

3.3 Hipotesis Penelitian

a) Hipotesis Nol (H_0)

Tidak ada hubungan antara sub tipe molekular kanker payudara pada usia muda dengan *grading* histopatologi kanker payudara pada usia muda di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

b) Hipotesis Alternatif (H_1)

Terdapat hubungan antara sub tipe molekular kanker payudara pada usia muda dengan *grading* histopatologi kanker payudara pada usia muda di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Tipe dan Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan desain penelitian Cross Sectional (potong lintang), yaitu penelitian yang melihat hubungan antara variabel independen (subtipe molekuler kanker payudara) dengan variabel dependen (grading histopatologi). Variabel independen ataupun dependen dalam penelitian ini diukur pada waktu yang sama dan hanya diukur sebanyak satu kali.

4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian

Penelitian bertempat di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Kota Makassar, Provinsi Sulawesi Selatan dengan alokasi waktu sekitar 5 tahun (Januari 2018-Desember 2022).

4.3 Variabel Penelitian

Variabel Independen : Variabel yang memengaruhi variabel dependen. Pada penelitian ini yang dijadikan sebagai variabel independen adalah subtipe molekuler kanker payudara pada wanita usia muda.

Variabel Dependen : Variabel yang dipengaruhi oleh variabel independen. Pada penelitian ini yang dijadikan sebagai variabel dependen adalah grading histopatologi kanker payudara.



rasional

a

: Usia pasien yang kurang dari 40 tahun

Alat Ukur : Rekam medis

Cara Ukur : pencacatan melalui rekam medis

Hasil Ukur :

1. < 40 tahun

2) Subtipe molekuler

Definisi : Klasifikasi kanker payudara berdasarkan ekspresi berbagai molekul yang berperan dalam patofisiologi kanker payudara.

Alat Ukur : Rekam medis

Cara Ukur : pencatatan melalui hasil imunohistokimia (ER,PR,HER-2,Ki67)

Hasil Ukur :

1. Subtipe luminal A
2. Subtipe luminal B
3. Triple negative (basal like)
4. Subtipe HER-2

3) Grading Histopatologi

Definisi : sistem grading berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi yang merefleksikan diferensiasi sel tumor dengan tingkat prognosis berdasarkan tingkat diferensiasi yang baik atau buruk, ukuran tubulus atau kelenjar yang terbentuk, pleomorfisme inti, dan jumlah mitosis yang terbentuk yang diobservasi secara histopatologis (Cserni et al., 2018b).

Alat Ukur : Rekam medis

Cara Ukur : pencatatan melalui hasil histopatologi

Hasil Ukur :



1. Tumor yang berdiferensiasi baik dengan kemiripan tinggi terhadap
uler duktus terminalis, dan ukuran tubulus melebihi 75%

- 2) *Grade 2* : Tumor yang berdiferensiasi sedang
- 3) *Grade 3* : Tumor yang berdiferensiasi buruk dengan inti pleomorfik dan laju mitosis tinggi, dan tidak ditemukan tubulus yang terbentuk

4.5 Populasi dan Sampel

Populasi

Populasi dari penelitian ini adalah wanita berusia muda yang terdiagnosis kanker payudara periode Januari 2018 - Desember 2022 yang tercatat di rekam medis Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Kota Makassar, Sulawesi Selatan.

Sampel

Teknik pengambilan sampel adalah secara non-probability sampling dengan metode total sampling dan sampel penelitian berupa data sekunder yang diambil dari rekam medik pasien kanker payudara di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Kota Makassar periode Januari 2018 - Desember 2022 yang memiliki kriteria :

a. Kriteria inklusi

- Pasien wanita kanker payudara dengan usia dibawah 40 tahun.
- Terdiagnosis sebagai pasien kanker payudara dengan metode pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia.

b. Kriteria eksklusi

- Pasien wanita kanker payudara dengan usia lebih sama dengan 40 tahun
- Data pasien yang tidak lengkap di rekam medis Rumah Sakit Umum Pusat Dr.



in Sudirohusodo periode Januari 2018 - Desember 2022, dalam hal ini usia, : molekuler, dan grading histopatologi kanker payudara.

4.6 Pengumpulan Data

Pengambilan data dalam penelitian ini dilakukan dengan pencatatan melalui rekam medis pasien, dimana data yang diambil dari setiap sampel adalah data hasil pemeriksaan imunohistokimia dan pemeriksaan histopatologis pada pasien kanker payudara.

4.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data

Pengolahan Data

Data yang telah terkumpul akan melalui proses pengolahan yang meliputi :

1. *Editing*, yaitu proses pengeditan yang dilakukan untuk memeriksa kelengkapan, kesinambungan, dan keseragaman dari data yang telah diperoleh. Apabila data belum lengkap ataupun ada kesalahan, data akan dilengkapi dengan diobservasi ulang.
2. *Coding*, yaitu data yang telah terkumpul dan dikoreksi ketepatan dan kelengkapannya akan diberi kode secara manual sebelum diolah di komputer, untuk memudahkan pengolahan data sesuai dengan kategori yang ada.
3. *Entry data*, yaitu data dimasukkan ke program komputer untuk dianalisis menggunakan aplikasi Statistical Product and Service Solutions (SPSS).
4. *Cleaning*, yaitu pemeriksaan semua data yang telah dimasukkan ke dalam komputer untuk menghindari terjadinya kesalahan dalam pemasukan data.
5. *Saving*, yaitu penyimpanan data untuk siap dianalisis.

