

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan salah satu masalah kesehatan utama dengan angka insidensi dan mortalitas yang tinggi, baik secara global maupun di Indonesia. Berdasarkan estimasi GLOBOCAN 2022, terdapat sekitar 2,3 juta kasus baru kanker payudara di seluruh dunia dan 670.000 kematian pada tahun yang sama (Ferlay *et al.*, 2024). Di Indonesia, kanker payudara juga menduduki peringkat pertama dengan 66.271 kasus baru dan 22.598 kematian pada tahun 2022 (International Agency for Research on Cancer, 2022). Tingginya beban epidemiologis tersebut menunjukkan bahwa sebagian besar pasien masih datang pada tahap penyakit yang lebih lanjut, termasuk stadium lokal lanjut, yang sering kali berkaitan dengan keterlambatan deteksi dan diagnosis. Kondisi ini menjadikan kelompok pasien stadium lokal lanjut sebagai fokus penting dalam penatalaksanaan dan penelitian kanker payudara (Aebi *et al.*, 2010).

Kemoterapi neoadjuvan telah menjadi terapi standar pada kanker payudara stadium lokal lanjut. Pendekatan ini tidak hanya bertujuan mengecilkan ukuran tumor dan meningkatkan peluang operasi kuratif, tetapi juga memberikan informasi prognostik melalui evaluasi respons terapi. Meski demikian, respons terhadap kemoterapi sangat bervariasi antar individu, dipengaruhi oleh karakteristik biologis dan molekuler tumor (Kaufmann *et al.*, 2012). Oleh karena itu, identifikasi biomarker yang mampu memprediksi respons kemoterapi menjadi kebutuhan penting dalam upaya meningkatkan efektivitas terapi dan personalisasi penatalaksanaan pasien.

Salah satu biomarker yang banyak diteliti adalah Galectin-3 (Gal-3), suatu lectin yang berperan dalam adhesi sel, resistensi apoptosis, inflamasi, remodeling mikro lingkungan tumor, dan metastasis (Liu and Rabinovich, 2005). Peran biologisnya yang luas menjadikan Gal-3 dipertimbangkan sebagai kandidat biomarker prediktif respons kemoterapi. Namun, bukti ilmiah mengenai perannya

masih menunjukkan ketidakkonsistenan. Beberapa penelitian, seperti Niang et al. (2022) dan Zheng et al. (2025) (Niang *et al.*, 2022a; Zheng *et al.*, 2025), melaporkan bahwa peningkatan kadar Gal-3 berkaitan dengan respons kemoterapi yang buruk. Sebaliknya, studi lain menunjukkan hasil berlawanan. Shafiq et al. (2020) menemukan bahwa peningkatan Gal-3 setelah kemoterapi berkaitan dengan respons terapi yang lebih baik dan angka kekambuhan yang lebih rendah (Shafiq *et al.*, 2020). Sementara itu, Ilmer et al. (2016) melaporkan bahwa rendahnya ekspresi Gal-3 pada jaringan tumor berhubungan dengan fenotip invasif, sifat stem-like, dan prognosis yang lebih buruk (Ilmer *et al.*, 2016). Inkonsistensi ini juga ditegaskan oleh tinjauan sistematis Boutas et al. (2021), yang menyimpulkan bahwa makna biologis Gal-3 dipengaruhi oleh lokasi ekspresi (intraseluler, stromal, atau sirkulasi), sub tipe tumor, serta interaksi kompleks dengan mikro lingkungan tumor (Boutas I, Kontomanolis EN and Z., 2021).

Hingga saat ini, penelitian yang secara spesifik menilai ekspresi jaringan Galectin-3 sebagai prediktor respons kemoterapi pada kanker payudara stadium lokal lanjut masih sangat terbatas. Sebagian besar studi menilai kadar Gal-3 pada plasma atau serum, mencampurkan berbagai stadium penyakit, atau tidak secara langsung mengevaluasi respons kemoterapi. Selain itu, belum terdapat data serupa dari populasi Indonesia, sehingga relevansi klinis hasil penelitian dari negara lain belum dapat dipastikan. Dengan mempertimbangkan potensi biologis Gal-3 serta masih adanya kontradiksi dalam temuan ilmiah, penelitian ini penting dilakukan untuk menilai hubungan antara ekspresi jaringan Galectin-3 dengan respons kemoterapi pada pasien kanker payudara stadium lokal lanjut.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, ditarik rumusan masalah sebagai berikut:

Apakah hubungan antara ekspresi galectin-3 dengan respons kemoterapi neoadjuvant pada penderita kanker payudara stadium lokal lanjut?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara ekspresi galectin-3 dengan respons kemoterapi pada penderita kanker payudara stadium lokal lanjut.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai ekspresi galectin 3 pada penderita kanker payudara stadium lokal lanjut.
2. Menilai respons klinis pemberian kemoterapi neoadjuvan pada penderita kanker payudara stadium lokal lanjut.
3. Menilai hubungan antara ekspresi galectin 3 terhadap respons klinis pemberian kemoterapi neoadjuvant pada penderita kanker payudara stadium lokal lanjut.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat pengembangan ilmu

