

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker payudara merupakan salah satu masalah kesehatan di seluruh dunia yang dapat terjadi pada semua manusia. Kanker payudara merupakan tumor ganas pada salah satu atau kedua payudara. Prevalensi kasus kanker tertinggi pada wanita dengan jumlah kasus sekitar 41,8 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 14,4 per 100.000 penduduk menurut Globocan tahun 2022. Provinsi Kepulauan Riau, Provinsi Maluku Utara, dan Provinsi D.I. Yogyakarta memiliki prevalensi kanker payudara tertinggi terdapat pada Provinsi D.I. Yogyakarta, yaitu sebesar 2,4%. Berdasarkan estimasi jumlah penderita kanker payudara terbanyak terdapat pada Provinsi Jawa Timur dan Provinsi Jawa Tengah (Kemenkes RI, 2018). Kanker payudara merupakan salah satu masalah kesehatan utama di seluruh dunia yang dapat menyerang siapa saja, baik wanita maupun pria. Kanker payudara adalah tumor ganas yang dapat tumbuh pada salah satu atau kedua payudara dan dapat menyebar ke organ tubuh lain bila tidak terdeteksi sejak dini. Menurut data terbaru dari World Health Organization (WHO) melalui Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) tahun 2022, kanker payudara tetap menjadi penyumbang kasus kanker terbanyak pada wanita dan menjadi salah satu penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita di seluruh dunia, dengan sekitar 2,3 juta kasus baru dan menyebabkan sekitar 670.000 kematian secara global.

Di Indonesia, menurut Kementerian Kesehatan RI tahun 2022, terdapat lebih dari 408.661 kasus baru kanker dengan angka kematian mencapai hampir 242.099 kasus. Kanker payudara menduduki peringkat teratas untuk insiden kanker tertinggi di Indonesia dengan proporsi sekitar 16,6% dari seluruh kasus kanker baru. Tingkat kematian akibat kanker payudara di Indonesia juga terus meningkat, didorong oleh keterlambatan deteksi dini, akses

layanan kesehatan yang belum merata, serta rendahnya kesadaran masyarakat.

Deteksi dini kanker payudara baik primer maupun rekuren sangat penting secara klinis dan dapat digunakan untuk membuat keputusan. Dalam beberapa dekade terakhir, konsentrasi serum penanda tumor telah digunakan untuk mendeteksi aktivitas tumor. Penanda tumor memberikan sumber data hemat biaya, minimal invasif yang berharga untuk memantau perjalanan penyakit, menentukan prognosis dan membantu dalam perencanaan pengobatan. Pemilihan CA 15-3 dalam penelitian ini didasarkan pada kekuatannya sebagai tumor marker yang memiliki korelasi dengan beban tumor, respons terapi, dan progresivitas penyakit, khususnya pada kanker payudara invasif. Dibandingkan biomarker lain, CA 15-3 memiliki keunggulan karena beredar stabil dalam darah, mudah dideteksi dengan metode laboratorium yang terstandar, serta menunjukkan peningkatan kadar seiring dengan peningkatan aktivitas biologis tumor. Meskipun sensitivitasnya terbatas untuk deteksi dini, CA 15-3 sangat bernilai dalam konteks monitoring dan evaluasi lanjutan, terutama ketika dikombinasikan dengan temuan pencitraan seperti ultrasonografi grey scale dan mamografi. Oleh karena itu, integrasi antara komposisi payudara berdasarkan karakteristik pencitraan dengan kadar CA 15-3 diharapkan mampu memberikan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai kondisi payudara kontralateral serta potensi risiko biologis pada pasien kanker payudara. (Schneble, et al., 2014)

Penanda tumor adalah suatu molekul atau substansi yang dapat diukur dalam serum, plasma, atau cairan tubuh lain, ekstrak jaringan atau jaringan sediaan parafin dengan suatu pemeriksaan baik secara kualitatif maupun kuantitatif pada kondisi prakanker dan kanker. Penanda tumor dapat ditemukan dalam jumlah yang banyak dalam darah atau urine penderita kanker, namun dapat pula dijumpai dalam darah atau urine pasien yang tidak menderita kanker. Penanda tumor dapat diproduksi oleh sel-sel kanker itu sendiri atau oleh tubuh sebagai respon terhadap kanker atau kondisi yang lain.

(Kabel, 2017)

Penanda tumor untuk kanker payudara yang telah banyak diketahui adalah pemeriksaan CA 15-3 yang merupakan pemeriksaan untuk mendeteksi MUC1, yaitu salah satu golongan mucin. Terdapat banyak bukti peningkatan penanda tumor berhubungan dengan progresivitas penyakit kanker payudara. Pada kasus metastasis kanker payudara, peningkatan kadar penanda tumor dalam serum pasien dengan kanker payudara dapat ditemukan rata-rata 2-18 bulan sebelum metastasis secara klinis terdeteksi. (Wan, 2013)

Mamografi adalah pemeriksaan utama yang digunakan baik untuk skrining maupun diagnostik lesi payudara. Namun, tidak semua lesi dapat ditemukan dengan mamografi serta sensitivitas dan spesifisitas mamografi menurun pada payudara berdensitas tinggi (Berg, et al., 2008). Pada tahun 1960, Uji coba randomisasi terkontrol pertama membandingkan skrining mamografi periodic dengan pemeriksaan klinis menunjukkan penurunan mortalitas kira-kira 1/3 pada kelompok eksperimen (Theriault & et, al, 2013). Guideline NCCN 2013 dan American Cancer Study 2017 menyarankan skrining mamografi berkala pada perempuan usia 40 tahun (Monticciolo, et al., 2017)