Analisis Data



g diperoleh dari rekam medis akan dikumpulkan lalu diolah untuk distribusi jumlah dan persentase dari masing-masing variabel yang diteliti menggunakan deskriptif statistik, selanjutnya dilakukan test normal distribusi

untuk menentukan jenis statistik yang digunakan untuk menilai hubungan dari subtype molekuler terhadap grading histopatologi kanker payudara pada pasien wanita usia muda, data dikatakan bermakna jika $p < 0.05$.

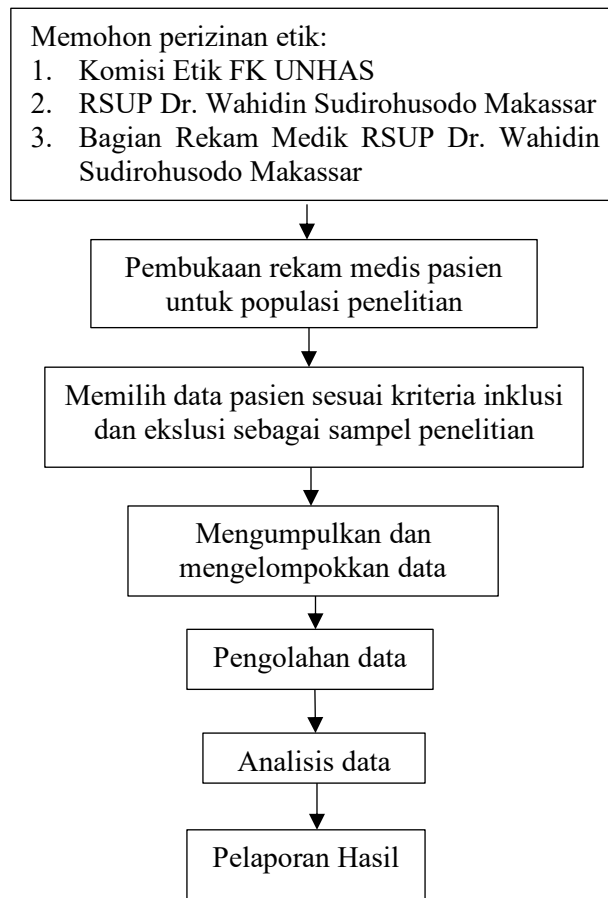
4.8 Alur Penelitian

Adapun alur penelitian yang dilakukan pada penelitian ini dengan cara sebagai berikut:

- 1) Survei pendahuluan dilakukan dengan mengamati gambaran pasien yang berkunjung di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- 2) Melakukan perizinan penelitian di pihak Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- 3) Melakukan pengambilan data sekunder dari bagian rekam medis pasien kanker payudara di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- 4) Menentukan besar sampel berdasarkan kriteria eksklusi dan inklusi.
- 5) Mengumpulkan data.
- 6) Menganalisis data menggunakan program Ms. Excel dan SPSS 25.
- 7) Melakukan pelaporan hasil dalam bentuk laporan penelitian.



Skema Alur Penelitian



4.9 Etika Penelitian

Hal-hal yang terkait etika dengan penelitian dalam penelitian ini adalah:

1. Pengajuan surat rekomendasi penelitian dari Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. Melakukan seminar proposal penelitian.
3. Pengajuan permohonan etik penelitian yang ditujukan kepada komisi etik penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.



tan izin penelitian dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas lin.

5. Sebelum melakukan penelitian, peneliti akan meminta izin pada beberapa instansi terkait, antara lain di bagian rekam medis Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.
6. Berusaha menjaga kerahasiaan identitas pasien yang terdapat pada rekam medik, sehingga diharapkan tidak ada pihak yang merasa dirugikan atas penelitian yang dilakukan. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat kepada semua pihak yang terkait sesuai dengan manfaat penelitian yang telah disebutkan sebelumnya.



BAB V

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Penelitian

Tabel 5.1 Karakteristik penderita Kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2018-2022

Variabel	N (%)
Usia	48.28 (9.79) [25-81]
<40 tahun	79 (18.5)
≥40 tahun	349 (81.5)
Grading Histopatologi	
Low (Grade I)	43 (10.0)
Moderate (Grade II)	266 (62.1)
High (Grade III)	119 (27.8)
Subtipe Molekuler	
Luminal-A	89 (20.8)
Luminal-B	132 (30.8)
HER-2	128 (29.9)
Triple Negative	79 (18.5)
Luminal	221 (51.6)
Non-Luminal	207 (48.4)
Total	428 (100.0)

Berdasarkan kelompok umur pasien kanker payudara yang datang berobat ke Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar pada kurun waktu Januari 2018 hingga Desember 2022 didapatkan bahwa rerata usia yang kami peroleh adalah 48.28 tahun dimana usia 25 tahun merupakan usia termuda dan 81 tahun merupakan usia tertua, dengan pasien kelompok



< 40 tahun sebanyak 79 sampel (18,5%), sedangkan kelompok umur ≥40 49 sampel (81,5%). Berdasarkan grading histopatologi, kami menemukan dengan grading moderate (Grade II) merupakan kelompok yang terbanyak

ditemukan pada penderita kanker payudara yaitu (62.1%) dan paling sedikit dengan grading Low (Grade I) dengan 43 (10.0%). Disamping itu, kami menilai sub-tipe molekuler dimana sub tipe molekuler Luminal B ditemukan paling banyak yaitu 132 (30.8%) kemudian pada sub tipe molekuler tipe HER-2 sebanyak 128 (29.9%). Namun, jika diklasifikasikan menjadi luminal dan non-luminal, kami menemukan bahwa sub tipe Luminal didapatkan paling banyak yaitu 221 (51.6%) daripada sub tipe non-luminal.