1. Memperoleh data mengenai ekspresi galectin 3 pada penderita kanker payudara stadium lokal lanjut
2. Memperoleh data mengenai ekspresi galectin 3 terhadap respon kemoterapi pada penderita kanker payudara stadium lokal lanjut
3. Sebagai data awal untuk pengembangan modalitas terapi bagi penderita kanker payudara stadium lokal lanjut

1.4.2 Manfaat aplikasi

Apabila terbukti, dapat digunakan sebagai faktor prediktif untuk pertimbangan pemberian kemoterapi neoadjuvant penderita kanker payudara berdasarkan ekspresi galectin 3.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Kanker Payudara

2.1.1 Definisi

Kanker payudara adalah keganasan pada jaringan payudara, yang dapat berasal dari epitel duktus ataupun lobulus payudara (PERABOI, 2020). Terhitung lebih dari 1 diagnosis dari 10 pasien kanker baru setiap tahunnya membuat kanker payudara menjadi kanker yang paling banyak ditemukan pada wanita. Kanker payudara menjadi penyebab kematian terbanyak kedua akibat kanker pada wanita di dunia (Mahvi *et al.*, 2018).

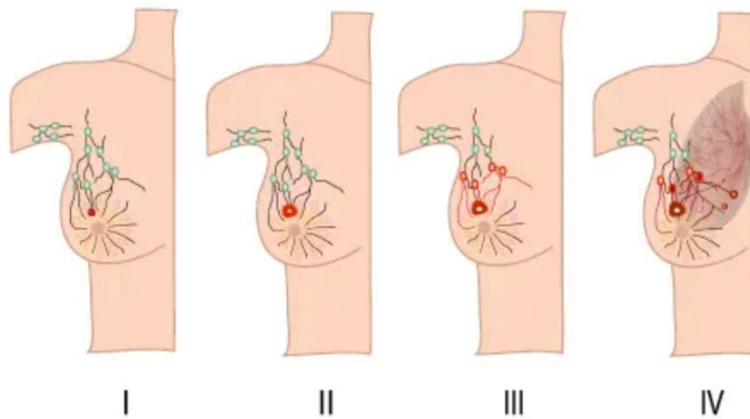
2.1.2 Epidemiologi

Kanker payudara merupakan kanker tersering pada perempuan secara global. Data GLOBOCAN 2022 melaporkan sekitar 2,3 juta kasus baru dan 670.000 kematian akibat kanker payudara di seluruh dunia, dengan tren insidensi yang terus meningkat setiap tahunnya (Ferlay *et al.*, 2024). Di Indonesia, kanker payudara menduduki peringkat pertama dengan 66.271 kasus baru dan 22.598 kematian pada tahun 2022 (International Agency for Research on Cancer, 2022). Beban kasus cenderung tinggi pada kelompok usia produktif, terutama perempuan usia 40–59 tahun (Aebi *et al.*, 2022). Faktor risiko seperti usia, riwayat keluarga, paparan estrogen jangka panjang, obesitas, dan penggunaan kontrasepsi hormonal berkontribusi terhadap meningkatnya kejadian kanker payudara (World Health Organization, 2021). Rendahnya cakupan deteksi dini di Indonesia memperbesar kemungkinan pasien terdiagnosis pada stadium yang lebih lanjut..

2.1.3 Stadium Lokal Lanjut dan Dampaknya

Stadium lokal lanjut (locally advanced breast cancer/LABC) mencakup kanker payudara stadium III, ditandai dengan ukuran tumor besar, keterlibatan kulit atau dinding dada, serta keterlibatan kelenjar getah bening aksila secara luas tanpa

metastasis jauh (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2023). Kondisi ini memerlukan terapi multimodal seperti kemoterapi neoadjuvan, pembedahan, dan radioterapi, serta memiliki prognosis lebih buruk dibanding stadium awal, dengan angka kesintasan yang lebih rendah (Aebi et al., 2022). Tingginya proporsi pasien yang datang pada stadium lokal lanjut di negara berkembang, termasuk Indonesia, berkaitan erat dengan keterlambatan deteksi dan diagnosis (Youlden et al., 2021). Hal ini menjadikan kelompok LABC penting dalam kajian karakteristik klinis dan evaluasi hasil terapi.