Ultrasonografi sering diperlukan sebagai pelengkap mamografi untuk deteksi karsinoma pada payudara berdensitas padat, dan dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas hingga 90% (World Health Organization, 2011). Indikasi ultrasonografi payudara adalah ditemukan massa yang teraba (sebagai pencitraan awal untuk massa yang teraba pada pasien usia <30 tahun, hamil, atau sedang menyusui), ditemukan kelainan atau dugaan kelainan pada mamografi atau MRI, masalah dengan implan payudara, terduga massa dengan gambaran mamografi yang ragu antara mikrokalsifikasi ataupun distorsi, skrining tambahan pada perempuan risiko tinggi kanker payudara yang tidak memerlukan atau memiliki akses MRI, dan dengan suspek limfadenopati axilla (Dumitrescu & Cotarla, 2005). Pencitraan real-time juga dimungkinkan dengan ultrasonografi sehingga menjadi pilihan ideal

untuk prosedur intervensi. Pencitraan USG payudara harus dilakukan dengan transduser linear real-time resolusi tinggi dengan frekuensi minimal 10 MHz, tertinggi dengan penetrasi yang memadai pada jaringan (Giger, et al., 2016)

Selain berperan sebagai modalitas deteksi dini kanker payudara, ultrasonografi (USG) dan mammografi juga memiliki nilai radiologis intrinsik yang sangat penting dalam menilai karakteristik biologis jaringan payudara secara independen, bahkan sebelum dikombinasikan dengan biomarker serum seperti CA 15-3. Mammografi mampu mengevaluasi komposisi jaringan fibroglandular, densitas payudara berdasarkan klasifikasi BI-RADS, mikrokalsifikasi, distorsi arsitektur, serta asimetri fokal yang merupakan indikator awal perubahan neoplastik. Kepadatan jaringan fibroglandular yang tinggi diketahui tidak hanya menurunkan sensitivitas mammografi, tetapi juga merupakan faktor risiko independen kanker payudara, khususnya pada wanita usia muda dan pembawa mutasi BRCA1/2 (Sung et al., 2023). Sementara itu, ultrasonografi memiliki keunggulan dalam menilai echogenitas jaringan, batas lesi, pola internal, posterior acoustic features, vaskularisasi, serta heterogenitas parenkim payudara yang sering kali tidak tampak jelas pada mammografi, terutama pada payudara dense breast. Berbagai penelitian terbaru menunjukkan bahwa perubahan echotexture dan pola fibroglandular pada USG dapat mencerminkan remodeling jaringan, aktivitas hormonal, hingga perubahan biologis awal yang berkaitan dengan agresivitas tumor dan predisposisi genetik (Ikejima et al., 2023; Ferraro et al., 2024). Oleh karena itu, informasi radiologis murni dari mammografi dan USG merupakan data independen yang bernilai tinggi dalam memahami fenotipe imaging kanker payudara, mengevaluasi risiko keterlibatan payudara kontralateral, serta mendukung pendekatan radiogenomik modern pada kanker payudara hereditas maupun sporadik.

MRI atau pencitraan resonansi magnetik payudara adalah teknologi yang menggunakan magnet dan gelombang radio untuk menghasilkan gambar detail dari jaringan payudara (Giger, et al.,

2016). MRI payudara dapat mengevaluasi massa teraba yang tidak terlihat pada usg ataupun mamografi, dapat mengevaluasi lesi pada kelenjar payudara perempuan muda yang padat dan mampu mengevaluasi kelenjar getah bening ketiak tetapi tidak ada massa pada payudara dan mampu menentukan apakah kanker terbatas pada satu area payudara atau multisentrik (Li, et al., 2016) Telah diketahui bahwa faktor genetik memainkan peran penting dalam perkembangan kanker payudara.

Chen et al, 2006 menyebutkan bahwa lima hingga sepuluh persen kanker payudara diyakini disebabkan oleh kecenderungan genetik karena mutasi pada gen kanker payudara yang sangat penetrasi. Miki et al.1994: Wooster et al.1995 menyatakan dua gen kanker payudara yang paling penting adalah BRCA1 dan BRCA2. Mutasi pada gen kanker payudara BRCA1 dan BRCA2 paling banyak untuk 20-40% kanker payudara yang diwariskan. Perempuan yang membawa mutasi BRCA1 dan BRCA1/2 memiliki risiko yang tinggi untuk terkena kanker payudara dan / atau ovarium (OMIM 113705 dan OMIM 600185), yaitu risiko seumur hidup untuk kanker payudara hingga 85% dan untuk kanker ovarium antara 40% dan 60% untuk operator BRCA1 dan antara 20% dan 30% untuk operator BRCA2.

Selain itu, risiko individu untuk mengembangkan kanker payudara atau ovarium dipengaruhi tidak hanya oleh kehadiran mutasi BRCA1 atau BRCA2 tetapi juga oleh riwayat keluarga kanker (Metcalf et al. 2010). Seorang perempuan yang sudah terkena kanker payudara yang membawa mutasi BRCA1/2 memiliki risiko yang secara signifikan lebih tinggi terkena kanker payudara independen kedua atau kanker ovarium. Dengan demikian, identifikasi mutasi BRCA1/2 memiliki implikasi penting bagi pembawa mutasi itu sendiri dan juga bagi keluarga (Sobri, et al., 2017).