Tabel 5.2 Analisis Sub-Group pada hubungan antara sub-tipe molekuler terhadap grading histopatologi Kanker Payudara Pasien Usia Muda

Immunohistochemistry (IHC)	Grading Histopatologi [N (%)]			Total	P-Value
	1	2	3		
Luminal A	5 (31.3)	12 (26.1)	1 (5.9)	18 (22.8)	*0.157
Luminal B	5 (31.3)	15 (32.6)	6 (35.3)	26 (32.9)	*0.968
HER -2	3 (18.8)	10 (21.7)	4 (23.5)	17 (21.5)	*0.944
Triple Negatif	3 (18.8)	9 (19.6)	6 (35.3)	18 (22.8)	*0.381
Total	16 (100.0)	46 (100.0)	17 (100.0)	79 (100.0)	

*Pearson Chi-Square Test

Tabel 5.2 menunjukkan antara sub-tipe molekuler yang diukur dengan imunohistokimia terhadap grading histopatologi kanker payudara pasien usia muda. Berdasarkan sub tipe molekuler, dari total 79 sampel yang paling banyak ditemukan adalah sub tipe luminal B sebanyak 26 (32.9%), diikuti sub tipe luminal A sebanyak 18 (22,8%), dan sub tipe Triple Negative sebanyak 18 (22,8%), sedangkan sub tipe HER 2 sebanyak 17 (21.5%).

Berdasarkan grading histopatologi, sampel terbanyak menunjukkan hasil grade II (*moderately differentiated*) yaitu sebanyak 46 (58,2%), Sedangkan Grade III (*poorly-differentiated*) menunjukkan hasil sebesar 17 (21.5%) dan grade I (*well-differentiated*) sebanyak 16 (20,3%).



Disamping itu, analisis sub-group pada hubungan antara sub-tipe molekuler yang diukur dengan imunohistokimia terhadap grading histopatologi kanker payudara pasien usia muda. Sub-tipe molekuler luminal B paling banyak ditemukan daripada sub-tipe lain, yaitu sebanyak 26 (32.9%) sampel. berdasarkan grading histopatologi, grade 2 merupakan kelompok yang paling banyak ditemukan pada sub-tipe molekuler luminal B yaitu 15 (32.6%). Hasil ini menunjukkan bahwa sub-tipe luminal A sebanyak 12 sampel, begitupun pada sub-tipe molekuler HER-2 paling banyak ditemukan pada gambaran histopatologi grade 2, yaitu sebanyak 10 sampel, sub-tipe luminal B sebanyak 15 sampel, dan sub-tipe triple negatif sebanyak 9 sampel, paling banyak diantara kelompok grading lainnya. Hasil ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara sub-tipe molekuler terhadap gambaran histopatologi pada kanker payudara wanita usia muda ($P>0.05$).

Tabel 5.3. Hubungan antara sub-tipe molekuler berdasarkan kelompok tipe Luminal terhadap grading histopatologi kanker payudara.

Immunohistochemistry (IHC)	Grading Histopatologi [N (%)]			Total	P-Value
	1	2	3		
Luminal	10 (62.5)	27 (58.7)	7 (41.2)	44 (55.7)	*0.383
Non-Luminal	6 (37.5)	19 (41.3)	10 (58.8)	35 (44.3)	
Total	16 (100.0)	46 (100.0)	17 (100.0)	79 (100.0)	

*Pearson Chi-Square test

Tabel 5.3 menunjukkan Hubungan antara sub-tipe molekuler berdasarkan kelompok tipe Luminal terhadap grading histopatologi kanker payudara pada kelompok wanita usia muda. Hasil ini menunjukkan bahwa sub-tipe molekuler tipe luminal lebih banyak ditemukan 4 (55.7%) sampel, daripada kelompok non-luminal sebanyak 35 (44.3%). histopatologi grade 1 dan grade 2 lebih banyak ditemukan pada gambaran sub-tipe luminal yaitu masing-masing 10 (62.5%) dan 27 (58.7%) sampel.



sedangkan pada grading histopatologi grade 3 lebih banyak ditemukan pada gambaran sub-tipe molekuler tipe non-luminal yaitu 10 (58.8%). Hasil ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara sub-tipe molekuler berdasarkan kelompok tipe Luminal terhadap grading histopatologi kanker payudara ($P > 0.05$).

Tabel 5.4 Analisis Sub-Group pada hubungan antara sub-tipe molekuler terhadap grading histopatologi Kanker Payudara Pasien Usia ≥ 40 tahun

Immunohistochemistry (IHC)	Grading Histopatologi [N (%)]			Total	P-Value
	1	2	3		
Luminal A	6 (22.2)	53 (24.1)	12 (11.8)	71 (20.3)	*0.037
Luminal B	8 (29.6)	70 (31.8)	28 (27.5)	106 (30.4)	*0.728
HER -2	11 (40.7)	59 (26.8)	41 (40.2)	111 (31.8)	*0.033
Triple Negatif	2 (7.4)	38 (17.3)	21 (20.6)	61 (17.5)	*0.274
Total	27 (100.0)	220 (100.0)	102 (100.0)	349 (100.0)	

*Pearson Chi-Square Test

Tabel 5.4 menunjukkan antara sub-tipe molekuler yang diukur dengan imunohistokimia terhadap grading histopatologi kanker payudara Pasien Usia ≥ 40 tahun. Berdasarkan sub-tipe molekuler, dari total 349 sampel yang paling banyak ditemukan adalah sub-tipe HER-2 sebanyak 111 (31.8%), diikuti sub-tipe luminal B sebanyak 106 (30.4%), dan sub-tipe Luminal A sebanyak 71 (20.3%), sedangkan sub-tipe Triple Negative sebanyak 61 (17.5%).

