

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara adalah jenis kanker yang menyerang jaringan payudara pada pria dan wanita. Kanker ini merupakan kanker yang paling umum terjadi pada wanita, dengan perkiraan 2,3 juta kasus baru didiagnosis secara global setiap tahunnya. (Łukasiewicz et al., 2020). Penyakit ini dapat terjadi pada wanita dari segala usia, tetapi risikonya meningkat seiring bertambahnya usia, dengan mayoritas kasus terjadi pada wanita berusia di atas 50 tahun. ¹. Menurut data GLOBOCAN 2022, kanker payudara merupakan kanker dengan insiden tertinggi di dunia dari seluruh jenis kelamin (2.262.419 kasus), yang disusul oleh kanker paru di posisi kedua (2.206.771 kasus). (Bray *et al.*, 2024)

Kanker payudara merupakan masalah kesehatan masyarakat yang signifikan di Indonesia, dengan tingkat kejadian yang tinggi.. Menurut sebuah penelitian di Makassar, penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo sejak Januari 2002 sampai Desember 2019, didapatkan sebanyak 7824 pasien kanker. anker payudara menjadi insiden yang tertinggi 1008 kasus (12,9%) dan menjadi penyebab kematian terbanyak kedua adalah kanker payudara 198 kasus (11,4%) sesudah Leukemia (Prihantono, et al., 2019)

Kanker payudara stadium lokal lanjut adalah kanker payudara yang telah mengalami infiltrasi ke jaringan sekitar payudara seperti kulit, dinding dada atau kelenjar getah bening di aksila maupun supraclavícula. Stadium ini mempunyai tantangan tersendiri dalam penatalaksanaan karena resiko kekambuhan lokal yang tinggi dan kemungkinan penyebaran sistemik. Adapaun strategi pendekatan awal dilakukan pemberian kemoterapi neoadjuvan yang bertujuan untuk mengecilkan ukuran tumor sehingga memungkinkan untuk dilakukan pembedahan yang bebas margin.

Kemoterapi neoadjuvan adalah strategi pengobatan yang melibatkan pemberian kemoterapi sebelum pengobatan utama kanker, seperti pembedahan atau terapi radiasi. Pendekatan ini digunakan untuk mengecilkan tumor dan membuatnya lebih mudah ditangani selama pengobatan selanjutnya. Tujuan utama kemoterapi neoadjuvan adalah untuk meningkatkan prognosis pasien dengan meningkatkan kemungkinan pengangkatan tumor melalui pembedahan dan mengurangi risiko kekambuhan lokal. (Glynne-Jones R et al., 2007)

Agar kemoterapi dapat diberikan pada pasien yang tepat, dibutuhkan biomarker prediktif terhadap pengobatan KPD. (Fountzilas *et al.*, 2013). Banyak peneliti telah menyelidiki HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) sebagai prediktor respons terhadap terapi. Ekspresi berlebih HER-2 merupakan faktor penting dalam perilaku agresif kanker payudara, yang memengaruhi diagnosis, prognosis dan prediktif kanker payudara. (Furrer D et al., 2018).

Human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) adalah reseptor tirosin kinase yang memainkan peran penting dalam perkembangan dan perkembangan kanker payudara. Amplifikasi abnormal atau ekspresi berlebih dari HER-2 dikaitkan dengan invasi tumor yang kuat dan prognosis yang buruk pada pasien kanker payudara. (Peng Y et al., 2021). Ekspresi HER-2 berfungsi sebagai dasar untuk klasifikasi molekuler kanker payudara dan digunakan untuk memilih pasien untuk terapi anti-HER-2, yang dapat meningkatkan prognosis mereka. (A. Malik et al 2022)

Beberapa uji klinis telah menunjukkan bahwa penambahan terapi bertarget HER-2 pada kemoterapi neoadjuvan dapat secara signifikan meningkatkan angka pCR pada pasien dengan kanker payudara HER-2-positif. (Mellissa et al., 2015; Fabbri et al., 2023). Sebuah meta-analisis dari uji klinis prospektif acak mengevaluasi penambahan lapatinib ke trastuzumab plus NAC pada pasien dengan kanker payudara HER2-positif yang dapat dioperasi. Studi ini menemukan peningkatan yang signifikan secara statistik pada PCR, yang didefinisikan sebagai tidak adanya sisa kanker invasif pada kelenjar getah bening payudara dan aksila, pada pasien yang menerima lapatinib plus trastuzumab dibandingkan dengan pasien

yang menerima trastuzumab saja. (Mellissa et al., 2015). Tingkat PCR adalah 55,76% pada lengan lapatinib plus trastuzumab dan 38,36% pada lengan trastuzumab saja. Peningkatan pCR ini telah dikaitkan dengan hasil kelangsungan hidup yang lebih baik, termasuk kelangsungan hidup secara keseluruhan dan kelangsungan hidup bebas penyakit. (Antonini M et al., 2023)

Sementara Her2 telah menjadi suatu targeting terapi saat ini keberadaan ekspresi survivin sebagai protein yang memainkan peran penting dalam pengaturan pembelahan sel dan apoptosis (kematian sel terprogram) sedang dieksplorasi oleh beberapa peneliti. Survivin sendiri adalah anggota keluarga inhibitor apoptosis (IAP) dan diekspresikan dalam berbagai jenis sel, termasuk sel kanker. (Nasib et al., 2023). Survivin terlibat dalam siklus sel, terutama pada fase G2/M, dan sangat penting untuk perkembangan mitosis yang tepat. (Alqarny et al., 2023). Survivin diekspresikan secara berlebihan pada banyak jenis kanker, berkontribusi pada pertumbuhan sel yang tidak terkendali dan resistensi terhadap apoptosis yang menjadi ciri sel ganas. (Ibrahim et al., 2023)

Hubungan antara ekspresi survivin dan respons kemoterapi neoadjuvan merupakan bidang yang menarik dalam penelitian kanker, karena dapat membantu mengidentifikasi biomarker untuk memprediksi kemanjuran pengobatan dan memandu keputusan pengobatan. Sebuah studi yang Rustamadji tidak menemukan hubungan yang signifikan antara perubahan ekspresi survivin sebelum dan sesudah NAC pada kanker payudara. (Rustamadji et al., 2023). Namun, studi lain yang dilakukan Primariadewi tahun 2022 dan 2023 menemukan ekspresi yang tinggi menunjukkan respon kemoterapi neoadjuvan yang buruk. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian NAC tidak secara efektif menurunkan ekspresi Survivin, yang dikenal sebagai protein anti-apoptosis. (Primariadewi et al., 2023)

Penelitian lain yang melibatkan 185 pasien kanker payudara yang diobati dengan rejimen kemoterapi neoadjuvan yang berbeda menemukan bahwa ekspresi survivin diturunkan oleh kemoterapi, terutama oleh rejimen TEC. Studi ini juga

mencatat bahwa tingkat respons keseluruhan lebih tinggi pada pasien dengan ekspresi survivin negatif atau positif lemah dibandingkan dengan pasien dengan ekspresi survivin positif atau positif kuat. Hal ini menunjukkan bahwa ekspresi survivin mungkin merupakan biomarker potensial untuk memprediksi kemanjuran kemoterapi, tetapi nilainya dalam memandu kemoterapi terbatas. (L. Xiaoxu et al., 2008). Mengingat masih perlunya lebih banyak lagi bukti ilmiah tentang hubungan antara ekspresi survivin dan HER-2 dengan respon kemoterapi neoadjuvan, oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan antara ekspresi survivin dan HER-2 dengan respon kemoterapi neoadjuvan pada kanker payudara stadium lokal lanjut.

1.2 Rumusan Masalah

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

1. Mengetahui nilai ekspresi survivin dan Her2 pada kanker payudara stadium lanjut lokal
2. Apakah ada hubungan ekspresi survivin dan Her2 dengan respon kemoterapi neoadjuvan pada kanker payudara stadium lanjut lokal
3. Apakah pemeriksaan ekspresi survivin dapat digunakan sebagai faktor prediktif

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk membuktikan ada hubungan ekspresi survivin dan Her-2 dengan respon kemoterapi neoadjuvan pada kanker payudara stadium lanjut lokal di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian yang akan dilakukan adalah:

1. Diketuainya ekspresi survivin dan Her2 pada kanker payudara stadium lanjut lokal
2. Diketuainya hubungan ekspresi survivin dengan respon kemoterapi neoadjuvan pada kanker payudara stadium lanjut lokal
3. Diketuainya hubungan Her-2 dengan respon kemoterapi neoadjuvan pada kanker payudara stadium lanjut lokal
4. Diketuainya hubungan ekspresi survivin dan Her2 dengan respon kemoterapi neoadjuvan pada kanker payudara stadium lanjut lokal
5. Diketuainya ekspresi survivin dapat dijadikan faktor prediktif pada kanker payudara stadium lanjut lokal

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Dalam penelitian ini diharapkan bahwa dapat menambah khasanah ilmu pengetahuan dan memberikan informasi tentang hubungan ekspresi survivin dan Her-2 dengan respon kemoterapi neoadjuvan pada kanker payudara stadium lanjut lokal

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberi pemahaman tentang hubungan ekspresi survivin dan Her-2 dengan respon kemoterapi neoadjuvan pada kanker payudara stadium lanjut lokal agar dapat menjadi salah satu bahan pertimbangan dalam praktis klinis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 EPIDEMIOLOGI KANKER PAYUDARA