Kanker payudara kontralateral dapat muncul secara bersamaan atau setelah waktu tertentu pada pasien dengan riwayat kanker pada satu payudara. Penggunaan Dynamic Contrast-Enhanced MRI (DCE-MRI) adalah metode yang sensitif dalam

mendeteksi lesi pada payudara yang berlawanan yang mungkin tidak terlihat dengan modalitas pencitraan lain pada wanita yang telah didiagnosis dengan kanker pada satu payudara (Taneja, et al. 2012).

Pemeriksaan payudara kontralateral pada pasien kanker payudara memiliki peranan yang sangat penting karena pasien yang telah terdiagnosis kanker pada satu payudara memiliki risiko lebih tinggi mengalami contralateral breast cancer (CBC) dibandingkan populasi umum. Risiko tersebut meningkat secara signifikan pada pasien dengan mutasi BRCA1/2, usia muda, densitas payudara tinggi, riwayat keluarga kanker payudara, serta subtype tumor agresif seperti triple negative breast cancer. Oleh karena itu, evaluasi payudara kontralateral tidak hanya bertujuan mendeteksi lesi sinkron yang belum teridentifikasi, tetapi juga untuk mengantisipasi munculnya kanker primer kedua yang dapat berkembang secara independen.

Secara biologis, kanker payudara herediter yang berhubungan dengan mutasi BRCA1/2 memiliki karakteristik instabilitas genom yang tinggi sehingga jaringan payudara kontralateral tetap berada dalam kondisi rentan terhadap transformasi neoplastik. Literatur terbaru menunjukkan bahwa pembawa mutasi BRCA1 memiliki risiko kumulatif kanker payudara kontralateral mencapai 40–60%, sedangkan pada BRCA2 sekitar 25–40% dalam 20 tahun setelah diagnosis pertama. Risiko ini jauh lebih tinggi dibandingkan pasien non-carrier, sehingga pengawasan payudara kontralateral menjadi bagian penting dalam strategi manajemen jangka panjang pasien kanker payudara.

Pemeriksaan payudara kontralateral juga penting karena banyak lesi kontralateral bersifat subklinis dan tidak menimbulkan gejala pada stadium awal. Pada beberapa kasus, lesi hanya tampak sebagai perubahan densitas ringan, area hipoekoik kecil, non-mass enhancement, atau mikrokalsifikasi halus yang sulit dikenali tanpa pemeriksaan imaging yang sistematis. Deteksi dini lesi kontralateral memungkinkan diagnosis pada stadium lebih awal, ukuran tumor lebih kecil, dan keterlibatan nodal yang lebih minimal, sehingga

secara langsung berkontribusi terhadap peningkatan overall survival dan disease-free survival pasien.

Selain itu, keberadaan kanker kontralateral memiliki implikasi besar terhadap penentuan stadium, pilihan terapi, dan prognosis pasien. Ditemukannya lesi kontralateral dapat mengubah pendekatan terapi secara signifikan, termasuk keputusan mengenai jenis pembedahan, perlunya mastektomi bilateral, radioterapi bilateral, terapi sistemik, hingga penggunaan terapi target berbasis mutasi genetik seperti PARP inhibitor. Dengan demikian, pemeriksaan payudara kontralateral tidak hanya bersifat diagnostik, tetapi juga menentukan arah tata laksana klinis secara menyeluruh.

Pada pasien dengan densitas payudara tinggi (BI-RADS C dan D), pemeriksaan mammografi saja sering kali tidak cukup sensitif untuk mendeteksi lesi kontralateral karena jaringan fibroglandular dapat menyamarkan tumor kecil. Oleh sebab itu, kombinasi mammografi, ultrasonografi, dan MRI payudara sangat dianjurkan terutama pada kelompok risiko tinggi dan pembawa mutasi BRCA1/2. MRI diketahui memiliki sensitivitas tertinggi dalam mendeteksi lesi multifokal, multisentrik, dan kanker kontralateral tersembunyi yang tidak terlihat pada mammografi maupun USG.

Pentingnya pemeriksaan payudara kontralateral juga diperkuat oleh hasil penelitian ini yang menunjukkan adanya hubungan antara mutasi BRCA2 dengan perubahan echogenitas dan karakteristik imaging payudara. Temuan ini mengindikasikan bahwa perubahan biologis akibat mutasi genetik dapat muncul tidak hanya pada payudara primer, tetapi juga memengaruhi jaringan payudara kontralateral sebelum terbentuk lesi invasif yang nyata. Dengan demikian, evaluasi imaging kontralateral berpotensi menjadi alat deteksi dini terhadap perubahan pre-neoplastik maupun lesi subklinis pada kelompok risiko herediter tinggi.

Selain aspek diagnostik, pemeriksaan kontralateral juga penting untuk pemantauan jangka panjang pascaterapi. Pasien kanker payudara yang telah menjalani operasi, kemoterapi, atau terapi hormonal tetap memiliki risiko kekambuhan maupun pembentukan tumor primer kedua pada payudara kontralateral.

Oleh karena itu, surveilans berkala melalui imaging menjadi bagian integral dalam follow-up pasien kanker payudara guna mendeteksi perubahan sedini mungkin sebelum berkembang menjadi penyakit stadium lanjut.

