular Subtype, Stage  
and Metastasis in Breast Cancer Patients*

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Bedah

Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan diajukan oleh

Adi W. Yeng

C045171009

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I**

**PROGRAM STUDI ILMU BEDAH**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**LEMBAR PENGESAHAN KARYA TESIS**

**HUBUNGAN SUBTIPE MOLEKULER, STADIUM DAN METASTASE TERHADAP  
DISEASE FREE SURVIVAL DAN OVERALL SURVIVAL PADA PENDERITA  
KANKER PAYUDARA**

Disusun dan diajukan oleh

**Adi Wijayanto**  
C045171009

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian  
yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi  
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 29 Januari 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

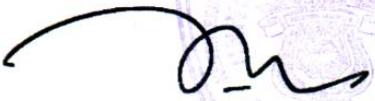
Pembimbing Utama

  
dr. John S. L. A. Pieter Sp.B(K) Onk  
NIP. 19760112 200604 2 001

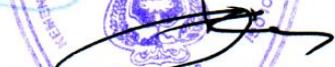
Pembimbing Pendamping

  
dr. Firdaus Hamid, Ph.D  
NIP. 19771231 200212 1 002

Ketua Program Studi

  
Dr. dr. Sachraswaty R. Laiding, Sp.B, Sp.BP-RE(K)  
NIP. 19760112 200604 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran

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

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Adi W. Yeng

Nomor Induk Mahasiswa : C045171009

Program Studi : Ilmu Bedah

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

Makassar, 30 Oktober 2022

Yang Menyatakan,



Adi W. Yeng

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah subhanahu wa ta'ala atas karunia dan kemurahan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini, sebagai salah satu prasyarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi selama menyusun karya akhir ini. Namun, saya bisa menyelesaikan karya akhir ini berkat motivasi, dukungan, dan masukan yang diberikan pembimbing saya, dr. John S.L.A Pieter, SpB(K) Onk. dan dr. Firdaus Hamid, PhD serta penguji saya Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk, dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B(K)Onk, dan dr. Nilam Smaradhania, Sp.B(K)Onk.

Pada kesempatan ini, saya menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M. Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin, Dr. dr. A. Muhammad Takdir Musba, Sp.An, KMN-FIPM selaku Manajer PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dr. Agussalim Bukhari, M. Clin.Med., Ph.D., Sp.GK sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, serta Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS(K) dan Prof. dr. Budu, Ph-D, SP.M(K), M. MedEd saat menjabat sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberi kesempatan

kepada saya untuk dapat mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya juga mengucapkan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk selaku Kepala Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, SpB Sp. BP-RE selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, kepada Dr. dr. Warsinggih, SpB.-KBD saat menjabat sebagai Kepala Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin dan Dr. dr. William Hamdani, SpB(K)Onk saat menjabat sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, serta seluruh Guru Besar dan Staf Pengajar Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan ilmu, ketrampilan, rasa percaya diri, dan profesionalisme dalam diri saya sejak saya mulai pendidikan ini pada bulan 1 Juli 2017. Saya tidak lupa mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, terutama Kak Marlina Rajab (Lina) dan Kak Nunung Mujiwiyanti, yang selalu memberikan uluran tangan dan menyemangati tanpa henti selama masa pendidikan saya.

Terima kasih kepada saudara seperjuangan Residen Bedah Periode 1 Juli 2017 yang tanpa henti memotivasi dan mengingatkan untuk pantang menyerah dalam menyusun dan menyelesaikan karya akhir ini. Terima kasih saudara-saudaraku! Terima kasih untuk dr. Muhammad Gani, Sp.B, dr. Julchritno Wirawan Putra, Sp.B, dr. Darwin, Sp.B, dr. Maria Ida Ayu R,

Sp.B, dr. Nur Hidayatullah, Sp.B, dr.Abdu Oka, Sp.B, dr. M. Faruk, dan dr. Bayu Satria, yang sudah berkerja sama dan memberikan dukungan dalam penelitian ini, sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar. Terima kasih atas dukungan dan bantuan dari segenap Residen Bedah Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih secara khusus untuk istri tercinta Novi, Ibunda Suyani, Ayahanda (Alm.) Edison, mertua saya Honi Zamili dan Ana, Anak-anak saya, Ernest dan Chloe, serta keluarga besar yang senantiasa mendoakan saya, memberikan motivasi untuk menyelesaikan karya akhir ini, serta mencerahkan hari-hari selama penelitian dan penyusunan karya akhir ini. I love you all!

Penulis menyampaikan terima kasih dan permohonan maaf kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, yang telah membantu dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Saya senantiasa berdoa kepada Allah, Tuhan Yang Maha Esa untuk melimpahkan karunia dan kemurahan-Nya kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan selama pendidikan, penelitian dan penyusunan karya akhir ini. Aamiin.

Makassar, 07 September 2022

Yang menyatakan,

Adi Wijayanto

## ABSTRAK

ADI WIJAYANTO. *Hubungan Subtipe Molekuler, Stadium dan Metastase terhadap Disease Free Survival dan Overall Survival Pada Penderita Kanker Payudara* (dibimbing oleh John S. L. A. Pieter, Prihantono, Salman Andy Syamsu, Nilam Smaradhania Thaufix, Amirullah Abdi.

