

KARYA AKHIR

**ANALISIS KADAR D-DIMER PADA PENDERITA KANKER
PAYUDARA NON METASTASIS DAN METASTASIS
DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

***ANALYSIS OF D-DIMER LEVELS IN NON-METASTASIS
AND METASTASIS BREAST CANCER PATIENTS
AT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL MAKASSAR***

**NENDEN SENINA RINDAHA
C085181008**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**ANALISIS KADAR D-DIMER PADA PENDERITA KANKER
PAYUDARA NON METASTASIS DAN METASTASIS
DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**Nenden Senina Rindaha
C085181008**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

KARYA AKHIR

**ANALISIS KADAR D-DIMER PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA
NON METASTASIS DAN METASTASIS
DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh :

NENDEN SENINA RINDAHA
Nomor Pokok: C085181008

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 15 September 2022
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat



Menyetujui
Komisi Penasehat

(Handwritten signatures of Prof. dr. Mansyur Arif and dr. Agus Afim Ahduflah)

Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes
Pembimbing Utama

dr. Agus Afim Ahduflah, Sp.PK(K)
Pembimbing Anggota

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Unhas

(Handwritten signature of dr. Ufeng Bahrun)

dr. Ufeng Bahrun, Sp.PK (K), PhD
NIP.19680518 199802 2 001



Dekan
Fakultas Kedokteran Unhas

Prof. Dr. dr. Haefan Rasvid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK, FINASIM
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : **Nenden Senina Rindaha**

NIM : **C085181008**

Program Studi : **Ilmu Patologi Klinik**

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

Makassar, September 2022
Yang menyatakan,



Nenden Senina Rindaha
Nenden Senina Rindaha

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang Maha Pemurah, Maha Pengasih dan Maha Penyayang atas limpahan rahmat dan anugerah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir yang berjudul “ANALISIS KADAR D-DIMER PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA NON METASTASIS DAN METASTASIS DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR” sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak luput dari kekurangan sehingga dengan kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Saya menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada: Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes sebagai Ketua Komisi Penasihat/Ketua Tim Penilai, dr. Agus Alim Abdullah, Sp.PK(K) sebagai Sekretaris Komisi Penasihat/Sekretaris Tim Penilai, Dr. dr. Ilham Jaya Patellongi, MS sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pebimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Warsinggih, Sp.B-KBD dan dr. Ulung Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D sebagai anggota tim penilai, yang telah meluangkan waktu untuk memberikan saran dan bimbingan sejak masa penyusunan proposal, penelitian, penyusunan karya akhir hingga seminar hasil penelitian ini.

Penulis juga ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar Departemen Ilmu Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (FK-UNHAS), Alm. Prof. dr. Hardjoeno, Sp.PK(K) sebagai guru dan perintis Departemen Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abd. Samad, Sp.PK(K), dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK, dr. Ruland DN Pakasi, Sp.PK(K), dr. Hj. Darmawaty ER, Sp.PK (K) dan Alm. dr. Benny Rusli, Sp.PK(K), yang

senantiasa mendukung, mendidik, serta membimbing dengan penuh kesabaran, ketulusan hati, dan memberi nasehat selama penulis menjalani pendidikan.

3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik yang juga Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama penulis, Prof. dr. Mansyur Arif, M.Kes, Sp.PK(K), Ph.D guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama penulis menjalani pendidikan.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K) dan Plt. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik periode Juni-Juli 2022, guru kami yang bijaksana, senantiasa mengajar, memberi nasihat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D, dan Manager PPDS FK-UNHAS Periode 2018-2022 guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan ketulusan hati.
6. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Periode 2017-2022, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K), guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasihat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
7. Sekretaris Program Studi Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan dan mengajar penulis.
8. Dr. dr. Rachmawati A Muhiddin, Sp.PK(K) Sekretaris Program Studi Patologi Klinik FK-UNHAS Periode 2015-2021, atas bimbingan dan arahan pada masa-masa awal pendidikan penulis serta selalu memberi nasihat dan motivasi selama pendidikan.
9. dr. Darwati Muhadi, Sp.PK(K) sebagai Penasehat Akademik penulis yang selalu memberikan masukan, arahan dan nasihat selama penulis

menjalani pendidikan sehingga penulis bisa menyelesaikannya dengan baik.

10. dr. Agus Alim Abdullah, Sp.PK(K) sebagai Sekretaris Komisi Penasihat/Sekretaris Tim Penilai dan Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji yang telah memberikan bimbingan kepada penulis dari awal pembelajaran sampai dengan penyusunan karya akhir sehingga penulis dapat menyelesaikannya dengan baik.
11. Semua Guru dan Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
12. Dosen pembimbing Dr. dr. Ilham Jaya Patellongi, MS dan Dr. dr. Warsinggih, Sp.B-KBD, yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam pengumpulan dan pengolahan data untuk penyelesaian karya akhir ini.
13. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar yang telah memfasilitasi pendidikan dan penelitian penulis beserta staf yang telah membantu dalam pengumpulan sampel.
14. Direktur RS Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis menjalani pendidikan.
15. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Kepala Instalasi Laboratorium RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS Ibnu Sina, Kepala Balai Besar Laboratorium Kesehatan Makassar, Direktur Unit Donor Darah PMI Kota Makassar, Kepala Unit Transfusi Darah Provinsi Sulawesi Selatan, Ketua KSM Divisi Bedah Onkologi beserta seluruh staf yang menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.

16. Koordinator Laboratorium Patologi Klinik RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo beserta staf yang telah memberikan izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel penelitian penulis.
17. Teman-teman sejawat PPDS Bagian Ilmu Patologi Klinik, khususnya teman teman seangkatan (dr. Tari, dr. Suci, dr. Yuni, dr. Ita, dr. Uswa, dr. Felis, dr. Ulli) dalam berbagi suka maupun duka selama masa pendidikan penulis. Kepada teman-teman residen Patologi Klinik lainnya baik senior dan junior yang telah banyak memberikan bantuan, motivasi, semangat dan dukungan kepada penulis selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
18. Admin Patologi Klinik Nurilawati, SKM, Bela Safira, Indriaty S Lautina, S.Si, dan Andi Rizki Nabila, SH atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan penulis dan penyelesaian karya akhir ini.
19. Seluruh *Volunteer* yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
20. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Penulis menghaturkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada orang tua saya tercinta (alm.) Bapak Amuh Mahmud dan (almh.) Ibu Djuju Djuati serta kedua mertua saya Bapak Djaswadi dan (almh.) Ibu Sri Pariati, terima kasih atas doa, kasih sayang, bantuan, pengorbanan, dan dukungan selama ini. Terima kasih kepada saudara-saudara saya Teh Ali, The Ani, AA Ade, dan Asep serta seluruh keluarga besar atas bantuan dan dukungannya mengiringi penulis selama menjalani pendidikan.

Khususnya kepada suami saya tercinta Handhi Setiawan A yang penuh pengertian dan anak-anak tersayang Hamizan Ihsan Abbad dan Khansa Ayudya Azzahra dengan penuh kerendahan hati saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya atas segala pengorbanan, pengertian, kesabaran, kasih sayang, dukungan

dan doa yang tulus selama ini telah mengiringi penulis dalam menjalani pendidikan. Semoga kebahagiaan senantiasa mengiringi perjalanan hidup kami.

Penulis juga memohon maaf yang setulus-tulusnya jika selama menempuh pendidikan banyak kesalahan dari penulis sebagai peserta didik. Penulis juga berdoa semoga guru-guru kami dan semua pihak yang membantu penulis selama menempuh pendidikan senantiasa diberikan kekuatan dan kesehatan lahir dan batin oleh Allah S.W.T dalam menjalankan tugas dan aktivitas keseharian, semoga Allah melimpahkan kesabaran yang luas dalam menerima kami dengan segala kekurangan dan kekhilafan selama menjadi peserta didik.

Semoga karya akhir ini dapat bermanfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan di masa yang akan datang Aamiin Aamiin Aamiin Ya Rabbal alamin.

Makassar, September 2022

Nenden Senina Rindaha

ABSTRAK

Nenden Senina Rindaha. Analisis Kadar D-Dimer pada Penderita Kanker Payudara Non Metastasis dan Metastasis di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. (Dibimbing oleh Mansyur Arif dan Agus Alim Abdullah)

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang berkembang dari sel-sel payudara dan dapat menyebar ke jaringan sekitarnya atau menyebar ke bagian tubuh yang lain (metastasis) dengan kejadian mortalitas yang cukup tinggi dan urutan pertama jumlah kejadian kanker di Sulawesi Selatan. Pemeriksaan skrining sangat penting untuk mengurangi beban dan efek samping kanker payudara dan pemeriksaan yang bersifat invansif, oleh karena itu diperlukan pemeriksaan alternatif sebagai penanda kanker payudara, dan pemeriksaan yang diusulkan adalah kadar d-dimer. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kadar d-dimer dan perbandingannya pada pasien kanker payudara non metastasis dan metastasis serta *cut-off* kadar d-dimer untuk memprediksi pasien menderita kanker payudara metastasis.

Desain penelitian yang digunakan adalah potong lintang. Subyek penelitian adalah pasien yang sudah didiagnosis kanker payudara oleh klinisi di KSM Divisi Bedah Onkologi RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Penelitian dilakukan terhadap 34 sampel yang terdiri dari 17 sampel pasien penderita kanker payudara non metastasis dan 17 metastasis. Analisis data menggunakan Uji *Shapiro Wilk*, Uji *Mann-Whitney*, dan Uji *Kruskal-Wallis*.

Hasil penelitian menunjukkan hasil Kadar d-dimer secara signifikan lebih tinggi pada kelompok penderita kanker payudara metastasis 1.656,00(\pm 1.687,79) ng/ml dibandingkan dengan non metastasis 538,74(\pm 519,34) ng/ml ($P=0,001$). *Cut-off* kadar d-dimer untuk memprediksi pasien menderita kanker payudara metastasis adalah 617,5 ng/ml dengan sensitivitas 76,5% dan spesifisitas 76,5%.

Kata kunci: kanker payudara, non metastasis, metastasis, kadar d-dimer, *cut-off*

ABSTRACT

Nenden Senina Rindaha. *Analysis Of D-Dimer Levels In Non-Metastasis And Metastasis Breast Cancer Patients at dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar. (Supervised by Mansyur Arif and Agus Alim Abdullah)*

Breast cancer refers to a malignant tumor which develops from the breast cells which may then spread to the surrounding tissues or to other parts of the body (metastasis) with considerable high mortality and ranking first in the number of cancer incidences in South Sulawesi. Screening examinations are critical in reducing the burden and side effects of breast cancer as well as invasive examinations, therefore an alternative examination is required as a marker of breast cancer, and the proposed study is d-dimer levels. The purpose of this study was to determine d-dimer levels and its comparison in non-metastasis and metastasis breast cancer patients and the cut-off of d-dimer levels to predict patients with metastasis breast cancer.

The research design used was cross-sectional. Research subjects were patients diagnosed with breast cancer by clinicians in the KSM Oncology Surgery Division, dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar which fulfilled the inclusion and exclusion criteria. The study was performed in 34 samples consisting of 17 samples of patients with non-metastasis breast cancer and 17 metastasis. Data analysis used Shapiro Wilk test, Mann-Whitney test, and Kruskal-Wallis test.

The study results revealed that d-dimer levels were significantly higher among patients with metastasis breast cancer 1,656.00 (+1,687.79) ng/ml compared to non-metastasis 538.74 (+519.34) ng/ml ($P=0.001$). The cut-off d-dimer level to predict patients with metastasis breast cancer was determined to be 617.5 ng/ml with a sensitivity of 76.5% and specificity of 76.5%.