Kanker payudara (KPD) adalah tumor ganas yang berasal dari sel-sel payudara. Kanker ini merupakan kanker yang paling umum terjadi pada wanita di seluruh dunia. (Łukasiewicz S et al., 2021) Penyakit ini dapat diklasifikasikan secara luas ke dalam berbagai subtipe, termasuk reseptor hormon-positif, reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia 2 (HER2) positif, dan KPD triple-negatif (TNBC). KPD Reseptor Hormon-Positif ditandai dengan adanya reseptor estrogen (ER) dan/atau reseptor progesteron (PR) pada sel kanker, yang berarti sel kanker dapat dirangsang untuk tumbuh oleh hormon estrogen dan progesteron. Pada subtipe Kanker Payudara HER2-Positif, sel kanker memiliki kelebihan protein HER2, yang merupakan reseptor faktor pertumbuhan. Ekspresi berlebih ini dapat menyebabkan pertumbuhan dan pembelahan sel yang tidak terkendali. KPD Triple-Negatif ditandai dengan tidak adanya ekspresi ER, PR, dan HER2 pada sel kanker. Subtipe ini seringkali lebih agresif dan kurang responsif terhadap terapi hormonal. (Sandhu GS et al, 2016)

KPD memiliki insiden tertinggi pada wanita, dengan perkiraan 2,3 juta kasus baru per tahun dan tingkat kematian 23%. (Atik Diah et al 2023) Kanker payudara merupakan masalah kesehatan yang signifikan di seluruh dunia, dengan angka kejadian dan kematian yang bervariasi di berbagai negara dengan insiden tertinggi terjadi di negara-negara Asia. (Simanjuntak et al., 2024) Menurut data GLOBOCAN 2022, kanker payudara merupakan kanker dengan insiden tertinggi di dunia dari seluruh jenis kelamin (2.262.419 kasus), yang disusul oleh kanker paru di posisi kedua (2.206.771 kasus) (Gambar 1A). Menurut jenis kelamin, kanker payudara masih merupakan kanker dengan insiden terbanyak pada perempuan (24.5% dari seluruh tipe kanker) disusul oleh kanker kolorektal (9.4%) (Sung *et al.*, 2021). Sementara di Indonesia menurut Data GLOBOCAN 2022 insidens KPD

menunjukkan 66.271 kasus atau sekitar 16.2% dari total insiden semua jenis kanker (Gambar 1B), dengan angka kematian sebanyak 22.598 kasus dan diperkirakan akan terus meningkat apabila tidak dilakukan upaya penanggulangan kanker. Kanker payudara masih menjadi jenis kanker yang paling banyak terjadi pada perempuan di Indonesia, diikuti kanker leher rahim sebanyak 36.633 kasus (Sung *et al.*, 2021; Bray *et al.*, 2024).



Gambar 1. (A) dan di Indonesia (B) pada kedua jenis kelamin di tahun 2022.

Beberapa faktor berkontribusi terhadap tingginya insiden kanker payudara di Indonesia. Hal ini termasuk terbatasnya pilihan pengobatan biomedis, stigma terhadap kanker payudara, dan rendahnya kesadaran akan penyakit ini. (Solikhah *et al* 2020). Selain itu, usia rata-rata saat terdiagnosis di Indonesia adalah sekitar 48 tahun, yang relatif lebih muda dibandingkan dengan negara-negara maju yang memiliki usia rata-rata 68 tahun. (Raharjo *et al.*, 2019) Hal ini menunjukkan bahwa kanker payudara di Indonesia mungkin lebih agresif dan memiliki prognosis yang lebih buruk karena perbedaan biologis pada pasien yang berusia muda. (Raharjo *et al.*, 2019)

Di Makassar, data di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo dari Januari 2002 sampai Desember 2019 terdapat 7824 pasien kanker yang terbagi ke dalam kelompok kanker solid dan non-solid. Kanker dengan insiden tertinggi adalah kanker payudara 1008 kasus (12,9%). penyebab kematian terbanyak kedua adalah kanker payudara 198 kasus (11,4%) sesudah Leukemia yang menjadi peringkat pertama penyebab kematian terbanyak 219 kasus (12,7%] (Prihantono *et al.*, 2023).

Genetika memainkan peran penting dalam perkembangan kanker payudara. Sekitar 5% hingga 10% dari semua kasus kanker payudara disebabkan oleh faktor genetik, tetapi faktor genetik ini dapat menyebabkan 25% kasus pada wanita yang berusia kurang dari 30 tahun. Dua gen terpenting yang bertanggung jawab terhadap peningkatan kerentanan kanker payudara adalah BRCA1 dan BRCA2. Wanita dengan riwayat keluarga dengan kanker payudara memiliki risiko 2 hingga 3 kali lipat untuk terkena penyakit ini. (Fehm T et al., 2014)

2.2 KEMOTERAPI

Kemoterapi adalah pengobatan sistemik yang menggunakan obat untuk membunuh sel kanker atau menghentikan pertumbuhan dan pembelahannya.

2.2.1 Kemoterapi Neoadjuvan dalam Penanganan Kanker Payudara

Kemoterapi neoadjuvan (NAC) adalah strategi pengobatan yang melibatkan pemberian kemoterapi sebelum intervensi bedah utama untuk kanker, seperti pembedahan atau terapi radiasi. Pendekatan ini sangat relevan dalam penatalaksanaan kanker payudara, di mana ia dapat digunakan untuk mengecilkan ukuran tumor dan meningkatkan peluang keberhasilan pengobatan. Penggunaan NAC dalam penatalaksanaan kanker payudara memiliki beberapa manfaat:

- Menurunkan stadium tumor: NAC dapat mengurangi ukuran tumor primer dan jumlah kelenjar getah bening yang terkena, sehingga pembedahan tidak terlalu invasif dan berpotensi meningkatkan peluang keberhasilan pengangkatan jaringan kanker.
- Hasil Pembedahan yang Lebih Baik: Dengan menurunkan stadium kanker, NAC dapat menghasilkan hasil pembedahan yang lebih baik, seperti berkurangnya komplikasi dan hasil kosmetik yang lebih baik. (Bhardwaj, et al, 2023)

Penilaian Respons: NAC memungkinkan evaluasi respons pasien terhadap pengobatan sebelum pembedahan, yang dapat membantu memandu keputusan pengobatan lebih lanjut dan memprediksi kemungkinan respons yang lengkap. (Banys-paluchowski, et al, 2021)

2.2.2 Evaluasi dan Respon Kemoterapi Neoadjuvan pada Kanker Payudara

Kemoterapi neoadjuvan (NACT) adalah strategi pengobatan yang melibatkan pemberian terapi sistemik sebelum pembedahan pada pasien kanker payudara stadium awal. Pendekatan ini memungkinkan evaluasi respons pengobatan dan dapat membantu memandu keputusan pengobatan selanjutnya. Respons lengkap patologis (pCR) setelah NACT merupakan faktor prognostik yang signifikan untuk meningkatkan kelangsungan hidup dan hasil bebas kekambuhan pada pasien kanker payudara. (Spring, et al, 2020)

Kemoterapi neoadjuvant adalah cara pengobatan kombinasi yang diakui untuk kanker payudara stadium lanjut secara lokal dan dapat digunakan pada kasus-kasus yang lebih ringan dengan harapan memungkinkan konservasi payudara yang lebih baik. Program kemoterapi neoadjuvan modern dapat menghasilkan tingkat respons lengkap patologis sebesar 31-65%. Meskipun perbandingan langsung antara kemoterapi neoadjuvan dengan pengobatan adjuvan yang sama tidak menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam kelangsungan hidup secara keseluruhan, penggunaan kemoterapi neoadjuvan diharapkan dapat digunakan secara lebih luas dalam pengobatan kanker payudara. (D'Agata, et al, 1990)

Pencapaian pCR setelah NACT dikaitkan dengan kelangsungan hidup bebas kejadian (event-free survival, EFS) dan kelangsungan hidup keseluruhan (overall survival, OS) yang secara signifikan lebih baik, terutama untuk kanker payudara triple-negatif dan HER2-positif.¹⁶⁹ Hubungan pCR dengan peningkatan EFS serupa di antara pasien yang menerima kemoterapi tambahan berikutnya dan mereka yang tidak menerima kemoterapi tambahan, yang menunjukkan bahwa pCR adalah prediktor yang kuat untuk hasil terlepas dari pengobatan tambahan. (Spring, et al, 2020).