Terdapat enam kasus kanker payudara setiap jam di Indonesia. Tatalaksana yang dilakukan pada tahap awal perkembangan penyakit dan penilaian secara komprehensif terkait subtipe, stadium dan kejadian metastasis diperlukan. Penelitian ini bertujuan mengetahui overall survival (OS) dan *disease free survival* (DFS) pasien kanker payudara berdasarkan subtipe, stadium dan kejadian metastasis. Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan desain penelitian kohort retrospektif. Populasi penelitian ini adalah pasien kanker payudara RS Wahidin Sudirohusodo periode 2016 hingga 2019 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Analisis univariat, dan survival Kaplan-meier metode long rank (Mantel-Cox), dtgunakan untuk mengetahui perbedaan tingkat survivabilitas (OS dan DFS) berdasarkan subtipe, stadium dan kejadian metastasis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebanyak 172 pasien kanker payudara dari rentang usia 32 tahun sampai 84 tahun dengan rerata usia 53,5 tahun. Subtipe yang terbanyak yaitu Luminal A (34.9%) pasien dan yang paling sedikit Luminal B (15.7%) pasien. Sebanyak 85 (49.4%) orang pasien tetap bertahan hidup selama tiga tahun ini, sedangkan 87 (50.6%) orang meninggal. Berdasarkan hasil uji statistik pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang tidak signifikan antara subtipe dengan DFS dan OS. Namun, sebaliknya terdapat perbedaan signifikan antara stadium dan kejadian metastasis dengan OS dan DFS ( $p < 0.05$ ). Kesimpulan Secara umum tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik antara subtipe dengan OS dan DFS. Terdapat perbedaan yang signifikan antara stadium dan kejadian metastasis dengan OS dan DFS pada penelitian ini.

Kata kunci: kanker payudara, overall survival, disease free survival, subtipe stadium metastasis



## ABSTRACT

ADI WIJAYANTO. *Disease Free and Overall Survival Based on Molecular Subtype, Stage and Metastasis in Breast Cancer Patients* (Supervised by John S.L.A. Pieter, Prihantono, Salman Ardy Syamsu, Nilam Smaradhania Thaufix and Amirullah Abdi).

There are at least six cases of breast cancer every hour in Indonesia. Treatment is carried out at early stage of disease and a comprehensive assessment of the subtype, stage and incidence of metastases is required. This study aims to determine the overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) of breast cancer patients based on subtype, stage and incidence of metastases. This study was an observational analytic study with a retrospective cohort study design. The population of this study were breast cancer patients at Wahidin Sudirohusodo Hospital for the period 2016 to 2019 who met the inclusion and exclusion criteria. Univariate analysis, and Kaplan-meier survival log rank method (Mantel-Cox), were used to determine differences in survivability rates (OS and DFS) based on subtype, stage and incidence of metastases. A total of 172 breast cancer patients are from the age range of 32 years to 84 years with a mean age of 53.5 years. The most subtypes are Luminal A (34.9%) patients and the least is Luminal B (15.7%) patients. A total of 85 (49.4%) patients survive during these three years, while 87 (50.6%) die. Based on the results of statistical tests in this study, there are no significant differences between the subtypes with DFS and OS but on the contrary, there is a significant difference between the stage and incidence of metastases with OS and DFS ( $p < 0.05$ ). There are no statistically significant differences between the subtypes with OS and DFS. There is a significant difference between the stage and incidence of metastases with OS and DFS in this study.

Keywords : breast cancer, overall survival, disease free survival, subtype, stage, Metastasis



## DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iii
KATA PENGANTAR .....	v
ABSTRAK .....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1 Kanker Payudara .....	5
2.2 Subtipe Molekuler .....	23
2.3 Disease Free Survival (DFS) dan Overall Survival (OS) .....	29
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....	31
3.1 Kerangka teoritis.....	31
3.2 Kerangka Konsep .....	32
BAB IV METODE PENELITIAN.....	33
4.1 Rancangan Penelitian.....	33
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	33
4.3 Populasi dan Teknik Sampel .....	33
4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	35
4.5 Definisi Operasional.....	36
4.6 Cara Pengumpulan Data dan Metode Pemeriksaan .....	38
4.7 Alur Penelitian.....	40
4.8 Analisis data .....	41
BAB V HASIL PENELITIAN .....	42
5.1 Analisis Diskriptif.....	42

5.2 Analisis Disease Free Survival .....	45
5.3 Analisis Overall Survival .....	53
BAB VI PEMBAHASAN .....	61
BAB VII PENUTUP .....	67
7.1 Kesimpulan .....	67
7.2 Saran .....	67
DAFTAR PUSTAKA.....	69

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Pembagian Subtipe Payudara secara Molekuler.....	28
Tabel 2.	Karakteristik pasien .....	42
Tabel 3.	Statistik Diskriptif Umur, Lama DFS dan OS .....	45
Tabel 4.	Mean Survival Time DFS .....	45
Tabel 5.	Hasil Uji Statistik Mean Survival Time DFS .....	46
Tabel 6.	Analisis disease free survival untuk variabel lainnya .....	47
Tabel 7.	<i>Mean Survival Time</i> OS .....	53
Tabel 8.	Hasil Uji <i>Mean Survival Time</i> OS .....	53
Tabel 9.	Analisis overall survival untuk variabel lainnya .....	55

