



BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kanker Payudara (KPD) adalah kanker terbanyak pada wanita dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita di seluruh dunia. (Bray F, et al., 2018) Insiden kanker didunia berdasarkan data Globocan 2018 mencapai 18,1 juta kasus baru pertahunnya, 48,4% (8.751.00) berada di Asia, dengan kasus kanker payudara berada di urutan ke 2 (11,6% atau 2.089 juta) setelah kanker paru, dengan angka kematian berada di urutan ke 5 (6,6%/ 627.000). Sedangkan berdasarkan jenis kelamin, kanker payudara menempati urutan pertama sebanyak 24,2% dari 8,6 juta kasus baru, dengan angka mortalitas 15,0% dari 4,2 juta kematian akibat seluruh kanker. (New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018, 2018)

Dengan harapan hidup 95,8% selama setidaknya 1 tahun, turun menjadi 85,0% untuk 5 tahun atau lebih. Angka harapan hidup lima tahun untuk kanker payudara wanita menunjukkan pola yang berbeda berdasarkan usia, dimana kelangsungan hidup akan meningkat dari 85% pada wanita berusia 15-39 dan mencapai 92% pada usia 60-69 tahun; angka harapan hidup ini akan turun setelahnya dan mencapai titik terendah 70% pada usia 80-99 tahun. (Cancer Research UK)



Berdasarkan data pasien di RS Kanker Dharmais, selama tahun 2010-2015, KPD merupakan satu diantara tiga penyakit terbanyak dengan jumlah kasus baru dan kematian akibat kanker yang terus meningkat. Adapun permasalahan yang dihadapi di Indonesia, pasien-pasien yang datang ke fasilitas kesehatan untuk berobat, 60-70% datang sudah dalam stadium III dan IV (stadium lanjut). (Kemenkes RI., 2016) Stadium merupakan salah satu faktor prognosis pada KPD. Bila dibandingkan dengan KPD stadium lanjut, KPD stadium dini memiliki prognosis yang baik, dimana angka kelangsungan hidup 5 tahun mencapai 90%. Angka ini akan menurun drastis hingga 20% pada saat telah terjadi penyebaran ke organ jauh. (Garczyk S, et al., 2015)

KPD merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada wanita. Hal ini disebabkan oleh kecenderungan KPD primer untuk bermetastasis, baik regional maupun jauh. (Allan A. L. 2010)

Hingga saat ini diyakini bahwa metastasis merupakan kejadian akhir dari progresi penyakit. Adanya mutasi genetik menyebabkan sel kanker memiliki kemampuan untuk keluar dari tumor primernya dan menyebar ke organ jauh sebagai tahap akhir dari proses karsinogenesis. Ditemukannya sel tumor dalam darah penderita KPD merupakan indikator awal terjadinya metastasis dan prognosis yang buruk. (Allan A. L. 2010) Pengukuran biomarker



molekular pada cairan tubuh (seperti serum) dapat menjadi alat yang menjanjikan sebagai deteksi awal dan monitoring KPD. (Garczyk S, et al., 2015).

Meningkatnya pengetahuan mengenai genetik dan molekular menyediakan suatu pemahaman yang baru mengenai KPD sebagai suatu penyakit sistemik yang heterogen, (The Cancer Genome Atlas Network., 2012, Ellis M J, et al., 2013, Sørlie T, et al., 2001) yang terbagi dalam beberapa subtype yang berbeda dengan gambaran klinis dan patologi yang berbeda-beda, pola respon terapi yang berbeda-beda dan dengan hasil akhir yang berbeda-beda pula. (Prat A. et al., 2011, Weigelt B, et al., 2010) Berdasarkan morfologi dan implikasi klinisnya KPD dibagi atas empat subtype yang dibedakan atas Luminal (Luminal A, Luminal B), HER-2 dan Basal-like. (Senkus E, et al., 2015) KPD Luminal merupakan KPD terbanyak. Ditemukan hampir 70% KPD merupakan KPD Luminal. (Lumachi F, et al., 2013)

Ekspresi reseptor estrogen (ER) yang positif pada KPD luminal merupakan indikator utama dari respon potensial terhadap terapi hormonal. Penggunaan terapi hormonal antiestrogen parsial, tamoksifen, pada penanganan KPD luminal stadium dini terbukti meningkatkan baik *disease free survival* maupun *overall survival*. (Shao W, et al., 2004)

Fatty Acid Synthase (FASN) merupakan enzim kunci yang terlibat dalam lipogenesis neoplastik. Kadar FASN yang berlebihan sering terjadi pada banyak kanker payudara, enzim ini terlibat dalam proses onkogen



metabolik yang memiliki peran penting dalam pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel tumor. (Flavin R, et al.,2010)

Kadar FASN dihubungkan dengan menurunnya survival pada pasien-pasien KPD luminal dan dengan resistensi terhadap cetuximab dan adriamycin. (Giro A, et al., 2017) Menendez J, et al, menemukan hubungan adanya kaitan kanker payudara metastasis dengan ekspresi dari enzim FASN yang merupakan suatu onkogen metabolik yang diduga memberikan keuntungan proliferasif dan kelangsungan hidup bagi sel kanker. (Menendez J, et al., 2016) Selain pada tumor primer, FASN juga dapat ditemukan didalam darah, sehingga berguna untuk mendeteksi *circulating tumor cells* (CTCs) dalam darah perifer pasien kanker. (Choi J, et al., 2017) Oleh karenanya kadar FASN mungkin dapat dijadikan sebagai biomarker prediktif dan prognostik pada pasien-pasien KPD metastasis.

Oleh karena pentingnya biomarker prognosis dalam penanganan KPD, maka kami tertarik untuk meneliti hubungan kadar FASN dengan kejadian metastasis jauh pada KPD di Makassar. Dalam penelitian ini, kami memilih untuk meneliti Hubungan kadar FASN dengan grading histopatologi pada KPD di Makassar dengan pertimbangan : 1. Kasus KPD di Makassar cukup banyak, 2. Teknik pemeriksaan *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) bisa dilakukan di Makassar dan 3. Tersedianya Reagen



FASN di Makassar. 4. Penelitian ini belum pernah dilakukan di Indonesia khususnya di kota Makassar.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian berbagai konsep dan fakta yang dinyatakan dalam latar belakang sebelumnya, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

Adakah hubungan antara kadar FASN dalam jaringan penderita kanker payudara dengan grading histopatologinya.

1.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kadar FASN dalam jaringan penderita kanker payudara dengan grading histopatologis.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar FASN dalam jaringan penderita kanker payudara.
- b. Mengetahui grading histopatologi pada kanker payudara.
- c. Mengetahui hubungan antara kadar FASN penderita kanker payudara dengan grading histopatologis pasien kanker payudara.



- d. Menentukan perbedaan kadar FASN antara berbagai tingkatan grading histopatologi.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat Akademik

- a. Menambah pengetahuan tentang hubungan kadar FASN pada kanker payudara.
- b. Menambah pengetahuan tentang hubungan kadar FASN pada penderita kanker payudara dengan grading histopatologinya.
- c. Kontribusi terhadap perkembangan penelitian kanker payudara.

2. Manfaat Klinis

FASN dapat dijadikan pertimbangan sebagai biomarker baru dalam penanganan Kanker Payudara.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 PAYUDARA

2.1.1 Anatomi Payudara

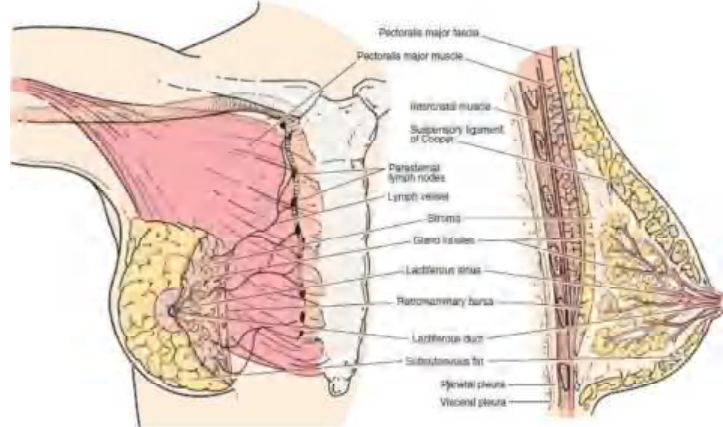
Payudara adalah jaringan kelenjar dan lemak yang menonjol dari dinding dada anterior dan ditutupi oleh kulit. Payudara terletak di atas otot pektoralis mayor dan terhubung ke otot ini oleh lapisan jaringan ikat (Osborne dan Boolbol, 2014). Pada orang dewasa, payudara terletak pada dinding dada anterior, dengan batas atasnya pada ICS 2 dan batas bawahnya pada lipatan inframammary, antara ICS 6 dan 7. Batas medial dada berada pada batas lateral sternum, dan batas lateral berada pada garis midaksilaris. Payudara berbentuk seperti tetesan air mata dengan jaringan payudara memanjang ke arah ketiak di area yang dikenal sebagai ekor Spence (Sabel, 2009).