Penilaian respon objektif dengan pengukuran pengecilan diameter tumor terhadap kemoterapi neoadjuvan dapat melalui metode *World Health Organization* (WHO) atau metode *Response evaluation criteria in solid tumor* (RECIST). (Eisenhauer et al., 2009)

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

Tabel 1: Kriteria Respon Kemoterapi WHO dan RECIST (Dikutip dari Eisenhauer et al., 2009)

2.3 Biomarker Prediktif

Kanker payudara dapat diklasifikasikan ke dalam berbagai sub tipe molekuler, masing-masing dengan karakteristik genetik dan molekuler yang berbeda. Salah satu sub tipe yang paling agresif adalah kanker payudara triple-negatif (TNBC), yang negatif untuk reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), dan reseptor faktor pertumbuhan epidermis manusia 2 (HER2). TNBC lebih sulit diobati daripada sub tipe lainnya karena tidak sensitif terhadap terapi endokrin dan anti-HER2, dan kemoterapi adalah pilihan pengobatan utama. (Tong, et al, 2024)

Klasifikasi molekuler adalah pendekatan lain yang mempertimbangkan karakteristik genetik dan molekuler kanker payudara. Salah satu faktor risiko genetik yang paling umum adalah mutasi pada gen PIK3CA, yang terdapat pada sekitar 20-40% kasus kanker payudara. Mutasi PIK3CA lebih sering terjadi pada kanker payudara lobular dan dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan sub tipe lainnya. (Ana Gabriela, et al, 2023)

2.3.1 HER-2 sebagai Penanda Biomarker untuk Sub tipe Kanker Payudara

HER-2, reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia 2, adalah biomarker utama yang memainkan peran penting dalam sub tipe kanker payudara. HER-2 adalah protein transmembran yang diekspresikan secara berlebihan atau diamplifikasi pada sekitar 20% kanker payudara, yang menyebabkan peningkatan proliferasi sel dan resistensi terhadap apoptosis. Sebuah studi yang diterbitkan pada tahun 2019 meneliti penggunaan mikroRNA bebas sel yang bersirkulasi dalam serum pasien kanker payudara untuk deteksi dini dan sub tipe molekuler. Studi ini mengidentifikasi 42 mikroRNA yang diekspresikan secara berbeda di setiap sub tipe molekuler kanker payudara, termasuk HER-2. Hal ini menunjukkan bahwa ekspresi HER-2 dapat dideteksi pada tahap awal melalui analisis mikroRNA yang bersirkulasi, yang berpotensi mengarah pada pengobatan yang lebih efektif dan hasil yang lebih baik bagi pasien. (Payal B, et al, 2021)

Ekspresi HER-2 yang berlebihan dikaitkan dengan bentuk kanker payudara yang lebih agresif dan sering ditemukan pada subtype yang diperkaya dengan HER2, yang ditandai dengan proliferasi yang tinggi dan prognosis yang buruk. Sebuah studi berfokus pada signifikansi prognostik dan prediktif subtype intrinsik yang diklasifikasikan oleh imunohistokimia (IHC) dan PCR kuantitatif (qPCR) untuk tamoksifen adjuvan pada kanker payudara pra-menopause. Studi ini menemukan bahwa subtype yang diperkaya HER-2 secara prognostik berbeda dari subtype lainnya, yang menunjukkan bahwa ekspresi HER-2 merupakan faktor penting dalam menentukan agresivitas kanker payudara. (Chia S, et al, 2009)

Kanker payudara diklasifikasikan ke dalam subtype yang berbeda berdasarkan ekspresi reseptor hormon (reseptor estrogen, ER, dan reseptor progesteron, PR) dan HER-2. Subtype ini meliputi luminal A, luminal B, kanker payudara yang diperkaya HER2, dan kanker payudara triple-negatif (TNBC). Ekspresi berlebih HER-2 merupakan ciri khas dari subtype yang diperkaya HER2, yang dikaitkan dengan bentuk kanker payudara yang lebih agresif. (An J, et al, 2021)

Beberapa metode digunakan untuk mengidentifikasi ekspresi HER-2 pada kanker payudara, termasuk imunohistokimia (IHC) dan hibridisasi fluoresensi in situ (FISH).¹⁶⁶ IHC adalah metode umum yang menggunakan antibodi untuk mendeteksi keberadaan protein HER-2 dalam sel tumor. FISH adalah teknik molekuler yang mencari amplifikasi gen HER-2 dalam sel tumor. (Tian H, et al, 2021)

Ekspresi HER-2 yang berlebihan dikaitkan dengan prognosis yang buruk dan risiko kekambuhan yang lebih tinggi. Pasien dengan kanker payudara yang diperkaya HER2 sering kali memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien dengan subtype lainnya. Namun, identifikasi ekspresi berlebih HER-2 dapat membantu memandu terapi yang ditargetkan, seperti penggunaan antibodi monoklonal seperti trastuzumab, yang dapat efektif dalam mengobati kanker payudara positif HER2. (An J, et al, 2021)

Adanya ekspresi berlebih atau amplifikasi HER-2 memiliki implikasi yang signifikan terhadap pengobatan kanker payudara. Pasien dengan kanker payudara HER2-positif dapat memperoleh manfaat dari terapi yang ditargetkan seperti trastuzumab, yang dapat meningkatkan tingkat kelangsungan hidup. Oleh karena itu, mengidentifikasi status HER-2 sangat penting untuk mempersonalisasi rencana pengobatan dan memprediksi respons terhadap terapi tertentu. (Chia S, et al, 2009)

Secara historis, status HER-2 telah ditentukan melalui imunohistokimia (IHC), yang melibatkan pewarnaan jaringan tumor dengan antibodi yang berikatan dengan protein HER-2. Hasil positif ditunjukkan dengan pewarnaan membran yang kuat dan lengkap pada sel tumor. Dalam kasus di mana hasil IHC tidak meyakinkan, hibridisasi fluoresensi in situ (FISH) dapat digunakan untuk mengonfirmasi amplifikasi HER-2 dengan menghitung jumlah salinan gen HER-2 per sel. (Bernard, et al, 2023)

Sebuah studi dunia nyata dari APIS Breast Cancer Subtyping Kit, yang mencakup penilaian HER-2, menunjukkan kesesuaian yang tinggi dengan protokol standar saat ini untuk IHC dan/atau hibridisasi in situ (ISH) pada pasien kanker payudara.²⁴⁹ Hal ini menunjukkan bahwa tes APIS dapat berperan dalam penilaian rutin spesimen kanker payudara yang baru didiagnosis, memberikan aplikasi praktis lain dari HER-2 dalam sub tipe kanker payudara.

2.4 HER-2

HER-2, reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia 2, adalah biomarker utama yang memainkan peran penting dalam sub tipe kanker payudara. HER-2 adalah protein transmembran yang diekspresikan secara berlebihan atau diamplifikasi pada sekitar 20% kanker payudara, yang menyebabkan peningkatan proliferasi sel dan resistensi terhadap apoptosis. Sebuah studi yang diterbitkan pada tahun 2019 meneliti penggunaan mikroRNA bebas sel yang bersirkulasi dalam serum pasien kanker payudara untuk deteksi dini dan sub tipe molekuler. Studi ini mengidentifikasi 42 mikroRNA yang diekspresikan secara berbeda di setiap sub tipe molekuler kanker payudara, termasuk HER-2. Hal ini menunjukkan bahwa ekspresi

HER-2 dapat dideteksi pada tahap awal melalui analisis mikroRNA yang bersirkulasi, yang berpotensi mengarah pada pengobatan yang lebih efektif dan hasil yang lebih baik bagi pasien. (Souza KCB, et al, 2019)

Ekspresi HER-2 yang berlebihan dikaitkan dengan bentuk kanker payudara yang lebih agresif dan sering ditemukan pada sub tipe yang diperkaya dengan HER2, yang ditandai dengan proliferasi yang tinggi dan prognosis yang buruk. Sebuah studi berfokus pada signifikansi prognostik dan prediktif sub tipe intrinsik yang diklasifikasikan oleh imunohistokimia (IHC) dan PCR kuantitatif (qPCR) untuk tamoksifen adjuvan pada kanker payudara pra-menopause. Studi ini menemukan bahwa sub tipe yang diperkaya HER-2 secara prognostik berbeda dari sub tipe lainnya, yang menunjukkan bahwa ekspresi HER-2 merupakan faktor penting dalam menentukan agresivitas kanker payudara. (Chia S, et, al, 2009)

Kanker payudara diklasifikasikan ke dalam sub tipe yang berbeda berdasarkan ekspresi reseptor hormon (reseptor estrogen, ER, dan reseptor progesteron, PR) dan HER-2. Sub tipe ini meliputi luminal A, luminal B, kanker payudara yang diperkaya HER2, dan kanker payudara triple-negatif (TNBC). Ekspresi berlebih HER-2 merupakan ciri khas dari sub tipe yang diperkaya HER2, yang dikaitkan dengan bentuk kanker payudara yang lebih agresif. (An J, et al, 2021)

Beberapa metode digunakan untuk mengidentifikasi ekspresi HER-2 pada kanker payudara, termasuk imunohistokimia (IHC) dan hibridisasi fluoresensi in situ (FISH). IHC adalah metode umum yang menggunakan antibodi untuk mendeteksi keberadaan protein HER-2 dalam sel tumor. FISH adalah teknik molekuler yang mencari amplifikasi gen HER-2 dalam sel tumor. (Tian H, et al, 2021)

Ekspresi HER-2 yang berlebihan dikaitkan dengan prognosis yang buruk dan risiko kekambuhan yang lebih tinggi. Pasien dengan kanker payudara yang diperkaya HER2 sering kali memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien dengan sub tipe lainnya. Namun, identifikasi ekspresi berlebih HER-

2 dapat membantu memandu terapi yang ditargetkan, seperti penggunaan antibodi monoklonal seperti trastuzumab, yang dapat efektif dalam mengobati kanker payudara positif HER2. (An J, et al, 2021)

Adanya ekspresi berlebih atau amplifikasi HER-2 memiliki implikasi yang signifikan terhadap pengobatan kanker payudara. Pasien dengan kanker payudara HER2-positif dapat memperoleh manfaat dari terapi yang ditargetkan seperti trastuzumab, yang dapat meningkatkan tingkat kelangsungan hidup. Oleh karena itu, mengidentifikasi status HER-2 sangat penting untuk mempersonalisasi rencana pengobatan dan memprediksi respons terhadap terapi tertentu. (Chia S, et al, 2009)