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Peran mucin pada proses invasi dan metastasis.....	11
Gambar 2.	Peran mucin pada motilitas sel.....	11
Gambar 3.	Perbandingan proporsi DFS menurut Subtipe .....	46
Gambar 4.	Perbandingan proporsi DFS menurut Stadium .....	50
Gambar 5.	Perbandingan proporsi DFS menurut Histopatologi ...	50
Gambar 6.	Perbandingan proporsi DFS menurut grading histopatologi .....	51
Gambar 7.	Perbandingan proporsi DFS menurut lokasi tumor....	51
Gambar 8.	Perbandingan proporsi DFS menurut kejadian metastasis .....	52
Gambar 9.	Perbandingan proporsi DFS menurut lokasi metastasis .....	52
Gambar 10.	Perbandingan proporsi OS menurut Subtipe .....	54
Gambar 11.	Perbandingan proporsi OS menurut Stadium .....	57
Gambar 12.	Perbandingan proporsi OS menurut Histopatologi ...	58
Gambar 13.	Perbandingan proporsi OS menurut grading histopatologi .....	58
Gambar 14.	Perbandingan proporsi OS menurut lokasi tumor....	59
Gambar 15.	Perbandingan proporsi OS menurut kejadian metastasis .....	59
Gambar 16.	Perbandingan proporsi OS menurut lokasi metastasis.	60

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar belakang

Neoplasma secara harfiah berarti “pertumbuhan baru”. Dalam penggunaan istilah kedokteran yang umum, neoplasma sering disebut sebagai tumor. Tumor ganas (maligna) secara kolektif disebut kanker (Kumar *et al.*, 2012). Kanker payudara merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya (Kemenkes., 2015).

Angka kejadian kanker payudara di dunia sebanyak 14,9 juta kasus baru di tahun 2012. Dan akan diprediksi meningkat sebanyak 22 juta kasus baru dalam dua dekade ke depan (Ghoncheh., 2015). Indonesia, estimasi insiden kanker payudara 40,3 per 100.000 perempuan atau 48.998 kasus baru per tahun. Angka ini merupakan 30,5 % dari seluruh jenis kanker pada perempuan atau 16,4 % dari seluruh jenis kanker pada laki-laki dan perempuan. Hal ini berarti ada 6 kasus kanker payudara setiap jam di Indonesia (Globocan, 2012).

Data di Sulawesi Selatan dalam periode 2008-2012, kanker payudara menempati urutan pertama angka kejadian kanker. Data dari RS Wahidin Sudirohusodo Makassar, penderita kanker payudara yang datang berobat dari tahun 2008-2012 adalah 1497 pasien, dengan rata-rata 299 pasien per

tahunnya, dengan frekuensi usia 40-49 tahun sebesar 39.4% (Yulianto R.,2013).

Saat ini banyak modalitas terapi yang telah digunakan dan memberikan hasil yang baik, terutama jika penanganan dilakukan pada tahap awal perkembangan penyakit. Pada kenyataannya pasien datang berobat setelah penyakit dalam keadaan lanjut dan bahkan telah menyebar ke seluruh tubuh. Berbagai usaha telah dilakukan untuk dapat mendeteksi penyakit ini secara dini, dan berbagai usaha lainnya dikembangkan untuk dapat mendeteksi perjalanan penyakit ini (Keyhani M.,2005).

Sekitar 65-70% kasus kanker payudara merupakan kanker yang tergantung estrogen dan sekitar 10 -15% kasus merupakan kanker yang positif mengekspresi *Human Epidermal Growth Factor* (HER-2) berlebihan dan 10 -15 % kasus *triple negatif* (Zhang *et al.*, 2013).

Subtipe molekuler sel kanker payudara semakin dikembangkan sebagai langkah awal pemilihan terapi dan memprediksi prognosis pasien kanker payudara (Yersal & Barutca., 2014). Pada konsensus St Gallen 2013 subtipe kanker payudara dikelompokkan menjadi tipe Luminal A, Luminal B, HER-2 positif dan *triple negatif*. Subtipe molekuler luminal dipengaruhi oleh *Estrogen Receptor* (ER), *Progesteron Receptor* (PR) , Her-2 dan kadar Ki67. Subtipe molekuler berguna untuk menentukan pemilihan jenis terapi yang akan diberikan dan menggambarkan prognosis dari masing-masing subtipe (Goldhirsch *et al.*, 2013). Subtipe Luminal A & B biasanya memberikan prognosa yang lebih baik dan subtype molekuler

HER-2 (+) dan triple negatif memberikan prognosa yang buruk pada pasien dengan kanker payudara (Sobri *et al.*, 2012 & Goldhirsch *et al.*, 2013).

Di Indonesia sampai saat ini belum banyak penelitian ataupun publikasi data yang menunjukkan hubungan dari sub tipe molekuler dengan *Grading* Histopatologi dan khususnya dalam kaitan dengan *Disease Free Survival (DSF)* dan *Overall Survival (OS)* pada penderita kanker payudara. Sehingga dalam hal ini penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menyelidiki sub tipe molekuler tersebut dalam korelasinya dengan grading histopatologi, dan menganalisa pula *Disease Free Survival dan Overall Survival* pada pasien kanker payudara.