Gambar 1. Skema Stadium Kanker Payudara

Kanker payudara stadium local lanjut (Locally Advanced Breast Cancer atau LABC) merupakan kondisi yang jarang terjadi dan mencakup sekitar 5% dari kasus kanker payudara yang baru terdiagnosis. LABC didefinisikan sebagai kanker payudara tanpa bukti penyakit metastasis jauh yang tidak dapat direseksi secara wajar melalui pembedahan tanpa terapi sistemik atau radiasi terlebih dahulu. Definisi lain juga mencakup penyakit yang lebih ringan. LABC dapat diidentifikasi berdasarkan luasnya penyebaran penyakit secara anatomis, biasanya diklasifikasikan dalam stadium IIIB dan IIIC, meskipun beberapa klinisi juga memasukkan pasien dengan stadium IIIA ke dalam definisi LABC. LABC juga mencakup kanker payudara inflamatori, sebagaimana didefinisikan dalam sistem

penentuan stadium oleh American Joint Committee on Cancer (AJCC) atau Union for International Cancer Control (UICC) (Aebi, Karlsson and Wapnir, 2022).

Tabel 1. Stadium klinis IIIA, IIIB, dan IIIC berdasarkan AJCC

Stage	TNM	Explanations
IIIA	T0-3 N2 M0	Some clinicians consider N2 disease as locally advanced whereas T3 N1 is usually not considered as LABC
IIIB	T4 N0-2 M0	T4: Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); inflammatory carcinoma is classified as T4d
IIIC	Any T N3 M0	N3: Metastases in ipsilateral infraclavicular (Level III axillary) lymph node(s) with or without Level I, II axillary lymph node involvement; or in ipsilateral internal mammary lymph node(s) with Level I, II axillary lymph node metastases; or metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement.

LABC dapat diklasifikasikan menjadi kanker yang dapat dioperasi (operable) atau tidak dapat dioperasi (inoperable). Kelayakan kanker payudara untuk direseksi telah berubah seiring waktu dengan diterapkannya terapi sistemik neoadjuvan yang efektif serta ditinggalkannya reseksi lokoregional yang luas (Aebi, Karlsson and Wapnir, 2022).

2.1.4. Klasifikasi Histologis

Klasifikasi histologis kanker payudara didasarkan pada pola pertumbuhan patologisnya. Ada lebih dari 20 tipe histologis kanker payudara invasif yang

berbeda. Yang paling umum adalah infiltrating ductal carcinoma, no special type (IDC-NST), yang mencakup 70% hingga 80% dari seluruh kanker invasif, diikuti oleh karsinoma lobular invasif (ILC) (sekitar 10% dari seluruh kanker invasif). Sisanya adalah tipe histologis yang kurang umum, seperti karsinoma musinosa, cribriform, micropapillary, papillary, tubular, meduler, metaplastik, dan apokrin. Klasifikasi ke dalam tipe histologis didasarkan pada berbagai kriteria, termasuk tipe sel tumor, sekresi ekstraseluler (misalnya karsinoma musinosa), gambaran arsitektur (misalnya karsinoma papiler), dan profil imunohistokimia.^{1,2} IDC- NST tidak menunjukkan karakteristik morfologi spesifik dari tipe histologis lain yang lebih spesifik. Klasifikasi ini tidak dapat sepenuhnya mencerminkan heterogenitas biologis kanker payudara (Sotiriou *et al.*, 2006; Tsang and Tse, 2020).

2.1.5 Tatalaksana Kanker Payudara

Penentuan terapi utama pada kanker payudara hanya dilakukan setelah diagnosis definitif kanker payudara ditegakkan, meliputi karakteristik histopatologi, sifat molekuler tumor serta stadium. Berdasarkan PERABOI 2020, modalitas terapi kanker payudara meliputi (PERABOI, 2020): Pembedahan, radiasi, kemoterapi, terapi hormonal, terapi target, imunoterapi, dan terapi suportif

II.2 Kemoterapi

2.2.1 Definisi

Kemoterapi adalah terapi menggunakan obat antikanker yang bertujuan untuk membunuh sel kanker dan menghentikan proses sel kanker untuk tumbuh dan membelah. Kemoterapi dapat diadministrasikan secara intravena (disuntikkan ke pembuluh darah) atau melalui mulut. Obat-obatan tersebut mengalir melalui aliran darah untuk mencapai sel-sel kanker di sebagian besar bagian tubuh (American Cancer Society, 2021).