Secara historis, status HER-2 telah ditentukan melalui imunohistokimia (IHC), yang melibatkan pewarnaan jaringan tumor dengan antibodi yang berikatan dengan protein HER-2. Hasil positif ditunjukkan dengan pewarnaan membran yang kuat dan lengkap pada sel tumor.²⁴⁸ Dalam kasus di mana hasil IHC tidak meyakinkan, hibridisasi fluoresensi in situ (FISH) dapat digunakan untuk mengonfirmasi amplifikasi HER-2 dengan menghitung jumlah salinan gen HER-2 per sel. (Bernard K, et al, 2023)

Sebuah studi dunia nyata dari APIS Breast Cancer Subtyping Kit, yang mencakup penilaian HER-2, menunjukkan kesesuaian yang tinggi dengan protokol standar saat ini untuk IHC dan/atau hibridisasi in situ (ISH) pada pasien kanker payudara. Hal ini menunjukkan bahwa tes APIS dapat berperan dalam penilaian rutin spesimen kanker payudara yang baru didiagnosis, memberikan aplikasi praktis lain dari HER-2 dalam subtype kanker payudara. (Silvana, et al, 2024)

2.4.1 Perspektif Historis tentang Terapi Bertarget HER-2

Sejarah terapi bertarget HER-2 dimulai hampir empat dekade yang lalu dengan penemuan penting oleh King dkk., yang mengidentifikasi onkogen baru, ERBB2, juga dikenal sebagai c-neu, yang mengkodekan reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia 2 (HER2). HER2 adalah anggota keluarga reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), yang meliputi EGFR, HER3, dan HER4, dan merupakan satu-satunya reseptor dalam keluarga ini yang tidak

memiliki ligan yang diketahui; sebagai gantinya, pensinyalan HER2 dikontrol oleh heterodimerisasi dengan tirosin kinase EGFR lainnya. (Chia S, et al, 2009)

Pengembangan terapi yang ditargetkan untuk kanker payudara, khususnya yang menargetkan reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia 2 (HER-2), telah menjadi tonggak penting dalam onkologi. Perjalanan ini dimulai hampir empat dekade yang lalu ketika King et al. menemukan bahwa onkogen baru, ERBB2, diamplifikasi hingga 20 kali lipat pada sebagian karsinoma mammae manusia. Penemuan ini mengarah pada kesadaran bahwa ekspresi berlebih dan amplifikasi HER-2 dikaitkan dengan prognosis yang buruk pada kanker payudara. (Cobain, et al, 2022)

Penyebutan pertama HER-2 dalam konteks pengobatan kanker dapat ditelusuri kembali ke awal tahun 1980-an, ketika para peneliti mengidentifikasi gen HER-2 dan ekspresinya yang berlebihan pada kasus kanker payudara tertentu.¹⁸² Penemuan ini menjadi dasar bagi pengembangan terapi bertarget HER-2. Pada awal 1990-an, dikembangkan antibodi monoklonal murine, yang awalnya dinamai mAb 4D5, yang menunjukkan efek yang menjanjikan pada model praklinis dengan mencegah dimerisasi HER-2 dan menghentikan pertumbuhan tumor. Antibodi ini kemudian dimanusiakan dan diganti namanya menjadi trastuzumab. Sebuah uji klinis penting menunjukkan manfaat yang luar biasa dari kombinasi trastuzumab dan kemoterapi pada pasien kanker payudara dengan HER-2 positif. (Cobain, et al, 2022)

Pada akhir tahun 1990-an, terapi bertarget HER-2 yang pertama, trastuzumab (Herceptin), dikembangkan. Trastuzumab adalah antibodi monoklonal yang secara khusus menargetkan HER-2 dan telah terbukti efektif dalam mengobati kanker payudara HER-2-positif.¹⁸³ Uji klinis yang mengarah pada persetujuan trastuzumab merupakan terobosan baru, karena menunjukkan potensi terapi yang ditargetkan dalam pengobatan kanker. Sejak persetujuan trastuzumab, beberapa terapi bertarget HER-2 lainnya telah dikembangkan. Ini termasuk pertuzumab, yang merupakan antibodi monoklonal yang bekerja dalam kombinasi dengan trastuzumab, dan ado-trastuzumab emtansine, obat yang menggabungkan

trastuzumab dengan agen sitotoksik. Terapi-terapi ini telah memperluas pilihan pengobatan untuk pasien dengan kanker payudara HER-2-positif. (Zhao Y, et al, 2021)

Keberhasilan trastuzumab mengarah pada pengembangan terapi bertarget HER-2 lainnya, seperti pertuzumab, yang merupakan antibodi monoklonal yang dimanusiakan yang menghambat dimerisasi HER-2. Kinerja terapi ini, seperti trastuzumab atau pertuzumab, sangat baik, terutama dalam kasus trastuzumab deruxtecan, yang telah menunjukkan potensi besar dalam mengobati kanker payudara HER-2-positif. (Wu L, et al, 2023)

Resistensi obat merupakan tantangan yang signifikan dalam pengobatan kanker, termasuk kanker payudara HER-2-positif. Memahami mekanisme resistensi obat, seperti perubahan molekul target obat, detoksifikasi metabolik, dan ketidakseimbangan fungsi perbaikan kerusakan DNA, sangat penting untuk mengatasi tantangan ini. Tinjauan terapi bertarget HER-2 juga mengeksplorasi potensi konjugat obat antibodi dan mengidentifikasi kemungkinan titik terapi obat bertarget di masa depan. (Wu L, et al, 2023)

2.4.2 Hubungan Ekspresi HER-2 Dengan Respon Kemoterapi Neoadjuvan

Human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) adalah reseptor tirosin kinase yang memainkan peran penting dalam perkembangan dan perkembangan kanker payudara. Amplifikasi abnormal atau ekspresi berlebih dari HER-2 dikaitkan dengan invasi tumor yang kuat dan prognosis yang buruk pada pasien kanker payudara. (Peng, et al, 2021). Ekspresi HER-2 berfungsi sebagai dasar untuk klasifikasi molekuler kanker payudara dan digunakan untuk memilih pasien untuk terapi anti-HER-2, yang dapat meningkatkan prognosis mereka. Indeks Ki-67 telah digunakan untuk mengkategorikan karsinoma duktal invasif primer pada payudara ke dalam sub tipe molekuler pengganti untuk pemilihan strategi pengobatan. Status ekspresi HER-2 juga berkorelasi dengan indeks Ki-67, karena pasien dengan ekspresi positif HER-2/neu memiliki prognosis yang lebih baik. (A. Malik, et al, 2022)

2.4.3 Implikasi Klinis dari Ekspresi Berlebih HER-2

Ekspresi berlebih HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2) merupakan faktor penting dalam perilaku agresif kanker payudara, yang memengaruhi diagnosis dan prognosis penyakit. Ekspresi berlebih HER-2 terjadi pada sekitar 15-20% pasien kanker payudara dan dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Ekspresi berlebih HER-2 juga dianggap sebagai penanda prediktif respons terhadap penghambat HER2, seperti trastuzumab dan lapatinib. (Tian H, et al, 2021)

Sifat agresif kanker payudara dapat dikaitkan dengan perubahan ekspresi gen dan keseimbangan aktivitas proteolitik. Ekspresi berlebih HER-2 telah dikaitkan dengan peningkatan kadar matriks metalloproteinase-2 (MMP-2) dan penurunan kadar penghambat alaminya, penghambat jaringan metalloproteinase-2 (TIMP-2). Rasio MMP-2 terhadap TIMP-2, bersama dengan ekspresi berlebih HER-2, telah diidentifikasi sebagai faktor diagnostik dan prognostik pada kanker payudara. (Swellam M, et al, 2007)

Pentingnya status HER-2 dalam manajemen kanker payudara terletak pada kemampuannya untuk memprediksi respons terhadap terapi anti-HER2 yang ditargetkan. Penentuan status HER2 yang dapat diandalkan sangat penting untuk menentukan kelayakan pasien kanker payudara untuk mendapatkan pengobatan yang ditargetkan ini. Ekspresi berlebih HER-2 telah dikaitkan dengan tingkat tumor yang lebih tinggi, stadium klinis lanjut, dan status kelenjar getah bening yang positif. (Furrer D, et al, 2018)

Peran diagnostik ekspresi berlebih HER-2/neu sangat penting untuk manajemen pasien. Imunohistokimia adalah metode yang paling umum untuk mendeteksi ekspresi berlebih HER-2 / neu, tetapi interpretasinya bisa subjektif. FISH adalah metode yang lebih akurat tetapi juga lebih mahal. Penggunaan kedua teknik ini secara bersamaan direkomendasikan untuk memastikan deteksi status HER-2/neu yang akurat. (Skalova, et al, 2003)

2.4.4 Nilai Prediktif Ekspresi HER-2 dalam Respons Pengobatan

Dalam bidang onkologi, khususnya pada kanker payudara, ekspresi reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia 2 (HER-2) telah menjadi subjek penelitian yang intens karena dampak potensialnya terhadap respons pengobatan dan prognosis. Gen HER-2 mengkode protein yang memainkan peran penting dalam pertumbuhan dan pembelahan sel, dan ekspresinya yang berlebihan telah dikaitkan dengan perilaku tumor yang lebih agresif dan hasil klinis yang lebih buruk. (Perez, et al, 2021)