Dengan demikian, pemeriksaan payudara kontralateral merupakan komponen esensial dalam manajemen kanker payudara modern karena berperan dalam deteksi dini lesi sinkron dan metakron, penilaian risiko herediter, penentuan agresivitas tumor, perencanaan terapi individual, serta peningkatan prognosis dan kualitas hidup pasien secara keseluruhan.

Individu yang menderita kanker payudara dan membawa mutasi patogenik pada gen BRCA1/2 memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengembangkan penyakit kanker baru di payudara yang sama atau di payudara sebelah. Selain itu, mereka juga memiliki opsi terapi yang berbeda, seperti penggunaan agen platinum dibandingkan dengan takson, khususnya untuk pasien dengan kanker payudara dalam stadium lanjut (Guo, et al. 2023). Pada beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pada usia muda, risiko CBC lebih tinggi, dan pasien dengan CBC memiliki risiko kekambuhan yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang tidak mengalami CBC. Selain itu, mereka dapat menjalani radioterapi bilateral berurutan tanpa mempengaruhi hasil kosmetik atau meningkatkan risiko komplikasi (Healey, et al. 1993).

Penelitian sebelumnya memperlihatkan bahwa pengawasan dengan MRI mungkin lebih efektif dalam mendeteksi kanker payudara di sisi yang berlawanan daripada metode lainnya. Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa adanya risiko kumulatif selama 20 tahun setelah diagnosis kanker payudara, yaitu sekitar 40% untuk individu pembawa gen BRCA1 dan 26% untuk pembawa gen BRCA2. Rasio risiko untuk pembawa gen BRCA2 dibandingkan dengan BRCA1 adalah 0,62, dengan interval kepercayaan 95% antara 0,47 hingga 0,82, serta nilai p sebesar 0,001 (Murakami, et al. 2019).

Pemeriksaan kadar CA 15-3 dengan pemeriksaan USG grey scale dan mamografi payudara kontralateral pada pasien kanker

payudara dengan dan tanpa mutasi BRCA1/2 masih jarang dilakukan di Indonesia. Oleh sebab itu peneliti tertarik melakukan penelitian untuk menganalisa kadar CA 15-3, dengan pemeriksaan USG *grey scale* dan mamografi payudara kontralateral pada pasien kanker payudara dengan dan tanpa mutasi BRCA1/2.

Sangat penting dilakukan pemeriksaan payudara kontralateral sebagai skrining tumor pada pasien yang telah terbukti menderita kanker payudara untuk mengetahui ada tidaknya lesi lain yang muncul dan metastasis.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas rumusan masalah penelitian sebagai berikut Bagaimanakah korelasi kadar CA 15-3, gambaran USG *grey scale* dan mamografi payudara kontralateral pada pasien kanker payudara dengan dan tanpa mutasi BRCA1/2?

C. Tujuan penelitian

1. Tujuan umum

Mengetahui korelasi kadar CA 15-3 serum dengan gambaran USG *grey scale* dan mamografi payudara kontralateral pada pasien kanker payudara dengan dan tanpa mutasi BRCA1/2.

2. Tujuan Khusus

- a. Menganalisa hubungan kadar CA 15-3 dengan gambaran USG *grey scale* payudara kontralateral pada pasien kanker payudara dengan dan tanpa mutasi BRCA1/2.
- b. Menganalisa hubungan kadar CA 15-3 dengan gambaran mamografi payudara kontralateral pada pasien kanker payudara dengan dan tanpa mutasi BRCA1/2.
- c. Membandingkan kadar CA 15-3 dengan gambaran USG *grey scale* dan mamografi payudara kontralateral pada pasien kanker payudara dengan dan tanpa mutasi BRCA1/2.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Praktisi

a. Dari segi pelayanan

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran manfaat serta mengoptimalkan penggunaan pemeriksaan kadar Ca 15-3 dengan pemeriksaan USG *grey scale* dan mamografi payudara kontralateral pada pasien kanker payudara dengan dan tanpa mutasi BRCA1/2.

b. Dari segi klinis

Memberikan informasi data ilmiah tentang penanda tumor CA 15-3 dengan pemeriksaan USG *grey scale* dan mamografi payudara kontralateral pada pasien kanker payudara dengan dan tanpa mutasi BRCA1/2 serta menjadi pedoman dalam memprediksi progresivitas penyakit dan rekurensi pada pasien kanker payudara.

2. Manfaat Akademisi

a. Dari segi Pendidikan

Proses penelitian ini diharapkan mampu menjadi sarana pendidikan khususnya dalam meningkatkan pengetahuan dan keterampilan dalam pemilihan berbagai modalitas pemeriksaan payudara kontralateral pada pasien kanker payudara.

b. Dari segi pengembangan peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi penelitian awal dan terus dikembangkan untuk melakukan penelitian lebih lanjut khususnya penelitian terkait kadar CA 15-3 dengan pemeriksaan USG *grey scale* dan mamografi payudara kontralateral pada pasien kanker payudara dengan dan tanpa mutasi BRCA1/2.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Saat ini kanker payudara telah diketahui secara genetika dan klinis sebagai penyakit yang heterogen. Telah dibuat beberapa klasifikasi kanker payudara berdasarkan sifat biologi molekulernya. Klasifikasi ini yang dipergunakan sebagai standar penatalaksanaan kanker payudara, sekaligus memprediksi prognosis kanker payudara. Sifat biologi molekuler tumor dinilai dari ekspresi protein, seperti *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2), reseptor hormon, dan ekspresi protein, yang merefleksikan potensi metastatik, dilihat dari faktor proliferasi dan agresivitas penyakit. Di sisi lain, hal-hal yang berhubungan dengan kondisi penderita, seperti status menopause, umur, komorbiditas, dan pilihan penderita, merupakan faktor-faktor yang harus diperhatikan juga (Sobri, et al., 2017).