Keywords: *breast cancer, non-metastasis, metastasis, d-dimer levels, cut-off*

DAFTAR ISI

	Halaman
PRAKATA	i
ABSTRAK	vi
<i>ABSTRACT</i>	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. LATAR BELAKANG	1
B. RUMUSAN MASALAH	3
C. TUJUAN PENELITIAN	4
1. Tujuan Umum	4
2. Tujuan Khusus	4
D. HIPOTESIS	4
E. MANFAAT PENELITIAN	4
1. Aspek Pendidikan	4
2. Aspek Pelayanan Kesehatan	5
3. Aspek Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. DEFINISI	6
B. EPIDEMIOLOGI	8
C. FAKTOR RISIKO.....	9
1. Usia.....	10
2. Jenis Kelamin.....	10
3. Faktor Risiko Histologis.....	10
4. Faktor Genetik dan Riwayat Keluarga.....	11
5. Faktor Risiko Reproduksi	11

6. Hormon Estrogen	12
7. Gaya Hidup	12
D. PATOGENESIS.....	13
E. DIAGNOSIS DAN <i>STAGING</i>	16
1. Anamnesis	16
2. Manifestasi Klinis	17
3. Pemeriksaan fisik.....	18
4. Pemeriksaan Laboratorium	20
5. Pemeriksaan Penanda Tumor/Tumor Marker	22
6. Pemeriksaan Imunohistokimia	25
7. Pemeriksaan Radiologi	27
8. Pemeriksani Histopatologi	29
9. Klasifikasi Kanker Payudara	29
10. Staging Kanker Payudara	35
F. KANKER PAYUDARA NON METASTASIS DAN METASTASIS ..	39
1. Kanker Payudara Non Metastasis.....	39
2. Kanker Payudara Metastasis	39
G. PROGNOSIS.....	42
H. D-DIMER SEBAGAI PENANDA KANKER PAYUDARA.....	43
I. PATOMEKANISME PENINGKATAN D - DIMER PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA	47
1. Kemoterapi.....	48
2. <i>Tissue Factor</i> (TF).....	48
3. <i>Cancer Proagulan</i> (CP).....	49
4. Aktivasi Sitokin	50
5. Interaksi Antar Sel.....	50
6. Karakteristik Pasien	51
BAB III KERANGKA TEORI DAN KONSEP	53
A. KERANGKA TEORI	53
B. KERANGKA KONSEP.....	54

BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	55
A. DESAIN PENELITIAN	55
B. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	55
1. Tempat penelitian.....	55
2. Waktu penelitian.....	55
C. POPULASI PENELITIAN.....	55
D. SAMPEL PENELITIAN	55
E. PERKIRAAN BESAR SAMPEL	56
F. KRITERIA INKLUSI DAN EKSLUSI	57
1. Kriteria inklusi.....	57
2. Kriteria eksklusi.....	57
G. IZIN SUBYEK PENELITIAN.....	57
H. CARA KERJA.....	58
1. Alokasi subyek	58
2. Cara Penelitian	58
I. PROSEDUR TES LABORATORIUM KADAR D-DIMER	58
J. DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF.....	61
K. METODE ANALISIS	62
1. Analisis Univariat.....	62
2. Analisis Bivariat.....	62
L. SKEMA ALUR PENELITIAN	63
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	64
A. HASIL PENELITIAN	64
1. Karakteristik Subyek Penelitian.....	64
2. Perbandingan Kadar D-Dimer pada Kelompok Penderita Kanker Payudara Non Metastasis dan Metastasis	65
3. Perbandingan Kadar D-Dimer pada Kelompok Stadium Klinik	66
4. Penentuan <i>Cut-Off</i> Kadar D-Dimer pada Penderita Kanker Payudara Non Metastasis dan Metastasis	67
B. PEMBAHASAN	68

C. RINGKASAN HASIL PENELITIAN	73
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	74
A. SIMPULAN	74
B. SARAN	74
DAFTAR PUSTAKA	75

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Subtipe Molekuler/Intrinsik Kanker Payudara.....	34
2. <i>Staging</i> Tumor Primer (Klinis dan Patologis)	36
3. <i>Staging</i> Klinis Kelenjar Getah Bening	37
4. <i>Staging</i> Metastasis	38
5. <i>Staging</i> Keseluruhan	38
6. Karakteristik Umum Subyek Penelitian.....	64
7. Sebaran Kelompok Subyek Berdasarkan Kelompok Umur	64
8. Perbedaan Kadar D-Dimer antara Kelompok Non Metastasis dan Metastasis	65
9. Perbedaan Kadar D-Dimer antara Kelompok Stadium Klinis.....	66

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Kondisi Jaringan Payudara Normal	6
2. Dua teori hipotesis mengenai inisiasi dan perkembangan kanker payudara	15
3. Skema Tahapan Metastasis	40
4. Ringkasan Organotropic Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan Subtipe	42
5. Jalur Koagulasi	44
6. Kerangka Teori	53
7. Kerangka Konsep	54
8. Skema Alur Penelitian	60
9. Karakteristik Kadar D-Dimer pada Penderita Kanker Payudara Non Metastasis dan Metastasis	63
10. Karakteristik Kadar D-Dimer pada Kelompok Stadium Klinis	65
11. Kurva ROC Kadar D-Dimer Kanker Payudara Metastasis	67

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
Ab	Antibodi
Ag	Antigen
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ASIR	<i>Age-Standardized Incidence Rates</i>
AUC	<i>Area Under Curve</i>
bCSCs	<i>breast Cancer Stem Cells</i>
bFFGF	<i>basic Fibroblast Growth Factor</i>
BRCA	<i>Breast Cancer Susceptibility Gene</i>
BRCA1	<i>Breast Cancer Susceptibility Gene 1</i>
BRCA2	<i>Breast Cancer Susceptibility Gene 2</i>
BRCA Positif	<i>Breast Cancer Susceptibility Gene Positif</i>
BUN	<i>Blood Urea Nitrogen</i>
CA 15-3	<i>Cancer Antigen 15-3</i>
CA 125	<i>Cancer Antigen 125</i>
CBC	<i>Complete Blood Count</i>
CEA	<i>Carcinoembryonic Antigen</i>
CMT	<i>California Mastitis Test</i>
cN	<i>Clinical</i>
CP	<i>Cancer Proagulan</i>
CSC	<i>Cancer Stem Cells</i>
CT	<i>Computerized Tomography</i>
DCIS	<i>Ductal Carcinoma In Situ</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DVT	<i>Deep Vein Trombosis</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
EMT	<i>Epithelial Mesenchymal Transition</i>

ER	<i>Estrogen Receptor</i>
ER α	<i>Estrogen Receptor α</i>
ER+	<i>Estrogen Receptor Positive</i>
ER-	<i>Estrogen Receptor Negative</i>
FDP	<i>Fibrin Degeneration Product</i>
FIA	<i>Fluorescent Immunoassay</i>
FISH	<i>Fluorescent In Situ Hybridization</i>
g/dL	gram/desiliter
GDP	Glukosa darah puasa
GDPP	Glukosa Darah Post Prandial
GLOBOCAN	<i>Global Burden Cancer</i>
HE4	<i>Human Epididymis Protein 4</i>
HER1	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 1</i>
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
HER2+	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive</i>
HER2-	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative</i>
HDI	<i>Human Development Index</i>
HIF	<i>Hypoxia-Inducible Factors</i>
HMWK	<i>High Molecular Weight Kininogen</i>
HRT	<i>Hormone Replacement Therapy</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IBC	<i>Inflammatory Breast Cancer</i>
IDC	<i>Invasive Ductal Carcinoma</i>
IHC	<i>Immunohistochemistry</i>
ILC	<i>Invasive Lobular Carcinoma</i>
IU/L	<i>International Units/Liter</i>
kDa	kilodalton
Kemenkes RI	Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
KEPK	Komisi Etik Penelitian Kesehatan
Ki67	Kiel-67

LCIS	<i>Lobular Carcinoma In Situ</i>
MET	<i>Mesenchymal-to-Epithelial Transition</i>
mg/dL	miligram/desiliter
MKi67	<i>Marker of Proliferation Ki-67</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MT1-MMP	<i>Membranetype-1 Matrix Metalloproteinases</i>
MUC1	Mucin-1
MUC16	Mucin-16
ng/ml	nanogram per mililiter
OC 125	<i>Ovarian Cancer 125</i>
P53	Protein 53
PCA	<i>Procoagulant Activity</i>
PE	<i>Pulmonary Embolism</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PF3	Platelet Faktor 3
PI3K	<i>Phosphatidylinositol 3-Kinases</i>
PPD	Program Pendidikan Dokter
PPDS	Program Pendidikan Dokter Spesialis
PR	<i>Progesterone Receptor</i>
PR+	<i>Progesterone Receptor Positive</i>
PR-	<i>Progesterone Receptor Negative</i>
ROC Curve	<i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
RSUH	Rumah Sakit Universitas Hasanuddin
RSUP	Rumah Sakit Umum Pusat
S1P	<i>Sphingosine-1-Phosphate</i>
SADARI	Pemeriksaan Payudara Sendiri
SGOT	<i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	<i>Serum Glutamic Pyruvate Transaminase</i>
SIER	<i>Surveillance Epidemiology and End Result</i>
SPECT	<i>Single-Photon Emission Computed Tomography</i>

TF	<i>Tissue Factor</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
TNM	<i>Tumor Node Metastasis</i>
U/L	Unit/Liter
USG	Ultrasonografi
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VTE	<i>Venous Thromboembolism</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WSS	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
μ L	mikroliter

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang berkembang dari sel-sel payudara dan dapat menyebar ke jaringan sekitarnya atau ke bagian tubuh yang lain. Kanker payudara merupakan penyakit neoplasma ganas yang berasal dari parenkim, dan kondisi sel yang kehilangan mekanisme normal sehingga mengalami pertumbuhan yang tidak normal, cepat dan tidak terkendali yang terbentuk dari sel-sel normal dalam suatu proses rumit yang disebut transformasi, dan terdiri dari tahap inisiasi, promosi, progresi dan diseminasi yang disebabkan berbagai faktor (Anwar H, 2017).

Kanker payudara muncul di sel-sel epitel dari saluran (85%) atau lobulus (15%) di jaringan kelenjar payudara. Awalnya, pertumbuhan kanker terbatas pada duktus atau lobulus (*in situ*) dan umumnya tidak menimbulkan gejala dan memiliki potensi penyebaran yang minimal (metastasis). Seiring waktu, kanker *in situ* (stadium 0) ini dapat berkembang dan menyerang jaringan payudara di sekitarnya (kanker payudara invasif) kemudian menyebar ke kelenjar getah bening terdekat (metastasis regional) atau ke organ lain di dalam tubuh (metastasis jauh) (WHO, 2022).

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), kasus baru kanker payudara pada tahun 2020 secara global yaitu sebanyak 2.261.419 kasus (11,7%), dengan angka mortalitas sebesar 684.996 kasus (6,9%).

(IARC 1, 2020). Sedangkan Indonesia menyumbang sebanyak 65.858 kasus (16,6%), dengan mortalitas sebesar 22.430 kasus (9,6%) (IARC 2, 2020). Data di Sulawesi Selatan dalam periode 2008-2012, kanker payudara menempati urutan pertama angka kejadian kanker. Data dari RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, penderita kanker payudara yang datang berobat dari tahun 2008-2012 adalah 1.497 pasien, dengan rata-rata 299 pasien per tahunnya, dengan frekuensi usia 40-49 tahun sebesar 39,4% (Budijono R, 2020).

Salah satu komplikasi yang dapat terjadi pada kanker yaitu trombosis, yang dapat melibatkan vena superfisial dan tempat yang tidak biasa. Keadaan hiperkoagulasi pada keganasan disebabkan oleh interaksi kompleks sel tumor dan produknya dengan sel inang yang menyebabkan berbagai derajat kerusakan mekanisme pertahanan normal yang biasanya melindungi sel inang terhadap trombogenesis. Sel tumor dapat mengaktifkan secara langsung tahapan pembekuan darah dan menyebabkan koagulasi atau dapat menginduksi sifat prokoagulan dan menghambat antikoagulan sel endotel, trombosit, monosit, dan makrofag. Hubungan kanker payudara dan aktivasi hemostasis telah dilaporkan sebelumnya dan berjalan sejalan dengan perkembangan penyakit. Fibrin dalam tumor dapat meningkatkan motilitas endotel, memperburuk angiogenesis, dan berperan pada peningkatan risiko keganasan pada pasien kanker payudara. Dilaporkan bahwa berbagai kelainan, termasuk

trombositosis, peningkatan fibrinogen dan produk degradasi fibrin seperti d-dimer terlihat pada pasien kanker (Harish S *et al.*, 2018).

Dalam sebuah studi kohort, Ghadhban BR (2018) menyatakan bahwa kadar d-dimer plasma merupakan faktor prognosis dan faktor perkembangan stadium yang baik untuk menilai kanker payudara. Hal ini juga didukung oleh penelitian Lu Y *et al.* (2019) yang menunjukkan bahwa kadar d-dimer plasma dapat digunakan sebagai penanda penting untuk identifikasi dini dan stadium kanker payudara.

Penelitian sebelumnya menunjukkan peningkatan kadar d-dimer plasma pada penderita kanker payudara dan pemeriksaan kadar d-dimer bersifat non-invasif serta mudah dilakukan sehingga pemeriksaan ini dapat menjadi alternatif penanda atau prediksi kanker payudara yang baik. Saat ini pemeriksaan kadar d-dimer masih jarang dilakukan di laboratorium klinis khususnya di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, sehingga peneliti tertarik untuk melakukan analisis kadar d-dimer pada penderita kanker payudara non metastasis dan metastasis.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian di atas, dapat dirumuskan pertanyaan apakah kadar d-dimer pada penderita kanker payudara dapat membedakan penderita kanker payudara non metastasis dan metastasis dan dapat dijadikan sebagai alternatif penanda atau prediksi kanker payudara metastasis ?

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Diketuainya kadar d-dimer pada penderita kanker payudara yang dapat membedakan kanker payudara non metastasis dan metastasis.

2. Tujuan Khusus

- a. Diketuainya kadar d-dimer pada penderita kanker payudara non metastasis.
- b. Diketuainya kadar d-dimer pada penderita kanker payudara metastasis.
- c. Menganalisis perbedaan kadar d-dimer pada penderita kanker payudara non metastasis dan metastasis.
- d. Menentukan *cut-off* point nilai kadar d-dimer untuk memprediksi pasien menderita kanker payudara metastasis.

D. HIPOTESIS

Kadar d-dimer penderita kanker payudara metastasis lebih tinggi daripada penderita kanker payudara non metastastis.

E. MANFAAT PENELITIAN

1. Aspek Pendidikan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai kadar d-dimer pada penderita kanker payudara non metastasis dan metastasis di Makassar.

2. Aspek Pelayanan Kesehatan

Kadar d-dimer dapat menjadi penanda yang memprediksi terjadinya metastasis pada penderita kanker payudara.