## **1.2 Rumusan Masalah**

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

Apakah ada hubungan antara sub tipe molekuler, stadium dan metastase dengan *Disease Free Survival (DFS)* dan *Overall Survival (OS)* pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui adanya hubungan antara subtipe molekuler, stadium dan metastase dengan *Disease Free Survival (DFS)* dan *Overall Survival (OS)* pada pasien kanker payudara.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Diketahui hubungan antara subtipe molekuler, stadium dan metastase dengan *Disease Free Survival (DFS)* dan *Overall Survival (OS)* pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat Bagi Pengetahuan**

Sebagai informasi ilmiah atau bukti empiris tentang hubungan antara subtipe molekuler, stadium dan metastase dengan grading histopatologi dan khususnya dalam kaitan dengan *Disease Free Survival (DFS)* dan *Overall Survival (OS)* pada pasien kanker payudara.

#### **1.4.2 Manfaat Bagi Klinisi**

Menjadi pedoman dalam memprediksikan progresifitas penyakit, rekurensi pada pasien kanker payudara berdasarkan subtipe molekuler, stadium dan metastase.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Kanker Payudara**

##### **2.1.1 Definisi**

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

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Kanker Payudara adalah salah satu keganasan yang mengancam nyawa. Sekitar 12-13% wanita mengalami kanker payudara dalam hidupnya. Para ahli di Amerika Serikat memperkirakan pada tahun 2013, terdapat 174.480 kasus baru dan pada laki-laki dalam tahun yang sama terdapat  $\pm$  2.030 kasus baru. Meskipun kanker payudara pada laki-laki adalah jarang, tetapi insiden pertahunnya diperkirakan makin meningkat (Bland KI, 2009; ACS,2016).

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

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

### **2.1.3 Faktor Resiko**

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

#### **1. Umur**

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

#### **2. Umur saat menarche dan menopause**

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

#### **3. Umur saat hamil pertama**

Umur yang lanjut saat melahirkan untuk yang pertama kalinya

meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara. Risiko menderita kanker payudara pada wanita yang hamil pertama saat berumur diatas 30 tahun adalah 2 kalinya dibandingkan dengan mereka yang hamil pertama saat berusia dibawah 20 tahun. Total jumlah siklus menstruasi pada wanita yang hamil dan menyusui menjadi berkurang, paparan estrogennya menjadi berkurang, sehingga pada wanita hamil dan menyusui mempunyai efek protektif terhadap risiko terjadinya kanker payudara dikemudian hari (ACS, 2016)

#### **4. Riwayat Keluarga**

Di negara-negara barat, 10% kanker payudara disebabkan adanya faktor genetik. Umumnya kanker payudara dicurigai diturunkan secara autosomal dominan, Ini artinya anggota keluarga mempunyai gen yang abnormal tapi tidak berkembang menjadi kanker payudara. Belum diketahui dengan pasti berapa banyak gen kanker payudara yang ada. Sampai saat ini gen kanker payudara yang baru diketahui adalah BRCA1, BRCA2 yang dominan pada wanita Yahudi di eropa timur dan 2,5% nya mengalami mutasi p53, ESR gen yang merupakan variasi dari Estrogen Reseptor Gen, khususnya ESR1-2 yang bermutasi. Kanker payudara yang berhubungan dengan mutasi genetik cenderung untuk muncul di bawah umur 65 tahun. Wanita yang mempunyai hubungan langsung dengan keluarga yang menderita kanker payudara (ibu, kakak-adik kandung), cenderung untuk menderita kanker payudara 2 kali atau lebih sebelum umur 50 tahun (Box and Russel, 2009).

## **5. Riwayat tumor jinak payudara**

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

## **6. Radiasi**

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

## **7. Faktor Hormonal**

Hubungan antara faktor hormonal dengan kejadian kanker payudara sudah diketahui sejak abad ke 18. Pada tahun 1896 G.T. Beaston dalam publikasinya di The Lancet membuktikan bahwa kanker payudara stadium lanjut dapat mengecil setelah dilakukan ovariectomi pada pasien kanker payudara premenopause, juga dibuktikan adanya pengecilan tumor setelah dilakukan adrenalectomi dan hypophisectomy pada kanker payudara stadium lanjut (McPherson *et al.*,2000).

## **8. Diet**

Bagaimana diet dan nutrisi dapat mempengaruhi karsinogenesis kanker payudara merupakan suatu pertanyaan yang sangat kompleks, karena kanker payudara terjadi secara multistage yang meliputi inisiasi,

promosi dan progresi. Secara umum telah diketahui adanya pengaruh faktor lingkungan terhadap kejadian kanker pada manusia, kebanyakan faktor lingkungan ini dikaitkan dengan gaya hidup termasuk kebiasaan merokok, pemaparan terhadap cahaya matahari, minum alkohol dan diet. Faktor yang paling penting adalah diet, tapi hubungannya secara langsung terhadap kejadian kanker payudara adalah sangat lemah dan tidak konsisten (ACS,2016).