Berdasarkan grading histopatologi, sampel terbanyak menunjukkan hasil grade II (*moderately differentiated*) yaitu sebanyak 220 (63.1%), Sedangkan Grade III (*poorly-differentiated*) menunjukkan hasil sebesar 102 (29.2%) dan grade I (*well-differentiated*) sebanyak 27 (7.7%).



Sehingga, analisis sub-group pada hubungan antara sub-tipe molekuler yang diukur dengan imunohistokimia terhadap grading histopatologi kanker payudara Pasien Usia ≥ 40 tahun menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara sub-tipe molekuler berdasarkan kelompok tipe Luminal terhadap grading histopatologi kanker payudara ($P > 0.05$).

≥ 40 tahun. Sub-tipe molekuler HER-2 paling banyak ditemukan daripada sub-tipe lain, yaitu sebanyak 111 (31.8%) sampel. Namun, pada grading histopatologi grade 2, ditemukan paling banyak pada tipe luminal B yaitu 70 (31.8%), kemudian sub-tipe molekuler HER-2 yaitu 59 (26.8%), sub-tipe-molekuler Luminal A 53 (24.1%), dan Triple Negatif sebanyak 38 (17.3%). Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara sub-tipe molekuler Luminal-A dan HER-2 terhadap gambaran histopatologi pada kanker payudara ($P < 0.05$). Sedangkan tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara sub-tipe molekuler Luminal B dan Triple Negatif terhadap gambaran histopatologi pada kanker payudara ($P > 0.05$).

Tabel 5.5 Hubungan antara sub-tipe molekuler berdasarkan kelompok tipe Luminal terhadap grading histopatologi kanker payudara Pasien Usia ≥ 40 tahun.

Immunohistochemistry (IHC)	Grading Histopatologi [N (%)]			Total	P-Value
	1	2	3		
Luminal	14 (51.9)	123 (55.9)	40 (39.2)	177 (50.7)	*0.020
Non-Luminal	13 (48.1)	97 (44.1)	62 (60.8)	172 (49.3)	
Total	27 (100.0)	220 (100.0)	102 (100.0)	349 (100.0)	

*Pearson Chi-Square test

Tabel 5.5 menunjukkan Hubungan antara sub-tipe molekuler berdasarkan kelompok tipe Luminal terhadap grading histopatologi kanker payudara. Hasil ini menunjukkan bahwa sub-tipe molekuler tipe luminal lebih banyak ditemukan yaitu sebanyak 177 (50.7%) sampel, daripada kelompok non-luminal sebanyak 172 (49.3%). Pada grading histopatologi grade 2 lebih banyak ditemukan pada gambaran sub-tipe molekuler tipe luminal yaitu 123 (55.9%) sampel. Juga pada grading histopatologi grade 3 lebih banyak ditemukan pada gambaran sub-tipe luminal yaitu 40 (39.2%). Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat signifikan secara statistik antara sub-tipe molekuler berdasarkan kelompok terhadap grading histopatologi kanker payudara ($P < 0.05$).



5.2 Pembahasan

Kanker payudara adalah penyakit keganasan yang paling sering ditemukan pada remaja dan wanita muda berusia 15 – 39 tahun. Dibandingkan dengan kelompok usia yang lebih tua, wanita muda yang menderita kanker payudara biasanya memiliki predisposisi gen yang beresiko diturunkan secara hereditas, ukuran tumor yang lebih besar, karakteristik biologis yang lebih buruk, metastasis jauh, dan efek samping yang lebih berat (7,16). Pada penelitian ini ditemukan bahwa 81,5% dari pasien yang didiagnosis kanker payudara di RS Wahidin Sudirohusodo merupakan kelompok wanita muda (<40 tahun). Hal ini sebanding dengan sebaran epidemiologis kanker payudara dari segi kelompok umur yang dilakukan di USA dan Kanada (5,6%), di mana pasien kanker payudara masih didominasi oleh kelompok wanita usia >40 tahun. Walaupun demikian, data epidemiologis kanker payudara di seluruh dunia menunjukkan kecenderungan wanita muda yang menderita kanker payudara meningkat dari tahun ke tahun (16).

Kanker payudara pada wanita usia muda didefinisikan sebagai kanker payudara yang didiagnosis pada usia ≤ 35 atau ≤ 40 tahun (27). Studi yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa kanker payudara yang dialami oleh wanita berusia muda cenderung mempunyai angka mortalitas atau relaps yang lebih tinggi meskipun telah diberikan terapi secara intens, disebabkan oleh grading, indeks proliferasi, dan invasi vaskular yang lebih tinggi (27,29). Dari penelitian ini, ditemukan bahwa berdasarkan grading histopatologi, pasien wanita usia muda dengan kanker payudara di RS Wahidin Sudirohusodo paling