2.2.2 Jenis Kemoterapi pada Kanker Payudara

Dalam kebanyakan kasus, kemoterapi memiliki efek terbesar ketika lebih dari satu obat digunakan pada saat yang bersamaan. Seringkali, kombinasi 2 atau 3

obat digunakan. Obat kemoterapi adjuvan dan neoadjuvan antara lain seperti Anthracyclines, seperti doxorubicin (Adriamycin) and epirubicin (Ellence); Taxanes, seperti paclitaxel (Taxol) dan docetaxel (Taxotere); 5-fluorouracil (5-FU) atau capecitabine (Xeloda); Cyclophosphamide (Cytoxan); Carboplatin (Paraplatin). Obat kemoterapi untuk kanker payudara yang sudah ada metastasis (metastatic breast cancer) seperti Taxanes: Paclitaxel (Taxol), docetaxel (Taxotere), dan albumin-bound paclitaxel (Abraxane); Ixabepilone (Ixempra); Eribulin (Halaven); Anthracyclines: Doxorubicin (Adriamycin), liposomal doxorubicin (Doxil), dan epirubicin (Ellence); Platinum agents (Cisplatin, carboplatin); Vinorelbine (Navelbine); Capecitabine (Xeloda); Gemcitabine (Gemzar); Antibody drug conjugates (Ado-trastuzumab emtansine [Kadcyla], Famtrastuzumab deruxtecan [Enhertu], Sacituzumab govitecan [Trodelvy] (American Cancer Society, 2021).

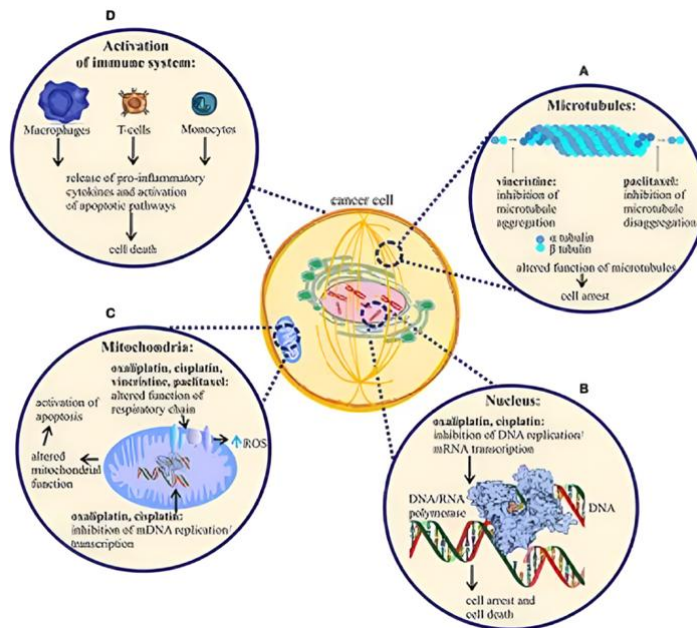
Telah terjadi pergeseran dalam dekade terakhir menuju kemoterapi neoadjuvan (NAC) untuk pengobatan kanker payudara. Selain itu, regimen kemoterapi sering disesuaikan dengan tumor payudara dan karakteristik pasien tertentu, yang terus bergerak menuju konsep "personal medicine" (Steenbruggen *et al.*, 2017).

2.2.3 Mekanisme Kemoterapi dan Resistensi Kemoterapi pada Kanker Payudara

Mekanisme kerja obat kemoterapi yang berperan dalam menghambat proliferasi dan memicu kematian sel tumor telah diteliti secara luas dan dipahami dengan cukup baik. Obat kemoterapi siklofosfamid termasuk dalam golongan agen pengalkilasi yang aksinya adalah menghasilkan gugus alkil labil yang menghambat replikasi dan transkripsi asam deoksiribonukleat (DNA). Doksorubisin dan epirubisin, dua obat kemoterapi yang merupakan anggota golongan antrasiklin, bekerja dengan membentuk senyawa dengan DNA dan topoisomerase II yang menyebabkan kematian sel dan mencegah sintesis DNA dan asam ribonukleat (RNA). Docetaxel dan paclitaxel, dua obat kemoterapi dalam famili takson, bekerja dengan menstabilkan mikrotubulus spindel fibrosa (yang membantu

pembelahan kromosom dan mencegah pembelahan dan fungsi sel). 5-fluorourasil (5-FU) mengikat DNA, ia menghambat timidilat sintase (TS), yang diperlukan untuk sintesis DNA. Hal ini mencegah sintesis dan perbaikan DNA serta mengubah urutan nukleotida (Febriani, Pujiastuti and Teodhora, 2024).