#### **2.1.4 Patogenesis**

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

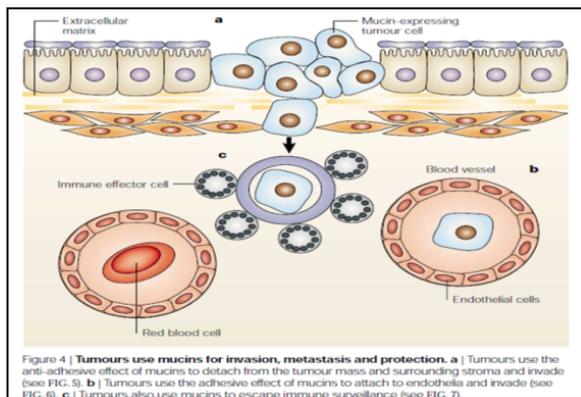
Kanker merupakan penyakit genetik dan disebabkan adanya genom abnormal yang terjadi karena adanya kerusakan gen yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel. Gen pengatur ini disebut *protoonkogen* dan *suppresor gene* dan terdapat pada semua kromosom. Protoonkogen yang telah berubah dan menyebabkan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

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

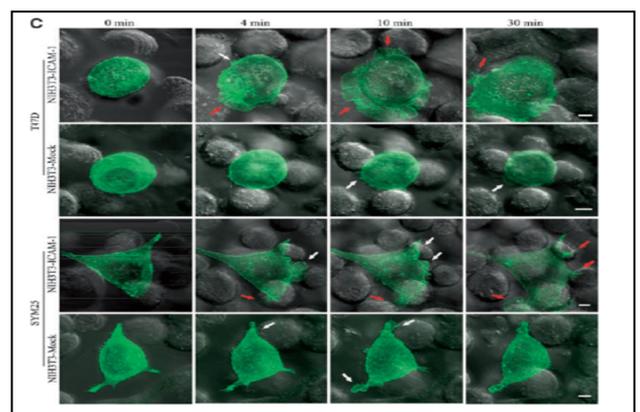
Disamping itu dalam perjalanan penyakitnya, pertumbuhan sel-sel kanker merupakan proses yang kompleks dan dinamis, yaitu seperti sel tubuh yang lain dapat beradaptasi karena pengaruh faktor lingkungan interna atau eksterna. Seperti contoh ketika proses pertumbuhan kanker menjadi invasif, yaitu saat menembus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

Penelitian yang lebih intensif pengaruh MUC 1 pada sel kanker

payudara memberikan hasil yang informatif yaitu terjadi perubahan sel menjadi motil, rangsangan terhadap MUC 1 menyebabkan proses-proses biologi molekular, yaitu dengan hasil akhirnya menyebabkan sel kanker memiliki kemampuan *mobil* atau dapat *bermigrasi* (Jennifer J Rahn, *et al*, 2008). Lihat gambar 2.



Gambar 1. Peran mucin pada proses invasi dan metastasis



Gambar 2. Peran mucin Pada motilitas sel

## 2.1.5 Gambaran Patologi Kanker Payudara

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

1. Non-invasif karsinoma
  - Non-invasif duktal karsinoma
  - Lobular karsinoma in situ
2. Invasif Karsinoma

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

### 3. Paget's Disease.

### 2.1.5.1 Grading Histopatologi

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

1. Formasi tubular

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

Nilai 2 bila formasi tubular 10-75% dari tumor

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

2. Bentuk nukleus

Nilai 1 bila ukuran/bentuk nucleus variasi minimal

Nilai 2 bila ukuran /bentuk nucleus variasi sedang

Nilai 3 bila ukuran/bentuk variasi nucleus sangat bervariasi

3. Jumlah mitosis

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

Nilai 1: 0-9/LPB

Nilai 2: 10-19/LPB

Nilai 3:  $\geq 20$ /LPB

#### **Penilaian :**

Nilai 3-5: Diferensiasi baik ( low grade )

Nilai 6-7: Diferensiasi sedang (moderate grade )

Nilai 8-9: Diferensiasi buruk ( high grade )

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

### **2.1.6 Gambaran Klinis**

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

#### **2.1.6.1 Massa tumor**

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

### **2.1.6.2 Perubahan kulit**

1. *Dimpling*: ketika tumor mengenai ligamen glandula mammae, ligamen memendek hingga kulit setempat menjadi cekung.
2. *Peau d'orange*: ketika vasa limfatik subkutis tersumbat sel kanker, hambatan drainase limfe menyebabkan edema kulit, folikel rambut tenggelam ke bawah sehingga tampak seperti kulit jeruk.
3. Nodul satelit: ketika sel kanker di dalam vasa limfatik subkutis masing-masing membentuk nodul metastasis, di sekitar lesi primer dapat muncul banyak nodul tersebar, secara klinis disebut nodul satelit.
4. Invasi, ulserasi kulit: ketika tumor menginvasi kulit, tampak perubahan berwarna merah atau merah gelap. Bila tumor terus bertambah besar, lokasi itu dapat menjadi iskemik, ulserasi membentuk bunga terbalik, ini disebut "Cowli flower".
5. Perubahan inflamatorik: secara klinis disebut "karsinoma mammae inflamatorik", keseluruhan kulit mammae bengkak dan memerah, mirip peradangan. Tipe ini sering ditemukan pada kanker payudara waktu hamil atau laktasi (Desen, 2008; Manuaba, 2010).

### **2.1.6.3 Perubahan Papila Mammae**

1. Retraksi, distorsi papila mammae: umumnya akibat tumor menginvasi jaringan sub papilar.
2. Sekret papilar (umumnya sanguineus): sering karena karsinoma papilar dalam duktus yang besar atau tumor mengenai duktus besar.

3. Perubahan eksematoid: merupakan manifestasi spesifik dari penyakit Paget. Klinis tampak areola, papila mammae tererosi, berkrusta, sekret, deskuamasi, sangat mirip eksim (Desen, 2008; Manuaba, 2010).