Beberapa penelitian telah menyelidiki nilai prediktif ekspresi HER-2 dalam menanggapi berbagai pengobatan. Salah satu penelitian tersebut mengevaluasi peran apoptosis, proliferasi, dan ekspresi HER-2 dalam memprediksi respons terhadap kemoterapi antrasiklin pada kanker payudara stadium lanjut. Hasilnya menunjukkan bahwa ekspresi HER-2 dapat menjadi penanda prediktif untuk respons pengobatan, meskipun penelitian ini tidak memberikan rincian spesifik tentang kekuatan prediksi ekspresi HER-2 saja. (Arpino, et al, 2005)

Studi menemukan bahwa pasien HER-2-positif memiliki usia rata-rata yang lebih tinggi dan persentase yang lebih rendah dari pasien dengan histologi yang terdiferensiasi dengan baik atau sedang dibandingkan dengan pasien HER-2-negatif. Sebuah penelitian yang diterbitkan pada tahun 2005 menemukan bahwa ekspresi HER-2 berkorelasi dengan respons terhadap kemoterapi antrasiklin pada kanker payudara stadium lanjut. (Mollica, et al, 2020)

Beberapa penelitian lainnya juga telah menyelidiki nilai prediktif ekspresi HER-2 dalam respons pengobatan. Satu studi menemukan bahwa ekspresi berlebihan HER-2 dan indeks Ki-67 yang tinggi berkorelasi secara statistik dengan pCR pada kemoterapi neoadjuvan untuk kanker payudara. (Xin L , et al, 2021). Studi lain mengevaluasi nilai prediktif penanda histopatologi, termasuk ER, Pgr, dan HER-2, dalam respon klinis dan patologis kanker payudara yang diobati dengan kemoterapi berbasis antrasiklin neoadjuvan. Studi ini menyimpulkan bahwa prediksi kemanjuran kemoterapi berdasarkan status reseptor hormonal, seperti HER-2, dapat

membantu memilih pasien yang cenderung merespons pengobatan dengan baik dan memprediksi pasien yang tidak mungkin mendapatkan manfaat dari pengobatan tersebut. (Imrana, et al, 2013)

2.4.5 Uji Klinis yang Meneliti HER-2 dan Kemoterapi Neoadjuvan

Beberapa uji klinis telah menunjukkan bahwa penambahan terapi bertarget HER-2 pada kemoterapi neoadjuvan dapat secara signifikan meningkatkan angka pCR pada pasien dengan kanker payudara HER-2-positif. (Mellissa Jet al, 2023). Sebuah meta-analisis dari uji klinis prospektif acak mengevaluasi penambahan lapatinib ke trastuzumab plus NAC pada pasien dengan kanker payudara HER2-positif yang dapat dioperasi.⁹ Studi ini menemukan peningkatan yang signifikan secara statistik pada PCR, yang didefinisikan sebagai tidak adanya sisa kanker invasif pada kelenjar getah bening payudara dan aksila, pada pasien yang menerima lapatinib plus trastuzumab dibandingkan dengan pasien yang menerima trastuzumab saja. Tingkat PCR adalah 55,76% pada lengan lapatinib plus trastuzumab dan 38,36% pada lengan trastuzumab saja. (Fabbri, et al, 2023) Peningkatan pCR ini telah dikaitkan dengan hasil kelangsungan hidup yang lebih baik, termasuk kelangsungan hidup secara keseluruhan dan kelangsungan hidup bebas penyakit. (Antonini, et al, 2023)

Sebuah tinjauan sistematis terhadap uji klinis dan meta-analisis pada NAC untuk kanker payudara menemukan bahwa penggunaan takson yang dikombinasikan dengan antrasiklin adalah skema NAC yang paling umum dievaluasi. Studi ini mencakup 13 uji klinis acak dan dua meta-analisis, yang berfokus pada tingkat respons patologis lengkap (PCR) dan hasil kelangsungan hidup. Tingkat PCR berkisar antara 13% hingga 58%, dengan tingkat yang lebih tinggi diamati pada pasien dengan penyakit TNBC dan HER-2+. Studi ini mengungkapkan hubungan yang signifikan antara PCR dan hasil kelangsungan hidup yang lebih baik, termasuk kelangsungan hidup secara keseluruhan dan kelangsungan hidup bebas penyakit. Namun, dampak PCR terhadap hasil kelangsungan hidup pada pasien dengan kanker payudara dengan reseptor hormon positif kurang konsisten. (Antonini, et al, 2023)

Sebuah meta-analisis uji klinis terkontrol secara acak mengevaluasi kemanjuran dan keamanan kemoterapi neoadjuvan yang dikombinasikan dengan bevacizumab dibandingkan dengan kemoterapi neoadjuvan saja untuk kanker payudara HER-2-negatif. Studi ini menemukan bahwa tingkat PCR lebih tinggi pada pasien yang menerima bevacizumab yang dikombinasikan dengan kemoterapi neoadjuvan dibandingkan dengan pasien yang menerima kemoterapi neoadjuvan saja. Tingkat PCR adalah 24,7% pada kelompok bevacizumab dan 20,1% pada kelompok kontrol. Studi ini juga mencatat peningkatan yang signifikan dalam tingkat PCR ketika bevacizumab ditambahkan ke kemoterapi neoadjuvant pada pasien reseptor hormon-positif dan reseptor hormon-negatif. (Han, et al, 2006)

Sebuah analisis retrospektif nasional, studi Neoparl, bertujuan untuk menilai kemanjuran dan keamanan neoadjuvant pertuzumab dalam kehidupan nyata untuk pasien dengan kanker payudara HER-2-positif stadium awal. Studi ini menemukan bahwa tingkat PCR dan ketahanan hidup bebas kejadian selama 5 tahun (event-free survival/EFS) lebih tinggi pada pasien yang menerima pertuzumab, trastuzumab, dan kemoterapi (PTCT) dibandingkan dengan pasien yang menerima trastuzumab dan kemoterapi (TCT). Studi ini juga mencatat adanya peningkatan konversi dari mastektomi radikal termodifikasi yang direncanakan (MRM) menjadi operasi konservasi payudara (BCS) pada kelompok PTCT. (Spring, et al, 2020)

Sebuah tinjauan sistematis terhadap data uji klinis neoadjuvant pada kanker payudara HER-2-positif membahas pertanyaan klinis utama yang belum terjawab. Tinjauan tersebut menemukan bahwa menargetkan HER-2 selama atau bersamaan dengan kemoterapi meningkatkan kelangsungan hidup secara keseluruhan pada kanker payudara yang mengalami metastasis dan kanker payudara yang mengekspresikan HER-2 secara berlebihan. Studi ini juga mencatat kemajuan yang signifikan dalam penargetan HER-2, yang menghasilkan peningkatan yang nyata dalam jumlah pasien kanker payudara yang mengalami PCR tumor. Data yang matang dari studi neoadjuvan dan adjuvan acak sedang ditunggu untuk hasil kelangsungan hidup. (Susan Dentm et al, 2013)

Sebuah meta-analisis secara khusus berfokus pada kemanjuran dan keamanan docetaxel yang dikombinasikan dengan kemoterapi neoadjuvan karboplatin dan trastuzumab (TCH) pada pasien Tiongkok dengan kanker payudara HER2-positif. Penelitian ini mengevaluasi signifikansi klinis dari rejimen pengobatan ini pada pasien Tiongkok dengan kanker payudara HER-2 positif, tidak termasuk mereka yang memiliki penyakit dasar seperti komplikasi jantung, hati, dan sumsum tulang. Analisis ini mencakup uji coba terkontrol non-acak dan percobaan pada hewan. (Yi-Xin, et al, 2020)

Sebuah studi kohort observasional retrospektif mengevaluasi pasien dengan TNBC dini yang menerima pengobatan neoadjuvan dengan kemoterapi berdasarkan doksorubisin, siklofosfamid, paclitaxel, dan karboplatin yang terkait dengan pembrolizumab. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi karakteristik klinis-patologis pasien-pasien ini, termasuk mutasi germline pada gen BRCA1 dan BRCA2, dan karakteristik patologi tumor. (Sousa, et al, 2023)