Resistensi kemoterapi atau resistensi obat dapat terjadi dan digambarkan sebagai rendahnya efisiensi dan kemanjuran obat untuk menghasilkan respons yang bermanfaat dalam pengobatan dan juga merupakan salah satu faktor utama yang terkait dengan kegagalan kemoterapi. Resistensi kemoterapi tumor dapat dikaitkan dengan berbagai mekanisme, termasuk interaksi antara sel kanker dan lingkungan mikro tumor, heterogenitas sel kanker, sel induk kanker, makrofag terkait kanker, dan sel imun. Modulasi dapat mengubah lingkungan mikro tumor selama kemoterapi, yang menyebabkan resistensi kemoterapi. Resistensi kemoterapi dapat memiliki faktor intrinsik, seperti heterogenitas tumor, sel induk kanker, dan faktor epigenetik dan/atau faktor ekstrinsik/diperoleh, yang mencakup pH, hipoksia, dan pensinyalan parakrin, serta sel tumor lainnya. Mekanisme resistensi sel pada kanker payudara melibatkan penyerapan obat membran sel, transportasi dan efluks, protein transporter, gen terkait kanker (onkogen dan gen penekan tumor), perbaikan DNA, sel induk kanker, lingkungan mikro tumor dan transisi epitel-mesenkim (EMT). Resistensi kemoterapi merupakan kendala untuk pengobatan neoplasma dan membahayakan pilihan kemoterapi untuk kasus kekambuhan. Oleh karena itu, semakin penting untuk memilih pengobatan yang akurat dan efektif, dengan cara yang lebih personal, untuk setiap pasien. Polikemoterapi atau terapi adjuvan untuk kemoterapi konvensional telah digunakan lebih sering, karena heterogenitas neoplasma dan peta genomiknya. Ketika tumor menjadi resisten terhadap terapi konvensional, jenis pengobatan baru diperlukan (Lainetti *et al.*, 2020).



Gambar 2. Mekanisme kerja kemoterapi yang mengarah pada penghentian siklus sel dan kematian sel (Grisold, Cavaletti and Windebank, 2012)

2.2.4 Kemoterapi pada Kanker Payudara Stadium Lokal Lanjut

Kanker payudara adalah jenis kanker yang paling umum terjadi pada wanita di seluruh dunia. Stadium lokal lanjut (locally advanced breast cancer/LABC) merupakan kondisi di mana kanker telah menyebar ke jaringan di sekitarnya tetapi belum mengalami metastasis jauh. LABC sering kali ditandai dengan ukuran tumor yang besar (>5 cm), keterlibatan kelenjar getah bening regional, atau invasi ke dinding dada maupun kulit. Pasien dengan LABC biasanya memerlukan terapi multimodalitas yang meliputi kemoterapi neoadjuvan, pembedahan, dan radioterapi.

Penggunaan kemoterapi neoadjuvan telah menjadi pendekatan pengobatan yang diterima di kalangan medis, meskipun sifat kanker payudara stadium lanjut lokal yang beragam, penggunaan kemoterapi sebagai pengobatan sitoreduktif awal masih kontroversial. Tujuan kemoterapi neoadjuvan pada kanker payudara stadium lokal lanjut ada dua: (1) untuk mengurangi massa tumor lokal, sehingga

menghindari pembedahan melalui kulit dan jaringan lunak yang terlibat dengan kanker; dan (2) untuk secara efektif menghilangkan sel mikrometastatik. Secara teoritis, pengurangan tumor yang optimal terjadi dengan menghindari penundaan waktu yang terkait dengan pengobatan kanker secara lokal dan dengan menghilangkan potensi perfusi tumor yang tidak efektif akibat perubahan pembuluh darah yang disebabkan oleh pembedahan atau terapi radiasi. Selain itu, kemoterapi neoadjuvan memberi dokter kesempatan unik untuk menggunakan respons tumor klinis sebagai panduan *in vivo* untuk efektivitas pengobatan sistemik. Keunggulan kemoterapi neoadjuvant kini telah meluas hingga mencakup kegunaannya dalam mengubah kanker payudara stadium III yang tidak dapat dioperasi menjadi penyakit yang dapat dioperasi dan dapat dipertahankan melalui konservasi payudara (Febriani, Pujiastuti and Teodhora, 2024).

Kemoterapi neoadjuvan (NAC) dapat diberikan sebagai terapi untuk mengecilkan tumor sehingga dapat diangkat dengan operasi yang tidak terlalu luas. Karena itu, kemoterapi neoadjuvan sering digunakan untuk mengobati kanker yang terlalu besar untuk diangkat melalui operasi saat pertama kali didiagnosis, memiliki banyak kelenjar getah bening yang positif dengan kanker. Jika setelah kemoterapi neoadjuvan, sel kanker masih ditemukan saat operasi dilakukan (juga disebut *residual disease*), maka akan dilakukan lebih banyak kemoterapi (kemoterapi adjuvan) untuk mengurangi kemungkinan rekurensi (American Cancer Society, 2021).

Penggunaan kemoterapi neoadjuvan belum terbukti memberikan peningkatan survival tetapi menguntungkan dalam aspek lain dari manajemen kanker payudara: memungkinkan pengecilan tumor dan BCS pada pasien yang mungkin sebelumnya memerlukan mastektomi; menghasilkan data *in-vivo* tentang kemosensitivitas tumor, yang pada gilirannya merupakan faktor prognostik untuk kekambuhan dan kelangsungan hidup dan berpotensi mengurangi komponen mikro-metastasis penyakit (Cho *et al.*, 2013). Pengecilan tumor, sehingga membuat pasien memenuhi syarat untuk BCS, merupakan keuntungan signifikan dari NAC. Terapi neoadjuvan (NAT) juga memiliki peran penting dalam panduan pengobatan adjuvan dengan mengevaluasi sensitivitas tumor terhadap terapi (Elsayed *et al.*, 2023; Villacampa *et al.*, 2023).