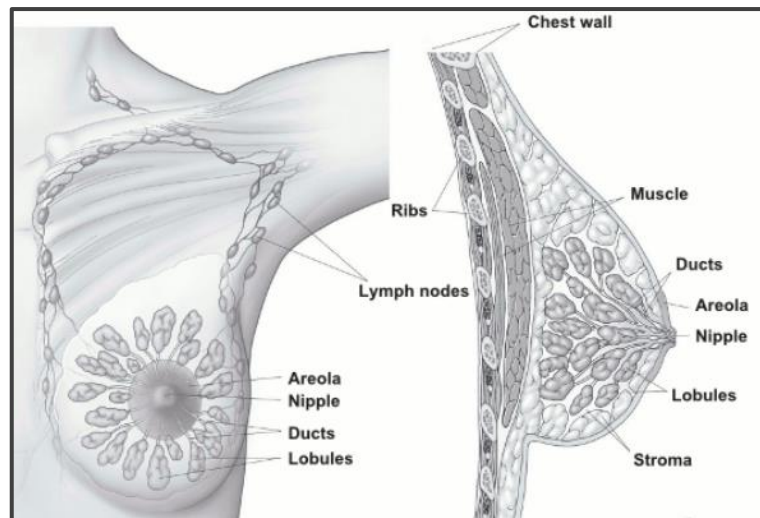
3. Aspek Penelitian

Hasil penelitian ini dapat menjadi referensi untuk penelitian selanjutnya terkait kanker payudara.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. DEFINISI

Payudara merupakan organ yang terletak di otot pectoralis mayor, dengan ligamen yang menopang payudara dan menempelkannya ke dinding dada. Sebanyak 15 hingga 20 lobus tersusun melingkar membentuk payudara. Lemak yang menutupi lobus menentukan ukuran dan bentuk payudara. Setiap lobus dibentuk oleh lobulus yang mengandung kelenjar yang bertanggung jawab untuk produksi susu sebagai respons terhadap stimulasi (Sun Y.S *et al.*, 2017; Alkabban FM *et al.*, 2021).



Gambar 1. Kondisi Jaringan Payudara Normal
(*American Cancer Society, 2021*)

Kanker payudara merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang utama dan penyebab kedua kematian akibat kanker di kalangan wanita (Veronesi U *et al.*, 2017). Kanker payudara adalah jenis kanker yang dimulai di payudara, kondisi ini bisa dimulai di satu atau kedua

payudara. Kanker dimulai ketika sel-sel mulai tumbuh di luar kendali dan bisa terjadi juga pada pria (*American Cancer Society*, 2021). Kanker payudara disebabkan adanya keganasan pada sel epitel yang membatasi duktus dan lobus payudara. Pada awalnya terdapat hiperplasia dengan perkembangan sel yang tidak khas, dan berlanjut menjadi karsinoma di tempat semula serta memasuki jaringan pendukung (stroma). Kanker payudara memerlukan waktu untuk tumbuh dari satu sel menjadi massa yang cukup besar untuk dapat teraba (berdiameter satu cm), dan pada ukuran tersebut sekitar 25% sudah mengalami metastasis (Anwar H, 2017).

Kanker payudara dapat berkembang tanpa terdeteksi oleh pasien, sehingga sebagian besar pasien didiagnosis kanker payudara saat menjalani pemeriksaan skrining rutin atau *general check-up*. Pasien dengan kanker payudara biasanya dapat merasakan benjolan payudara yang ditemukan secara tidak sengaja, perubahan bentuk dan ukuran payudara, atau keluarnya cairan dari puting, serta terkadang terdapat nyeri payudara (mastalgia). Pemeriksaan fisik, pencitraan (terutama mamografi), dan biopsi jaringan harus dilakukan untuk mendiagnosis kanker payudara. Tingkat kelangsungan hidup membaik dengan diagnosis dini. Tumor cenderung menyebar secara limfatik dan hematologi, menyebabkan metastasis jauh seperti ke tulang, hati, paru-paru dan otak, dengan prognosis yang buruk. Hal ini menunjukkan pentingnya pemeriksaan skrining dan diagnosis dini kanker payudara (Sun YS *et al.*, 2017; Alkabban FM *et al.*, 2021).

B. EPIDEMIOLOGI

Meskipun kanker payudara ini terjadi di seluruh dunia, insiden, mortalitas, dan tingkat kelangsungan hidup sangat bervariasi di berbagai belahan dunia, yang dapat disebabkan oleh banyak faktor, seperti struktur populasi, gaya hidup, faktor genetik, dan lingkungan. Perubahan faktor risiko telah menyebabkan peningkatan prevalensi kanker payudara yang meningkat setiap hari (Momenimovahed Z *et al.*, 2019).

Statistik menunjukkan bahwa insiden dan prevalensi kanker di negara maju lebih tinggi dibandingkan dengan negara berkembang, meskipun demikian, beban kanker dan kematian lebih tinggi di negara berkembang. Hal ini disebabkan kurangnya informasi, pengetahuan dasar tentang kanker, fasilitas kesehatan dan akses pengobatan yang masih buruk, serta skrining dan deteksi yang terlambat (Angahar LT, 2017). Pemeriksaan skrining populasi dapat mengurangi beban dan efek samping kanker payudara, namun kemungkinan overdiagnosis dan peningkatan biaya menjadi hambatan dalam hal ini. Identifikasi faktor risiko kanker payudara dapat secara efektif meningkatkan metode bebas risiko dan merancang program skrining yang ditargetkan (Mavaddat N *et al.*, 2015).

Kanker payudara saat ini merupakan salah satu jenis kanker yang paling banyak terdiagnosis dan dengan perkiraan jumlah 2,3 juta kasus baru dan 684 ribu kematian di seluruh dunia menurut data GLOBOCAN 2020. Meskipun angka kejadian tertinggi di negara maju, negara-negara di Asia dan Afrika berbagi 63% dari total kematian pada tahun 2020.

Kebanyakan wanita yang mengidap kanker payudara di negara berpenghasilan tinggi akan bertahan hidup, berkebalikan untuk wanita di sebagian besar negara berpenghasilan rendah dan menengah (Lukasiewicz S *et al.*, 2021).

Data GLOBOCAN 2018 menunjukkan bahwa *Age-Standardized Incidence Rates* (ASIR) kanker payudara berhubungan kuat dan positif dengan *Human Development Index* (HDI). Menurut data tahun 2020, ASIR tertinggi terjadi di negara dengan HDI sangat tinggi (75,6 per 100.000) sementara itu lebih dari 200% lebih rendah di negara-negara HDI menengah dan rendah (masing-masing 36,1 per 100.000 dan 27,8 per 100.000) (Lukasiewicz S *et al.*, 2021).

Data dari Kemenkes, tahun 2018 pasien kanker payudara merupakan kanker terbanyak di Indonesia dengan *insidens rate* sebesar 42,1 per 100.000 penduduk dengan angka kematian sebesar 17 per 100.000 penduduk (Kemenkes RI, 2020). Selanjutnya menurut GLOBOCAN, jumlah pasien baru kanker payudara di Indonesia pada tahun 2020 adalah 65.856 (16,6%) dari total 396.914 kasus kanker baru (Globocan, 2020).

C. FAKTOR RISIKO

Mengidentifikasi faktor-faktor yang terkait dengan peningkatan insiden kanker payudara merupakan hal penting dalam pemeriksaan kesehatan secara umum untuk wanita. Faktor risiko kanker payudara dapat dibagi menjadi tujuh kategori besar, yaitu:

1. Usia

Insiden kanker payudara disesuaikan dengan usia yang terus meningkat seiring bertambahnya usia (Alkabban FM *et al.*, 2021). Penuaan merupakan salah satu faktor risiko kanker payudara yang paling penting, karena kejadian kanker payudara sangat berkaitan dengan bertambahnya usia. Pada tahun 2016, sekitar 99,3% dan 71,2% dari semua kematian terkait kanker payudara di Amerika dilaporkan pada wanita di atas usia masing-masing 40 dan 60 (Torre LA *et al.*, 2017; Sun Y.S *et al.*, 2017).

2. Jenis Kelamin

Sebagian besar kanker payudara terjadi pada wanita. Riwayat pribadi kanker payudara seperti riwayat kanker pada salah satu payudara meningkatkan kemungkinan kanker primer kedua pada payudara kontralateral (Alkabban FM *et al.*, 2021). Kanker payudara merupakan keganasan yang jarang terjadi pada pria. Terhitung kurang dari 1% dari semua kasus kanker dan lebih sering terjadi pada pria dewasa yang memiliki ketidakseimbangan hormon, paparan radiasi, dan riwayat keluarga dengan kanker payudara, serta faktor risiko paling umum adalah mutasi gen BRCA2 (Momenimovahed Z *et al.*, 2019).

3. Faktor Risiko Histologis

Kelainan histologis yang didiagnosis dengan biopsi merupakan kategori penting dari faktor risiko kanker payudara. Kelainan ini termasuk *Lobular Carcinoma In Situ* (LCIS) dan perubahan proliferasif dengan atipia (Alkabban FM *et al.*, 2021). LCIS merupakan faktor risiko dan prekursor

non-obligat dari kanker payudara. Risiko karsinoma invasif setelah diagnosis LCIS adalah sekitar 9-10 kali lipat dari populasi umum. Subset LCIS secara klonal terkait dengan kanker payudara invasif (Wen HY *et al.*, 2018).

4. Faktor Genetik dan Riwayat Keluarga

Pasien kanker payudara umumnya memiliki riwayat keluarga dengan kanker payudara atau ovarium, meskipun kurang dari 10% untuk kanker payudara dan sekitar 10-15% untuk kanker ovarium epitel yang terkait dengan mutasi herediter. Banyak genetik telah diidentifikasi dalam kaitannya dengan kanker payudara. Mutasi dan amplifikasi abnormal dari onkogen dan anti-onkogen memainkan peran kunci dalam proses inisiasi dan perkembangan tumor. Mutasi paling umum yang terkait dengan kanker payudara herediter adalah mutasi pada *BRCA1* dan *BRCA2* yang mengkode protein penekan tumor BRCA1 dan BRCA2. Sebanyak 5% kanker payudara telah dilaporkan disebabkan oleh mutasi BRCA1 dan BRCA2 setiap tahun, dan sekitar 84% kanker payudara herediter. Gen lainnya yaitu *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2), EGFR dikenal sebagai c-erbB-1 atau HER1, gen c-Myc dan gen Ras (Sun Y.S *et al.*, 2017; Doren A *et al.*, 2018).

5. Faktor Risiko Reproduksi

Sistem reproduksi yang meningkatkan paparan estrogen pada wanita selama hidupnya dianggap meningkatkan risiko kanker payudara. Faktor reproduksi seperti menarche dini (sebelum usia 13 tahun), menopause

terlambat (setelah usia 55 tahun), kehamilan pertama setelah usia 30 tahun, dan paritas rendah dapat meningkatkan risiko kanker payudara (Sun Y.S, 2017 *et al.*; Alkabban FM *et al.*, 2021).

6. Hormon Estrogen

Hormon estrogen endogen maupun eksogen berhubungan dengan risiko kanker payudara. Estrogen endogen biasanya diproduksi oleh ovarium pada wanita premenopause dan ovariectomi dapat mengurangi risiko kanker payudara. Sumber utama estrogen eksogen adalah kontrasepsi oral dan terapi sulih hormon (*Hormone Replacement Therapy/HRT*) yang melibatkan pemberian estrogen eksogen untuk wanita menopause atau pascamenopause. Namun demikian, kontrasepsi oral tidak meningkatkan risiko kanker payudara pada wanita yang berhenti menggunakannya selama lebih dari 10 tahun (Sun Y.S *et al.*, 2017; Alkabban FM *et al.*, 2021).

7. Gaya Hidup

Gaya hidup modern seperti konsumsi alkohol berlebihan dan terlalu banyak asupan lemak makanan dapat meningkatkan risiko kanker payudara. Konsumsi alkohol dapat meningkatkan kadar hormon terkait estrogen dalam darah dan memicu jalur reseptor estrogen, yang kemudian menyebabkan prognosis lebih buruk pada pasien kanker payudara. Meskipun hubungan antara merokok dan risiko kanker payudara masih kontroversial, mutagen dari asap rokok telah terdeteksi dalam cairan payudara dari wanita yang tidak menyusui. Hingga saat ini, bukti

menunjukkan bahwa merokok, terutama pada usia dini, memiliki risiko lebih tinggi terjadinya kanker payudara (Sun Y.S *et al.*, 2017; Jung S *et al.*, 2016).

D. PATOGENESIS

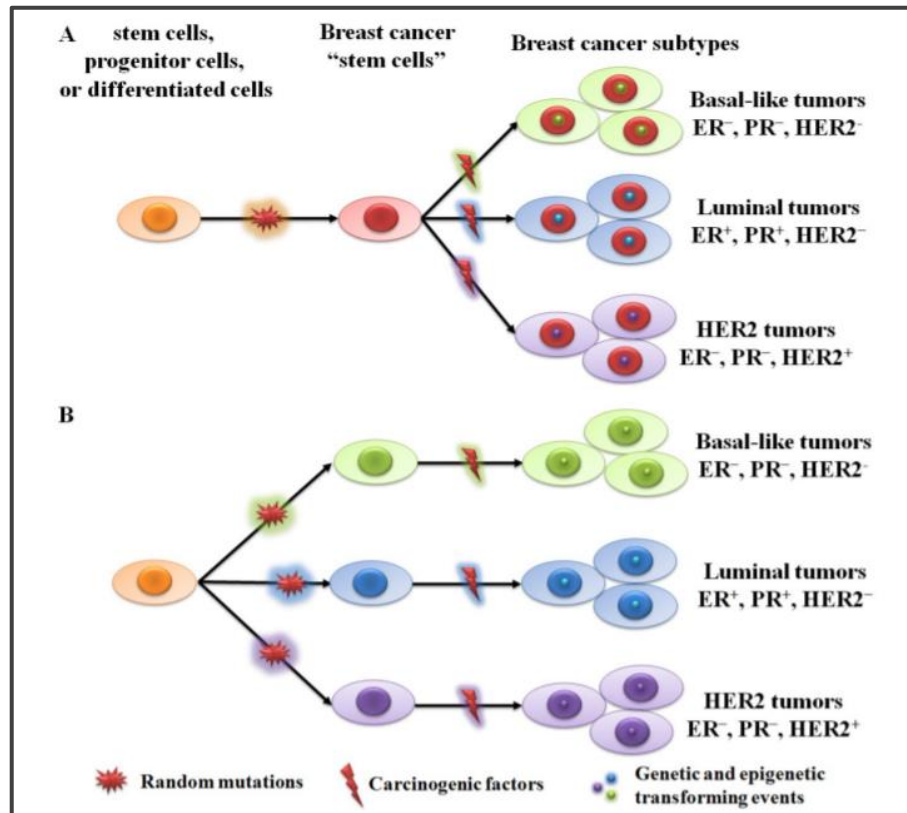
Kanker payudara biasanya dimulai dari hiperproliferasi duktal, dan kemudian berkembang menjadi tumor jinak atau bahkan karsinoma metastatik setelah terus-menerus dirangsang oleh berbagai faktor karsinogenik. Lingkungan mikro tumor seperti pengaruh stroma atau makrofag memainkan peran penting dalam inisiasi dan perkembangan kanker payudara. Kelenjar payudara dapat diinduksi menjadi neoplasma ketika hanya stroma yang terpapar karsinogen, bukan matriks ekstraseluler atau epitel (Sonnenschein C *et al.*, 2016). Makrofag dapat menghasilkan lingkungan mikro inflamasi mutagenik, yang dapat mempromosikan angiogenesis dan memungkinkan sel kanker untuk menghindari penolakan sistem imun (Dumars C *et al.*, 2016). Pola metilasi DNA yang berbeda telah diamati antara lingkungan mikro normal dan terkait tumor, menunjukkan bahwa modifikasi epigenetik dalam lingkungan mikro tumor dapat mempromosikan karsinogenesis (Basse C *et al.*, 2015).