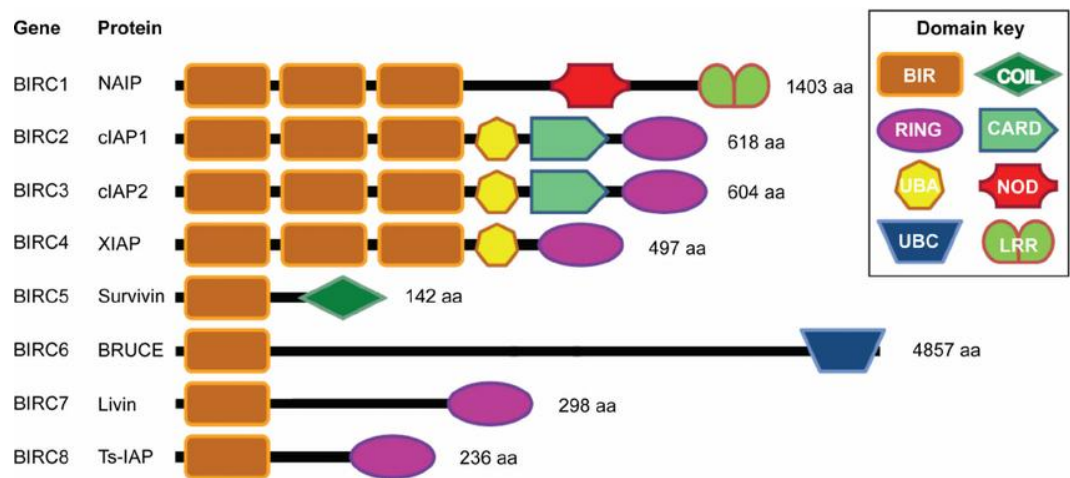
2.5 SURVIVIN

Tumorigenesis adalah proses multistep yang melibatkan akumulasi perubahan genetik dan epigenetik yang menyebabkan disregulasi proliferasi, apoptosis, dan diferensiasi sel. Di tingkat molekuler, berbagai jalur pensinyalan terlibat dalam mendukung kelangsungan hidup dan pertumbuhan sel kanker, termasuk jalur PI3K/Akt/mTOR, Wnt/ β -catenin, STAT3, Notch, dan hipoksia melalui HIF-1 α . Jalur ini saling berinteraksi untuk mengaktifkan ekspresi gen onkogenik seperti survivin, yang berfungsi menghambat apoptosis dan mempercepat siklus sel. Survivin secara aktif berkontribusi terhadap resistensi kemoterapi, angiogenesis, dan metastasis melalui efeknya pada caspase, CDK, serta stabilitas mitosis. (Xun Chen et al, 2016)

Apoptosis merupakan bentuk kematian sel terprogram yang sangat terorganisir dan memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis jaringan serta mengeliminasi sel-sel abnormal, termasuk sel yang mengalami kerusakan

DNA atau transformasi neoplastik. Dalam sistem ini, keseimbangan antara sinyal pro-apoptotik dan anti-apoptotik sangat krusial. Salah satu kelompok protein yang berperan menghambat proses apoptosis adalah keluarga *Inhibitor of Apoptosis Proteins* (IAP). Keluarga IAP terdiri dari delapan protein pada manusia, termasuk XIAP (X-linked IAP), c-IAP1, c-IAP2, NAIP, Livin, BRUCE, ILP-2, dan survivin. Protein-protein ini dikenal karena kemampuannya untuk menghambat aktivitas enzimatik kaspase, yakni protease inti yang mengeksekusi jalur kematian sel. Fungsi IAP tidak terbatas pada penghambatan kaspase; penelitian terbaru menunjukkan bahwa mereka juga terlibat dalam regulasi pembelahan sel, respons terhadap stres, dan transduksi sinyal intraseluler. (Dario C, et al, 2011).

Dari keseluruhan keluarga IAP, survivin adalah anggota yang paling unik baik dari segi struktur maupun fungsi. Survivin memiliki panjang 142 asam amino, menjadikannya IAP terkecil. Ia hanya mengandung satu domain BIR dan sebuah heliks alfa panjang di bagian karboksil-terminal, tanpa domain fungsional lain yang biasa ditemukan pada IAP lainnya. Tidak seperti XIAP yang dapat langsung berinteraksi dan menginhibisi kaspase secara enzimatik, survivin tidak secara langsung mengikat kaspase, melainkan bekerja melalui mekanisme kolaboratif dengan molekul lain. Salah satu mekanisme penting adalah pembentukan kompleks antara survivin dan XIAP yang terbukti meningkatkan stabilitas XIAP terhadap degradasi proteasomal, serta meningkatkan efektivitasnya dalam menghambat kaspase. Selain itu, kompleks ini juga dapat meningkatkan aktivasi jalur NF- κ B, yang merupakan regulator penting dalam proliferasi, inflamasi, dan resistensi terhadap kematian sel. (Dario C, et al, 2011).



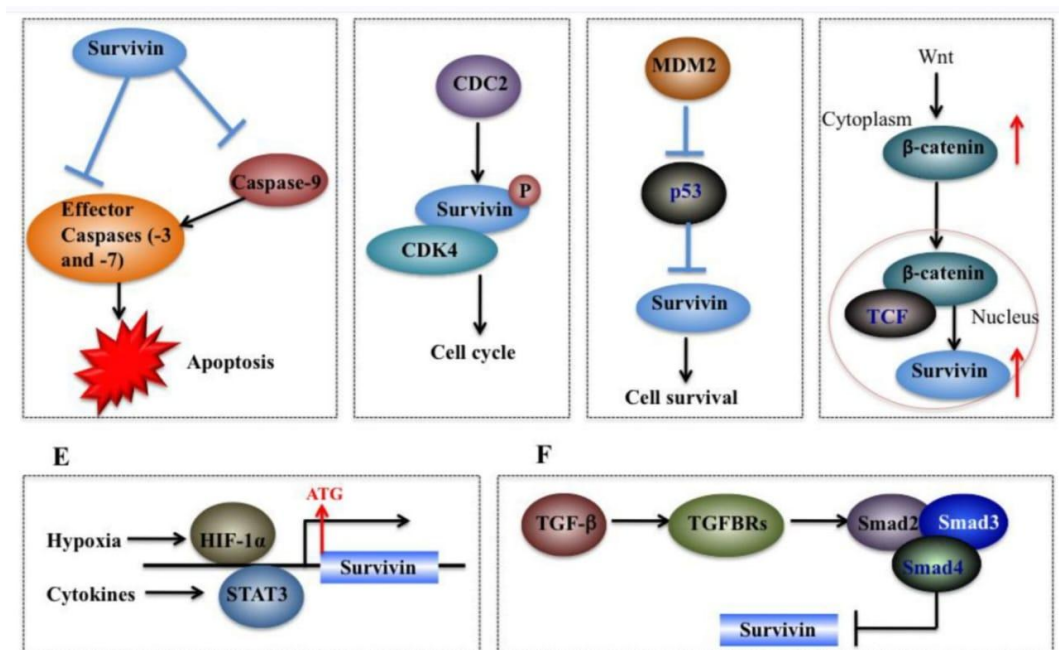
Gambar 2. *Inhibitor of Apoptosis Proteins (IAP) Family*

Secara molekuler, survivin berperan dalam tiga jalur utama patofisiologi kanker: penghambatan apoptosis, regulasi mitosis, dan stimulasi angiogenesis. Dalam menghambat apoptosis, survivin bekerja dengan mengintervensi aktivitas caspase-3, caspase-7, dan caspase-9 yang merupakan protease eksekutor utama dalam jalur apoptosis intrinsik dan ekstrinsik. Selain itu, survivin juga dapat bekerja secara tidak langsung melalui interaksi dengan berbagai protein lain seperti HBXIP, Smac/Diablo, HSP90, c-IAP-1, dan jalur pensinyalan HER2/EGFR serta leptin/Stat3. Interaksi ini menunjukkan bahwa survivin merupakan simpul sentral dalam jaringan regulasi kelangsungan hidup sel kanker. (Yong-Gang, et al, 2010).

Survivin, juga dikenal sebagai BIRC5, adalah protein yang memainkan peran penting dalam penghindaran apoptosis pada sel tumor. Ekspresinya telah dikaitkan dengan perkembangan dan perkembangan berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara. Sebuah penelitian yang diterbitkan di Semanticscholar.org menyelidiki ekspresi Survivin pada kanker payudara dan patologi jinak. (Beghein, et al, 2016).

Dalam tumorigenesis Survivin mengaktifkan beberapa jalur yang unik dimana PI3K/Akt/mTOR meningkatkan translasi protein anti-apoptotik; Wnt/ β -catenin mengaktifasi ekspresi target gen yang mendukung proliferasi; STAT3 dan HIF-1 α bertindak sebagai aktivator transkripsi survivin dalam berbagai kondisi

stres seluler, termasuk hipoksia. Sebaliknya, jalur TGF- β /Smad dan p53 merupakan regulator negatif yang secara fisiologis menghambat ekspresi survivin dan menstimulasi apoptosis. Namun, mutasi atau inaktivasi pada gen p53 serta disregulasi sinyal TGF- β umum ditemukan pada kanker, sehingga ekspresi survivin menjadi tak terkendali dan memperkuat proses tumorigenesis. Pemahaman tentang kompleksitas jalur ini sangat penting dalam mengembangkan terapi target molekuler yang efektif untuk kanker. (Xun Chen et al, 2016)



Gambar 3. Mekanisme molekuler survivin dalam tumorigenesis

Selain itu, survivin diketahui berkontribusi pada proses angiogenesis tumor. Ekspresi survivin meningkat pada sel endotel vaskular ketika distimulasi oleh faktor angiogenik seperti VEGF dan bFGF. Survivin membantu menjaga integritas mikrotubulus dan menghambat apoptosis sel endotel, yang penting untuk viabilitas dan perlindungan sel vaskular. Penekanan survivin dengan siRNA atau antisense oligonukleotida telah terbukti menginduksi regresi vaskular dalam model angiogenesis tumor. (Yong-Gang, et al, 2010).