Payudara terdiri dari tiga struktur utama: kulit, jaringan adiposa subkutan, dan jaringan payudara. Jaringan payudara tersusun atas jaringan parenkim dan stroma (Cronin et al., 2018). Parenkim payudara membentuk sistem saluran bercabang. Di sisi lain, interstitium payudara sebagian besar terdiri dari jaringan adiposa dan mendukung pertumbuhan jaringan parenkim (Javed dan Lteif, 2013).



Jaringan kulit payudara adalah suatu daerah tipis pada kulit yang mengandung komponen folikel rambut, kelenjar sebacea, dan kelenjar keringat ekrin. Kompleks puting-areola biasanya terletak di ICS 4. Puting susu dan areola terdiri dari epitel skuamosa berlapis yang mengandung keratin, dengan banyak endapan melanin yang bertanggung jawab untuk pigmentasi di dasarnya. Ujung saraf sensorik, seperti badan Ruffinioid dan bulbus terminalis Krause, terletak di puting susu (Sabel, 2009).

Jaringan kelenjar payudara digunakan untuk produksi susu setelah lahir. Jaringan ini membentuk bagian sekretori payudara dan tersusun atas alveoli yang membentuk kelompok hingga 20 lobus yang dipisahkan oleh jaringan ikat dan adiposa (Larson et al., 2018). Segmen atau lobus ini tersusun secara radial dan menyatu membentuk saluran pada papilla (Stahl et al., 2016). Jaringan parenkim kelenjar susu didistribusikan ke banyak jaringan adiposa. Meskipun jaringan adiposa beragam, biasanya jaringan tersebut mencakup 50–70% dari total jaringan payudara (Larson et al., 2018).



Gambar 1. Anatomi payudara (Cronin, 2018)

Sumber utama perdarahan payudara berasal dari arteri mamaria interna (mendarahi 60% bagian payudara) dan arteri torakalis lateralis (mendarahi 30% bagian payudara). Bagian medial dan sentral payudara disuplai oleh cabang anterior arteri mamaria interna sedangkan bagian kuadran atas luar dipendarahi oleh arteri torakalis lateralis. Arteri torako akromialis, arteri interkostalis, dan arteri torakodorsalis menyuplai perdarahan tambahan untuk bagian payudara yang minor (Osborne & Boolbol, 2014). Vena dibagi menjadi dua kelompok yaitu superficial dan profunda. Vena superficial terletak di subkutis, mudah terlihat, bermuara ke vena mamilaris interna. Aliran vena sesuai dengan aliran arteri dan akan bermuara ke vena aksilaris, vena mamilaris interna dan vena azigos atau vena hemiazigos (Faiz dan Moffat, 2003).

Payudara memiliki persarafan sensoris yang berasal dari cabang



anterolateral dan cabang anteromedial dari *thoracic intercostal nerve* dan *cervical plexus*. Cabang anterolateral dan cabang anteromedial dari *thoracic intercostal nerve* merupakan saraf yang berperan pada sebagian besar sensasi yang diterima dari payudara yang digambarkan dalam pola dermatom (Larson et al., 2018).

Sistem aliran limfatik pada payudara terdiri atas komponen pembuluh getah bening dan kelenjar getah bening. Pembuluh getah bening pada payudara terdiri dari pembuluh getah bening aksila yang mengalirkan getah bening pada sekeliling daerah areola serta payudara bagian kuadran lateral atas dan lateral bawah, pembuluh getah bening mammae interna mengalirkan getah bening ke bagian dalam dan bagian medial payudara, serta pembuluh getah bening di daerah tepi medial kuadran medial bawah payudara. Untuk komponen kelenjar terdapat kelenjar getah bening aksila yang terdiri atas 6 kelompok dan kelenjar getah bening mammae interna (Ramli et al., 2011).

2.1.2 Fisiologi Payudara

Payudara mulai berkembang saat pubertas. Perkembangan dirangsang oleh estrogen yang berasal dari siklus menstruasi bulanan perempuan. Estrogen yang merangsang pertumbuhan kelenjar mammae payudara dan deposit lemak membentuk masa



payudara. Selain itu, payudara bertumbuh menjadi lebih besar selama keadaan estrogen tinggi pada saat kehamilan, dan pada saat itulah jaringan kelenjar berkembang sempurna untuk pembentukan air susu (Guyton dan Hall, 2018).

Estrogen adalah hormon yang merangsang pertumbuhan sistem duktus payudara. Sepanjang masa kehamilan, sejumlah besar estrogen yang disekresi oleh plasenta menyebabkan sistem duktus payudara tumbuh dan bercabang. Secara bersamaan, jumlah stroma payudara meningkat dan sejumlah besar lemak terbentuk dalam stroma (Guyton dan Hall, 2018).

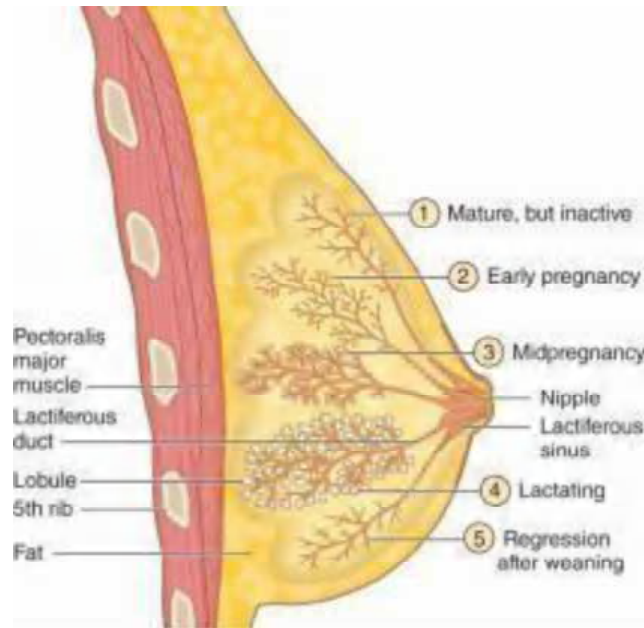
Progesteron adalah hormon yang dibutuhkan untuk perkembangan sistem lobulus dan alveoli payudara, yang mengakibatkan sel sel alveolar berproliferasi, membesar dan menjadi bersifat sekretorik. Selain itu, progesteron menyebabkan payudara membengkak. Sebagian dari pembengkakan ini terjadi karena perkembangan sekretorik di lobulus dan alveoli, tetapi sebagian dihasilkan oleh peningkatan cairan di dalam jaringan (Guyton dan Hall, 2018).

2.1.3 Histologi Payudara

Setiap kelenjar mammae dibentuk oleh 15-25 lobus yang terdiri atas kelenjar jenis tubulo-alveolar kompleks, dengan fungsi mengeluarkan susu untuk memberi asupan makan bayi baru lahir.



Setiap lobus terpisah dari yang lain oleh jaringan ikat padat dan banyak jaringan lemak. Dari masing masing lobus muncul satu duktus laktiferus. Duktus ini memiliki panjang 2-4,5 cm, muncul satu satu pada papilla mammae, yang mengandung 15-25 muara, masing masing berdiameter 0,5 mm. struktur histologis kelenjar mammae bervariasi sesuai dengan jenis kelamin, usia dan status fisiologis (Mescher, 2016; Eroschenko, 2016).