Kemoterapi terbaru yang terbukti memiliki efektivitas pada kanker stadium local lanjut termasuk dalam golongan takson. Kemoterapi golongan takson, yang mencakup obat-obatan seperti paclitaxel dan docetaxel, adalah agen antikanker yang bekerja dengan menstabilkan mikrotubulus, sehingga menghambat pembelahan sel dan memicu apoptosis. Paclitaxel (Taxol; Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ) dan docetaxel (Taxotere; Aventis, Collegeville, PA) merupakan dua agen kemoterapi yang paling aktif dikembangkan dalam dekade terakhir untuk pengobatan kanker payudara stadium lanjut. Kedua obat ini memiliki beberapa keunggulan utama yang telah banyak diteliti, di antaranya: pertama, mekanisme kerja unik yang melibatkan pengikatan dan stabilisasi mikrotubulus untuk mencegah depolimerisasi; kedua, minimnya resistensi silang terhadap antrasiklin, sehingga tetap efektif sebagai terapi tunggal dengan tingkat aktivitas yang sebanding; serta ketiga, fleksibilitasnya dalam dikombinasikan dengan hampir semua agen kemoterapi yang umum digunakan dalam pengobatan kanker payudara. Tahap berikutnya dalam pengembangan klinis takson adalah mengintegrasikannya ke dalam regimen kemoterapi adjuvan untuk pasien kanker payudara dengan keterlibatan kelenjar getah bening, dengan tujuan meningkatkan angka kelangsungan hidup bebas penyakit serta keseluruhan tingkat kelangsungan hidup pasien (Fisher, B., Jeong, J.-H. et al., 2004). Efek samping dan pertimbangan pemberian kemoterapi berbasis takson dapat menyebabkan efek samping seperti neutropenia dan anemia. Selain itu, efek samping gastrointestinal dan stimulasi chemoreceptor trigger zone (CTZ) dapat terjadi, yang mengakibatkan mual dan muntah. Penting untuk memantau efek samping ini dan menyesuaikan dosis sesuai kebutuhan untuk meminimalkan risiko bagi pasien.

2.2.5 Evaluasi Kemoterapi

Evaluasi respon kemoterapi dilakukan secara klinis dan radiologis untuk menilai keberhasilan terapi yang dilakukan. Berkurangnya ukuran tumor (respon obyektif) dan waktu perkembangan penyakit adalah target penting dalam uji klinis kanker (Ellingson *et al.*, 2023). Bila pasien memiliki respon baik terhadap kemoterapi dapat melanjutkan rencana pengobatan yang diprogramkan, namun pasien dengan kanker yang progresif, dilakukan perubahan rejimen yang non-

resisten atau dapat dilakukan dengan intervensi pembedahan untuk stadium yang dapat dilakukan operasi (Engström *et al.*, 2013). Respon kanker terhadap kemoterapi juga dapat dianggap sebagai faktor prognostik yang signifikan dapat memprediksi kemungkinan kekambuhan kanker (Xin *et al.*, 2021). Respons terhadap kemoterapi dapat diklasifikasikan menjadi empat kategori: Respons Lengkap patologis (pCR), Respons Parsial patologis (pPR), Penyakit Progresif (PD), dan Penyakit Stabil tanpa Respons. (SDNR) (Mani *et al.*, 2013; See and Siziopikou, 2022; Elsayed *et al.*, 2023). Evaluasi respon kemoterapi ini secara objektif dilakukan pengukuran perubahan diameter tumor dengan kriteria World Health Organization (WHO) atau metode Response Evaluation Criteria In Solid Tumor (RECIST) (Eisenhauer *et al.*, 2009).