2.5.1 Ekspresi Survivin pada Kanker Payudara

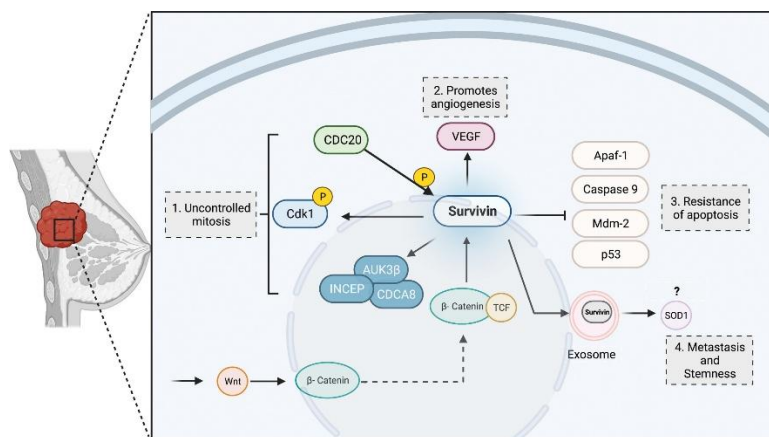
Survivin merupakan salah satu gen yang paling menonjol dalam konteks kanker karena ekspresinya yang sangat spesifik pada sel tumor dan sangat rendah atau tidak terdeteksi pada jaringan normal dewasa. Dalam kanker payudara, survivin ditemukan diekspresikan secara berlebihan pada berbagai sub tipe histopatologis, termasuk karsinoma duktal invasif, karsinoma lobular, hingga sub tipe molekuler seperti HER2-positif dan triple-negative breast cancer (TNBC). Ekspresi survivin yang tinggi telah dikaitkan secara langsung dengan peningkatan proliferasi sel tumor, resistensi terhadap kemoterapi dan radioterapi, serta prognosis klinis yang buruk. Hal ini menjadikan survivin sebagai biomarker penting dalam diagnosis dan juga prediktor respons terapi pada pasien kanker payudara. (Dario C, et al, 2011).

Penelitian yang dilakukan oleh Luh Dewi Rahayu dkk dengan 42 subjek pasien kanker payudara menunjukkan Ekspresi survivin yang lebih tinggi pada sub tipe HER-2 positif dan triple negative mencerminkan sifat biologis yang lebih agresif dibandingkan dengan yang tipe luminal. Hal ini membuktikan adanya korelasi positif dengan sub tipe molekuler kanker payudara, dan dapat dijadikan sebagai indikator prognosis serta potensi target terapi. (Luh Dewi, et al, 2017)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa Survivin diekspresikan secara berlebihan pada kanker payudara, dengan tingkat ekspresi positif 55,6% di antara 45 kasus kanker payudara. Ekspresi berlebih ini secara signifikan berbeda dengan ekspresi pada patologi jinak payudara, di mana tidak ada kasus yang menunjukkan ekspresi positif. Tingkat ekspresi positif dan derajat Survivin juga secara signifikan terkait dengan metastasis kelenjar getah bening dan stadium kanker. (Kumkum Jha, et al, 2011).

Studi lain yang diterbitkan pada tahun 2017 mengeksplorasi peran galectin-1, protein pengikat β -galaktosida, dalam perkembangan kanker payudara dan resistensi obat. Para peneliti membuat sel knock-down galectin-1 dalam dua garis sel kanker payudara triple-negatif (TNBC) dan menemukan bahwa ablasi ekspresi

galectin-1 menurunkan proliferasi sel, migrasi, invasi, dan resistensi doksorubisin. Efek ini dimediasi oleh penekanan jalur focal adhesi kinase (FAK) / c-Src hilir, serta jalur sinyal yang diatur sinyal ekstraseluler (ERK) / transduser sinyal dan aktivator transkripsi 3 (STAT3), yang pada akhirnya menyebabkan penurunan ekspresi survivin. Penelitian ini melibatkan STAT3 sebagai faktor transkripsi untuk survivin, menunjukkan bahwa galectin-1 berkontribusi terhadap perkembangan kanker dan resistensi obat dalam sel TNBC melalui modulasi ekspresi survivin. (Nam KS, et al, 2017)



Gambar 4 Peran Survivin pada kanker payudara

Peran survivin dalam diagnosis, prognosis, dan pengobatan kanker payudara dapat dijelaskan melalui berbagai fungsinya:

- **Penghambatan Apoptosis:** Survivin menghambat apoptosis baik secara langsung maupun tidak langsung dengan mengganggu fungsi caspase-3, yang sangat penting untuk pelaksanaan apoptosis. (Yong-Gang, et al, 2011)
- **Regulasi Mitosis :** Survivin terlibat dalam regulasi mitosis, yang merupakan proses penting untuk pembelahan sel dan pertumbuhan tumor. (Yong-Gang, et al, 2011)
- **Promosi Angiogenesis :** Survivin meningkatkan ekspresi VEGF dan mendorong proliferasi sel endotel (EC), yang penting untuk pembentukan pembuluh darah baru dan pertumbuhan tumor. (Yong-Gang, et al, 2011)

- Mendukung Metastasis dan Resistensi Kemoterapi: Ekspresi Survivin telah dikaitkan dengan promosi angiogenesis, metastasis, dan resistensi kemoterapi pada sel tumor. (Garg H, et al, 2016)
- Kerja Sama dengan Anggota IAP Lainnya: Survivin dapat bekerja sama dengan anggota IAP lainnya untuk mempromosikan metastasis, seperti yang ditunjukkan pada sel glioma dan kanker payudara. (Garg H, et al, 2016)
- Peningkatan Migrasi dan Invasi: Survivin telah terbukti meningkatkan migrasi melanosit manusia dan sel melanoma pada fibronectin, sementara knockdown survivin menghambat proses ini. (Garg H, et al, 2016)

2.5.2 Hubungan antara Ekspresi Survivin dan Respons Kemoterapi Neoadjuvan pada Kanker Payudara

Hubungan antara ekspresi survivin dan respons NACT merupakan bidang yang menarik dalam penelitian kanker, karena dapat membantu mengidentifikasi biomarker untuk memprediksi kemanjuran pengobatan dan memandu keputusan pengobatan. Sebuah studi yang dilakukan pada 30 sampel pasien yang menjalani NAC untuk IBC tidak menemukan hubungan yang signifikan antara perubahan ekspresi survivin sebelum dan sesudah NAC. Namun, korelasi positif moderat diamati antara ekspresi survivin sebelum dan sesudah NAC ($r = 0,513$), yang menunjukkan bahwa ekspresi survivin dapat diregulasi selama pengobatan NAC. Studi ini juga menemukan korelasi moderat yang signifikan antara ekspresi survivin sebelum dan sesudah NAC dan ekspresi Cyclin D1 ($r = 0,543$). (Rustamadji, et al, 2023)

Penelitian lain yang melibatkan 185 pasien kanker payudara yang diobati dengan rejimen kemoterapi neoadjuvan yang berbeda menemukan bahwa ekspresi survivin diturunkan oleh kemoterapi, terutama oleh rejimen TEC. Studi ini juga mencatat bahwa tingkat respons keseluruhan lebih tinggi pada pasien dengan ekspresi survivin negatif atau positif lemah dibandingkan dengan pasien dengan ekspresi survivin positif atau positif kuat. Hal ini menunjukkan bahwa ekspresi survivin mungkin merupakan biomarker potensial untuk memprediksi kemanjuran

kemoterapi, tetapi nilainya dalam memandu kemoterapi terbatas. (L. Xiaoxu, et al, 2018)

Sebuah penelitian yang mengeksplorasi hubungan antara ekspresi Bcl-2 dan survivin dan respon terapi kemoterapi neoadjuvant pada pasien kanker payudara menemukan bahwa ekspresi survivin berkorelasi positif dengan respon terhadap kemoterapi. Studi ini juga mencatat korelasi positif yang signifikan antara ekspresi protein Bcl-2 dan protein survivin pada kanker payudara, yang menunjukkan bahwa ekspresi bersama Bcl-2 dan survivin mungkin memainkan peran sinergis pada kanker payudara (You Qiy, et al, 2007). Sebuah studi yang diterbitkan pada tahun 2016 menemukan bahwa ekspresi Survivin adalah penanda prognostik pejoratif pada kanker payudara stadium II/III tanpa respons terhadap NAC. Studi ini menunjukkan bahwa ekspresi Survivin dapat menjadi biomarker potensial untuk memprediksi respons NAC dan hasil klinis pada pasien kanker payudara. (Hamy, et al, 2016)

Studi lain pada pasien kanker payudara stadium lanjut lokal (LABC) yang diobati dengan NAC berbasis antrasiklin menemukan bahwa ekspresi survivin yang rendah/menengah secara signifikan terkait dengan respons lengkap patologis ($p < 0,001$) dan berkorelasi positif dengan kelangsungan hidup bebas penyakit ($p = 0,017$) dan kelangsungan hidup secara keseluruhan ($p < 0,001$). Area di bawah kurva karakteristik operasi penerima (AUC) mengungkapkan nilai prediktif ekspresi survivin untuk kekambuhan dan kematian pada pasien kanker payudara ($AUC = 0,63$, $p = 0,001$ dan $AUC = 0,8$, $p < 0,001$, masing-masing). (Pluta, et al, 2019)

Sebuah studi pada 31 sampel pasien kanker payudara invasif (IBC), yang dikategorikan menurut status administrasi NAC (sebelum atau sesudah) dan jenis NAC yang digunakan (berbasis takson atau non-takson), menemukan bahwa ekspresi survivin menurun setelah pemberian NAC, meskipun tidak secara signifikan ($p = 0,285$). Kelompok takson memiliki ekspresi survivin yang lebih rendah, tetapi ini tidak signifikan secara statistik ($p = 0,329$). Kelompok non-taxane juga menunjukkan hasil yang sama ($p = 0,792$). Penurunan ekspresi survivin lebih

besar pada kelompok takson daripada kelompok non-takson, tetapi ini tidak signifikan secara statistik ($p = 0,369$). (Rustamadi, et al, 2022)