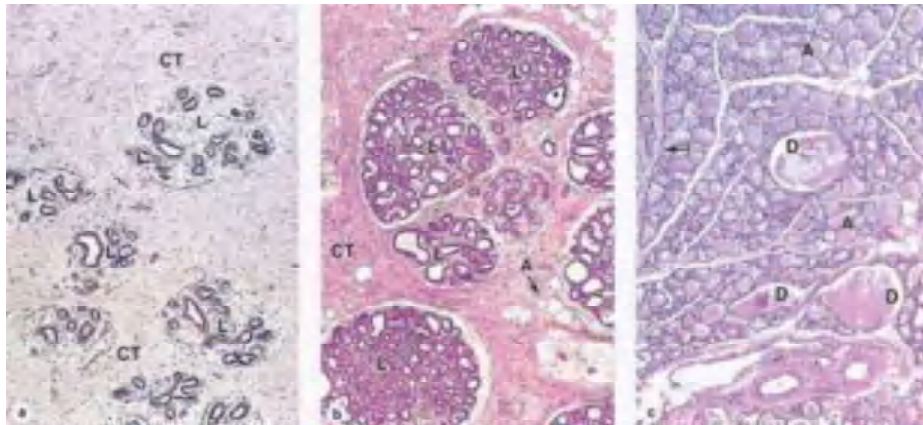
Gambar 2. Urutan perubahan lobus tubuloalveolar dan sistem duktus payudara sebelum, saat, dan sesudah kehamilan dan laktasi (Mescher, 2016).

Sebelum pubertas, kelenjar mammae pada laki-laki dan perempuan hanya tersusun atas sinus laktiferus di dekat *nipple*, dengan duktus bercabang yang sangat kecil keluar dari sinus-sinus



ini. Pada saat pubertas, kadar estrogen yang bersirkulasi yang tinggi menyebabkan payudara berkembang karena akumulasi adiposa dan pemanjangan sistem duktus.

Pada wanita dewasa yang tidak hamil, setiap lobus kelenjar mammae tersusun atas banyak lobul, biasanya disebut dengan istilah *terminal duct lobular units* (TDLU). Setiap lobul memiliki duktus bercabang yang kecil, namun duktus sekretorinya kecil dan rudimen.



Gambar 3. Perkembangan lobus tubuloalveolar pada payudara selama kehamilan (Mescher, 2016).

Sinus laktiferus dilapisi epitel kuboid berlapis, sedangkan duktus laktiferus dan duktus terminalis dilapisi epitel kuboid selapis dengan sel mioepitel yang padat. Sistem duktus tertanam di jaringan ikat yang longgar dengan banyak pembuluh darah, sedangkan lobus-lobus dipisahkan oleh jaringan ikat yang padat. Pada fase premenstruasi, jaringan ikat payudara jadi lebih bengkak, menyebabkan payudara menjadi sedikit lebih besar.



Areola adalah kulit tipis dengan kelenjar sebacea dan banyak nervus sensorik, berhubungan dengan mukosa sinus laktiferus. Areola mengandung lebih banyak melanin daripada kulit di tempat lain di payudara dan menghitam selama masa kehamilan. Jaringan ikat di *nipple* kaya akan serabut otot polos yang paralel dengan sinus laktiferus dan menyebabkan ereksi *nipple* saat terjadi kontraksi (Mescher, 2016).

2.2 Kanker Payudara

2.2.1 Definisi

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

2.2.2 Epidemiologi

Kanker Payudara adalah salah satu keganasan yang mengancam nyawa. Sekitar 12-13% wanita mengalami kanker payudara dalam hidupnya. Para ahli di Amerika Serikat memperkirakan pada tahun 2013, terdapat 174.480 kasus baru dan pada laki-laki dalam tahun yang sama terdapat \pm 2.030 kasus baru. Meskipun kanker payudara pada laki-laki adalah jarang, tetapi



insiden setiap tahunnya diperkirakan makin meningkat (Bland KI, 2009; ACS,2016).

Kanker payudara adalah kanker paling umum urutan kedua di dunia dan sejauh ini merupakan kanker yang paling sering pada wanita dengan perkiraan 1,67 juta kasus kanker baru didiagnosis pada tahun 2012 (25% dari semua kanker). Kanker payudara menempati urutan kelima sebagai penyebab kematian akibat kanker secara keseluruhan (522.000 kematian) dan merupakan penyebab kematian akibat kanker yang paling sering pada wanita di daerah yang kurang berkembang (324.000 kematian, 14.3% dari total), dan penyebab kedua kematian akibat kanker di daerah yang lebih maju (198.000 kematian, 15.4%) setelah kanker paru-paru. Berdasar data dari WHO tahun 2012, insiden kanker payudara di Indonesia sebesar 48.998 atau tingkat insiden sebesar 40.3 kasus per 100.000 penduduk per tahun, dengan tingkat kematian sebesar 19.750 kasus atau 16.6 kasus kematian per 100.000 kasus per tahun (IARC, 2016).

2.2.3. Faktor Resiko

Ada beberapa faktor yang telah dikaitkan dengan peningkatan atau penurunan risiko pada kanker payudara yaitu :

a. Usia dan Jenis Kelamin

Banyak jenis kanker dianggap sebagai penyakit akibat penuaan.



Insiden kanker payudara meningkat dengan bertambahnya usia, dua kali lipat setiap 10 tahun (Subramani dan Lakshmanaswamy, 2017). Risiko meningkat sepanjang kehidupan, terutama setelah menopause, yang memuncak pada usia 80 tahun; 75% dari wanita dengan kanker payudara usianya lebih dari 50 tahun, dan hanya 5% usianya dibawah 40 tahun.(Kumar *et al.*, 2017). Meskipun pria juga didiagnosis menderita kanker payudara, kejadiannya relatif masih sangat rendah dibandingkan dengan wanita yaitu sekitar 1% (Losurdo *et al.*, 2017).

b. Letak Geografis

Wanita di negara-negara Barat cenderung memiliki insiden kanker payudara yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita di negara-negara Timur. Menariknya, para imigran memiliki insidens kanker payudara yang sama dengan negara tempat mereka bermigrasi dalam satu atau dua generasi. Hal ini menekankan bahwa pentingnya faktor lingkungan dalam perkembangan kanker payudara (Subramani danLakshmanaswamy, 2017).

c. Riwayat Keluarga

Wanita dengan riwayat kanker payudara dalam keluarga keturunan pertama (ibu, bapak, kakak, adik) mempunyai risiko yang tinggi. Peningkatan risiko ini sebanding dengan jumlah keluarga inti



yang menderita. Jika terdapat riwayat satu penderita maka risiko akan meningkat sebesar 1,8 kali dan meningkat sampai 4 kali jika terdapat tiga atau lebih penderita kanker payudara dalam keluarga inti. (PERABOI, 2014).

d. Riwayat Menderita Kanker Payudara

Wanita dengan kanker di satu payudara memiliki risiko yang lebih tinggi terkena kanker baru pada payudara sisi kontralateral atau di bagian lain pada payudara yang sama (*American Cancer Society*, 2018)

e. Genetik

Sekitar 5% - 10% dari kasus kanker payudara berhubungan dengan mutasi gen yang dapat diturunkan dari orang tua (*American Cancer Society*, 2018). Wanita yang memiliki gen bermutasi yaitu BRCA1 atau BRCA2 berisiko sangat tinggi terjadinya kanker payudara. Wanita dengan mutasi BRCA1 memiliki risiko 55% - 65% untuk terjadinya kanker payudara di masa hidupnya dan wanita yang dengan mutasi BRCA2 memiliki risiko 45% (Skol *et.al* 2016). Walaupun sebagian besar gen yang bertanggung jawab untuk kanker payudara belum dapat teridentifikasi, namun beberapa gen yang diperkirakan berperan besar dapat dikategorikan menjadi tiga kelas berdasarkan frekuensi dan tingkatan risiko yang diberikan



yaitu seperti tabel 2.1 dibawah ini (Jagsi R *et al.*, 2019):

Tabel 2.1 Gen dan lokus penyebab kanker payudara (RR = Relative risk; OR = Overall Risk).