#### **2.1.6.4 Pembesaran Kelenjar Limfe Regional**

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

#### **2.1.6.5 Metastase**

Kanker payudara yang telah mengalami metastase, yaitu kanker telah menyebar diluar tempat asalnya, hal ini menyebabkan timbulnya gejala-gejala sesuai lokasi munculnya metastase tersebut. Lokasi tersering dari metastase kanker payudara adalah tulang, hati, paru dan otak (Desen, 2008; Manuaba, 2010).

#### **2.1.7 Pemeriksaan Penunjang**

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

##### **1. Mamografi**

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

## **2. USG**

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

## **3. MRI payudara**

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

## **4. Pemeriksaan laboratorium**

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

dipertimbangkan untuk pemantauan hasil terapi dan rekurensi.

#### **5. Fine-Needle Aspiration Biopsi (FNAB)**

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

#### **6. Pemeriksaan Biopsi**

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

#### **2.1.8 Stadium Klinis**

Stadium penyakit kanker adalah suatu keadaan dari hasil penilaian dokter saat mendiagnosis suatu penyakit kanker yang diderita pasiennya, sudah sejauh manakah tingkat penyebaran kanker tersebut baik ke organ atau jaringan sekitar maupun penyebaran ketempat jauh. Stadium hanya dikenal pada tumor ganas atau kanker dan tidak ada pada tumor jinak. Untuk menentukan suatu stadium, harus dilakukan pemeriksaan klinis dan ditunjang dengan pemeriksaan penunjang lainnya yaitu histopatologi atau Patologi Anatomi, radiologi, USG, dan bila memungkinkan dengan CT Scan atau scintigrafi. Banyak sekali cara untuk menentukan stadium, namun yang paling banyak dianut saat ini adalah stadium kanker berdasarkan klasifikasi sistem TNM yang direkomendasikan oleh *IUAC (International Union Against Cancer dari WHO atau World Health Organization)/ AJCC*

(*American Joint Committee On Cancer*) yang disponsori oleh *American Cancer Society and American College of Surgeon* (Compton *et al.*, 2012).

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

T = ukuran tumor primer

Ukuran T secara klinis , radiologis dan mikroskopis adalah sama.

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

Tx : Tumor primer tidak dapat dinilai.

T0 : Tidak terdapat tumor primer.

Tis : Karsinoma in situ.

Tis(DCIS) : Ductal carcinoma in situ.

Tis (LCIS) : Lobular carcinoma in situ.

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

T1: Tumor dengan ukuran diameter terbesarnya 2 cm atau kurang

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

T1: Tumor dengan ukuran lebih dari 0,1 cm sampai 0,5 cm.  
Tumor dengan ukuran lebih dari 0,5 cm sampai 1 cm.

T1b:

T1c: Tumor dengan ukuran lebih dari 1 cm sampai 2 cm.

T2: Tumor dengan ukuran diameter terbesarnya lebih dari 2 cm sampai 5 cm.

T3: Tumor dengan ukuran diameter terbesar lebih dari 5 cm.

T4: Ukuran tumor berapapun dengan ekstensi langsung ke dinding dada atau kulit.

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

T4a : Ekstensi ke dinding dada (tidak termasuk otot pektoralis).

T4b : Edema (termasuk *peau d'orange*), ulserasi, nodul satelit pada kulit yang terbatas pada 1 payudara.

T4c : Infiltrasi baik pada dinding dada maupun kulit

T4d : Mastitis karsinomatosa.

## **N = Kelenjar getah bening regional**

### ***Klinis :***

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

N0 : Tidak terdapat metastasis kgb.

N1 : Metastasis ke kgb aksila ipsilateral yang mobile.

N2 : Metastasis ke kgb aksila ipsilateral terfiksir,

berkonglomerasi, atau adanya pembesaran kgb mamaria interna ipsilateral tanpa adanya metastasis ke kgb aksila.

N2a : Metastasis pada kgb aksila terfiksir atau berkonglomerasi atau melekat ke struktur lain.

N2b : Metastasis hanya pada kgb mamaria interna ipsilateral secara klinis dan tidak terdapat metastasis pada kgb aksila.

N3 : Metastasis pada kgb infraklavikular ipsilateral dengan atau tanpa metastasis kgb aksila atau klinis terdapat metastasis pada kgb mamaria interna dan metastasis pada kgb aksila; atau metastasis pada kgb supraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa metastasis pada kgb aksila / mamaria interna.

N3a : Metastasis ke kgb infraklavikular ipsilateral.

N3b : Metastasis ke kgb mamaria interna dan kgb aksila.

N3c : Metastasis ke kgb supraklavikula.

**M : metastasis jauh.**

Mx : Metastasis jauh belum dapat dinilai.

M0 : Tidak terdapat metastasis jauh.

M1 : Terdapat metastasis jauh.

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

**Grup stadium :**

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

### 2.1.9 Penatalaksanaan

Penanganan kanker payudara harus digunakan secara kombinasi. Terhadap setiap kasus kanker payudara harus ditentukan strategi penanganan yang menyeluruh, strategi yang menyeluruh akan langsung

berpengaruh pada hasil terapi. Modalitas terapi dari kanker payudara adalah pembedahan, radioterapi, kemoterapi, terapi hormonal, serta terapi biologis atau imunoterapi (Desen, 2008; Manuaba, 2010)

## **2.2 Subtipe Molekuler**

Pembagian subtipe molekuler kanker payudara berdasarkan konsensus *St Gallen* 2013 dibagi menjadi empat subtipe. Pada masing-masing subtipe dipengaruhi oleh *Estrogen Receptor* (ER), *Progesteron Receptor* (PR), dan *human epidermal growth factor receptor-2*(HER-2). Pada subtipe molekuler luminal juga dipengaruhi oleh nilai Ki67 yang menggambarkan proliferasi dari sel.