Insiden kanker payudara bilateral sangat bervariasi antar negara, namun berkisar 2-11% dari wanita yang terdiagnosis kanker payudara akan menderita kanker pada payudara kontralateral selama hidupnya. Secara umum diterima bahwa munculnya kanker yang berbeda pada kedua payudara dapat merupakan akibat dari predisposisi genetika, pajanan terhadap faktor risiko dari lingkungan atau merupakan akumulasi dari dua kejadian yang berbeda (Sobri, et al., 2017).

A. Biologi Kanker Payudara

Selama 15 tahun terakhir, *profiling* ekspresi gen telah memberikan dampak yang cukup berpengaruh dalam pemahaman terhadap biologi kanker payudara. Terdapat pula klasifikasi sub tipe kanker payudara berdasarkan molekuler intrinsik kanker payudara yang diidentifikasi melalui analisis *microarray*. Manfaat klasifikasi molekuler yang baru ini adalah untuk memprediksi hasil terapi sehingga memungkinkan prediksi terhadap terapi target baru (Suyatno, et al., 2023).

Reseptor estrogen dan reseptor progesteron merupakan bagian dari famili reseptor hormon inti yang berfungsi sebagai faktor transkripsi jika berikatan dengan ligan yang sesuai. Mekanisme kerja ER dan PR berfungsi sebagai faktor transkripsi yang bersifat *tissue-specific* dan *ligand-dependent*. Ikatan antara hormon dengan reseptornya menyebabkan terjadinya perubahan konformasi pada reseptor dan menginduksi dimerisasi. Komplek ligan-reseptor kemudian akan memicu terjadinya transkripsi. Sebaliknya pada kondisi absennya hormon, reseptor akan diikat oleh *histone deacetylase* (HDCA) dan reseptor korepresor. HDAC akan menghambat transkripsi. Sangat mungkin ER, PR dan reseptor steroid lainnya memediasi kaskade sinyal yang berasal dari membran atau sitoplasma melalui pengaktifan langsung mediator sinyal transduksi (Suyatno, et al., 2023).

Penilaian status ER harus dilakukan pada semua kasus kanker payudara invasif. Sementara itu, pengukuran PR kurang penting untuk menyeleksi pasien yang perlu mendapatkan terapi hormon. Hal ini didasarkan pada terdapatnya bukti manfaat yang sama antara kasus ER+ PR- dengan ER+ PR+. Walau demikian, pemeriksaan PR tetap bermanfaat untuk mendeteksi sekelompok kecil kasus dengan ER- PR+, yang mendapatkan keuntungan dari terapi hormon. Selain itu penilaian PR juga dapat berperan sebagai kontrol kualitas pengukuran ER (Suyatno, et al., 2023).

Manfaat utama penilaian ER adalah mendeteksi kemungkinan respons pasien terhadap terapi hormon. Manfaat kedua adalah untuk menilai prognosis pasien. Subtipe luminal A dan luminal B (keduanya dengan reseptor hormon positif) direpresentasikan pada kebanyakan kasus kanker payudara. Dibandingkan dengan luminal A, tumor dengan luminal B memiliki karakteristik ekspresi gen proliferasi lebih tinggi, sekaligus ekspresi yang lebih rendah pada beberapa gen yang berhubungan dengan luminal, seperti PR. Secara klinis, tumor luminal B menunjukkan respons patologi komplik lebih tinggi pasca-neoadjuvan dengan multi agen kemoterapi, namun *distant recurrence-free survival* lebih buruk dalam 5 dan 10 tahun tanpa memperhatikan jenis terapi adjuvant yang didapatkan, dibandingkan dengan kelompok subtipe

luminal A (Suyatno, et al., 2023).

Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER) merupakan famili dari protein transduksi sinyal. Ada 4 anggota famili HER pada manusia yaitu HER1, HER2, HER3 dan HER4. Masing-masing terdiri dari domain ekstraseluler, domain transmembrane dan tirosin kinase intraseluler, kecuali untuk HER3 yang tidak memiliki domain tirosin kinase. Famili HER menjadi aktif saat berinteraksi dengan ligan dan dimerisasi berikutnya, diikuti dengan pengaktifan protein sinyal oleh fosforilasi. Pada manusia, 4 protein HER berinteraksi dengan ligan, meskipun HER2 tidak memiliki ligan pengaktif. Asosiasi protein HER2 berlebih atau amplifikasi gen HER2 dengan kanker, terutama dengan kanker payudara, dilaporkan sejak lebih dari 20 tahun lalu. Sekitar 10-34% kanker payudara mengalami overekspresi reseptor HER2, disebut sebagai HER2-positif (HER2+). Status HER2 dapat menyediakan informasi, baik prognostik maupun prediktif, pada pasien dengan kanker payudara. Pengetahuan tentang status HER2 juga penting dalam keputusan untuk mengobati dengan salah satu target agen HER2, trastuzumab dan lapatinib. Untuk alasan ini, telah direkomendasikan bahwa tes HER2 perlu dilakukan untuk semua pasien yang baru terdiagnosis dengan kanker payudara invasif (Suyatno, et al., 2023).