an sebagai grade II (*moderately differentiated*) yaitu sebanyak 46 (58,2%),

III (*poorly-differentiated*) menunjukkan hasil sebesar 17 (21.5%) dan grade

ated) menunjukkan hasil sebanyak 16 (20,3%). Hasil yang berbeda

ditemukan pada kelompok wanita usia >40 tahun, dimana ditemukan pasien dengan Grade II (*moderately differentiated*) sebanyak 220 (63.1%), Grade III (*poorly-differentiated*) sebesar 102 (29.2%) dan grade I (*well-differentiated*) menunjukkan hasil sebanyak 27 (7.7%). Dari hasil analisis ditemukan bahwa pada kelompok wanita usia >40 tahun, terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara sub-tipe molekuler Luminal-A dan HER-2 terhadap gambaran histopatologi pada kanker payudara ($P<0.05$). Sedangkan tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara sub-tipe molekuler Luminal B dan Triple Negatif terhadap gambaran histopatologi pada kanker payudara ($P>0.05$). Data ini menunjukkan bahwa faktor usia dapat mempengaruhi grading kanker payudara yang dialami pasien ketika masuk rumah sakit pada kelompok tertentu, yaitu pada pasien berusia >40 tahun dengan sub-tipe molekuler Luminal-A dan HER-2. Untuk menganalisis nilai prognostik dari masing-masing kelompok usia dan sub-tipe molekuler, maka dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar.

Selain faktor usia, angka kejadian kanker payudara pada wanita muda juga dapat dipengaruhi oleh perbedaan ras dan etnis. Pada penelitian sebelumnya ditemukan bahwa wanita muda dari ras kulit hitam memiliki predisposisi yang lebih tinggi untuk menderita kanker payudara dibandingkan dengan kulit putih. Sebaliknya, kanker payudara lebih jarang ditemukan pada wanita muda dari etnis indian amerika. Stadium lanjut kanker payudara paling banyak ditemukan pada wanita muda dari kelompok etnis kulit hitam, hispanik, dan indian. Namun, penelitian yang secara spesifik dilakukan pada kelompok wanita dari kelompok etnis Asia, khususnya Asia Tenggara masih sangat terbatas (16). Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo, yang merupakan rumah sakit



menjadi pusat rujukan terbesar di wilayah Tengah dan Timur Indonesia. Banyak penelitian serupa dilakukan di Indonesia, namun untuk wilayah Timur Indonesia masih sangat terbatas. Oleh karena itu, data yang diperoleh dari

penelitian ini diharapkan dapat merepresentasikan profil dan karakteristik pasien kanker payudara dari wilayah Timur Indonesia.

Studi terdahulu melaporkan bahwa dari 2.791 pasien kanker payudara yang dilakukan pemeriksaan sub tipe molekuler, didapatkan paling banyak sub tipe molekuler yang Luminal A (48,6%), Luminal B (16,7%), HER2 (13,7%), dan Triple Negative (12,9%) (64). Hal ini didukung oleh berbagai studi lain di Indonesia dan China yang memaparkan bahwa sub tipe molekuler yang mendominasi seluruh kelompok etnis adalah tipe Luminal (65-68). Berbeda dengan data tersebut, pada penelitian yang kami lakukan di RS Wahidin Sudirohusodo, sub tipe molekuler terbanyak yang ditemukan justru adalah tipe Luminal B (30,8% dari seluruh sampel), yang juga merupakan kelompok terbesar pada kelompok umur usia >40 tahun. Dibandingkan dengan data tersebut, proporsi pasien berdasarkan sub tipe molekuler pada kelompok umur usia muda lebih sebanding dengan data dari penelitian lain. Walaupun tipe Luminal tetap mendominasi populasi pasien, yang terbanyak justru adalah sub tipe luminal B sebanyak 26 (33%), diikuti sub tipe luminal A sebanyak 18 (22,7%). Menariknya, proporsi ini cukup sebanding dengan sub tipe Triple Negative sebanyak 18 (22,7%) dan sub tipe HER 2 sebanyak 17 (21.6%), yang biasanya merupakan kelompok sub tipe minoritas.

Selain menggunakan indikator prognostik tradisional seperti staging TNM dan grading patologik, pengklasifikasian berdasarkan sub tipe molekuler telah dijadikan standar praktis penatalaksanaan klinis kanker payudara. Tiap sub tipe memiliki peluang prognostik yang berbeda dan berimplikasi penting pada penentuan regimen terapi yang tepat. Penatalaksanaan kanker payudara telah mengalami perubahan mendasar dari konsep *one treatment fits all* menjadi *personalised therapy*, sehingga penentuan sub tipe berdasarkan ekulernya telah menjadi praktik standar dalam penatalaksanaan kanker



Hasil penelitian menunjukkan bahwa faktor prognostik pasien kanker payudara yang paling penting adalah tipe histologis dan morfologis yang mendasari penentuan grading kanker payudara. Grading digunakan sebagai indikator prognostik independen yang dapat memprediksi kelangsungan hidup secara umum dan bebas metastasis pasien dengan karsinoma payudara lokal dan regional. Saat ini, nilai penilaian histologis karsinoma payudara sudah diketahui dengan baik dan penetapan tingkatan tumor memiliki implikasi prognostik yang membantu dalam memandu terapi yang tepat.

Sesuai dengan penelitian lainnya, pada penelitian ini sub tipe *triple negative* memiliki persentase tumor grade III yang tertinggi (33,3%) diikuti dengan tipe Luminal B (35,3%). Sebaliknya, tipe Luminal A memiliki persentase tumor grade III yang terendah (5,9%), lebih rendah dari penelitian sejenis yang dilakukan sebelumnya. Selain itu, hasil analisis statistik menunjukkan bahwa sub tipe molekuler dan grading histopatologi tidak memiliki hubungan yang signifikan ($p > 0.05$), sesuai dengan studi yang dilakukan oleh Miron *et al.* (69). Data ini juga menunjukkan bahwa untuk seluruh total kasus maupun masing-masing sub tipe, pasien terbanyak masuk dalam Grade II (*moderately-differentiated*).