Subtipe molekuler luminal, *Overexpression* HER-2 dan *Basal Like/TNBC* berhubungan erat dengan matur luminal, progenitor luminal dan progenitor sel dari jaringan payudara normal. Berdasarkan temuan itu, disimpulkan bahwa subtipe yang kurang terdiferensiasi kurang memiliki antigen yang beredar. Subtipe luminal ditandai oleh ekspresi gen yang terkait dengan reseptor hormon (HR) yang tinggi, sedangkan subtipe *Overexpression* HER-2 atau *Basal Like/TNBC* menunjukkan hubungan ekspresi gen yang rendah dengan HR (Geng *et al.*,. 2014).

### **2.2.1 Luminal A**

Luminal A yang disertai ekspresi hormon, baik estrogen, progesteron maupun keduanya, dan tanpa ekspresi HER-2 (*human epidermal growth factor receptor-2*). Pada subtipe luminal A disertai ekspresi Ki67 yang

rendah, dengan nilai kurang dari 14% (Goldhirsch *et al.*, 2013). Pada subtipe luminal A, terjadi ekspresi protein berlebihan yang berperan dalam lintasan metabolisme asam lemak dan lintasan transduksi sinyal selular yang menggunakan steroid, khususnya melalui ekspresi estrogen (Sorlie., 2007).

Luminal A merupakan subtipe paling sering ditemukan sekitar 50-60% dari seluruh subtipe kanker payudara. Pada luminal A terjadi peningkatan pada ER dan menurunnya proliferasi gen kanker terkait (Yersal& Barutca., 2014). Pasien kanker payudara dengan subtipe luminal A memiliki prognosis lebih baik dan memiliki tingkat kekambuhan lebih rendah dari subtipe lainnya (Zaha., 2014). Kanker payudara stadium metastasis dengan luminal A penyebaran terbanyak terjadi ke tulang kemudian liver, paru, pleura dan otak (Soni *et al.*, 2015). Kanker payudara subtipe luminal A berdasarkan multi gen ekspresi assay mempunyai angka rekurensi yang rendah (Goldhirsch *et al.*, 2013).

Luminal A lebih banyak dipengaruhi oleh *estrogen receptor*, estrogen merupakan hormon steroid yang berperan dalam pertumbuhan, perkembangan dan reproduksi. Estrogen mempunyai peranan penting pada perkembangan kanker payudara dan 1/3 dari kanker payudara distimulasi oleh estradiol. Cara kerja estrogen yaitu dengan berusaha menempati *estrogen receptor*  $\alpha$  and  $\beta$  yang merupakan golongan hormon steroid *nuclear receptors* (NRs). *Estrogen receptor* merupakan golongan dari *nuclear receptors* (NRs) yang bekerja utama mengikat molekul lipofilic.

*Estrogen receptor* di payudara bekerja pada siklus sel epitel kelenjar payudara pada fase G0 sampai fase S (Zhang *et al.*, 2013).

### **2.2.2 Luminal B**

Pada subtipe luminal B dibagi menjadi 2 yaitu HER-2 + dan HER-2 -. Pada luminal B dengan HER-2 + disertai dengan ER + dan PR berapapun nilainya, sedangkan untuk nilai Ki67 yaitu berapapun nilainya. Pada Luminal B dengan HER-2 – disertai dengan ER+, PR -/ nilainya rendah dan nilai Ki67 > 20% (Goldhirsch *et al.*, 2013). Ekspresi Ki-67 berhubungan erat dengan proliferasi dan pertumbuhan sel tumor, secara luas digunakan untuk mengidentifikasi proses patologis sebagai penanda proliferasi. Secara klinis, ekspresi Ki-67 dapat dihubungkan dengan metastasis dan stadium klinis tumor (Li *et al.*, 2014).

Subtipe luminal B ditemukan sekitar 15-20% dari seluruh subtipe kanker payudara dan memiliki fenotipe lebih agresif, dengan tingkat keganasan tinggi, indeks proliferasi dan prognosis lebih buruk dibandingkan dengan luminal A (Yersal & Barutca S., 2014). Subtipe ini memiliki tingkat kekambuhan lebih tinggi dan apabila hal tersebut terjadi maka, tingkat kelangsungan hidup menjadi lebih rendah dibandingkan dengan luminal A (Zaha., 2014). Seluruh pasien kanker payudara dengan subtipe luminal diberikan hormon terapi karena dinilai memberikan hasil lebih baik dalam terapi (Phipps., 2010).

Kanker payudara pada luminal B menunjukkan ekspresi ER yang relatif rendah, ekspresi HER-2 yang bervariasi dan ekspresi proliferasi sel relatif tinggi yang menunjukkan prognosis yang lebih jelek dibandingkan dengan luminal A. Di Pakistan pada penderita kanker payudara dengan subtipe luminal B lebih banyak prevalensinya 69% dibandingkan dengan luminal A sebanyak 31 %. Jumlah pasien kanker payudara dengan subtipe luminal B usianya terbanyak antara 31 sampai 50 tahun. Karakteristik kanker payudara dengan subtipe luminal B mempunyai *grading* yang lebih tinggi dibandingkan subtipe luminal A (Hashmi *et al.*, 2018). Kanker payudara stadium metastasis dengan luminal B penyebaran terbanyak terjadi ke tulang kemudian liver, paru, pleura dan otak (Soni *et al.*, 2015).