Gen / Lokus	Sindrom yang terkait	Risiko kanker payudara	Mutasi / Frekuensi minor alel
<i>High-penetrance genes (Gen berisiko tinggi)</i>			
BRCA1 (17q21)	Kanker payudara / Kanker ovarium	60-85%; 15-40% risiko kanker ovarium	1/400
BRCA2 (13q12.3)	Kanker payudara / Kanker ovarium	60-85% ; 15-40% risiko kanker ovarium	1/400
TP53 (17p13.1)	<i>Li-fraumeni syndrome</i> : Kanker payudara, <i>soft tissue sarcoma</i> .dll	50-89% (usia 50 tahun) ; 90% pada penderita <i>Li-fraumeni</i>	<1/10.000
PTEN (10q23.3)	<i>Cowden syndrome</i> : kanker payudara, hamartoma, tiroid, dll	25-50%	<1/10.000
CDH1 (16q22.1)	<i>Familial diffuse gastric cancer</i> : kanker lobulus payudara, kanker gaster	RR 6,6	< 1/10.000
STK11/LKB1 (19p13.3)	<i>Peutz-jeghers syndrome</i> : payudara, ovarium, testis, pankreas, serviks, uterus	30-50% (usia 70 tahun)	<1/10.000
<i>Moderate-penetrance genes (Gen berisiko sedang)</i>			
CHEK2 (22q12.1)	<i>Li-fraumeni 2 syndrome</i> : payudara, prostat, kolorektal dan tumor otak, sarkoma	OR 2,6 (untuk mutasi 1100delC)	1/100-200 (populasi tertentu)
BRIP1 (17q22)	Kanker payudara	RR 2,0	<1/1000
ATM (11q22.3)	<i>Ataxia</i>	RR 2,37	1/33-333



telangiectasia :
 Payudara, ovarium,
 leukemia

PALB2 (16p12)	Kanker payudara, pankreas, prostat	RR 2,3	<1/1000
<i>Low-penetrance genes</i> (Gen berisiko rendah)			
FGFR2 (10q26)	Kanker payudara	OR 1,26	0,38
TOX3 (16q12.1)	Kanker payudara	OR 1,14	0,46
LSP1 (11p15.5)	Kanker payudara	OR 1,06	0,3
TGFB1 (19q13.1)	Kanker payudara	OR 1,07	0,68
MAP3K1 (5q11.2)	Kanker payudara	OR 1,13	0,28
CASP8 (2q33-34)	Kanker payudara (protektif)	OR 0,89	0,13
6q22.33	Kanker payudara	OR 1,41	0,2
2q35	Kanker payudara	OR 1,11	0,11-0,52
8q24	Kanker payudara	OR 1,06	0,4
5p12	Kanker payudara	OR 1,19	0,2-0,31

Sumber : DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 11th edition.

f. Lesi Payudara

Munculnya penggunaan mamografi digital dan sistem biopsi berbantuan vakum, lesi sering dijumpai pada payudara. Biopsi payudara sebelumnya akibat hiperplasia atipikal (lobular atau duktal) atau karsinoma lobular in situ meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara sebanyak 4-5 kali. Lesi pada payudara ini berhubungan dengan kemungkinan berkembangnya kanker payudara invasif di kemudian hari (Subramani dan Lakshmanaswamy, 2017).

g. Ras atau etnis

Secara keseluruhan, wanita berkulit putih kurang berisiko terkena kanker payudara daripada wanita Afrika-Amerika. Tetapi pada wanita Afrika-Amerika lebih sering terjadi kanker payudara di bawah



usia 45 tahun dan juga lebih mungkin sampai meninggal pada usia berapa pun. Wanita Asia, Hispanik, dan Asli Amerika memiliki risiko lebih rendah terkena dan meninggal akibat kanker payudara (*American Cancer Society, 2018*).

h. Obesitas

Risiko terjadinya kanker payudara pada wanita premenopause yang mengalami obesitas diyakini rendah, tetapi belum sepenuhnya diketahui. Di sisi lain, wanita postmenopause yang mengalami obesitas memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker payudara. Sebuah metaanalisis dari empat studi independen mengamati bahwa wanita postmenopause yang mengalami obesitas memiliki risiko 70% lebih besar terjadinya kanker payudara (Subramani dan Lakshmanaswamy, 2017).

i. Alkohol

Konsumsi alkohol berkorelasi dengan peningkatan risiko terjadinya kanker payudara. Wanita yang mengonsumsi satu minuman beralkohol sehari memiliki risiko yang sedikit meningkat terjadinya kanker payudara dibandingkan dengan yang bukan peminum. Remaja wanita yang minum 3-5 alkohol dalam seminggu membuat benjolan payudara lebih sering membesar daripada bukan peminum pada usia yang sama. Data meta analisis dari 53 studi menemukan satu minuman beralkohol yang dikonsumsi per hari



meningkatkan risiko relatif kanker payudara sekitar 7% dan 140 Wanita yang mengonsumsi dua hingga tiga minuman beralkohol per hari memiliki peningkatan risiko sebesar 20% (Subramani dan Lakshmanaswamy, 2017).

j. Terapi Radiasi

Wanita yang mendapat terapi radiasi ke dada untuk kanker lain (seperti penyakit Hodgkin atau limfoma non-Hodgkin) ketika mereka lebih muda memiliki risiko kanker payudara yang secara signifikan lebih tinggi. Hal ini bervariasi sesuai dengan usia pasien ketika mereka mendapatkan radiasi (*American Cancer Society, 2018*). Studi meta analisis menunjukkan bahwa wanita dengan penyakit Hodgkin yang diberi terapi radiasi pada usia muda berisiko 7 kali mendapat kanker payudara dibandingkan dengan wanita dewasa dengan penyakit Hodgkin yang memang menerima terapi radiasi (Ibrahim *et al.*, 2012).

k. Penggunaan Hormon Estrogen dan Progesteron Eksogen

Faktor risiko yang sering diteliti dalam kanker payudara adalah penggunaan hormon eksogen dalam bentuk kontrasepsi oral (*Oral Contraceptions* atau *OCs*) dan terapi penggantian hormon (*Hormone Replacement Therapy* atau *HRT*). Hasil penelitian menunjukkan peningkatan risiko yang sedikit pada pengguna kontrasepsi oral saat ini. Risiko meningkat sebesar 1,24 kali untuk pemakaian selama 10



tahun. Namun, 10 tahun setelah penghentian, risiko ini akan kembali normal. Data epidemiologi yang konsisten mendukung peningkatan risiko kejadian kanker payudara dan kematian dengan penggunaan *HRT pascamenopause*. Risiko meningkat 1,35 kali selama 5 tahun atau lebih pada penggunaan *HRT*. Namun, 5 tahun setelah penghentian, risiko ini akan kembali normal. Dari hasil penelitian *WHI* (*Women's Health Initiative*), terapi estrogen dan kombinasi *HRT* yang digunakan untuk pencegahan penyakit kronis menunjukkan bahwa terdapat hasil yang buruk terkait pada penggunaan jangka panjang daripada manfaat pencegahan penyakit potensial, terutama untuk wanita yang berusia lebih dari 65 tahun (Katz, 2018). Wanita yang menggunakan *HRT* lebih dari 5 tahun memiliki risiko kanker payudara yang lebih tinggi daripada wanita yang menggunakan *HRT* dalam jangka waktu singkat. Selain itu, risiko terjadinya kanker payudara akan lebih meningkat pada penggunaan kombinasi estrogen dan progesteron daripada penggunaan estrogen saja (Thorbjarnardottir *et al.*, 2014).

I. Paparan Hormon Endogen dan Riwayat Reproduksi

a) Riwayat Menstruasi Pertama

Onset menstruasi pertama yang lebih lambat menyebabkan paparan estrogen yang lebih lambat dan jumlah paparan yang lebih sedikit terhadap estrogen. Oleh karena itu, semakin tinggi



usia seseorang saat mengalami menstruasi pertamanya, semakin sedikit risiko seseorang untuk terjadi kanker payudara. Terdapat pengurangan risiko sebesar 10% terhadap kanker payudara untuk setiap penambahan usia sebanyak 2 tahun (Sabel, 2009).

b) Paritas dan usia saat kehamilan cukup bulan pertama

Wanita yang belum melahirkan (nulliparitas) memiliki risiko yang lebih besar terkena kanker payudara. Umur yang muda saat melahirkan bayi pertama kali (primipara) memiliki efek yang protektif sementara umur yang cukup tua untuk primipara memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya kanker payudara apabila dibandingkan dengan wanita nuliparitas (Shah et al., 2014).