Saat ini, subkelas baru sel ganas dalam tumor yang disebut sebagai sel punca kanker (*Cancer Stem Cells/CSC*) diamati dan dikaitkan dengan inisiasi, pelepasan, dan kekambuhan tumor. Populasi sel yang kecil ini, yang mungkin berkembang dari sel punca atau sel progenitor di jaringan normal, memiliki kemampuan memperbarui diri dan resisten terhadap terapi

konvensional seperti kemoterapi dan radioterapi (Zhang M *et al.*, 2017). Sel punca kanker payudara (*breast Cancer Stem Cells/bCSCs*) pertama kali diidentifikasi oleh Al-Hajj *et al.* (2003) dan bahkan sedikitnya 100 bCSC dapat membentuk tumor baru pada tikus percobaan yang mengalami gangguan sistem imun. bCSC lebih mungkin berasal dari progenitor epitel luminal dibandingkan dari sel punca basal (Molyneux G *et al.*, 2010). Jalur pensinyalan termasuk Wnt, Notch, Hedgehog, p53, PI3K dan HIF terlibat dalam pembaruan diri, proliferasi, dan invasi bCSC. Namun, masih diperlukan lebih banyak penelitian untuk memahami bCSC dan untuk mengembangkan strategi baru dalam menghilangkan bCSC (Sun Y.S *et al.*, 2017; Valenti G *et al.*, 2017).

Terdapat dua teori hipotesis untuk inisiasi dan perkembangan kanker payudara, yaitu: teori sel punca kanker dan teori stokastik. Teori sel punca kanker menyatakan bahwa semua subtipe tumor berasal dari sel punca yang sama atau sel penguat transit (sel progenitor). Mutasi genetik dan epigenetik yang didapat pada sel punca atau sel progenitor akan menyebabkan fenotipe tumor yang berbeda (Gambar 2A). Teori stokastik adalah bahwa setiap subtipe tumor dimulai dari satu jenis sel (sel punca, sel progenitor, atau sel yang berdiferensiasi) (Gambar 2B). Mutasi acak dapat terakumulasi secara bertahap di sel payudara mana pun, yang mengarah kepada transformasi menjadi sel tumor ketika mutasi yang memadai telah terakumulasi. Meskipun kedua teori tersebut didukung oleh

banyak data, keduanya belum dapat sepenuhnya menjelaskan asal usul kanker payudara pada manusia (Sun YS *et al.*, 2017).



Gambar 2. Dua Teori Hipotesis Mengenai Inisiasi dan Perkembangan Kanker Payudara (Sun YS *et al.*, 2017)

Ada hubungan erat antara kanker dan peradangan, di mana respons inflamasi selalu dikaitkan dengan perkembangan tumor, yang bergantung pada respons pejamu terhadap sel neoplastik yang ditransformasi dan peran sitokin sekretorik. Faktor-faktor ini mengganggu kaskade koagulasi, mengakibatkan disfungsi endotel, aktivasi trombosit, stimulasi koagulasi dan pembentukan fibrin (Vikey, 2018). Ketidakseimbangan sistem koagulasi pada pasien kanker sangat kompleks yang melibatkan berbagai

faktor, baik faktor klinis maupun faktor biologi. Faktor risiko klinis untuk tromboemboli vena dapat dikelompokkan menjadi faktor yang terkait pasien, faktor yang terkait kanker, dan faktor risiko yang terkait terapi. Selain faktor klinis, jalur biologi memiliki peran yang penting pada patogenesis gangguan hemostasis pada kanker. Sel kanker dapat mengaktifkan sistem hemostasis melalui ekspresi protein prokoagulan, terpapar lipid prokoagulan, pelepasan sitokin inflamasi dan mikropartikel, serta adhesi pada sel vaskular pejamu. Faktor prokoagulan utama adalah faktor jaringan. Faktor jaringan yang dilepaskan oleh permukaan sel kanker dapat menyebabkan terjadinya keadaan hiperkoagulasi lokal maupun sistemik (Kurniawan A, 2013). Hiperkoagulasi dan faktor jaringan akan mengaktifasi Faktor Xa, kemudian terbentuk trombin dan akhirnya terbentuk bekuan fibrin yang tidak larut (Durachim A dan Astuti D, 2018).

E. DIAGNOSIS DAN STAGING

1. Anamnesis

Banyak pasien kanker payudara awalnya tidak menunjukkan gejala, terutama jika kanker ditemukan selama program skrining payudara. Tumor yang lebih besar dapat muncul sebagai massa yang tidak nyeri. Rasa nyeri atau ketidaknyamanan biasanya bukan merupakan gejala kanker payudara, hanya 5% pasien dengan massa ganas yang datang dengan nyeri payudara. Seringkali, tujuan dari anamnesis bukanlah diagnosis tetapi penilaian risiko. Riwayat keluarga kanker payudara pada kerabat tingkat

pertama adalah faktor risiko kanker payudara yang paling dikenal luas (Chalasanani P, 2021).

2. Manifestasi Klinis

Gejala kanker payudara yang paling umum adalah adanya benjolan atau massa baru (walaupun sebagian besar benjolan payudara bukan kanker). Massa keras tanpa rasa sakit yang memiliki tepi tidak teratur lebih mungkin menjadi kanker, tetapi kanker payudara bisa juga lunak, bulat, atau bahkan menyakitkan (*American Cancer Society, 2021*).

Gejala lain yang mungkin disebabkan oleh kanker payudara meliputi:

a. Benjolan payudara

Benjolan payudara adalah gejala yang paling umum, tercatat pada sekitar empat perlima dari semua wanita (83%). Gejala yang paling sering dilaporkan berikutnya adalah kelainan puting susu (7%), nyeri payudara (6%), dan kelainan kulit payudara (2%). Gejala klasik kanker payudara adalah adanya benjolan di payudara atau ketiak.

b. Retraksi puting susu

Pemeriksaan Payudara Sendiri (SADARI) merupakan cara yang signifikan untuk mengenal ukuran payudara, kondisi kulit payudara, perubahan siklus dan tekstur payudara. Ciri-ciri kanker payudara yang umum dikenal seperti nyeri pada puting susu, nyeri payudara yang terus-menerus, ketidaknyamanan atau nyeri payudara yang tidak biasa, keluarnya cairan dari puting yang berdarah atau bening, kulit bersisik atau berlubang pada puting, benjolan atau pembengkakan

pada payudara, pembengkakan pada getah bening ketiak, nodus puting tertarik terbalik, kulit bersisik atau berlubang pada puting.

c. Perubahan bentuk payudara

Ukuran atau bentuk puting dapat dipengaruhi oleh perubahan alami atau perubahan berat badan. Namun, situasi di mana retraksi puting susu masuk dan tidak kembali ke bentuk normalnya dapat disebabkan oleh kanker payudara. Dengan bantuan mammogram atau *ultrasound*, masalah dengan saluran susu yang terletak di bawah permukaan puting dan areola dapat didiagnosis.

d. Rasa nyeri pada payudara

Rasa nyeri pada payudara harus diperhatikan apakah kondisi tersebut berubah pada periode bulanan atau tidak, dan terjadi di salah satu atau kedua payudara. Namun, dalam situasi di mana rasa sakit terjadi di salah satu payudara, ketiak atau di luar siklus, disarankan untuk memeriksakan diri. Selain itu, menjaga catatan siklus menstruasi yang baik dapat membantu untuk memahami perubahan hormon di payudara dan akan berguna bagi dokter dalam mendiagnosis apa yang salah dalam tubuh (Ikhuoria EB *et al*, 2018).

3. Pemeriksaan fisik

Pada pemeriksaan fisik, payudara dibagi dalam empat kuadran oleh garis horisontal dan vertikal yang melalui papilla mammae. Untuk menunjukkan lokasi lesi pada payudara dapat ditunjuk dengan arah jam dan

dengan jarak tertentu dari papilamamae. Pemeriksaan fisik yang sering dilakukan antara lain:

a. Inspeksi

1) Posisi duduk tegak, kedua lengan menggantung di samping badan.

- Pengamatan payudara: bentuk kedua payudara, ukuran dan simetrinya, warna kulit, dan tampak massa, retraksi/lekukan, tonjolan/benjolan.
- Pengamatan papila mammae: ukuran dan bentuk, arahnya, ujud kelainan kulit atau ulserasi dan *discharge*.

2) Posisi mengangkat kedua lengan di atas kepala.

3) Posisi kedua tangan di pinggang.

Kedua posisi ini adalah untuk melihat lebih jelas adanya kelainan retraksi atau benjolan. Amati sekali lagi bentuk payudara, perubahan posisi dari papila mammae, lokasi retraksi, dan benjolan.

4) Posisi duduk/berdiri dengan membungkukkan badan ke depan, bersandar pada punggung kursi atau lengan pemeriksa.

Posisi ini diperlukan jika payudara besar atau pendular. Payudara akan bebas dari dinding dada, perhatikan adakah retraksi atau massa (Laboratorium Ketrampilan Medik PPD Unsoed, 2018).

b. Palpasi

Pasien diminta berbaring, jika payudara tidak mengecil, tempatkan bantal tipis di punggung, sehingga payudara terbentang rata, dan lebih memudahkan menemukan suatu nodul. Palpasi

dilakukan menggunakan permukaan volar tiga jari yang ditengah, dengan gerakan perlahan-lahan, memutar menekan secara halus jaringan mammae terhadap dinding dada. Lakukan palpasi pada setiap kuadran, payudara bagian perifer, kauda aksilaris dan areola mammae, bandingkan payudara kanan dan kiri.

Bila ditemukan adanya nodul perhatikan dan catat : lokasi, ukuran (cm), bentuk, konsistensi, batas dengan jaringan sekitar, nyeri tekan atau tidak, dan mobilitas terhadap kulit.

Palpasi papila mammae, tekan papila dan areola mammae sekitar dengan ibu jari dan telunjuk, perhatikan adakah pengeluaran discharge. Jika dijumpai *discharge*, atau riwayat mengeluarkan *discharge*, coba cari asalnya dengan menekan areola mammae dengan ibu jari dan telunjuk dan pada sebelah radial sekitar papila mammae. Perhatikan adakah discharge yang keluar dari salah satu duktus papila mammae (Laboratorium Ketrampilan Medik PPD Unsoed, 2018).

4. Pemeriksaan Laboratorium

a. Complete Blood Count (CBC)/Darah Rutin

Pemeriksaan darah rutin dapat menunjukkan anemia, leukositosis, trombositopenia akibat perdarahan pada lesi mammae dan efek samping dari kemoterapi. Pemeriksaan darah rutin dilakukan sebelum dan sesudah terapi (Ramli, 2015).

b. Kimia Darah

Pemeriksaan kimia darah dilakukan pada pasien karsinoma mammae sebelum dan sesudah terapi dengan tujuan untuk memantau progresi atau metastasis penyakit dan efek samping kemoterapi (Chauhan *et al.*, 2016).

Blood Urea Nitrogen (BUN) merupakan indikator sensitif untuk abnormalitas renal. Nilai BUN dapat meningkat di atas nilai normal (9-20 mg/dL) selama tahapan proses kemoterapi. Kreatinin serum merupakan penanda fungsi ginjal yang lebih sensitif daripada BUN, kadar kreatinin serum dapat meningkat di atas nilai normal (0,6 – 1,1 mg/dL). Asam urat serum diperiksa untuk memperkirakan *rapid cell turnover* sebagai efek kemoterapi. Peningkatan kadar asam urat yang berperan sebagai antioksidan, dapat ditemukan selama pemberian kemoterapi (di atas nilai normal 2,4-6,0 mg/dL) (Chauhan *et al.*, 2016).

Pemeriksaan enzim transaminase (SGOT dan SGPT), alkali fosfatase, albumin dan protein total serum dilakukan untuk skrining penyakit hati, monitor progresi penyakit dan kemungkinan efek samping kemoterapi. Enzim SGOT dan SGPT dapat meningkat di atas nilai normal (SGOT: 5-40 U/L; SGPT : 7 – 56 U/L). Peningkatan enzim SGPT mengindikasikan adanya kelainan fungsi hati. Alkali fosfatase dapat meningkat ringan selama tahapan kemoterapi (nilai

normal 44 – 147 IU/L) dan mengindikasikan adanya cedera hepar dan tulang (Chauhan *et al.*, 2016).