Kedua sub tipe kanker payudara dengan ER+, luminal A dan luminal B, dianggap memiliki prognosis yang lebih baik dengan *survival* yang cukup baik (80% - 85% untuk 5 tahun setelah terdiagnosis), dengan alternatif modalitas farmakoterapi berupa terapi hormonal selain radioterapi dan tindakan operatif. Sebaliknya, sub tipe dengan ER- yaitu HER2+ dan basal-like atau TNBC memiliki alternatif pilihan yang lebih terbatas; HER-2 dengan terapi target yang masih sulit diperoleh, harga yang mahal dan belum menjadi alternatif terapi yang ditanggung oleh jaminan kesehatan nasional; dan TNBC yang tidak memiliki tempat untuk



in hanya mengandalkan kemoterapi sebagai alternatif terakhir, dianggap is yang buruk (50% - 60% untuk 5 tahun *survival*) (65, 68). Dari penelitian

ya proporsi pasien dengan kanker payudara sub tipe molekuler tipe luminal

(ER+) sedikit lebih banyak daripada kelompok non-luminal pada kedua kelompok usia (55,7% dan 44,3% pada wanita muda; 50,7% dan 49,3% pada wanita >40 tahun).

Lebih lanjut, analisis dengan Pearson chi-square test menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara sub tipe molekuler tipe Luminal dengan Grading Histopatologi kanker payudara, di mana tipe Luminal lebih banyak ditemukan memiliki grading histopatologi 2 dan 3 dibandingkan tipe non-Luminal pada kelompok usia >40 tahun ($P<0,05$). Namun, analisis pada kelompok terbatas usia muda menunjukkan bahwa pada usia muda, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara sub tipe molekuler dan grading histopatologisnya, baik antara sub tipe Luminal A, Luminal B, HER-2, dan TNBC, maupun antara kelompok Luminal dan Non-Luminal. Data ini menunjukkan bahwa, nilai prognostik sub tipe molekuler kanker payudara melalui penentuan grading histopatologis hanya bermakna bila diterapkan pada wanita >40 tahun, tetapi tidak pada pasien yang terdiagnosis kanker payudara di usia muda.



BAB VI

PENUTUP

6.1 Kesimpulan

1. Subtipe molekuler terbanyak pada pasien wanita usia muda dengan kanker payudara di RS Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2018 – Desember 2022 adalah subtipe Luminal B sebesar 32,9%
2. *Grading* histopatologis terbanyak pada pasien wanita usia muda kanker payudara di RS Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2018 – Desember 2022 adalah Grade II (*moderately-differentiated*) sebesar 58,2%
3. Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara subtipe molekuler kanker payudara wanita usia muda dengan klasifikasi Grade I (*well-differentiated*) histopatologis tumor ($p = 0,834$).
4. Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara subtipe molekuler kanker payudara wanita usia muda dengan klasifikasi Grade II (*moderately-differentiated*) histopatologis tumor ($p = 0,793$).
5. Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara subtipe molekuler kanker payudara wanita usia muda dengan klasifikasi Grade III (*poorly-differentiated*) histopatologis tumor ($p = 0,233$).

6.2 Saran

Dibutuhkan penelitian yang lebih mendalam mengenai parameter klinikopatologis infiltrasi limfovaskuler, ada tidaknya metastase, faktor komorbid, riwayat hormonal, mengenai keterkaitan faktor-faktor tersebut dalam mempengaruhi payudara



DAFTAR PUSTAKA

1. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. Vol. 84, International Immunopharmacology. Elsevier B.V.; 2020.
2. Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. Vol. 1856, Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer. Elsevier B.V.; 2015. p. 73–85.
3. Tao ZQ, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. Cell Biochem Biophys. 2015 Jun 15;72(2):333–8.
4. Solikhah S, Promthet S, Hurst C. Awareness level about breast cancer risk factors, barriers, attitude and breast cancer screening among Indonesian women. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2019;20(3):877–84.
5. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. In: Progress in Molecular Biology and Translational Science. Elsevier B.V.; 2017. p. 1–32.
6. Coccia PF, Pappo AS, Beaupin L, Borges VF, Borinstein SC, Chugh R, et al. Adolescent and young adult oncology, version 2.2018: Clinical practice guidelines in oncology. Vol. 16, JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Harborside Press; 2018. p. 66–97.
7. Johnson RH, Anders CK, Litton JK, Ruddy KJ, Bleyer A. Breast cancer in adolescents and young adults. Vol. 65, Pediatric Blood and Cancer. John Wiley and Sons Inc.; 2018.



8. Li Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harissis H v., Mitsis M. Breast cancer in men: an overview. Vol. 69, Updates in Surgery. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2018. p. 3–7.