Tabel 2.1 Kriteria Respon Kemoterapi WHO dan RECIST 1.1

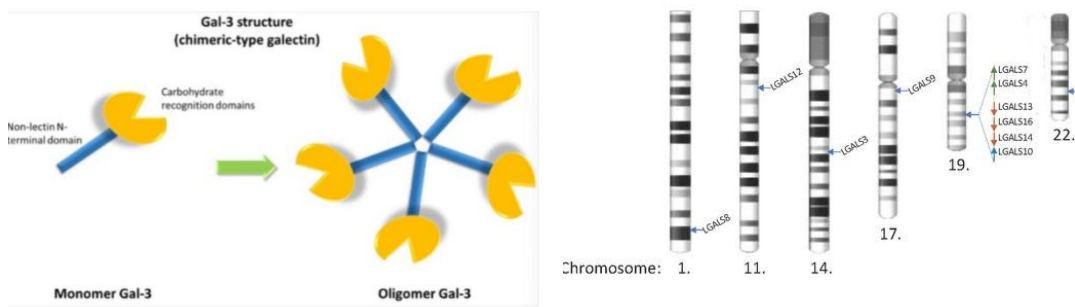
KRITERIA RESPON	WHO	RECIST
Complete Response	Hilangnya tumor paling sedikit 4 minggu dalam pemeriksaan 2x berturut-turut	Hilangnya tumor paling sedikit selama 4 minggu
Partial Response	Pengecilan ukuran (volume) tumor $\geq 50\%$ paling kurang 4 minggu, tidak terdapat lesi baru atau progresi penyakit.	Pengecilan ukuran diameter maksimum tumor $\geq 30\%$, tidak ada lesi baru, tidak ada progresi
Stable disease	Pengecilan ukuran (volume) tumor tidak sampai 50% atau bila terjadi peningkatan ukuran (volume) tumor tidak melebihi 25%	Pengecilan ukuran diameter maksimum tumor $<30\%$ atau membesar $< 20\%$ pada satu periode tertentu

Progressive disease	Membesarnya diameter maksimum tumor $\geq 25\%$ atau timbulnya tumor pada tempat baru	Membesarnya diameter maksimum tumor $\geq 20\%$ atau timbulnya tumor pada tempat baru
---------------------	---	---

II.3 Galectin-3

2.3.1 Struktur dan Fungsi Galectin-3

Galectin-3 (Gal-3) adalah protein lektin pengikat β -galaktosida dengan berat molekul sekitar 31 kDa yang dikodekan oleh gen LGALS3 pada kromosom 14q21–q22. Gal-3 merupakan satu-satunya anggota keluarga galectin tipe chimera dengan satu domain pengikat karbohidrat (carbohydrate recognition domain/CRD) di bagian C-terminal dan domain N-terminal kaya residu prolin dan glisin. Gal-3 diekspresikan secara luas pada berbagai jaringan tubuh seperti epitel, endotel, dan sel imun, serta dapat ditemukan di sitoplasma, nukleus, membran, maupun disekresikan ke ruang ekstraseluler. Gal-3 berperan penting dalam adhesi sel, proliferasi, angiogenesis, modulasi imun, dan pengaturan apoptosis.



Gambar 3. Struktur Galectin 3 (Blanda *et al.*, 2020), Letak Galectin 3 pada Kromosom 14 (Ko *et al.*, 2023)

2.3.2 Mekanisme Molekuler Galectin-3 dalam Tumorigenesis

Dalam patogenesis kanker, Gal-3 bertindak sebagai molekul multifungsi yang menjembatani interaksi antara sel tumor dan mikro-lingkungan sekitarnya (tumor microenvironment). Gal-3 berikatan dengan ligan seperti MUC1, integrin β 1, CD44, dan reseptor tirosin kinase (HER2, EGFR) yang memicu aktivasi jalur pensinyalan PI3K/AKT/mTOR, NF- κ B, MAPK/ERK, dan STAT3. Akibatnya, terjadi peningkatan ekspresi gen anti-apoptotik (Bcl-2, Bcl-xL, survivin), induksi migrasi dan invasi melalui epithelial–mesenchymal transition (EMT), serta pembentukan cancer stem cells. Aktivasi jalur tersebut memperkuat ketahanan sel terhadap stres oksidatif dan efek sitotoksik obat kemoterapi.

2.3.3 Galectin-3 dan Resistensi Kemoterapi

Peningkatan ekspresi Gal-3 terbukti berhubungan dengan penurunan sensitivitas terhadap kemoterapi berbasis antrasiklin dan taksan. Gal-3 menekan apoptosis melalui stabilisasi membran mitokondria dan peningkatan ekspresi protein anti-apoptotik. Selain itu, Gal-3 mengaktifkan jalur PI3K/AKT dan NF- κ B yang berperan dalam induksi gen multidrug resistance seperti ABCB1 yang mengkode P-glycoprotein (P-gp). Peningkatan P-gp mengakibatkan efluks obat sitotoksik keluar dari sel sehingga menurunkan konsentrasi intraseluler obat dan efektivitas terapi.

Shafiq dkk. menemukan bahwa kadar Gal-3 plasma dan stromal berhubungan negatif dengan respons kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin-taksan (Shafiq *et al.*, 2020). Chen dkk. (2022) melaporkan bahwa overekspresi Gal-3 meningkatkan aktivasi HER2/EGFR dan menimbulkan resistensi terhadap trastuzumab melalui jalur PI3K/AKT dan MAPK/ERK. Boutas dkk. (2019) menunjukkan bahwa penekanan Gal-3 meningkatkan apoptosis dan sensitivitas terhadap doksorubisin serta dosetaksel pada lini sel MCF-7 dan SKBR3. Raiter dkk. (2025) menegaskan peran Gal-3 dalam peningkatan ekspresi P-gp melalui aktivasi NF- κ B pada kanker payudara triple-negative.