Bilirubin direk dan indirek diukur untuk memantau kondisi seperti penyakit hepar, anemia hemolitik, dan sumbatan pada saluran empedu selama proses kemoterapi. Kadar bilirubin total dapat ditemukan meningkat selama proses kemoterapi. Protein total serum dan albumin dapat diperiksa untuk memantau fungsi hati dan ginjal. Hipoalbuminemia (< 3,5 g/dL) pada pasien karsinoma mammae yang mendapat kemoterapi seringkali ditemukan. Hal ini disebabkan adanya peningkatan *reactive oxygen species* dan radikal bebas selama proses kemoterapi. Glukosa darah puasa (GDP) dan glukosa darah post prandial (GDPP) diukur selama proses kemoterapi. Glukosa darah post prandial dapat ditemukan meningkat ringan di atas nilai normal (100-140 mg/dL) (Chauhan *et al.*, 2016).

5. Pemeriksaan Penanda Tumor/Tumor Marker

a. *Cancer Antigen 15-3 (CA 15-3)*

Cancer Antigen 15-3 (CA 15-3) adalah epitop dari glikoprotein transmembran besar bernama MUC1 yang diturunkan dari gen MUC1. Protein MUC1, juga dikenal sebagai musin epitel polimorfik atau antigen membran epitel, memiliki wilayah ekstraseluler yang besar, urutan transmembran, dan domain sitosol. Protein ini sering diekspresikan secara berlebihan dan mengalami glikosilasi yang

menyimpang pada daerah ekstraselulernya pada kanker payudara (Thaker NG, 2021).

b. *Carcinoembryonic Antigen (CEA)*

CEA adalah suatu glikoprotein onkofetal 180.000 kDa dan sangat diekspresikan oleh adenokarsinoma kolon, payudara dan paru-paru, kolon janin, dan pada tingkat yang lebih rendah oleh epitel kolon normal. Karena keganasan yang mengekspresikan CEA dikenali secara lemah oleh sistem kekebalan sehingga kurang spesifik, dan berbagai pendekatan imunoterapi diuji untuk meningkatkan pengawasan kekebalan terhadap entitas tumor yang tersebar luas ini (Epplera E *et al.*, 2002).

c. *Cancer Antigen 125 (CA 125)*

Cancer Antigen 125 (CA 125) merupakan penanda tumor antigenik yang umumnya diekspresikan oleh neoplasma epitel ovarium dan jaringan lain seperti sel-sel yang melapisi endometrium, tuba fallopi, pleura, peritoneum, dan perikardium. Penanda tumor dideteksi dengan menggunakan antibodi monoklonal OC 125, yang dikembangkan dengan mengimunitisasi tikus melalui paparan garis sel karsinoma ovarium epitel. Kemudian pada tahun 2001 urutan genom antigen disebut sebagai MUC16. Tes ini memiliki kegunaan yang terbatas dalam mendiagnosis kanker ovarium dini, karena sensitivitasnya yang rendah. Spesifitas sangat rendah pada wanita pramenopause, dengan demikian ini paling berguna pada wanita

pascamenopause. Peningkatan 84% ditemukan pada karsinoma mammae yang metastasis (Gandhi T *et al.*, 2021).

d. *Human Epididymis Protein 4* (HE4) (serum)

Human epididymis protein 4 merupakan protein sekretorik yang diidentifikasi dalam sel epitel epididimis manusia. Ekspresi HE4 terdapat pada beberapa jaringan normal manusia. Peningkatan ekspresi HE4 berhubungan dengan keganasan tumor terutama area ginekologi, pulmoner dan gastrointestinal. Studi Galgano *et al.* melaporkan bahwa HE4 diekspresikan pada karsinoma mammae duktus dan ditemukan elevasi yang signifikan HE4 serum pada pasien dengan karsinoma mammae dibandingkan dengan kelompok yang sehat (Bandiera E *et al.*, 2022)

e. Vimentin

Vimentin ialah intermediate filament protein III yang terdapat dalam sel mesenkimal. Vimentin berperan pada regulasi sel, migrasi sel, diferensiasi, proliferasi, adhesi dan invasi. Pada fungsi organ, vimentin berperan pada perkembangan kelenjar mammae, sistem saraf, dan angiogenesis. Vimentin meregulasi *Epithelial Mesenchymal Transition* (EMT). Epithelial mesenchymal transition merupakan proses fisiologis perkembangan sistem saraf, perbaikan luka, fibrosis dan metastasis tumor. Proses ini dikarakteristikan dengan transisi tinggi dari fenotip epitel yang meliputi ekspresi E-cadherin (sitokeratin sitoskeleton) menjadi ekspresi fenotip sel mesenkimal (termasuk

upregulation N-cadherin, fibronectin, ekspresi vimentin) (Chen Z *et al.*, 2021)

Vimentin dapat mempengaruhi proses angiogenesis dengan mengaktifasi beberapa sinyal proangiogenik seperti *Sphingosine-1-Phosphate* (S1P), *basic Fibroblast Growth Factor* (bFFGF), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), dan *Wall Shear Stress* (WSS). Vimentin akan menjadi fragmen dan berikatan dengan *Membranetype-1 Matrix Metalloproteinases* (MT1-MMP). Saat MT1-MMP telah difosfolirasi oleh SIP, MT1-MMP akan menginduksi angiogenesis melalui notch-D114 signaling (Chen Z *et al.*, 2021).

6. Pemeriksaan Imunohistokimia

a. *Estrogen Receptor* (ER)

Estrogen Receptor (ER) adalah faktor transkripsi yang diaktifkan estrogen. Setelah mengikat estrogen, ER mengalami perubahan konformasi dan modifikasi pasca-translasi dan mengatur transkripsi gen target. Aktivasi ER α diprakarsai oleh pengikatan ligan, tetapi fungsi ER α juga diatur oleh modifikasi pascatranslasi, paling signifikan oleh fosforilasi dan ubiquitinasi. Bahkan tanpa adanya estrogen, aktivitas ER dapat dimodulasi oleh fosforilasi. Fosforilasi ER α mempengaruhi berbagai fungsi, termasuk interaksi kromatin, rekrutmen koregulator, ekspresi gen, dan memengaruhi pertumbuhan/morfologi tumor payudara serta respons pasien kanker payudara terhadap terapi endokrin (Park J *et al.*, 2017).

b. *Progesteron Receptor (PR)*

Peran PR dalam kanker payudara masih kontroversial. Sementara tingkat ER+ kanker payudara meningkat dengan bertambahnya usia, tidak ada pola seperti itu terlihat dengan PR, dan tingkat PR+ tetap konstan di semua kelompok umur. Proporsi kanker payudara PR+ lebih rendah dari kanker payudara ER+, dan dalam pendaftar kanker payudara SIER, 20% dari kanker payudara ER+ adalah PR-. Ekspresi PR adalah faktor prognostik independen yang kuat pada ER+, sebagai contoh pasien kelenjar getah bening memiliki PR negatif yang menerima terapi endokrin. Ekspresi gen PR bergantung pada estrogen dan akibatnya ekspresi PR dianggap mengindikasikan jalur respons estrogen ER yang utuh. Hal ini menimbulkan pertanyaan apakah kanker payudara ER- PR+ adalah entitas biologis yang dihasilkan dari fiksasi sampel jaringan yang suboptimal atau uji sensitivitas rendah (Park J *et al*, 2017).

c. *Human Epidermal growth factor receptor 2 (HER 2)*

Meskipun *Human Epidermal growth factor receptor 2 (HER2)* memainkan peran penting sebagai biomarker terapeutik dan prognostik di *High Breast Cancer*, relevansinya dalam patogenesis dan prognosis CMT masih kontroversial. Kelayakan pasien kanker payudara untuk terapi yang diarahkan HER2 ditentukan oleh status ekspresi berlebih protein HER2 dan/atau amplifikasi gen c-erbB-2 dalam jaringan tumor payudara, sebagaimana ditentukan oleh

Immunohistochemistry (IHC) atau Fluorescent In Situ Hybridization (FISH), masing-masing (Burrai, 2015).

d. Ki-67

Ekspresi Ki-67 berhubungan kuat dengan proliferasi sel dan diketahui dapat menjadi indikator prognosis dan outcome. Antigen Ki-67 atau dikenal pula dengan *Marker of Proliferasi Ki-67 (MKI67)* merupakan protein manusia yang dikode oleh gen MKI67. Kadar Ki-67 yang tinggi menimbulkan residif lokal pasca operasi mastektomi menunjukkan progresivitas karsinoma mammae dengan invasi kelenjar getah bening regional terutama aksilla (Davey MG, 2021).

Ki-67 serum pada penderita karsinoma mammae menunjukkan adanya korelasi Ki-67 dengan grading histopatologi, walaupun tidak ada perbedaan bermakna antara stadium dini dan lanjut sedangkan antara kelompok kontrol dan penderita karsinoma mammae menunjukkan perbedaan yang bermakna sehingga dapat digunakan untuk skrining karsinoma mammae (Davey MG, 2021).

7. Pemeriksaan Radiologi

Prosedur yang biasa digunakan untuk diagnosis kanker payudara meliputi mamografi, ultrasonografi (USG), *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*, *Positron Emission Tomography (PET)*, *Computerized Tomography (CT)* dan *Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT)*. Walaupun demikian, pemeriksaan fisik payudara tetap penting, karena sebagian kecil (11%) dari kanker payudara tidak terlihat pada mamografi.

Mamografi merupakan alat diagnostik yang paling penting pada wanita dengan jaringan payudara yang tidak padat. Setelah menopause, mamografi umumnya merupakan metode terbaik untuk menemukan lesi kecil yang tidak teraba. Sebaliknya, USG adalah prosedur yang paling efektif untuk mendiagnosis tumor kecil pada wanita dengan jaringan payudara padat dan untuk membedakan lesi padat dari lesi kistik. Meskipun mamografi dapat mengidentifikasi mikrokalsifikasi yang mencurigakan, mamografi kurang efektif dalam membedakan antara kepadatan payudara dan memiliki kesulitan dalam mengidentifikasi karsinoma invasif lobular tertentu, penyakit Paget pada puting susu, karsinoma inflamasi, dan terutama pada karsinoma kecil perifer (Veronesi U *et al.*, 2017).

Selanjutnya, MRI digunakan sebagai metode pemecahan masalah setelah prosedur diagnostik konvensional. MRI sangat sensitif dan digunakan terutama untuk menyaring pasien berisiko tinggi, seperti pasien BRCA-positif. Pada MRI dengan kontras, gambar diperoleh sebelum dan sesudah pasien diberi zat untuk meningkatkan kontras saat pencitraan lesi. Lesi maligna umumnya sangat permeabel, dengan penyerapan yang cepat dan eliminasi kontras, sedangkan lesi jinak memiliki kinetika peningkatan persisten yang meningkat lambat. Meskipun MRI memiliki akurasi diagnostik yang baik, tingkat deteksi positif palsu masih tinggi dan temuan MRI tidak boleh menjadi satu-satunya indikasi untuk operasi payudara. PET saat ini digunakan untuk mendeteksi fokus metastasis pada organ yang jauh atau untuk menilai status nodus aksila pada stadium pra operasi.

Namun, PET mungkin gagal untuk mengidentifikasi lesi tingkat rendah dan tumor yang lebih kecil dari 5 mm (Veronesi U *et al.*, 2017).

8. Pemeriksaan Histopatologi

Ada beberapa metode yang digunakan untuk mendiagnosis kanker payudara. Sampai saat ini yang menjadi *gold standard* untuk mendiagnosis kanker payudara adalah pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan histopatologi dapat menentukan jenis kanker payudara. Prosedur pemeriksaan histopatologi adalah pasien harus dilakukan biopsi. Hasil biopsi dapat digunakan sebagai diagnosis kanker payudara dan juga pemantauan keberhasilan terapi. Gambaran histopatologi yang dimaksud berupa morfologi jaringan kanker secara mikroskopis. (Wangsa IGMS, 2016).

9. Klasifikasi Kanker Payudara

Terdapat banyak jenis kanker payudara karena penyakit ini dapat muncul di area payudara yang berbeda, seperti saluran, lobulus, atau jaringan di antaranya. Jenis kanker payudara ditentukan oleh sel-sel tertentu yang terpengaruh. Berdasarkan asal sel yang terlibat, kanker payudara dapat dibagi menjadi dua klasifikasi besar, yaitu karsinoma dan sarkoma (Feng Y *et al.*, 2018; Anderson WF *et al.*, 2014).

Karsinoma adalah kanker payudara yang timbul dari komponen epitel payudara, yang terdiri dari sel-sel yang melapisi lobulus dan saluran terminal yang bertanggung jawab untuk produksi susu. Sedangkan sarkoma adalah bentuk kanker payudara yang jauh lebih jarang (<1% dari

kanker payudara primer) yang muncul dari komponen stroma payudara, meliputi miofibroblas dan sel pembuluh darah. Klasifikasi ini tidak selalu merupakan kategori yang cukup, karena dalam beberapa kasus, tumor payudara tunggal dapat merupakan kombinasi dari jenis sel yang berbeda (Feng Y, 2018 *et al.*; Anderson WF *et al.*, 2014).