Wanita yang belum pernah menjalani kehamilan cukup bulan dan wanita yang cukup bulan pertama setelah usia 35 tahun memiliki risiko kanker payudara yang lebih tinggi. Wanita yang memiliki kehamilan cukup bulan pertama kali sebelum usia 20 tahun memiliki risiko berkurang sebesar 50% terkena kanker payudara (Kobayashi *et al.*, 2012; Lambertini *et al.*, 2016)

c. Riwayat Menyusui

Menyusui telah diidentifikasi sebagai faktor risiko kanker payudara yang dapat dimodifikasi. Data epidemiologis menunjukkan bahwa menyusui mengurangi risiko kanker payudara. Studi metaanalisis menunjukkan bahwa untuk setiap 12



bulan menyusui, risiko kanker payudara berkurang sebesar 4,3% (Subramani dan Lakshmanaswamy, 2017).

2.2.4 Patogenesis

Penyebab kanker payudara belum sepenuhnya diketahui. Namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa pengaruh hormon estrogen terhadap mekanisme terjadinya kanker payudara. Menurut Yeger (2006) Terdapat 3 patogenesis terjadinya kanker payudara terkait hubungannya dengan hormon estrogen, yaitu: a. Ekspresi gen pada kanker payudara

Terdapat dua jenis reseptor estrogen yang berbeda yaitu reseptor α ($ER\alpha$) dan reseptor β ($ER\beta$). Berbagai jaringan tubuh mengekspresikan reseptor reseptor ini yaitu $ER\alpha$ diekspresikan oleh payudara, ovarium, dan endometrium sedangkan $ER\beta$ diekspresikan oleh ginjal, otak, paru-paru dan beberapa organ lain. Peran $ER\beta$ dalam karsinogenesis masih kontroversial sedangkan peran $ER\alpha$ telah diketahui.

Kedua subtipe ER membawa *DNA binding domain* dan berada di dalam nukleus dan sitosol. Ketika estrogen memasuki sel, estrogen akan berikatan dengan ER dan kompleks estrogen-ER akan bermigrasi ke dalam nukleus dan terjadi peningkatan transkripsi protein yang menginduksi perubahan dalam sel. Oleh karena itu,



karena kemampuan proliferasi estrogen, stimulasi seluler oleh estrogen dapat membawa dampak negatif pada pasien yang mengekspresikan reseptor ini secara intrasel.

b. Peran estrogen dalam progresi dan perkembangan kanker payudara

Dua hipotesis utama mencoba menjelaskan efek tumor dari estrogen yaitu:

- 1) efek genotoksik dari metabolit estrogen melalui pembentukan radikal bebas (inisiator)
- 2) sifat hormonal estrogen yang memicu proliferasi kanker serta sel-sel *pre-malignant* (*promoter*)

c. Peran *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2)

HER2 termasuk dalam proto-onkogen dari famili epidermal growth factor receptor (EGFR) dan saat ini tidak diketahui memiliki ligan. Namun, protein ini telah terbukti membentuk kelompok di dalam membran sel pada tumor payudara ganas. Mekanisme karsinogenesisnya sebagian besar masih belum diketahui, tetapi ekspresi berlebihan dari protein ini dikaitkan dengan pertumbuhan tumor yang cepat, mempersingkat kelangsungan hidup, peningkatan risiko kekambuhan setelah operasi, dan respons yang buruk terhadap agen kemoterapi konvensional.



2.2.5 Gambaran Patologi Kanker Payudara

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

1. Non-invasif karsinoma
 - Non-invasif duktal karsinoma
 - Lobular karsinoma in situ
2. Invasif Karsinoma
 - Invasif duktal karsinoma
 - Papilobular karsinoma
 - Solid-tubular karsinoma
 - Scirrhous karsinoma
 - Special types
 - Mucinous karsinoma
 - Medulare karsinoma
 - Invasif lobular karsinoma
 - Adenoid cystic karsinoma
 - karsinoma sel squamos
 - karsinoma sel spindel
 - Apocrin karsinoma
 - Karsinoma dengan metaplasia kartilago atau osseus metaplasia



- Tubular karsinoma
- Sekretori karsinoma

3. Paget's Disease.

2.2.6 Grading Histopatologi

Karsinoma invasif secara morfologis dibagi berdasarkan pola pertumbuhan dan tingkat diferensiasinya, yang terakhir ini mencerminkan tingkat kemiripan sel kanker dengan sel epitel payudara normal. Pembagian ini dilakukan dengan menilai tipe histologis dan tingkat histologis. Meskipun jenis tumor memberikan informasi prognostik yang berguna, Sebagian besar(60%-75%) kanker payudara tidak memiliki jenis karakteristik khusus (yaitu, karsinoma ductal invasive tanpa khusus, atau NST); Jenis khusus yang menunjukkan signifikansi prognostic yang berbeda realtif jarang terjadi (Amitha and Selvamani, 2018).

Grading tumor bertujuan untuk menilai tingkat agresivitas atau derajat differensiasi tumor. Dengan pemeriksaan histopatologi dilihat 3 poin penting yaitu berdasarkan tingkat kemiripan dengan jaringan normal (Tubular formation), ukuran inti dan pleomorfisme dan aktivitas mitosis (Amitha and Selvamani, 2018). Metode penilaian yang paling sering digunakan adalah *Nottingham Modification of Bloom Richardson System* yakni:



1. Formasi tubular

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

Nilai 2 bila formasi tubular 10-75% dari tumor

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

2. Bentuk nukleus

Nilai 1 bila ukuran/bentuk nucleus variasi minimal

Nilai 2 bila ukuran /bentuk nucleus variasi sedang

Nilai 3 bila ukuran/bentuk variasi nucleus sangat bervariasi

3. Jumlah mitosis

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

Nilai 1: 0-9/LPB

Nilai 2: 10-19/LPB

Nilai 3: ≥ 20 /LPB

Penilaian :

Nilai 3-5: Diferensiasi baik (low grade)

Nilai 6-7: Diferensiasi sedang (moderate grade)



Nilai 8-9: Diferensiasi buruk (high grade)

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

2.2.7 Gambaran Klinis

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

2.2.7.1 Massa tumor

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

2.2.7.2 Perubahan kulit

1. Dimpling: ketika tumor mengenai ligamen glandula mammae, ligamen memendek hingga kulit setempat menjadi cekung.



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

2.2.7.3 Perubahan Papila Mammae

1. Retraksi, distorsi papila mammae: umumnya akibat tumor menginvasi jaringan sub papilar.



2. Sekret papilar (umumnya sanguineus): sering karena karsinoma papilar dalam duktus yang besar atau tumor mengenai duktus besar.
3. Perubahan eksematoid: merupakan manifestasi spesifik dari penyakit Paget. Klinis tampak areola, papila mammae tererosi, berkrusta, sekret, deskuamasi, sangat mirip eksim (Desen, 2008; Manuaba, 2010).

2.2.7.4 Pembesaran Kelenjar Limfe Regional

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

2.2.7.5 Metastase

Kanker payudara yang telah mengalami metastase, yaitu kanker telah menyebar diluar tempat asalnya, hal ini menyebabkan timbulnya gejala-gejala sesuai lokasi munculnya metastase



tersebut. Lokasi tersering dari metastase kanker payudara adalah tulang, hati, paru dan otak (Desen, 2008; Manuaba, 2010).

2.2.8 Pemeriksaan Penunjang

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

1. Mamografi

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

2. USG

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



terlihat.