9. Bagian DI, Onkologi B, Sakit R, Pusat U, Denpasar S, Made N, et al. KANKER PAYUDARA PADA WANITA USIA MUDA.
10. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. Vol. 472, Virchows Archiv. Springer Verlag; 2018. p. 697–703.
11. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. Breast. 2015 Nov 1;24:S26–35.
12. Li J, Chen Z, Su K, Zeng J. Original Article Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer [Internet]. Vol. 8, Int J Clin Exp Pathol. 2015. Available from: www.ijcep.com/
13. Wang M, Klevebring D, Lindberg J, Czene K, Grönberg H, Rantalainen M. Determining breast cancer histological grade from RNA-sequencing data. Breast Cancer Research. 2016 May 10;18(1).
14. Subiyanto D, Kadi TA, Ismayah I, Abdurrahman N, Utomo YP, Alifiansyah AR, et al. Subtipe Molekuler Kanker Payudara di RSUD Madiun dan Hubungannya dengan Grading Histopatologi. Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2021 Dec 13;31(3):193–202.
15. Warjianto W, Soewoto W, Alifianto U, Wujoso H. Hubungan Reseptor Estrogen, Reseptor Progesteron dan Ekspresi Her-2/Neu Dengan Grading Histopatologi pada Pasien Kanker Payudara di RSUD dr. Moewardi Surakarta. Smart Medical Journal. 2020;3(2):96.
16. Kim HJ, Kim S, Freedman RA, Partridge AH. The impact of young age at diagnosis (15–49 years) on prognosis varies by breast cancer subtype: A U.S. SEER database analysis. Breast. 2022 Feb 1;61:77–83.



17. Box BA, Russel CA. Breast Cancer: in Manual of Clinical Oncology. 6th ed. Los Angeles: Lipincott Williams & Wilkins; 2009.
18. Guyton A, Hall J. Text book of medical Physiology. In 2021.
19. Pandya S, Moore RG. Breast Development and Anatomy [Internet]. Available from: www.clinicalobgyn.com
20. Aihw. Breast cancer in young women: key facts about breast cancer in women in their 20s and 30s (full publication; 14Oct2015 edition) (AIHW).
21. Lester SC. The Breast in Text book of Robbin's Pathologic Basic of Disease; Chapter 23. 6th ed. Phil. W.B Saunders Co; 2010.
22. Willet WC, Rockhill B, Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA. Epidemiology and Non Genetic Causes of Breast Cancer. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;
23. Age standardized (World) incidence rates, breast, all ages. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
24. Indonesia.
25. Indra I, Sampepajung D, Haryasena H, Faruk M. CORRELATION BETWEEN VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR-A (VEGF-A) SERUM WITH CLINICAL STAGE, HISTOPATHOLOGIC GRADING AND ESTROGEN RECEPTOR STATUS BREAST CANCER PATIENT IN MAKASSAR. International Journal of Surgery and Medicine. 2020;(0):1.
26. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO–ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Women (BCY4). Annals of Oncology. 2020 Jun 1;31(6):674–96.



ata Laksana Kanker Payudara.

28. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia [Internet]. [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://www.kemkes.go.id/article/view/22020400002/health-care-equality-for-breast-cancer-patients.html>
29. Azim HA, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women [Internet]. 2014. Available from: <http://breast-cancer-research.com/content/16/4/427>
30. Anders CK, Tichy JR, Lim E. Breast Cancer in Adolescents and Young Adults: A Review With a Focus on Biology. Vol. 11, Journal of the National Comprehensive Cancer Network |. 2013.
31. Hussein A. Assi, Katia E. Khoury, Haifa Dbouk, Lana E. Khalil, Tarek H. Mouhieddine, Nagi S. El Saghir. Epidemiology and Prognosis of Breast Cancer in Young Women. J Thorac Dis. 2013;
32. Desreux JAC. Breast cancer screening in young women. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2018 Nov 1;230:208–11.
33. Gazalla Ayub S, Rasool S, Ayub T, Khan SN, Wani KA, Andrabi KI. Mutational analysis of the BRCA2 gene in breast carcinoma patients of Kashmiri descent. Mol Med Rep. 2014 Feb 1;9(2):749–53.
34. Aziyah A, Sumarni S, Ngadiyono N. FAKTOR RESIKO YANG BERHUBUNGAN DENGAN KEJADIAN KANKER SERVIK; STUDI KASUS DI RSUP DR. KARIADI SEMARANG. Jurnal Riset Kesehatan. 2017 Dec 8;6(1):20–5.
35. Mehrgou A, Akouchekian M. The importance of BRCA1 and BRCA2 genes mutations in breast cancer development. Med J Islam Repub Iran. 2016;30(15):369.
36. Dewi GAT, Lucia Yovita Hendrati NIDN 0019106802. Analisis Risiko Kanker Berdasarkan Riwayat Pemakaian Kontrasepsi Hormonal dan Usia Menarche.



37. PERABOI. Panduan Penatalaksanaan Kanker Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi Indonesia. 2nd ed. Panduan Penatalaksanaan Kanker 2020. Jakarta; 2020. 1–44 p.
38. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO–ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Annals of Oncology*. 2020 Jun 1;31(6):674–96.
39. He Z, Chen Z, Tan M, Elingarami S, Liu Y, Li T, et al. A review on methods for diagnosis of breast cancer cells and tissues. *Cell Prolif*. 2020 Jul 1;53(7):e12822.
40. Australian Institute of Health and Welfare. Breast cancer in young women: key facts about breast cancer in women in their 20s and 30s. Canberra; 2015.
41. Agustina R. Peran Derajat Differensiasi Histopatologik dan Stadium Klinis Pada Rekurensi Kanker Payudara. Vol. 4. 2015.
42. Khambri D, Harahap WA, Yanwirasti Y, Haryono SJ, Jamsari J. Pentingnya Pemeriksaan Androgen Reseptor (AR) Terhadap Penderita Karsinoma Payudara di Sumatera Barat. *Biotrends*. 2016 Jun 6;6(2):39–45.
43. Mehrgou A, Akouchekian M. The importance of BRCA1 and BRCA2 genes mutations in breast cancer development. *Med J Islam Repub Iran [Internet]*. 2016 [cited 2023 Feb 10];30(15):369. Available from: <http://mjiri.iums.ac.ir>
44. Jin YH, Hua QF, Zheng JJ, Ma XH, Chen TX, Zhang S, et al. Diagnostic Value of ER, PR, FR and HER-2-Targeted Molecular Probes for Magnetic Resonance Imaging in Patients with Breast Cancer. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018 Sep 1;49(1):271–81.
45. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st
national expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer
als of Oncology. 2013 Sep 1;24(9):2206–23.



46. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: The role of histological grade. *Breast Cancer Research*. 2010;12(4).
47. Jin YH, Hua QF, Zheng JJ, Ma XH, Chen TX, Zhang S, et al. Diagnostic Value of ER, PR, FR and HER-2-Targeted Molecular Probes for Magnetic Resonance Imaging in Patients with Breast Cancer. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018 Sep 1;49(1):271–81.
48. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009 May;101(10):736–50.
49. Khambri D, Harahap WA, Yanwirasti Y, Haryono SJ, Jamsari J. Pentingnya Pemeriksaan Androgen Reseptor (AR) Terhadap Penderita Karsinoma Payudara di Sumatera Barat. *Biotrends [Internet]*. 2016 Jun 6 [cited 2023 Feb 11];6(2):39–45. Available from: <https://terbitan.biotek.lipi.go.id/index.php/biotrends/article/view/130>
50. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. Vol. 22, *Breast Cancer Research*. BioMed Central Ltd; 2020.
51. Schettini F, Pascual T, Conte B, Chic N, Brasó-Maristany F, Galván P, et al. HER2-enriched subtype and pathological complete response in HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2020 Mar 1;84.
52. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: The role of histological grade. *Breast Cancer Research*. 2010;12(4).



53. Gosselin M, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Archiv*. Springer Verlag; 2018. p. 697–703.

54. Moo TA, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clin.* 2018;13(3):339–54.
55. Barbara L. Hoffman M, John O. Schorge M, Joseph I. Schaffer M, Lisa M. Halvorson M, Karen D. Bradshaw M, F. Gary Cunningham M. *Williams Gynecology*. 2nd ed. United States: McGraw-Hill Inc.; 2012. 333–355 p.
56. Kawiak A. Molecular Research and Treatment of Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):10–2.
57. Meric-Bernstam F, Johnson AM, Ileana Dumbrava EE, Raghav K, Balaji K, Bhatt M, et al. Advances in HER2-targeted therapy: Novel agents and opportunities beyond breast and gastric cancer. Vol. 25, *Clinical Cancer Research*. American Association for Cancer Research Inc.; 2019. p. 2033–41.
58. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 Receptor and Breast Cancer: Ten Years of Targeted Anti-HER-2 Therapy and Personalized Medicine. *Oncologist*. 2009 Apr 1;14(4):320–68.
59. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 May 20;30(15):1796–804.
60. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012 Nov 8;367(19):1783–91.
61. Subiyanto D, Kadi TA, Ismayiah I, Abdurrahman N, Utomo YP, Alifiansyah AR, et al. Molekuler Kanker Payudara di RSUD Madiun dan Hubungannya dengan histopatologi. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. 2021 Dec 13–202.



62. Aryandono T, Harijadi, Soeripto. Hormone receptor status of operable breast cancers in Indonesia: Correlation with other prognostic factors and survival. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2006;7(2):321–4.
63. Warjianto W, Soewoto W, Alifianto U, Wujoso H. Hubungan Reseptor Estrogen, Reseptor Progesteron dan Ekspresi Her-2/Neu Dengan Grading Histopatologi pada Pasien Kanker Payudara di RSUD dr. Moewardi Surakarta. *Smart Medical Journal*. 2020;3(2):96.
64. Su, Y., Zheng, Y., Zheng, W. et al. Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in Chinese women: a population-based cohort study. *BMC Cancer* 11, 292 (2011). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-292>
65. Kurian AW, Fish K, Shema SJ, Clarke CA. Lifetime risks of specific breast cancer subtypes among women in four racial/ethnic groups. *Breast Cancer Res*. 2010;12(6):R99. doi: 10.1186/bcr2780. Epub 2010 Nov 19. PMID: 21092082; PMCID: PMC3046442.
66. Rahmawati Y, Setyawati Y, Widodo I, Ghozali A, Purnomosari D. Molecular Subtypes of Indonesian Breast Carcinomas - Lack of Association with Patient Age and Tumor Size. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Jan 27;19(1):161-166. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.1.161. PMID: 29373908; PMCID: PMC5844611.
67. Widodo I, Dwianingsih EK, Anwar SL, Fx Ediaty T, Utoro T, Aryandono T, Soeripto. Prognostic Value of Clinicopathological Factors for Indonesian Breast Carcinomas of Different Molecular Subtypes. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017 May 1;18(5):1251-1256. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.5.1251. PMID: 28610410; PMCID: PMC5555531.



68. El-H, Abd El hafez A, Shawky Ael-A, Arafa M. Immunohistochemistry-based study of breast carcinoma in Egyptian women: a clinicopathologic study on 125

patients. Ann Diagn Pathol. 2014 Feb;18(1):21-6. doi:
10.1016/j.anndiagpath.2013.10.005. Epub 2013 Oct 30. PMID: 24321463.

69. Miron L, Marinca A, Marinca M, Miron I. Cancerul mamar triplu negativ--spre o nouă entitate [Triple-negative breast cancer--towards a new entity]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2008 Jan-Mar;112(1):51-8. Romanian. PMID: 18677903.