Sebagian besar kanker payudara adalah karsinoma. Dalam kelompok besar karsinoma, ada banyak jenis kanker payudara yang diidentifikasi berdasarkan invasi relatif terhadap lokasi tumor primer. Kemampuan klinisi untuk membedakan secara akurat antara berbagai subtype sangat penting karena masing-masing memiliki prognosis dan implikasi pengobatan yang berbeda. Berdasarkan kriteria gambaran patologis dan invasi, kanker payudara secara umum dapat dibagi menjadi tiga kelompok besar: kanker payudara non-invasif (atau in situ), invasif, dan metastasis (Feng Y *et al.*, 2018; Anderson WF *et al.*, 2014).

a. Kanker payudara non-invasif (atau in situ)

1) Karsinoma duktal in situ (*Ductal carcinoma in situ/DCIS*, juga disebut sebagai karsinoma intraduktal): sebagai salah satu jenis kanker payudara yang paling umum, DCIS adalah kanker payudara non-invasif atau pra-invasif, yang berkembang di dalam saluran normal yang sudah ada sebelumnya. Walaupun DCIS itu sendiri tidak invasif, karsinoma in situ memiliki potensi tinggi untuk menjadi kanker invasif, sehingga pengobatan dini dan sesuai penting dalam mencegah perkembangan penyakit menjadi kanker yang invasif.

b. Kanker payudara invasif atau infiltrasi

Kanker payudara invasif memiliki sel kanker yang menyerang dan menyebar di luar lobulus dan duktus payudara normal, tumbuh ke jaringan stroma payudara di sekitarnya. Sekitar dua pertiga wanita dengan kanker payudara invansif berusia 55 tahun atau lebih tua ketika mereka didiagnosis. Karsinoma invasif berpotensi menyebar ke bagian tubuh lain, seperti kelenjar getah bening atau organ lain dan membentuk metastasis sehingga masuk dalam klasifikasi kanker payudara metastasis. Berdasarkan jenis jaringan dan sel yang terlibat, kanker payudara invasif dibagi lagi menjadi dua jenis sebagai berikut:

1) Karsinoma Duktal Invasif (*Invasive Ductal Carcinoma/IDC*): IDC

adalah jenis kanker payudara yang paling umum dengan sekitar 80% dari semua kanker payudara didasari oleh karsinoma duktal invasif. Klasifikasi IDC mencakup beberapa sub tipe, yaitu: karsinoma tubular payudara, karsinoma meduler payudara, karsinoma musinosa payudara, karsinoma papiler payudara, dan karsinoma cribriform payudara.

2) Karsinoma Lobular Invasif (*Invasive Lobular Carcinoma/ILC*): ILC

adalah jenis kanker payudara kedua yang paling umum dan menyumbang sekitar 10-15% dari semua kanker payudara. Meskipun ILC dapat mempengaruhi wanita pada usia berapa pun, tetapi ILC cenderung lebih sering terjadi pada wanita usia lanjut. ILC cenderung terjadi di kemudian hari dibandingkan dengan IDC,

misalnya di awal usia 60 dibandingkan dengan usia pertengahan hingga akhir 50. Jenis kanker payudara subkategori invasif berjumlah sekitar 90-95% dari semua kasus kanker payudara. Kanker IDC dan ILC masing-masing menunjukkan fitur patologis yang berbeda. Karsinoma lobular tumbuh sebagai sel tunggal yang tersusun secara individual, dalam lembaran, dan mereka memiliki penyimpangan molekuler dan genetik yang berbeda yang membedakannya dari karsinoma duktal.

c. Kanker payudara metastasis

Kanker payudara metastasis, juga dikenal sebagai kanker payudara stadium IV, adalah kanker payudara stadium akhir, yang telah menyebar ke organ lain di dalam tubuh. Metastasis dari kanker payudara dapat ditemukan di kelenjar getah bening di ketiak, dan/atau di tempat yang jauh seperti paru-paru, hati, tulang, dan otak. Bahkan setelah tumor primer diangkat, sel tumor mikroskopis atau mikro-metastasis dapat tetap berada di dalam tubuh, yang memungkinkan kanker untuk kembali dan menyebar.

Secara klinis, pasien mungkin awalnya didiagnosis dengan penyakit metastasis (kanker payudara metastatik *de novo*), atau kanker payudara dapat berkembang menjadi metastasis dalam jangka waktu bulan atau tahun setelah menerima pengobatan awal. Risiko kanker payudara tumbuh kembali dan bermetastasis belum dapat dipahami atau diprediksi dengan jelas karena bervariasi antar pasien, sebagian besar

tergantung pada biologi molekuler unik tumor dan stadium pada saat diagnosis awal. Sayangnya, sekitar 30% wanita yang didiagnosis dengan kanker payudara stadium awal akan mengalami metastasis dari penyakit tersebut.

d. Jenis kanker payudara yang kurang umum

Sementara IDC dan ILC menyumbang sekitar 90-95% dari semua kasus kanker payudara, beberapa jenis kanker payudara yang langka juga dapat diamati dalam dunia klinis.

- 1) Kanker payudara inflamasi (*Inflammatory Breast Cancers/IBC*).
- 2) Kanker payudara pada pria, anak-anak, dan remaja.
 - a) Penyakit paget pada payudara.
 - b) Karsinoma papiler.
 - c) Tumor phyllodes.
 - d) Angiosarkoma payudara. (Feng Y *et al.*, 2018 and Anderson WF *et al.*, 2014).

e. Subtipe molekuler atau intrinsik dari kanker payudara

Kanker payudara mencakup kelompok penyakit yang heterogen dan beragam secara fenotip. Ini terdiri dari beberapa subtipe biologis yang memiliki perilaku dan respons berbeda terhadap terapi. Studi ekspresi gen telah mengidentifikasi beberapa subtipe kanker payudara berbeda secara signifikan dalam prognosis serta target terapeutik yang ada dalam sel kanker. Dengan kemajuan teknik profil ekspresi gen, daftar gen intrinsik yang membedakan subtipe ini sekarang terdiri dari

beberapa kelompok gen yang berkaitan dengan ekspresi reseptor estrogen (ER) (kluster luminal), ekspresi HER2, proliferasi, dan kluster unik gen yang disebut sebagai kluster basal. Melalui pemanfaatan pemahaman ini, kanker payudara biasanya dibagi menjadi lima subtipe intrinsik atau molekuler yang didasarkan pada pola ekspresi gen tertentu (Tabel 1) (Feng Y *et al.*, 2018; Anderson WF *et al.*, 2014).

Tabel 1. Subtipe Molekuler Kanker Payudara

Subtipe	Penanda Molekuler	Karakteristik	Pilihan Terapi
Luminal A	ER+, PR±, HER2-, Ki67 rendah.	~70%; Paling umum; Prognosis paling baik.	Terapi hormonal; Terapi target.
Luminal B	ER+, PR±, HER2±, Ki67 tinggi.	10-20%; Tingkat <i>survival</i> lebih rendah dibanding Luminal A.	Terapi hormonal; Terapi target.
HER2	ER-, PR-, HER2+	5-15%	Terapi target
<i>Triple-negative</i>	ER-, PR-, HER2-	15-20%; Lebih sering terjadi pada wanita kulit hitam; Didiagnosis pada usia yang lebih muda; Prognosis paling buruk.	Terapi target terbatas
<i>Normal-like</i>	ER+, PR±, HER2-, Ki67 rendah	Jarang terjadi; Ekspresi kluster gen proliferasi rendah	Terapi hormonal; Terapi target

Sumber: Feng Y *et al.*, 2018

Heterogenitas seluler dan molekuler kanker payudara mengamanatkan analisis beberapa perubahan genetik secara bersamaan, yang dimungkinkan oleh munculnya teknik genomik dan transkriptomik generasi berikutnya (Feng Y *et al.*, 2018; Anderson WF *et al.*, 2014).

10. Staging Kanker Payudara

Setelah kanker payudara didiagnosis, tes dilakukan untuk menentukan stadium penyakit, yang akan berdampak pada pengobatan yang diterima pasien. Sistem *staging* TNM untuk kanker dikembangkan oleh Pierre Denoix di Prancis pada 1940-an dan 1950-an. Upaya Amerika Utara untuk menstandarisasi sistem TNM dengan membantuk *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Edisi terbaru dari *AJCC Cancer Staging Manual* edisi kedelapan diadopsi secara global pada 1 Januari 2018. Edisi manual sebelumnya hanya mengandalkan metode *staging* secara anatomis, yang menggunakan data kelangsungan hidup berbasis populasi untuk memprediksi hasil klinis. Di era kedokteran presisi, perubahan besar dalam edisi kedelapan adalah penggabungan *biomarker* prognostik untuk memprediksi hasil klinis dan respons pengobatan secara lebih akurat secara individual. Faktor-faktor seperti tingkat tumor, reseptor hormon dan ekspresi onkogen, dan skor kekambuhan panel multigen sekarang terintegrasi dengan informasi anatomi untuk menghasilkan kelompok stadium prognostik akhir, yang akan memberikan stratifikasi prognosis pasien yang lebih baik (Kalli S *et al.*, 2018).

Kategori stadium anatomi klinis tumor primer (kategori T) berkisar dari Tis hingga T4 dan identik dengan stadium anatomi patologis tumor primer (Tabel 2). DCIS dan penyakit Paget tanpa karsinoma invasif yang mendasari atau DCIS dianggap kategori Tis, terlepas dari ukuran tumor (Kalli S *et al.*, 2018).

Tabel 2. Staging Tumor Primer (Klinis dan Patologis)

Kategori T	Kriteria T
TX	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ada bukti tumor primer
Tis (DCIS)	<i>Ductal carcinoma in situ</i>
Tis (Paget)	Penyakit Paget tidak berhubungan dengan karsinoma invasif atau DCIS
T1	Ukuran tumor ≤ 20 mm
T1mi	Ukuran tumor ≤ 1 mm
T1a	Ukuran tumor > 1 mm tetapi ≤ 5 mm
T1b	Ukuran tumor > 5 mm tetapi ≤ 10 mm
T1c	Ukuran tumor > 10 mm tetapi ≤ 20 mm
T2	Ukuran tumor > 20 mm tetapi ≤ 50 mm
T3	Ukuran tumor > 50 mm
T4	Tumor dengan ekstensi langsung ke dinding dada dan/atau kulit dengan perubahan makroskopik
T4a	Tumor dengan invasi dinding dada
T4b	Tumor dengan perubahan kulit makroskopik termasuk ulserasi dan/atau nodul kulit satelit dan/atau edema
T4c	Tumor dengan kriteria T4a dan T4b
T4d	<i>Inflammatory carcinoma</i>

Sumber: Kalli S *et al.*, 2018

Selanjutnya, tingkat kelenjar getah bening aksila ditentukan oleh hubungan kelenjar getah bening dengan otot pektoralis minor. Nodus aksila tingkat I terletak di lateral batas lateral otot pektoralis minor. Kelenjar getah bening tingkat II terletak di antara batas medial dan lateral otot pektoralis minor dan juga termasuk kelenjar getah bening interpektoral (*Rotter*). Nodus aksila tingkat III terletak di medial margin medial muskulus pektoralis minor dan inferior klavikula. Untuk *staging* klinis kelenjar getah bening, kategori cN berkisar dari cNX hingga cN3 (Tabel 3) (Kalli S *et al.*, 2018).

Tabel 3. Staging Klinis Kelenjar Getah Bening

Kategori cN	Kriteria cN
cN	Nodus regional tidak dapat dinilai
cN0	Tidak ada metastasis nodus regional
cN1	Metastasis ke nodus aksila tingkat I dan/atau tingkat II ipsilateral yang dapat digerakkan
cNmi	Mikrometastasis
cN2	Metastasis ke nodus aksila tingkat I dan/atau tingkat II ipsilateral tetap; atau metastasis ke kelenjar mammae internal ipsilateral tanpa metastasis aksila
cN2a	Metastasis ke nodus aksila tingkat I dan/atau tingkat II ipsilateral menetap
cN2b	Metastasis ke kelenjar mammae internal ipsilateral tanpa metastasis aksila
cN3	Metastasis ke nodus aksila level III ipsilateral dengan atau tanpa metastasis aksila tingkat I dan/atau tingkat II; atau metastasis ke kelenjar mammae internal ipsilateral dengan metastasis aksila tingkat I dan/atau tingkat II; atau metastasis ke kelenjar supraklavikula ipsilateral
cN3a	Metastasis ke nodus aksila tingkat III ipsilateral dengan atau tanpa metastasis aksila tingkat I dan/atau tingkat II
cN3b	Metastasis ke kelenjar mammae internal ipsilateral dengan tingkat I dan / atau tingkat II metastasis aksila
cN3c	Metastasis ke nodus supraklavikula ipsilateral

Sumber: Kalli S *et al.*, 2018

Selanjutnya, stadium klinis metastasis berkisar dari M0 hingga M1 (Tabel 4). Penyakit M0 mencerminkan tidak adanya metastasis jauh, dan M1 mencerminkan adanya metastasis jauh. Seperti disebutkan pada bagian sebelumnya tentang stadium nodal, metastasis ke kelenjar getah bening serviks, kelenjar getah bening mammae interna kontralateral, atau kelenjar getah bening aksila kontralateral dianggap sebagai metastasis jauh. Empat situs yang paling umum dari penyakit metastasis adalah tulang, paru-paru, otak, dan hati (Kalli S *et al.*, 2018).

Tabel 4. Staging Metastasis

Kategori M	Kriteria M
M0	Tidak ada bukti metastasis jauh
cM0(i+)	Tidak ada bukti metastasis jauh, namun dengan sel tumor atau deposit ≤ 0.2 mm yang terdeteksi di sirkulasi darah, sumsum tulang, atau jaringan kelenjar getah bening non-regional lainnya, tanpa tanda atau gejala metastasis
cM1	Metastasis jauh terbukti secara klinis dan pencitraan
pM1	Metastasis jauh yang terbukti secara histologis pada organ padat; atau, jika pada nodus non-regional, metastasis berukuran $>0,2$ mm

Sumber: Kalli S *et al.*, 2018

Ukuran tumor primer, dikombinasikan dengan adanya limfadenopati regional dan metastasis jauh, menghasilkan stadium anatomis keseluruhan yang berkisar dari stadium 0 hingga IV (Tabel 5) (Kalli S *et al.*, 2018).