Mekanisme resistensi kemoterapi yang melibatkan Gal-3 dapat dikelompokkan menjadi tiga aspek utama:

1. Inhibisi apoptosis melalui stabilisasi mitokondria dan peningkatan ekspresi protein anti-apoptotik;
2. Peningkatan efluks obat melalui induksi ekspresi ABCB1/P-gp;
3. Aktivasi jalur kelangsungan hidup sel melalui PI3K/AKT dan NF- κ B yang saling berinteraksi.

Walaupun sebagian besar penelitian mendukung peran Gal-3 dalam resistensi kemoterapi, beberapa hasil menunjukkan temuan yang berlawanan. Shekhar dkk. (2016) melaporkan bahwa penurunan ekspresi Gal-3 sitoplasmik justru berkorelasi dengan fenotipe kanker payudara yang lebih agresif. Kim dkk. (2017) menemukan bahwa Gal-3 dapat menekan transpor nuklear β -catenin dan menurunkan potensi metastasis. Tsuboi dkk. (2019) menunjukkan bahwa dalam kondisi tertentu Gal-3 dapat meningkatkan sensitivitas terhadap kemoterapi, menandakan efek biphasic yang tergantung konteks biologis. Niang dkk. menyoroti bahwa efek Gal-3 sangat dipengaruhi oleh lokalisasi subseluler dan interaksi dengan mikro-lingkungan tumor (Niang *et al.*, 2022b). Temuan ini menegaskan bahwa Gal-3 memiliki sifat context-dependent dan dapat berperan ganda sebagai promotor maupun supresor tumor tergantung jenis sel dan stimulus terapi.

2.3.4 Pemeriksaan Imunohistokimia dan Implikasi Klinis

Ekspresi Gal-3 pada jaringan tumor umumnya dinilai menggunakan metode imunohistokimia (IHK) dengan sistem skor seperti H-score atau Allred score. Ekspresi Gal-3 sitoplasmik atau membran yang tinggi dikaitkan dengan rendahnya respons kemoterapi dan peningkatan progresivitas penyakit (Kravtsova dkk., 2024). Gal-3 berpotensi sebagai biomarker prediktif resistensi kemoterapi dan target terapi adjuvan. Pemeriksaan Gal-3 sebelum kemoterapi dapat membantu identifikasi pasien berisiko resistensi tinggi dan mendukung pemilihan regimen yang lebih efektif. Beberapa studi (Li dkk., 2021; Zheng dkk., 2025) mengusulkan kombinasi inhibitor Gal-3 dengan kemoterapi konvensional untuk meningkatkan efektivitas terapi dan menekan resistensi.

2.3.5 Penelitian Terkait

Sejumlah penelitian klinis dan preklinis melaporkan hubungan ekspresi Gal-3 dengan respons kemoterapi, meskipun hasilnya bervariasi. Beberapa penelitian, seperti yang dilakukan oleh Niang et al. (2022), menunjukkan bahwa kadar Gal-3 plasma yang lebih tinggi ditemukan pada pasien non-responder kemoterapi neoadjuvan. Zheng et al. (2025) mendemonstrasikan bahwa Gal-3 yang disekresikan tumor dapat menekan respon imun antitumor, sehingga menurunkan efektivitas kemoterapi. Namun, studi lain memberikan gambaran berbeda. Shafiq et al. (2020) menunjukkan bahwa peningkatan Gal-3 setelah kemoterapi berkorelasi dengan respons yang lebih baik dan angka kekambuhan yang lebih rendah. Sementara itu, Ilmer et al. (2016) menemukan bahwa ekspresi Gal-3 yang rendah berkaitan dengan fenotip yang lebih agresif dan prognosis yang buruk pada kanker payudara node-positif. Tinjauan sistematis oleh Boutas et al. (2021) menambahkan bahwa variasi ini kemungkinan dipengaruhi oleh lokasi ekspresi Gal-3 (intraseluler, stromal, atau sirkulasi), sub tipe molekuler tumor, serta interaksi kompleks dengan mikro lingkungan tumor. Dengan demikian, meskipun Gal-3 memiliki peran biologis penting, pemanfaatannya sebagai biomarker prediktif respons kemoterapi masih memerlukan penelitian lebih lanjut, terutama pada konteks stadium lokal lanjut.

Penelitian seperti ini memiliki potensi ilmiah signifikan karena dapat memperkuat dasar biomarker prediktif resistensi kemoterapi dalam konteks klinis lokal dan berkontribusi terhadap literatur global.