Teknik gene expression juga dapat digunakan untuk menjelaskan sub tipe molekuler kanker payudara, yaitu:

- a. Luminal A : sub tipe kanker ini umumnya tumbuh lebih lambat dan kurang agresif dibandingkan dengan sub tipe lain.
- b. Triple negative: sub tipe kanker ini memiliki prognosis jangka pendek yang lebih buruk dibandingkan dengan sub tipe lain karena sampai sekarang belum ditemukan terapi yang tepat untuk tumor ini.
- c. Luminal B : memiliki prognosis lebih buruk dari luminal A.
- d. HER2- enriched: umumnya tumbuh dan menyebar lebih agresif dibanding sub tipe lain dan memiliki prognosis yang buruk (Peairs, et al., 2017)

1. Faktor Risiko

Faktor-faktor yang terkait dengan peningkatan risiko kanker payudara mencakup usia yang lebih tua, jenis kelamin perempuan, riwayat keluarga positif, variasi urutan gen yang merusak (BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, dan lainnya; peningkatan kepadatan payudara mamografi, faktor reproduksi (mis., nuliparitas, usia dini saat menarche, usia lanjut saat menopause, dan usia lanjut pada kehamilan jangka penuh pertama), gaya hidup, konsumsi alkohol, kelebihan berat badan (perempuan pasca menopause), terapi hormon menopause (kombinasi estrogen- dan perawatan berbasis progesteron). Penelitian prospektif juga menemukan hubungan antara merokok dan kanker payudara. Sebaliknya, aktivitas fisik dan menyusui berhubungan dengan pengurangan risiko kanker payudara (Barker & Freivogel, 2017).

Secara keseluruhan, sekitar 5-10% kanker payudara terkait dengan mutasi gen yang diwarisi dari orang tua. Penyebab paling umum dari kanker payudara herediter adalah mutasi yang diwariskan pada gen BRCA1 atau BRCA2. Secara statistik, perempuan dengan mutasi BRCA1 memiliki risiko seumur hidup 55,65% terkena kanker payudara. Untuk perempuan dengan mutasi BRCA2, risiko seumur hidup adalah 45%. Rata-rata, seorang perempuan dengan mutasi gen BRCA1 atau BRCA2 memiliki sekitar 70% kemungkinan terkena kanker payudara pada usia 80 tahun (Barker & Freivogel, 2017).

Efek dari mutasi ini terkait dengan berapa banyak anggota keluarga yang menderita kanker payudara, karena risiko kanker payudara meningkat jika lebih banyak anggota keluarga terkena. Di AS, mutasi BRCA lebih sering terjadi pada orang Yahudi yang berasal dari Ashkenazi (Eropa Timur) daripada di kelompok ras dan etnis lain meskipun siapa saja dapat memiliki mutasi ini. Perempuan dengan salah satu dari dua mutasi ini juga lebih mungkin didiagnosa dengan kanker payudara pada usia yang lebih muda, serta memiliki kanker pada kedua payudara. Dampak mutasi BRCA1 dan BRCA2 meluas tidak hanya pada kanker payudara, karena memiliki mutasi pada salah satu dari gen ini akan terkait dengan peningkatan risiko kanker ovarium juga. Sebaliknya, mutasi BRCA1 ditemukan lebih jarang pada kanker

payudara yang terjadi pada pria sedangkan mutasi BRCA1 yang dikaitkan dengan risiko kanker payudara seumur hidup sekitar 6,8% (Barke & Freivogel, 2017).

Belum begitu jelas apa yang menyebabkan terjadinya kanker payudara. Diketahui bahwa kanker payudara terjadi ketika beberapa sel payudara mulai tumbuh secara tidak normal dan membelah secara lebih cepat dari sel-sel pada keadaan normal. Proses pembelahan itu akan terus berlangsung dan menimbulkan akumulasi sehingga membentuk sebuah massa, bahkan sel-sel tersebut bisa saja mengalami penyebaran atau metastasis dari payudara menuju pembuluh limfe maupun ke bagian lain dari tubuh (Barke & Freivogel, 2017).

Banyak faktor risiko yang bisa meningkatkan kemungkinan seseorang untuk terkena kanker payudara, namun tetap saja belum diketahui secara pasti bagaimana berbagai faktor risiko tersebut menyebabkan sel berkembang menjadi sebuah kanker. Faktor risiko sendiri merupakan sesuatu yang bisa menyebabkan seseorang mempunyai kesempatan untuk mendapatkan suatu penyakit, termasuk kanker. Namun, faktor risiko tidak menjelaskan kepada kita sepenuhnya. Mempunyai sebuah faktor risiko, atau bahkan beberapa, tidak berarti seseorang pasti akan mendapatkan penyakit. Kebanyakan perempuan yang mempunyai satu atau lebih faktor risiko tidak pernah berkembang menjadi suatu penyakit, ketika perempuan lain yang tidak mempunyai faktor risiko mengalami kanker payudara. Bahkan ketika seorang perempuan dengan faktor risiko mengalami kanker payudara, ini masih sulit untuk menjelaskan seberapa besar faktor risiko tersebut memberikan kontribusi terhadap terjadinya kanker payudara (Barke & Freivogel, 2017).