Tabel 5. Staging Keseluruhan

Stadium	TNM
Stadium 0	Tis, N0, M0
Stadium IA	T1, N0, M0
Stadium IB	T0, N1mi, M0 T1, N1mi, 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	T apapun, N3, M0
Stadium IV	T apapun, N apapun, M1

Sumber: Kalli S *et al.*, 2018

F. KANKER PAYUDARA NON METASTASIS DAN METASTASIS

1. Kanker Payudara Non Metastasis

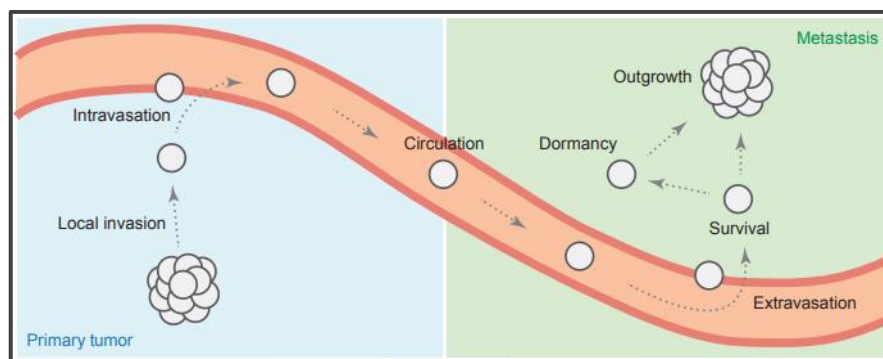
Berdasarkan prognosis dan penanganan kanker payudara, stadium penderita kanker payudara dapat dibagi menjadi kanker payudara stadium dini dan stadium lanjut. Stadium dini terdiri atas stadium IA, IB, IIA dan IIB dan stadium lanjut lokal terdiri dari stadium IIIA, IIIB, IIIC yang dapat dikategorikan menjadi kanker payudara non metastasis. Selain itu terdapat juga kategori kanker payudara metastasis yang terjadi pada penderita kanker payudara stadium lanjut IV (Wijoyo L, 2015).

2. Kanker Payudara Metastasis

Metastasis terjadi ketika sel kanker keluar dari tumor asalnya, menyebar secara sistemik, dan berkoloni di organ yang jauh. Lesi metastasis ini menyerang organ vital dan memperburuk kesehatan pasien, membentuk beberapa gumpalan jaringan yang sulit untuk diangkat melalui pembedahan dan meningkatkan resistensi terhadap terapi sistematis yang tersedia saat ini. Akibatnya, mengelola metastasis adalah inti penting dalam pengobatan kanker payudara (Jin X dan Mu P, 2015).

Pengamatan klinis dapat dengan baik mengetahui bahwa jenis tumor yang berbeda menunjukkan tropisme organ yang berbeda dalam pola metastasis. Kanker payudara menampilkan tropisme yang berbeda tergantung pada subtipe. Tulang, paru-paru, hati, dan otak adalah target umum metastasis kanker payudara, selain kelenjar getah bening. Tumor ER+ memiliki prognosis terbaik dengan tingkat insiden yang rendah dalam

lima tahun pertama, tetapi secara bertahap meningkat seiring waktu sampai lima tahun atau lebih (hingga 40%). Tulang adalah lokasi metastasis utama, sedangkan otak lebih sedikit terpengaruh. Sebaliknya, tumor payudara TN menampilkan prognosis terburuk, dengan tingkat insiden yang meningkat cepat dalam satu sampai dua tahun pertama dan hampir semua metastasis terjadi dalam lima tahun pertama. Organ visceral, termasuk otak dan paru-paru, lebih sering terkena tumor TN. Tumor HER2+ juga dianggap sebagai penyakit agresif. Dengan penemuan terapi anti-HER2, prognosinya telah jauh lebih baik dan memperpanjang umur pasien secara signifikan. Terapi ini cukup efektif dalam mengendalikan lesi ekstrakranial tetapi meninggalkan permasalahan untuk metastasis otak. (Jin X dan Mu P, 2015).



Gambar 3. Skema Tahapan Metastasis (Jin X dan Mu P, 2015)

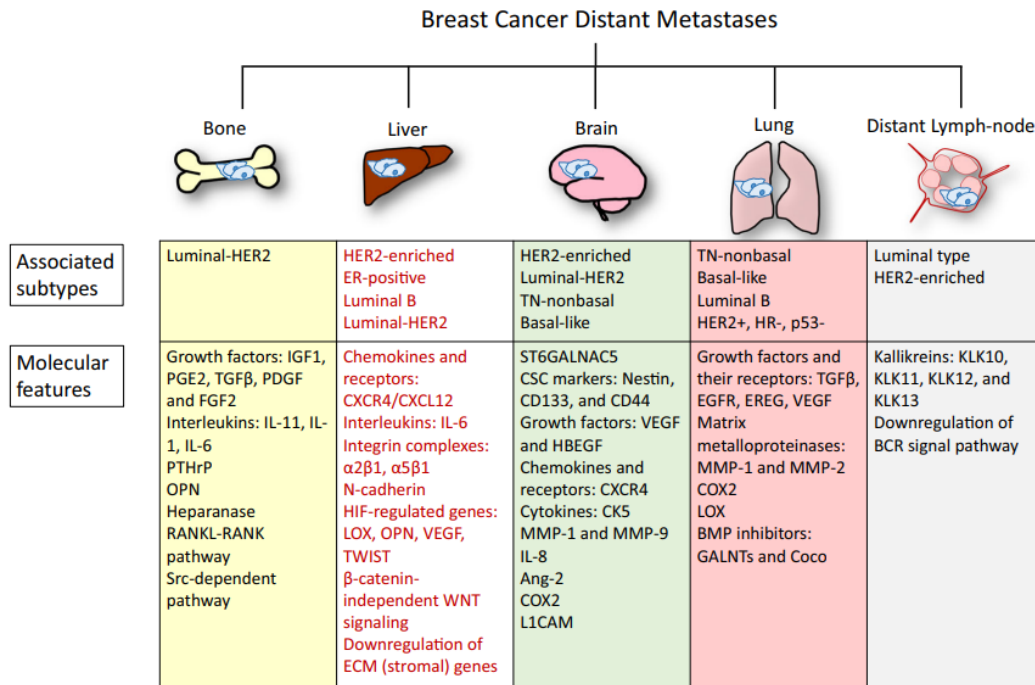
Metastasis dapat berlangsung melalui 5 tahap berurutan sebagai berikut:

- a. Invasi dan migrasi: sel kanker masing-masing melepaskan diri dari tumor primer dan menginvasi jaringan sehat yang ada disekitarnya. Selama proses ini terjadi sekresi berbagai enzim litik yang menghancurkan matiks ekstraseluler, dengan demikian memfasilitasi migrasi.

- b. Intravasasi: masuknya sel-sel kanker ke dalam sirkulasi darah dan limfe. Setelah melekat pada sel endotel melalui molekul adhesi, sel kanker mensekresikan enzim proteolitik yang menyebabkan sel-sel dapat menginfiltrasi pembuluh darah.
- c. Sirkulasi: sel kanker beredar dalam sirkulasi dan harus menghadapi berbagai kondisi yang ada dalam darah. Kondisi itu antara lain adalah konsentrasi oksigen yang tinggi dan limfosit sitotoksik. Pada kondisi ini terjadi seleksi sel-sel tumor yang resisten dan agresif.
- d. Ekstravasasi: sel-sel kanker terperangkap di kapiler organ tertentu, meninggalkan pembuluh darah dengan cara penetrasi endotel setelah mengeluarkan enzim proteolitik.
- e. Kolonisasi, proliferasi dan angiogenesis: sel-sel kanker membentuk tumor sekunder di tempat baru dengan berpoliferasi dan menginduksi neoangiogenesis untuk memastikan vaskularisasi yang cukup. (Budijono R, 2020)

Kanker payudara cenderung bermetastasis jauh ke tulang, otak, hati, paru - paru, dan kelenjar getah bening. Metastasis jauh yang paling umum adalah tulang yang terjadi pada 70% pasien kanker payudara. Tempat paling umum berikutnya dari metastasis kanker payudara adalah hati dengan perkiraan 30%, dan otak adalah tempat ketiga yang paling umum sekitar 10–30%. Subtipe kanker payudara yang berbeda berkorelasi dengan kelangsungan hidup keseluruhan yang berbeda secara signifikan

dan kecenderungan yang berbeda untuk bermetastasis ke organ tertentu (Liu Y dan Cao X, 2016).



Gambar 4. Ringkasan Organotropik Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan Subtipe (Liu Y dan Cao X, 2016)

G. PROGNOSIS

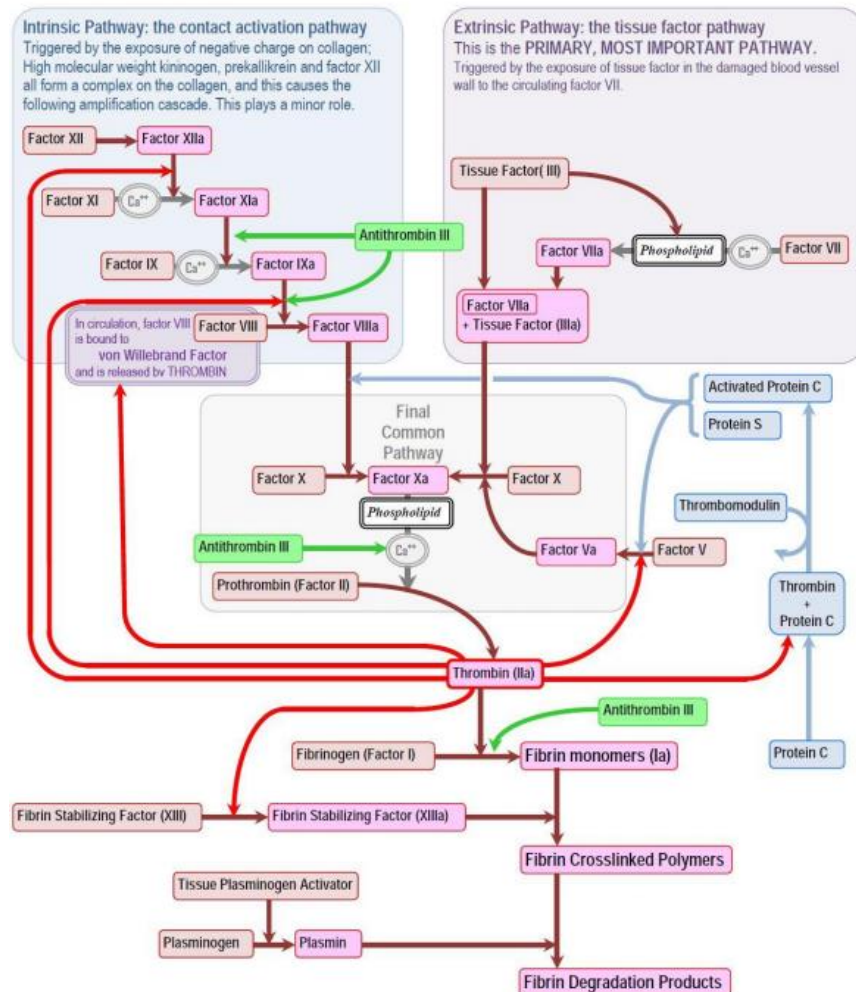
Setelah pengobatan kanker payudara, *follow-up* jangka panjang tetap diperlukan. Pasien dengan kanker payudara membutuhkan pemeriksaan mammografi dan pemantauan *tumor marker* secara rutin untuk penyakit metastasis. Selama empat dekade terakhir, tingkat kelangsungan hidup sebagian besar pasien kanker payudara telah meningkat. Hal yang perlu diperhatikan adalah bahwa keberadaan kanker payudara secara bertahap melambat selama dekade terakhir, yang mungkin disebabkan oleh deteksi dini dan perawatan yang lebih baik. Prognosis untuk pasien dengan kanker

payudara sangat tergantung pada status kelenjar getah bening aksila. Semakin tinggi jumlah kelenjar getah bening positif, semakin buruk hasilnya. Secara umum, tumor yang responsif terhadap hormon cenderung memiliki hasil yang lebih baik. Tanggung jawab ada pada penyedia layanan kesehatan untuk mengurangi faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan melakukan *follow-up* atau pemantauan jangka panjang yang sesuai (Alkabban FM *et al.*, 2021; Elobaid Y *et al.*, 2021).

H. D-DIMER SEBAGAI PENANDA KANKER PAYUDARA

D-dimer adalah penanda unik degradasi fibrin yang dibentuk oleh aksi berurutan dari 3 enzim: trombin, faktor XIIIa, dan plasmin. Pertama, trombin memotong fibrinogen yang menghasilkan monomer fibrin, yang berpolimerisasi dan berfungsi sebagai cetakan untuk faktor XIIIa dan pembentukan plasmin. Kedua, trombin mengaktifkan faktor XIII plasma yang terikat pada polimer fibrin untuk menghasilkan transglutaminase aktif, faktor XIIIa. Faktor XIIIa mengkatalisis pembentukan ikatan kovalen antara D-domain dalam polimerisasi fibrin. Akhirnya, plasmin mendegradasi ikatan silang fibrin untuk melepaskan produk degradasi fibrin dan mengekspos d-dimer. D-dimer dapat juga berasal dari produk degradasi fibrin yang berasal dari fibrin terlarut sebelum digabungkan ke dalam gel fibrin, atau setelah bekuan fibrin didegradasi oleh plasmin. Utilitas klinis pengukuran d-dimer telah ditetapkan dalam beberapa skenario, terutama untuk

mengesampingkan VTE dan pemanfaatan d-dimer sebagai penanda aktivasi koagulasi dalam pengaturan klinis lainnya (Adam SS *et al.*, 2009).