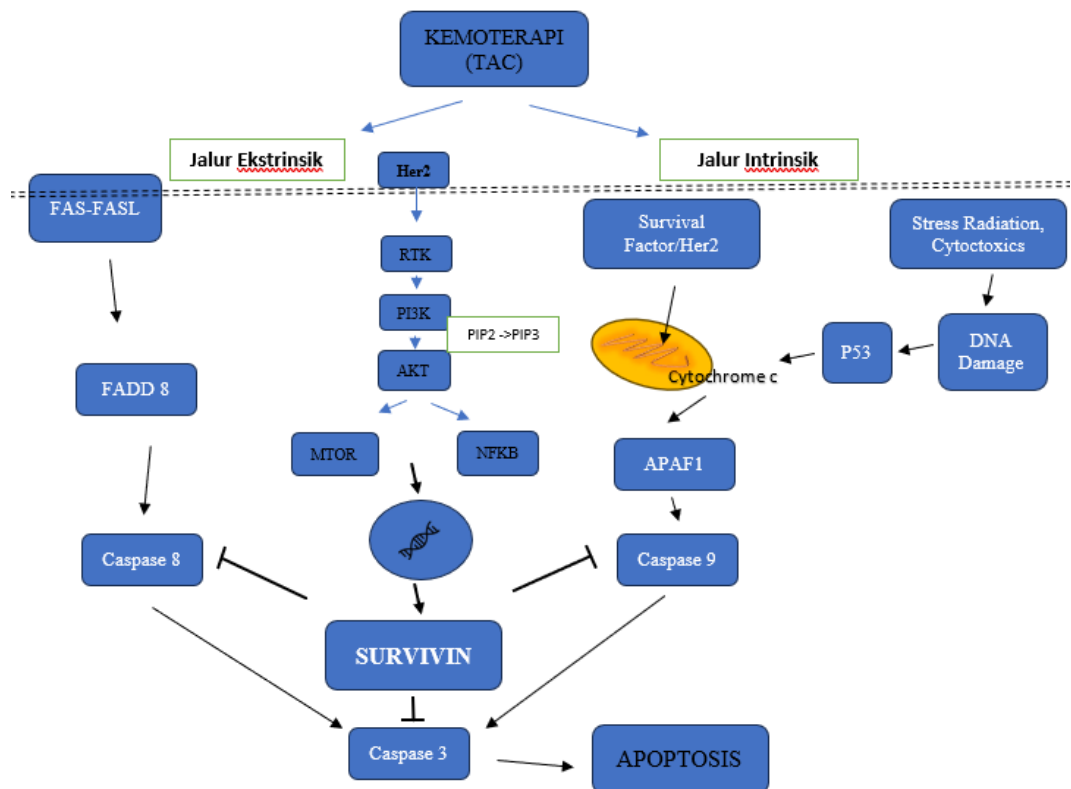
Sebuah studi pada pasien kanker payudara stadium lanjut yang diobati dengan kemoterapi neoadjuvant dengan epirubisin plus paclitaxel menemukan bahwa ekspresi survivin dapat diekspresikan secara berbeda pada pasien dengan SDS-PAGE, western-immunoblotting, dan imunohistokimia (IHC). Studi ini menganalisis hubungan antara intensitas survivin yang diekspresikan dan efek kemoterapi neoadjuvan pada pasien kanker payudara stadium lanjut lokal. Namun, temuan spesifik mengenai korelasi antara ekspresi survivin dan respons kemoterapi tidak dirinci dalam abstrak yang disediakan. (Fuzhong, et al, 2008)

Studi lain meneliti hubungan antara ekspresi survivin dan kemanjuran rejimen kemoterapi neoadjuvan yang berbeda pada pasien kanker payudara.²⁷³ Penelitian ini melibatkan 185 pasien kanker payudara yang diobati dengan berbagai rejimen kemoterapi, termasuk CMF, CEF, NEF, dan TEC. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kemoterapi dapat menekan ekspresi survivin secara signifikan, dan tingkat respons secara keseluruhan lebih tinggi pada pasien dengan ekspresi survivin negatif atau positif lemah dibandingkan dengan pasien dengan ekspresi survivin positif atau positif kuat. Namun, ekspresi survivin tidak berkorelasi dengan kemanjuran empat rejimen kemoterapi neoadjuvan, yang menunjukkan bahwa survivin memiliki nilai yang terbatas dalam memprediksi kemanjuran kemoterapi dan memandu kemoterapi. (Xiaoxu, et al, 2008)

BAB III

KERANGKA TEORI, KONSEP, DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka Teori

Gambar ini menjelaskan mekanisme hubungan antara ekspresi Survivin dengan respon terhadap kemoterapi melalui jalur apoptosis, yaitu jalur ekstrinsik dan intrinsik. Apoptosis merupakan proses kematian sel terprogram yang menjadi salah satu target utama dalam terapi kanker, terutama kemoterapi.

Jalur ekstrinsik diaktivasi melalui interaksi ligan FAS dengan reseptor FAS (FAS-FASL), yang kemudian mengaktifkan protein adaptor FADD8. Aktivasi ini selanjutnya memicu aktivasi Caspase 8, yang berperan langsung dalam mengaktifkan Caspase 3, yaitu eksekutor utama apoptosis. Di sisi lain, jalur intrinsik diaktivasi oleh kerusakan DNA akibat stres oksidatif, radiasi, atau agen kemoterapi seperti Cyclophosphamid dan

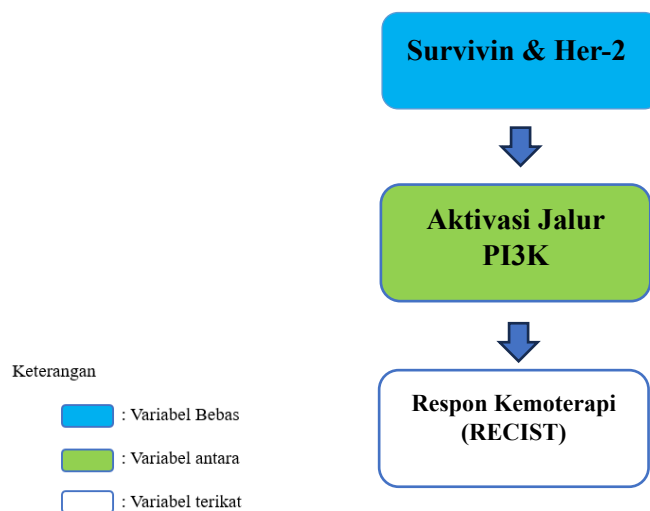
Taxan. Kerusakan DNA ini mengaktifkan protein P53, yang memicu pelepasan Cytochrome C dari mitokondria ke sitoplasma. Cytochrome C kemudian berikatan dengan APAF1 membentuk kompleks apoptosom yang mengaktifkan Caspase 9, yang pada akhirnya juga mengaktifkan Caspase 3 untuk menjalankan proses apoptosis.

Ekspresi Survivin dalam konteks ini menjadi faktor penting karena Survivin merupakan salah satu inhibitor apoptosis (IAP) yang secara langsung menghambat aktivasi Caspase 3. Ekspresi Survivin diatur oleh jalur sinyal RTK/PI3K/AKT, yang biasanya diaktifkan oleh Survival Factors seperti Her2. Jalur ini bekerja melalui fosforilasi PI3K yang mengubah PIP2 menjadi PIP3, mengaktifkan AKT, dan selanjutnya mengaktifkan MDM2, mTOR, serta NFkB, yang semuanya berkontribusi pada peningkatan ekspresi Survivin.

Adanya Survivin mengganggu aktivasi caspase oleh kedua jalur apoptosis, sehingga menyebabkan sel kanker menjadi lebih tahan terhadap kemoterapi. Beberapa agen kemoterapi seperti Adriamisin bekerja dengan mengaktifkan jalur ekstrinsik apoptosis. Namun, apabila Survivin diekspresikan secara berlebihan, jalur apoptosis yang sudah diaktifkan tetap akan terhambat pada tingkat Caspase 3, sehingga sel kanker tidak menjalani kematian sel yang seharusnya.

Hal ini menjelaskan bahwa ekspresi Survivin yang tinggi berhubungan erat dengan resistensi terhadap kemoterapi. Oleh karena itu, Survivin menjadi target penting dalam strategi terapi kanker, di mana penghambatan Survivin dapat meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap agen kemoterapi.

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

3.2 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan uraian diatas, maka peneliti menyusun hipotesis penelitian sebagai berikut:

1. Adanya ekspresi survivin dan Her2 pada kanker payudara stadium lanjut lokal yang bervariasi
2. Adanya hubungan ekspresi survivin dengan respon kemoterapi neoadjuvan pada kanker payudara stadium lanjut lokal
3. Adanya hubungan Her-2 dengan respon kemoterapi neoadjuvan pada kanker payudara stadium lanjut lokal
4. Adanya hubungan ekspresi survivin dan Her2 dengan respon kemoterapi neoadjuvan pada kanker payudara stadium lanjut lokal
5. Ekspresi survivin dapat dijadikan faktor prediktif pada kanker payudara stadium lanjut lokal