1. Usia

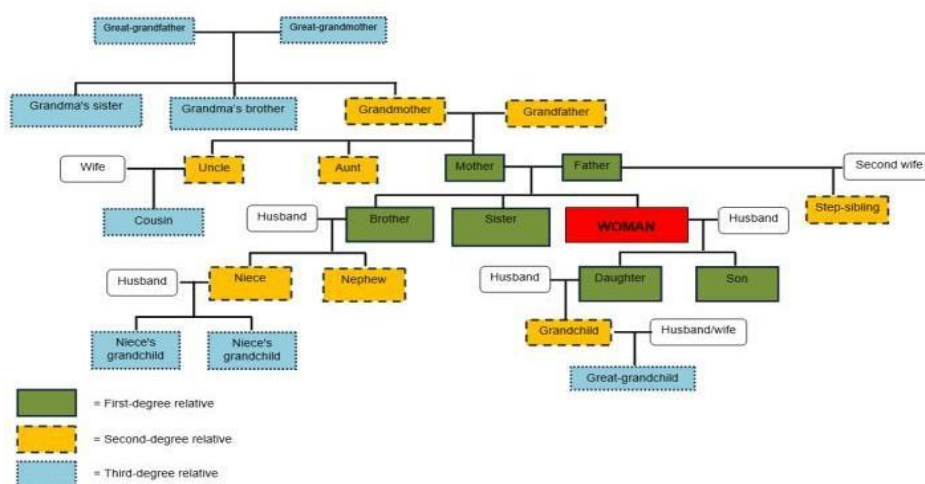
Risiko perkembangan kanker payudara meningkat sesuai dengan usia. Menggunakan surveilans, epidemiologi, dan database SEER, kemungkinan seorang perempuan di amerika menderita kanker payudara adalah 1 banding 8, 1 banding 202 saat lahir sampai usia 39 tahun, 1 banding 26 usia 40-59 tahun, 1 banding 28 usia 60-69 tahun (Amir, et al., 2010).

2. Jenis Kelamin

Berdasarkan penelitian, perempuan lebih berisiko menderita kanker payudara daripada pria. Prevalensi kanker payudara pada pria hanya 1% dari seluruh kanker payudara (Amir, et al., 2010).

3. Riwayat Keluarga

Risiko kanker payudara seorang perempuan meningkat jika dia memiliki riwayat keluarga dengan penyakit yang sama. Pada studi follow up oleh Nurses health Study, perempuan dengan ibu yang didiagnosa kanker payudara sebelum usia 50 memiliki risiko relatif (*adjusted relative risk*) 1,69 dan perempuan dengan ibu yang didiagnosa kanker payudara pada usia 50 tahun lebih memiliki risiko relatif 1,37 dibandingkan dengan perempuan tanpa riwayat keluarga dengan kanker payudara. Riwayat saudara perempuan dengan kanker payudara juga menunjukkan risiko relatif yang meningkat yaitu 1,66 jika didiagnosa sebelum usia 50, dan risiko relatif 1,52 jika saudara perempuannya didiagnosa setelah usia 50 tahun dibandingkan dengan pasien tanpa riwayat keluarga. Risiko tertinggi dihubungkan dengan peningkatan jumlah kerabat tingkat pertama yang didiagnosa dengan kanker payudara sebelum usia 50 tahun (Antoniou, et al., 2014).



Gambar 1 Family tree (Antoniou, et al., 2014)

4. Riwayat personal

Riwayat kanker payudara sebelumnya juga merupakan faktor risiko yang signifikan seseorang dapat menderita kanker payudara ipsilateral kedua atau kontralateral. Faktanya, kanker yang paling umum di antara semua penderita kanker payudara adalah kanker payudara kontralateral metachronous (lesi yang didiagnosa lebih dari enam bulan setelah operasi lesi primer dan muncul di bagian tubuh yang berbeda, yang tidak mengindikasikan sebuah kekambuhan). Faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko kanker payudara kedua termasuk diagnosa awal DCIS, stadium IIB, kanker hormone receptor negative, dan usia muda (C, et al., 2015)

5. Predisposisi Genetik

Pada suatu studi genetik ditemukan bahwa kanker payudara berhubungan dengan gen tertentu. Bila terdapat mutasi gen BRCA1 dan BRCA2, yaitu gen suseptibilitas kanker payudara, maka probabilitas untuk terjadi kanker payudara adalah sebesar 80% (C, et al., 2015).

Sekitar 20%-25% pasien kanker payudara memiliki riwayat keluarga positif, tetapi hanya 5%-10% kasus kanker payudara yang menunjukkan pewarisan autosomal dominan. Predisposisi genetik menyumbang sebanyak 40%-85% risiko seumur hidup perempuan untuk penderita kanker payudara termasuk mutasi BRCA1 dan BRCA2, mutasi pada gen TP53 yang menghasilkan sindrom *Li-Fraumeni*, PTEN yang menghasilkan sindrom Cowden, STK11 menghasilkan sindrom *Peutz-Jegher's*, *Neurofibromatosis* (NF1) dan (CDH1) *E-cadherin*. Risiko kanker payudara bervariasi antara 65% sampai 81% untuk karier mutasi BRCA1 dan 45% sampai 85% untuk karier BRCA2. Gen risiko menengah termasuk mutasi *homozigot* ataksia-telangiektasia (ATM), mutasi somatic pada tumor *suppressor gen* CHEK2 dan gen modifier BRCA1 dan BRCA2 -BRIP1 dan PALB2 memberi 20%-40% risiko kanker payudara (C, et al., 2015).