### **2.2.3 Triple Negative Breast Cancer/TNBC**

Basal-like terdiri atas banyak jenis. Salah satu jenis Basal-like sering ditemukan adalah *Triple Negative Breast Cancer/TNBC*. Pada klasifikasi IHC, Basal-like / TNBC (*Triple Negative Breast cancer*) merupakan subtipe tidak mengekspresikan ER, PR dan HER2. Perlu dijelaskan bahwa TNBC dan Basal-like tidak sepenuhnya sama, dan ada sekitar 20-30% hal ini tidak sesuai pada studi (Zaha., 2014). Seperti halnya HER2 positif, pasien dengan subtipe ini memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan pasien dengan subtipe luminal. Pada subtipe HER2 positif dan Basal-like/TNBC, terapi disarankan adalah berbasis adjuvan kemoterapi (Phipps., 2010).

TNBC merupakan subtipe molekuler yang unik, secara alami agresif, pola metastasinya jelas dan memiliki sedikit target terapi. TNBC resikonya

meningkat tiga kali pada pasien pre menopause dengan keturunan Afrika-Amerika. Berdasarkan *Carolina Breast Cancer Study*, TNBC banyak terjadi pada pasien usia *menarche* yang awal, banyak melahirkan, menyusui yang singkat, kelebihan berat badan dan usia *pre-menopause*. TNBC onsetnya terjadi pada usia muda, ukuran tumor yang lebih besar, biasanya dengan grading yang tinggi semakin tinggi gradingnya dapat disertai nodul positif. Berdasarkan histopatologinya dengan subtipe TNBC mayoritas berasal dari duktal. TNBC memiliki prognosis yang paling jelek, dengan angka rekuren dan kematian yang tinggi dibandingkan dengan non triple negatif. Rekurensinya banyak terjadi pada organ viscera dan jaringan *soft tissue* sedangkan pada bagian tulang jumlahnya lebih sedikit (Aysola., 2013).

#### **2.2.4 Overexpression HER-2**

Subtipe HER-2 positif ditemukan sekitar 15-20% dari subtipe kanker payudara. HER-2 positif baik secara biologis ataupun klinis bersifat lebih agresif, dan memiliki tingkat metastasis ke otak dan paru-paru lebih tinggi dibandingkan dengan subtipe luminal (Yersal & Barutca ., 2014). Subtipe ini ditandai dengan peningkatan ekspresi gen HER-2 dan gen lain terkait dengan jalur HER2. Subtipe HER-2 positif memiliki prognosis buruk (Yersal & Barutca ., 2014, Zaha., 2014 & Phipps., 2010).

Gen HER-2 terdapat di q21 pada kromosom 17 yang berasal dari kanker payudara, *salivary gland adenocarcinoma*, dan MKN-7 kanker gaster. *Overexpression* protein HER-2 menandakan gen HER-2 terdapat

pada kanker payudara melalui pewarnaan imunohistokimia. HER-2 positif bila imunohistokimia (IHC) 3+ dan lebih dari 10% sel tumor invasif dalam pewarnaan membran yang baik (Nitta., 2016). Pada subtipe ini 40-80% tumornya terdapat mutasi TP53 dan hampir semua gambaran histopatologinya grade III (Dai., 2015).

*Overexpression* HER-2 kanker payudara tidak ada hubungan dengan faktor resiko umur dan ras. *Overexpression* HER-2 memiliki prognosis yang jelek, sama dengan subtipe molekuler TNBC. Grading histopatologi subtipe *Overexpression* HER-2 lebih tinggi dibandingkan dari subtipe luminal( Dai., 2015).

Tabel 1. Pembagian Subtipe Payudara secara Molekuler (Dikutip dari : Sobri *et al.*, 2017 & Goldhirsch *et al.*, 2013).

<b>Subtipe molekuler</b>	<b>Derajat Histologi</b>	<b>Profil Imunologi</b>	<b>Rekomendasi Terapi sistemik</b>	<b>Prognosis</b>
Luminal A	1 atau 2	ER/PgR +, HER 2 - , Ki 67 rendah (< 14 %)	Hormonal terapi	Baik

Luminal B	2 atau 3	ER +, HER 2 -, Ki 67 tinggi (≥20%), PgR - / rendah	Hormonal + Kemoterapi	Intermediete
		ER +, HER 2 +, Ki 67 rendah		
HER-2 <i>type</i> / Erb-B2 <i>overexpression</i>	2 atau 3	ER/PR -, HER 2 +	Hormonal + Kemoterapi + Targeted terapi	Buruk
Basal-like	3	ER/PR -, HER 2 -	Kemoterapi	Umumnya Buruk

### 2.3 Disease Free Survival (DFS) dan Overall Survival (OS)

*Disease Free Survival (DFS)* atau kelangsungan hidup bebas penyakit merupakan persentase pasien yang dapat bertahan tanpa adanya tanda atau gejala kanker dalam waktu tertentu setelah mereka menjalani pengobatan. Pada kanker payudara, misalnya setelah pasien menjalani mastektomi. Lamanya waktu ini terhitung sejak pasien

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