3. MRI payudara

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

4. Pemeriksaan laboratorium

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

5. Fine-Needle Aspiration Biopsi (FNAB)

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

6. Pemeriksaan Biopsi

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



2.2.9 Stadium Klinis

Stadium penyakit kanker adalah suatu keadaan dari hasil penilaian dokter saat mendiagnosis suatu penyakit kanker yang diderita pasiennya, sudah sejauh manakah tingkat penyebaran kanker tersebut baik ke organ atau jaringan sekitar maupun penyebaran ketempat jauh. Stadium hanya dikenal pada tumor ganas atau kanker dan tidak ada pada tumor jinak. Untuk menentukan suatu stadium, harus dilakukan pemeriksaan klinis dan ditunjang dengan pemeriksaan penunjang lainnya yaitu histopatologi atau Patologi Anatomi, radiologi, USG, dan bila memungkinkan dengan CT Scan atau scintigrafi. Banyak sekali cara untuk menentukan stadium, namun yang paling banyak dianut saat ini adalah stadium kanker berdasarkan klasifikasi sistem TNM yang direkomendasikan oleh *IUAC (International Union Against Cancer dari WHO atau World Health Organization)/ AJCC (American Joint Committee on Cancer)* yang disponsori oleh *American Cancer Society and American College of Surgeon (Compton et al., 2012)*.

TNM merupakan singkatan dari "T" yaitu *Tumor size* atau ukuran tumor , "N" yaitu Node atau kelenjar getah bening regional dan "M" yaitu metastasis atau penyebaran jauh. Ketiga faktor T, N, M dinilai baik secara klinis sebelum dilakukan operasi, juga sesudah operasi



dan dilakukan pemeriksaan histopatologi (PA). Pada kanker payudara, penilaian TNM sebagai berikut (Compton *et al.*, 2012):

BAB 1 T = ukuran tumor primer

Ukuran T secara klinis , radiologis dan mikroskopis adalah sama.

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

- Tx : Tumor primer tidak dapat dinilai.
- T0 : Tidak terdapat tumor primer.
- Tis : Karsinoma in situ.
- Tis(DCIS) : Ductal carcinoma in situ.
- Tis (LCIS) : Lobular carcinoma in situ.
- Tis (Paget) : Penyakit Paget pada puting tanpa adanya tumor.
- T1 : Tumor dengan ukuran diameter terbesarnya 2 Cm atau kurang.
- T1mic : Adanya mikroinvasi ukuran 0,1 cm atau kurang.
- T1a : Tumor dengan ukuran lebih dari 0,1 cm sampai 0,5 cm.
- T1b : Tumor dengan ukuran lebih dari 0,5 cm sampai 1 cm.
- T1c : Tumor dengan ukuran lebih dari 1 cm sampai 2 cm.



- T2 : Tumor dengan ukuran diameter terbesarnya lebih dari 2 cm sampai 5 cm.
- T3 : Tumor dengan ukuran diameter terbesar lebih dari 5 cm.
- T4 : Ukuran tumor berapapun dengan ekstensi langsung ke dinding dada atau kulit.

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

- T4a : Ekstensi ke dinding dada (tidak termasuk otot pektoralis).
- T4b : Edema (termasuk *peau d'orange*), ulserasi, nodul satelit pada kulit yang terbatas pada 1 payudara.
- T4c : Infiltrasi baik pada dinding dada maupun kulit
- T4d : Mastitis karsinomatosa.

N = Kelenjar getah bening regional

Klinis :

- Nx : Kgb regional tidak bisa dinilai (telah diangkat sebelumnya).
- N0 : Tidak terdapat metastasis kgb.
- N1 : Metastasis ke kgb aksila ipsilateral yang mobile.
- N2 : Metastasis ke kgb aksila ipsilateral terfiksir,



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

- N2a : Metastasis pada kgb aksila terfiksir atau konglomerasi atau melekat ke struktur lain.
- N2b : Metastasis hanya pada kgb mamaria interna ipsilateral secara klinis dan tidak terdapat metastasis pada kgbaksila.
- N3 : Metastasis pada kgb infraklavikular ipsilateral dengan atau tanpa metastasis kgb aksila atau klinis terdapat metastasis pada kgb mamaria interna dan metastasis pada kgb aksila; atau metastasis pada kgb supraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa metastasis pada kgb aksila / mamaria interna.
- N3a : Metastasis ke kgb infraklavikular ipsilateral.
- N3b : Metastasis ke kgb mamaria interna dan kgb aksila.
- N3c : Metastasis ke kgb supraklavikula.

M : metastasis jauh.

- Mx : Metastasis jauh belum dapat dinilai.
- M0 : Tidak terdapat metastasis jauh.
- M1 : Terdapat metastasis jauh.



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

Grup stadium :

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



2.2.10 Penatalaksanaan

Penanganan kanker payudara harus digunakan secara kombinasi. Terhadap setiap kasus kanker payudara harus ditentukan strategi penanganan yang menyeluruh, strategi yang menyeluruh akan langsung berpengaruh pada hasil terapi. Modalitas terapi dari kanker payudara adalah pembedahan, radioterapi, kemoterapi, terapi hormonal, serta terapi biologis atau imunoterapi (Desen, 2008; Manuaba, 2010).

2.3 Subtipe Molekuler

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

Subtipe molekuler luminal, *Overexpression* HER-2 dan *Basal Like*/TNBC berhubungan erat dengan matur luminal, progenitor luminal dan progenitor sel dari jaringan payudara normal. Berdasarkan temuan itu, disimpulkan bahwa subtipe yang kurang terdiferensiasi kurang memiliki antigen yang beredar. Subtipe luminal ditandai oleh ekspresi



gen yang terkait dengan reseptor hormon (HR) yang tinggi, sedangkan sub tipe *Overexpression* HER-2 atau *Basal Like*/TNBC menunjukkan hubungan ekspresi gen yang rendah dengan HR (Geng *et al.*, 2014).

2.3.1 Luminal A

Luminal A yang disertai ekspresi hormon, baik estrogen, progesteron maupun keduanya, dan tanpa ekspresi HER-2 (*human epidermal growth factor receptor-2*). Pada sub tipe luminal A disertai ekspresi Ki67 yang rendah, dengan nilai kurang dari 14% (Goldhirsch *et al.*, 2013). Pada sub tipe luminal A, terjadi ekspresi protein berlebihan yang berperan dalam lintasan metabolisme asam lemak dan lintasan transduksi sinyal selular yang menggunakan steroid, khususnya melalui ekspresi estrogen (Sorlie., 2007).

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



gen ekspresi assay mempunyai angka rekurensi yang rendah (Goldhirsch *et al.*, 2013).

Luminal A lebih banyak dipengaruhi oleh *estrogen receptor*, estrogen merupakan hormon steroid yang berperan dalam pertumbuhan, perkembangan dan reproduksi. Estrogen mempunyai peranan penting pada perkembangan kanker payudara dan 1/3 dari kanker payudara distimulasi oleh estradiol. Cara kerja estrogen yaitu dengan berusaha menempati *estrogen receptor* α and β yang merupakan golongan hormon steroid *nuclear receptors* (NRs). *Estrogen receptor* merupakan golongan dari *nuclear receptors* (NRs) yang bekerja utama mengikat molekul lipofilic. *Estrogen receptor* di payudara bekerja pada siklus sel epitel kelenjar payudara pada fase G0 sampai fase S (Zhang *et al.*, 2013).

2.3.2 Luminal B

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



dapat dihubungkan dengan metastasis dan stadium klinis tumor (Li *et al.*, 2014).

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

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



dengan luminal B penyebaran terbanyak terjadi ke tulang kemudian liver, paru, pleura dan otak (Soni *et al.*, 2015).

2.3.3 *Triple Negative Breast Cancer/TNBC*

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

TNBC merupakan subtipe molekuler yang unik, secara alami agresif, pola metastasinya jelas dan memiliki sedikit target terapi. TNBC resikonya meningkat tiga kali pada pasien pre menopause dengan keturunan Afrika-Amerika. Berdasarkan *Carolina Breast Cancer Study*, TNBC banyak terjadi pada pasien usia *menarche* yang awal, banyak melahirkan, menyusui yang singkat, kelebihan berat badan dan usia *pre-menopause*. TNBC onsetnya terjadi pada usia muda, ukuran tumor yang lebih besar, biasanya dengan grading yang tinggi semakin tinggi gradingnya dapat disertai nodul positif.



Pada subtipe ini 40-80% tumornya terdapat mutasi TP53 dan hampir semua gambaran histopatologinya grade III (Dai., 2015).