Gambar 5. Jalur Koagulasi (Durachim A dan Astuti D, 2018)

Pada pasien kanker payudara stadium lanjut sudah terjadi penyebaran lokal atau metastasis. Ada korelasi antara kanker dan hiperkoagulasi, hemostasis lebih sering terjadi pada pasien kanker. Aktivasi sistemik pada pasien kanker payudara telah dimasukkan dalam angiogenesis, progresi, dan penyebaran metastasis sel tumor. Peningkatan kadar d-dimer yang merupakan produk degradasi fibrin diproduksi ketika

faktor XIIIa didegradasi oleh plasmin yang dihasilkan dari plasminogen oleh aksi aktivator plasminogen jaringan protease serin (Ghadhban BR, 2018; Blackwell K *et al.*, 2000). Faktor koagulasi akan dimulai melalui dua jalur yaitu jalur intrinsik yang dicetuskan oleh aktivasi kontak dan melibatkan F-XII, F-XI, F-IX, F-VIII, HMWK (*High Molecular Weight Kininogen*), PF3 (*Platelet Faktor 3*) dan ion kalsium, serta jalur ekstrinsik yang dicetuskan oleh tromboplastin jaringan dan melibatkan F-VII dan ion kalsium. Proses ini berlangsung secara berurutan. Pada akhirnya kedua jalur ini akan bergabung menuju jalur bersama yang melibatkan F-X, F-V, PF3, protrombin dan fibrinogen (Wintrobe 2008; Linkins LA., 2017). Fibrinogen terdiri dari 3 pasang rantai polipeptida yaitu 2 alfa, 2 beta, 2 gamma. Pada akhir dari jalur bersama, trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin monomer. Trombin akan memecah rantai alfa dan beta pada N-terminal menjadi fibrinopeptida A, B dan fibrin monomer. *Fibrin monomers* kemudian mengalami polimerisasi membentuk *fibrin polimers* dan selanjutnya menjadi *fibrin degradation products* setelah didegradasi oleh plasmin. (Wintrobe 2008; Linkins LA., 2017).

Fibrinolisis adalah proses penghancuran deposit fibrin oleh sistem fibrinolitik sehingga aliran darah terbuka kembali. Proses ini bertujuan menjaga keseimbangan mekanisme hemostasis. Enzim yang bertanggungjawab terhadap proses ini adalah plasmin. Plasminogen (plasmin yang tidak aktif) akan diaktifkan untuk menghancurkan formasi fibrin dengan membuat FDP (*Fibrin Degeneration Product*). Setelah itu

proses berlanjut dengan membentuk fragmen X, selanjutnya akan dipecah menjadi fragmen Y, D dan E. Dua fragmen D dan satu fragmen E akan berikatan dengan kuat membentuk D–dimer, jadi D–dimer adalah fragmen terkecil hasil pemecahan fibrin (Wintrobe 2008; Linkins L A. 2017).

Kadar d-dimer plasma meningkat pada banyak kondisi klinis seperti merokok, infeksi, kehamilan, usia tua, trauma, tumor, dan lain-lain. Kadar d-dimer meningkat pada berbagai gangguan termasuk venotromboembolik (VTE), penyakit kardiovaskular dan kanker. Selain itu, peningkatan kadar d-dimer juga dapat terlihat pada populasi orang dewasa yang sehat (Ghadhban BR, 2018; Blackwell K *et al.*, 2000).

Pada kanker payudara, peningkatan kadar d-dimer plasma berkorelasi dengan kanker payudara stadium lanjut lokal atau metastasis ke kelenjar getah bening aksila atau metastasis jauh. Kanker payudara stadium lanjut termasuk yang paling serius dari lima kemungkinan stadium (stadium 3 dan 4) (Knowlson L *et al.*, 2010).

Salah satu penelitian yang dilakukan di Indonesia oleh Yusuf LI (2010), menyebutkan bahwa kadar d-dimer plasma lebih tinggi pada kanker payudara metastasis dibandingkan dengan kanker payudara non metastasis. Selanjutnya dalam penelitian yang dilakukan oleh Nagy dan Dirix menunjukkan ada hubungan antara peningkatan kadar d-dimer pada pasien dengan kanker payudara dan peningkatan penanda tumor yang mengarah pada peningkatan risiko kematian (Nagy Z. 2013; Dirix LY *et al.*, 2002). Namun, dalam penelitian lain yang dilakukan oleh Di Castelnuovo,

et al., ditunjukkan peningkatan kadar d-dimer tidak bergantung adanya metastasis jauh. Stadium tumor, status nodus, dan ukuran tetap menjadi faktor prognostik terpenting yang mempengaruhi peningkatan d-dimer dan kelangsungan hidup jangka panjang, meskipun peran mereka menurun seiring waktu (Di Castelnuovo A *et al.*, 2013)

Selain itu, studi oleh Dirix *et al.* juga menunjukkan tentang kadar d-dimer plasma secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan kanker payudara ($P=0,0022$), dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Selain itu, ditemukan juga kadar d-dimer plasma berhubungan secara signifikan dengan stadium kanker secara klinis ($P<0,05$) dan metastasis kanker ($P<0,05$). Temuan ini menunjukkan tingkat kadar D-dimer plasma dapat digunakan sebagai penanda untuk memprediksi metastasis dan perkembangan kanker payudara (Dirix LY *et al.*, 2002).

Studi lainnya oleh Ay *et al.*, menunjukkan bahwa tingkat d-dimer yang tinggi berkaitan dengan tingkat kelangsungan hidup yang buruk dan peningkatan risiko kematian pada pasien ($P<0,001$) (Ay C *et al.*, 2012).

I. PATOMEKANISME PENINGKATAN D - DIMER PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA

Berbagai faktor risiko berperan dalam proses hiperkoagulasi. Terdapat karakteristik yang dapat menjadi faktor predisposisi untuk pembentukan tromboemboli. Pemahaman pada faktor risiko akan membantu identifikasi kelompok risiko tinggi pada kanker dalam

menegakkan diagnosis dan tatalaksana. Faktor risiko hiperkoagulasi ini diamati dari pasien kanker oleh berbagai penelitian dan ditemukan sebagai pencetus tromboemboli (Caine GJ *et al.*, 2002; Harlivasari AD dan Syahrudin E, 2019).

1. Kemoterapi

Insidens tromboemboli meningkat lebih besar pada kemoterapi, pembedahan dan radioterapi. Ada 2 mekanisme keadaan yang menyebabkan hiperkoagulasi pada kemoterapi, yaitu hiperkoagulasi yang di induksi cisplatin itu sendiri yang diduga meningkatkan faktor *van Willebrand* secara signifikan sehingga menyebabkan hiperkoagulasi. Mekanisme lain adalah bahwa apoptosis sel endotel yang di induksi oleh cisplatin memicu mikropartikel endotel prokoagulan yang akan meningkatkan kadar trombin. Kondisi ini banyak terjadi pada pasien stadium III dan IV. Kejadian hiperkoagulasi stage IV memiliki risiko 1,27 kali, pemberian terapi antikanker berisiko 6,53 kali dan kemoterapi berisiko 4 kali dibandingkan radioterapi. (Caine GJ *et al.*, 2002; Harlivasari AD dan Syahrudin E, 2019).

2. Tissue Factor (TF)

Tissue Factor (TF) adalah glikoprotein transmembran 47-kDa yang membentuk kompleks dengan faktor VII (FVII)/FVIIa. Kompleks TF/FVII ini memulai pembekuan darah dengan mengaktifkan FIX dan FX secara proteolitik. Salah satu faktor prokoagulan yang berperan besar pada keganasan adalah TF. Aktivator utama ini berada dalam kaskade koagulasi

dengan hasil akhir transformasi protombin menjadi trombin. TF adalah prokoagulan seluler yang diekspresikan dalam sel normal, termasuk sel endotel dan monosit-makrofag. Namun, sel endotel dan monosit-makrofag tidak mengekspresikan TF dalam kondisi normal, TF diproduksi sebagai respons terhadap rangsangan proinflamasi, yaitu sitokin Interleukin-1b (IL-1b) dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), dan endotoksin bakteri. Namun, berbeda dengan sel normal, sel tumor mengekspresikan TF secara konstitutif dan dengan demikian memiliki *Procoagulant Activity* (PCA) yang konstan. Ekspresi TF oleh sel tumor muncul secara spontan dan masif sehingga memicu hiperkoagulasi (Caine GJ *et al.*, 2002; Harlivasari AD dan Syahrudin E, 2019).

3. Cancer Proagulan (CP)

Cancer Proagulan (CP) adalah protease sistein 68 kDa dengan titik isoelektrik (pI) 4.8, mengandung 674 asam amino dan tidak ada karbohidrat yang terdeteksi. Satu-satunya substrat fisiologis yang diketahui untuk CP adalah koagulasi FX. CP dapat mengaktifkan FX secara independen dari FVII dan memotong rantai berat FX di tempat yang berbeda dibandingkan dengan aktivator FX yang lain. CP telah terdeteksi dalam ekstrak sel tumor dan jaringan amnion-korion, tetapi tidak dalam ekstrak sel normal. Antigen CP, diukur dengan *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), telah terbukti meningkat pada 85% pasien kanker. Temuan ini juga berkorelasi dengan *Procoagulant Activity* (PCA) CP pada pasien kanker. Kehadiran *Tissue Factor* (TF) dan CP telah ditunjukkan di beberapa jaringan tumor

manusia dan hewan (Caine GJ *et al.*, 2002; Harlivasari AD dan Syahrudin E, 2019).

4. Aktivasi Sitokin

Respon fisiologis oleh antigen tumor selain melepaskan sitokin pro inflamasi seperti Interleukin-1 (IL-1) dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) juga mengekspresikan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Sitokin VEGF bersifat kemotaktik bagi makrofag sebagai penginduksi *Tissue Factor* (TF). Sintesis dan regulasi VEGF, sel tumor serta vaskular saling berkaitan membentuk inflamasi, trombosis dan pertumbuhan tumor. Sitokin VEGF berperan dalam neovaskularisasi dan migrasi jauh sel tumor (metastasis). Proses ini terjadi akibat perubahan permeabilitas endotel yang memberikan peluang migrasi sel tumor ke sirkulasi sistemik dan dianggap berperan dalam angiogenesis tumor (Caine GJ *et al.*, 2002; Harlivasari AD dan Syahrudin E, 2019).

5. Interaksi Antar Sel

Sel tumor secara langsung dan tidak langsung menyebabkan migrasi sel mononuklear dan polimorfonuklear, pelepasan enzim protease serta radikal bebas. Hal ini menginduksi interaksi antara sel endotel, leukosit dan trombosit. Kumpulan sel ini membentuk koagulasi lokal dan formasi trombus. Peningkatan permeabilitas memberi peluang sel tumor menginvasi vaskular. Mekanisme trombogenesis pada pasien kanker terjadi melalui proses multipel dan kompleks membentuk molekul

prokoagulasi. Hal ini dapat terjadi secara langsung maupun tidak langsung dari induksi respon inflamasi.

Komplikasi trombosis pada pasien kanker dapat melibatkan vaskular baik arteri, vena dan kapiler. Kondisi Venous Thromboembolism (VTE) pada pasien kanker memiliki manifestasi klinis berupa trombosis vaskular berupa *Deep Vein Trombosis (DVT)*, *Pulmonary Embolism (PE)*, trombosis arteri, endokarditis trombosis non-bakteri, tromboflebitis superfisial dan catheter-related thrombosis. Kondisi VTE dan komplikasi trombosis menjadi penyebab kedua mortalitas pada kanker (Caine GJ *et al.*, 2002; Harlivasari AD dan Syahrudin E, 2019).

6. Karakteristik Pasien

Kecenderungan hiperkoagulasi dipengaruhi oleh faktor pejamu dan komorbid. Faktor usia, jenis kelamin perempuan serta ras Afrika-Amerika lebih berisiko terjadi hiperkoagulasi. Terdapat penelitian yang mendapatkan usia > 65 tahun memiliki risiko kejadian Venous Thromboembolism (VTE) walaupun ada penelitian lain mendapatkan hasil yang tidak bermakna. Jenis kelamin perempuan diperkirakan berhubungan dengan produksi hormon sebagai prokoagulan. Beberapa studi menunjukkan bahwa kejadian VTE meningkat berhubungan dengan komorbid pasien. Penyakit komorbid yang menyertai seperti infeksi, penyakit ginjal, penyakit paru kronik, anemia, mutasi faktor protrombotik dan riwayat trombosis menambah kecenderungan risiko VTE pada pasien kanker.

Berbagai kondisi penyerta tersebut dapat menimbulkan aktivasi koagulasi melalui berbagai mekanisme. Pada usia tua cenderung terjadi peningkatan berbagai faktor koagulasi. Pada sepsis terjadi pelepasan *Tissue Factor* (TF) dan penghambatan antikoagulan alamiah, sedangkan pada disfungsi hati terjadi kegagalan membersihkan faktor pembekuan yang teraktivasi serta berkurangnya antikoagulan alamiah. Pasien dengan imobilisasi juga terjadi stasis vena sehingga mengalami hambatan dilusi dan pembersihan faktor pembekuan yang teraktivasi serta kerusakan sel endotel yang dapat mengaktifkan faktor pembekuan (Caine GJ *et al.*, 2002; Harlivasari AD dan Syahrudin E, 2019).