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

Tabel 2.2 Pembagian Subtipe Payudara secara Molekuler

(Dikutip dari : Sobri *et al.*, 2017 & Goldhirsch *et al.*, 2013).

Subtipe molekuler	Derajat Histologi	Profil Immunologi	Rekomendasi Terapi sistemik	Prognosis
Luminal A	1 atau 2	ER/PgR +, HER 2 -, Ki 67 rendah (< 14 %)	Hormonal terapi	Baik
Luminal B	2 atau 3	ER +, HER 2 -, Ki 67 tinggi (≥20%), PgR - / rendah	Hormonal + Kemoterapi	Intermediete
		ER +, HER 2 +, Ki 67 rendah		



HER-2 <i>type 1</i> Erb-B2 <i>overexpression</i>	2 atau 3	ER/PR -, HER 2 +	Hormonal + Kemoterapi + Targeted terapi	Buruk
Basal-like	3	ER/PR -, HER 2 -	Kemoterapi	Umumnya Buruk

2.4 Fatty Acid Synthase (FASN)

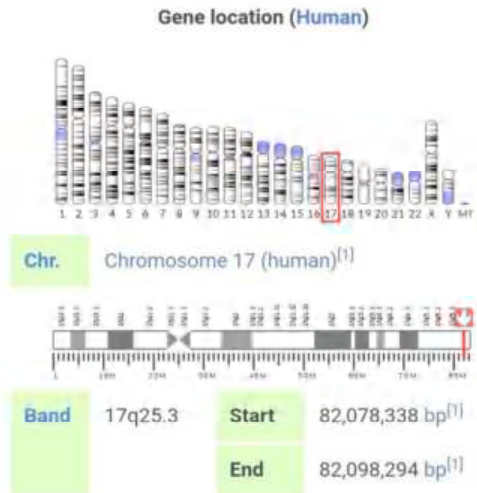
Fatty acid synthase (FASN) adalah enzim yang pada manusia dikodekan oleh gen *FASN*. Sintase asam lemak adalah protein multienzim yang mengkatalisis sintesis asam lemak. Ini bukan enzim tunggal tetapi keseluruhan sistem enzimatik yang terdiri dari dua polipeptida multifungsi. (Richard F, et al., 2010)

Fatty acid synthase (FASN) adalah enzim bio sintetik kunci yang terlibat dalam lipogenesis dan produksi asam lemak rantai Panjang dari asetil-koenzim A (CoA) dan malonil-KoA. Penyerapan glukosa ke dalam sel kanker menyebabkan produksi piruvat melalui jalur glikolitik. Piruvat digunakan untuk menghasilkan ATP melalui siklus Krebs di mitokondria salah satu produk yang bertindak sebagai substrak untuk lipogenesis neoplastik. Sel normal memiliki tingkar ekspresi dan aktivitas FASN yang rendah yang dipengaruhi oleh makanan, hormon, dan faktor pertumbuhan. Namun dalam sel kanker yang berkembang dengan cepat, asam lemak dapat disintesis *de novo* untuk menyediakan lipid



sebagai bahan pembentukan membran dan produksi energi melalui oksidasi β dan modifikasi lipid protein. Dengan demikian, FASN sangat diekspresikan pada banyak kanker termasuk prostat, ovarium, payudara, endometrium, tiroid, kolorektal, kandung kemih, paru-paru, esofagus, hepatoseluler, penyakit Paget dan multiple myeloma. Menariknya, peningkatan kadar FASN juga telah diamati pada beberapa lesi jinak dan pra-invasif pada prostat, payudara, paru-paru, gaster, colon, dan nevi kulit. (Richard F, et al., 2010)

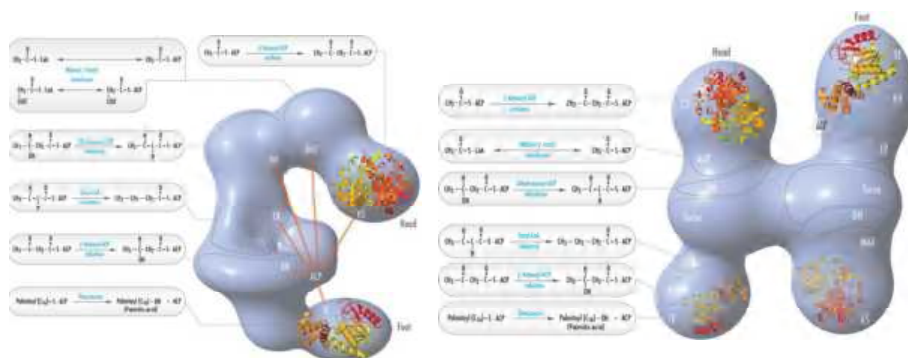
FASN terletak pada kromosom 17q25.3 (Gambar 4) FASN terdiri dari homodimer dari dua subunit protein identik, di mana tiga domain katalitik di bagian terminal-N (-ketoasil sintase (KS), malonil/asetiltransferase (MAT), dan dehidrase (DH)), dipisahkan oleh sebuah inti daerah 600 residu dari empat domain C-terminal (enoyl reduktase (ER), -ketoacyl reduktase (KR), protein pembawa asil (ACP) dan thioesterase (TE)). (Chirala SS, et al., 2001)



Gambar 4. Lokasi gen FASN pada manusia

Model konvensional enzim FASN (dilihat dari model kepala sampai ekor) sebagian besar terdiri dari bifungsional 1,3-dibromopropanone (DBP) yang bersilangan pada sisi aktif aktif cysteine thiol dari domain ketoasil sintase (KS) dalam satu monomer FASN dengan kelompok prostetik phosphopantetheine dari domain ACP di monomer lainnya.

(Stoops JK, et al., 1982)



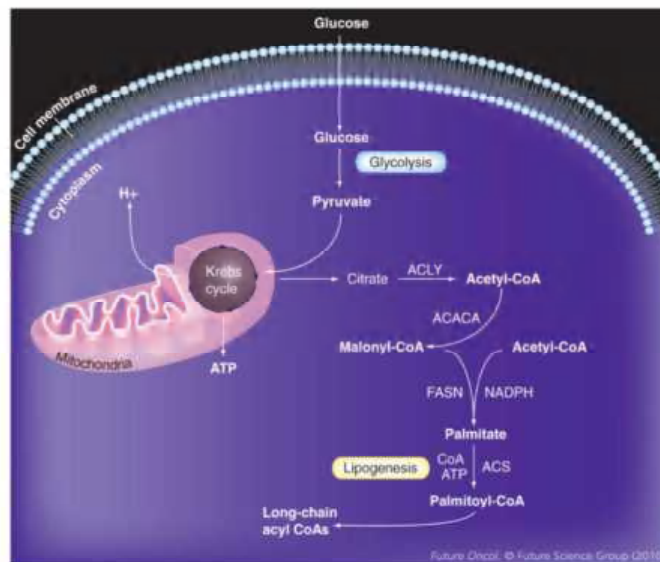
Gambar 5. Gambaran enzim FASN



2.4.1 Peran FASN Pada Sel Kanker

(1) Mengontrol transkripsi dan pascatranslasi

Regulasi kadar FASN pada kanker sangat kompleks dan berperan untuk mengontrol transkripsi dan pascatranslasi yang bekerjasama dengan beberapa pengaruh lingkungan mikro (gambar 6).



Gambar 6. Biosintesis asam lemak pada keganasan

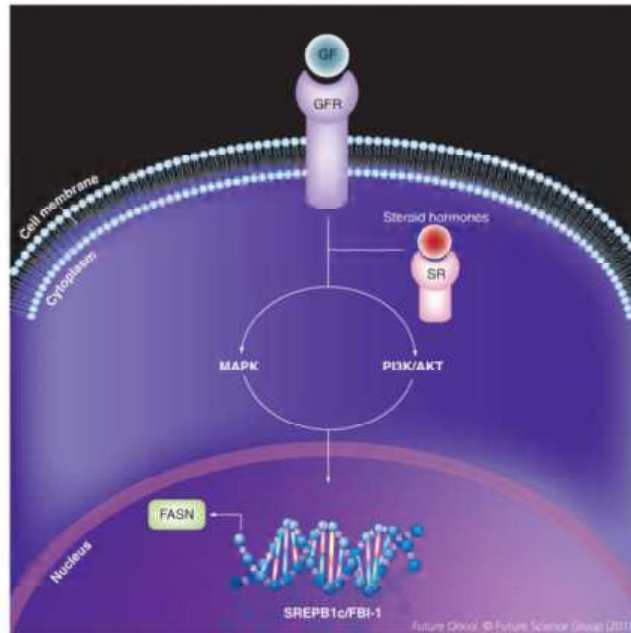
Glukosa diambil menjadi sel dan diubah menjadi piruvat melalui glikolisis anaerobik. Piruvat pada gilirannya diubah menjadi sitrat di mitokondria melalui siklus Krebs untuk menghasilkan ATP. Kelebihan sitrat dimetabolisme menjadi asetil-KoA, yang memasuki



jalur lipogenesis, yang pada akhirnya mengarah ke produksi asil-KoA rantai panjang.

ACACA: Asetil ko-enzim A karboksilase; ACLY: ATP sitrat lyase; ACS: Asil koenzim A sintetase; CoA: Ko-enzim A; FASN: Sintase asam lemak; NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.

Reseptor faktor pertumbuhan, seperti ERBB-2 dan reseptor EGF, berinteraksi dan mengaktifkan jalur pensinyalan PI3K / AKT dan MAPK mengakibatkan aktivasi transkripsi akibat kadar FASN (hilangnya PTEN dalam jaringan kanker juga dapat mengaktifkan AKT sehingga secara tidak langsung mengatur tingkat kadar FASN) (Gambar 7). Demikian pula, aktivasi AKT dan MAPK yang menyimpang dapat terjadi pada organ sensitif hormonal (payudara, endometrium, ovarium dan prostat) melalui aktivasi reseptor hormon seks oleh estrogen, progesteron dan androgen. FASN, pada gilirannya, dapat mengaktifkan reseptor faktor pertumbuhan tirosin kinase sebagaimana dibuktikan dalam sel epitel payudara manusia, sehingga membentuk loop auto-regulasi. Akhirnya, jalur transduksi AKT dan MAPK mengatur kadar FASN melalui modulasi ekspresi sterol regulator element-binding protein (SREBP) -1c, yang FASN promotor.



Gambar 7. Regulasi ekspresi sintase asam lemak pada keganasan.

Setelah faktor pertumbuhan atau reseptor hormon steroid diaktifkan oleh ligan yang sesuai, hal ini mengarah pada aktivasi jalur PI3K / AKT atau MAPK. Kedua jalur transduksi mengatur kadar FASN melalui modulasi ekspresi SREBP-1c dan FBI-1, yang mengikat elemen regulasi dalam promotor FASN.

D'Erchia dkk. laporkan bahwa FASN gen adalah target kekal dari famili p53 selama evolusi; CEP-1, file *Caenorhabditis elegans* homolog p53, mampu mengikat dua elemen responsif keluarga p53 yang teridentifikasi di worm *fasn-1* gen. Mekanisme regulasi alternatif dapat terjadi melalui induksi translasi yang dimediasi mTOR pada sel kanker payudara yang mengekspresikan HER2 secara berlebihan. Yoon dkk. menemukan bahwa sel kanker



payudara SK-BR-3 dan BT-474 yang mengekspresikan HER2 secara berlebihan juga mengekspresikan tingkat FASN yang lebih tinggi, dibandingkan dengan sel kanker payudara MCF-7 dan MDA-MB-231, dengan ekspresi HER2 yang rendah. Ekspresi HER2 eksogen dalam sel MDA-MB-231 menginduksi kadar FASN, dan peningkatan FASN yang dimediasi HER2 dihambat oleh LY294002 (penghambat PI3K) dan rapamycin (penghambat mTOR).

Seperti yang dinyatakan sebelumnya, tekanan lingkungan mikro juga berperan dalam mengatur kadar FASN. Oliveras-Ferraro dkk. menemukan bahwa tingkat ekstraseluler FASN bergantung pada keadaan metabolisme sel, di mana AMPK, dalam menanggapi peningkatan rasio AMP: ATP, menyebabkan pelepasan FASN ekstraseluler dan pemulihan status energi seluler. Blokade siRNA dari AMPK melemahkan pelepasan FASN. Furuta dkk. menunjukkan bahwa FASN secara signifikan diregulasi oleh hipoksia pada garis sel kanker payudara manusia. FASN diekspresikan dengan kuat di daerah hipoksia tumor. Selain itu, analisis imunohistokimia dari spesimen tumor payudara manusia menunjukkan bahwa kadar FASN dan SREBP-1c sama-sama terlokalisasi dalam daerah hipoksia.



(2) FASN mengatur proliferasi sel migrasi, adhesi, diferensiasi dan pembentukan matriks ekstraseluler

CCN1, juga dikenal sebagai CYR61, adalah protein yang terkait dengan matriks ekstraseluler. Pemicu angiogenik CCN1 (Cysteine-rich 61, CYR61) diaktifkan secara berbeda pada karsinoma payudara metastatik. Namun, sedikit yang diketahui tentang mekanisme tepat yang mendasari tindakan pro-metastasis CCN1. Ekspresi CCN1 pada sintase asam lemak (FASN), suatu onkogen metabolik yang diduga berperan pada proses proliferasi dan kelangsungan hidup bagi sel kanker. Ekspresi CCN1 dalam sel MCF-7 mengatur ekspresi protein FASN dan juga meningkatkan aktivitas promotor gen FASN secara signifikan 2 hingga 3 kali lipat.

Semua protein CCN telah terbukti memediasi berbagai fungsi seperti proliferasi sel, migrasi, adhesi, diferensiasi, dan pembentukan matriks ekstraseluler, CCN1 unik di antara protein CCN karena kemampuannya untuk mengatur proses yang lebih kompleks, seperti angiogenesis dan tumorigenesis. FASN diekspresikan secara berlebihan pada sekitar 30% dari karsinoma payudara triple-negatif (TNBC).

TNBC menyumbang jumlah yang tidak proporsional dari kasus penyakit metastasis dan kematian akibat kanker payudara. Kadar



FASN sangat berkorelasi dengan penanda tumor invasif, dan berkaitan dengan kemampuan sel kanker payudara untuk berkembang dan bermetastasis secara in vivo. Ada korelasi yang signifikan antara peningkatan kadar FASN dan stadium lanjut dari tumor primer dan keterlibatan kelenjar getah bening. Karena sifat onkogenik dari ekspresi berlebih FASN menyebabkan agresivitas tumor dan prognosis yang buruk pada berbagai jenis kanker pada manusia. Javier M, et al., membuktikan bahwa akumulasi FASN di sitoplasma lebih tinggi pada klon yang mengalami ekspresi berlebih protein CCN1 pada sel MCF-7 / V. Hasil ini mengungkapkan bahwa ekspresi berlebih CCN1 menyebabkan peningkatan regulasi FASN terkait kanker. Selain itu, terdapat korelasi yang mencolok antara penurunan kadar FASN dan penurunan sekresi faktor angiogenik. Temuan ini mengungkapkan bahwa regulasi FASN- fenotipe lipogenik dependen merupakan bagian dari program metastasis akibat ekspresi berlebih CCN1 pada kanker payudara.

(3) Kadar FASN mengganggu proses apoptosis pada sel kanker

Mekanisme terjadinya apoptosis melibatkan kaskade aktivasi berbagai molekul bergantung energi. Caspase adalah molekul utama dalam mekanisme apoptosis karena molekul-molekul ini merupakan inisiator maupun eksekutor apoptosis.



Ada 3 jalur, melalui mana caspases dapat diaktivasi, yaitu jalur ekstrinsik atau jalur reseptor kematian (*death receptor pathway*) , jalur intrinsik atau jalur mitokondria dan Jalur Perforin/ Granzyme. Ketiga jalur menuju ke arah jalur bersama (*common pathway*) yang merupakan jalur eksekutor apoptosis.

Eksresi berlebih FASN dapat mengakibatkan penurunan fungsi caspase dan gangguan pensinyalan reseptor kematian pada sel kanker sehingga tidak terjadi apoptosis yang mengakibatkan umur sel kanker lebih panjang. Hal ini memainkan peran penting dalam perkembangan dan kelangsungan hidup sel tumor.