6. Hormon steroid.

Meliputi estrogen, progesteron dan androgen yang termasuk kelompok seks hormon (Barke & Freivogel, 2017). Hormon tersebut diproduksi dari pemecahan kolesterol oleh beberapa enzim dan disekresikan kelenjar adrenal dan gonad ke target organ (Amir, et al., 2010). Estrogen memiliki efek penting dalam pertumbuhan, diferensiasi jaringan tubuh termasuk payudara. Payudara memiliki banyak lemak terutama pada usia tua, jaringan lemak mengandung enzim aromatase yang menghasilkan estradiol dari sintesis kolesterol (Antoniou, et al., 2014). Sehingga peningkatan estrogen berperan dalam peningkatan resiko kanker payudara (fellow, et al., 2012).

7. Menarche Awal

Menarche pada usia yang lebih muda merupakan faktor risiko baik perempuan pre ataupun postmenopause untuk mengalami kanker payudara. Keterlambatan menarche selama dua tahun dihubungkan dengan pengurangan risiko sebanyak 10%. Dalam *the European Prospective Investigation pada Cancer and Nutrition cohort*, menunjukkan perempuan yang mengalami menarche awal (≤ 13 tahun) menunjukkan risiko menderita tumor positif reseptor hormone hampir dua kali lipat (Barke & Freivogel, 2017).

8. Paritas dan usia saat kehamilan penuh pertama

Perempuan nullipara memiliki risiko yang tinggi untuk menderita kanker payudara dibandingkan perempuan multipara. Usia yang muda saat kelahiran pertama secara keseluruhan memiliki efek protektif, sedangkan usia yang relatif lebih tua saat kelahiran pertama memberi risiko relatif menderita kanker payudara lebih besar dibandingkan perempuan nullipara (Barke & Freivogel, 2017). Dibandingkan dengan perempuan nulipara, insiden perempuan mengalami kanker payudara yang mengalami kelahiran pertama saat usia 20, 25, dan 35 tahun secara

berturut-turut menurun 20%, menurun 10% dan meningkat 5% (Antoniou, et al., 2014).

9. Paritas dan usia saat kehamilan penuh pertama

Perempuan nullipara memiliki risiko yang tinggi untuk menderita kanker payudara dibandingkan perempuan multipara. Usia yang muda saat kelahiran pertama secara keseluruhan memiliki efek protektif, sedangkan usia yang relatif lebih tua saat kelahiran pertama memberi risiko relatif menderita kanker payudara lebih besar dibandingkan perempuan nullipara (Barke & Freivogel, 2017). Dibandingkan dengan perempuan nullipara, insiden perempuan mengalami kanker payudara yang mengalami kelahiran pertama saat usia 20, 25, dan 35 tahun secara berturut-turut menurun 20%, menurun 10% dan meningkat 5% (Antoniou, et al., 2014).

10. Faktor Gaya Hidup

Faktor risiko yang dapat dimodifikasi termasuk konsumsi berlebih alkohol, obesitas, dan aktivitas fisik yang kurang memberikan 21% angka kematian akibat kanker payudara di seluruh dunia (C, et al., 2015).

a. Konsumsi alkohol

Konsumsi alkohol telah dihubungkan dengan peningkatan risiko kanker payudara yang signifikan secara statistik pada level rendah dari 5.0 sampai 9,9 gram perhari yang setara 3-6 kali minum per minggu ($RR=1.15;95\%CI$ 1,06=1,24;333 cases/100000 orang-tahun). *Binge- drinking* tetapi tidak rutin minum alkohol, dihubungkan dengan risiko kanker payudara setelah mengontrol intake alkohol kumulatif. Intake alkohol baik awal maupun akhir masa dewasa berhubungan secara bebas/independen dengan risiko.²³ Aktivitas Fisik Aktivitas fisik yang konsisten telah ditunjukkan dapat mengurangi risiko kanker payudara pada dosis aturan yang bergantung cara masing-masing orang, dengan aktivitas sederhana dapat berpengaruh penurunan 2%

risiko dan aktivitas hebat dapat menurunkan 5% risiko (C, et al., 2015)

b. Obesitas

Obesitas dan kenaikan berat badan selama periode perimenopause telah dikaitkan dengan risiko kanker payudara yang lebih tinggi. Menariknya, untuk perempuan premenopause hubungan ini tidak ada, dan indeks massa tubuh tinggi (BMI) dikaitkan dengan risiko kanker payudara yang lebih rendah. Aktivitas fisik dapat memiliki efek perlindungan dengan mengurangi berbagai tingkat hormon. Peningkatan penggunaan alkohol dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara, dan beberapa studi menunjukkan hubungan dengan merokok jangka panjang juga (Barke & Freivogel, 2017).

11. Radiasi

Paparan radiasi dari berbagai sumber termasuk terapi medis dan ledakan nuklir meningkatkan risiko kanker payudara, radiasi pada dinding dada untuk terapi kanker pada anak meningkatkan risiko kanker payudara sebanding dengan dosis radiasi yang diberikan. Pasien kanker anak yang bertahan menerima terapi radiasi termasuk dalam risiko dependen untuk berkembang menjadi kanker payudara, dan mereka yang diterapi dengan penyakit Hodgkin memiliki risiko yang paling tinggi (RR=7). Efek radiasi pada perkembangan kanker payudara juga ditunjukkan di Jepang setelah ledakan nuklir di Hiroshima dan Nagasaki secara positif berhubungan dengan usia muda (fellow, et al., 2012).

B. Patogenesis Kanker Payudara

Etiologi kanker payudara sampai saat ini masih belum jelas, tapi data menunjukkan adanya hubungan yang erat antara lingkungan, agen penyebab dan penderita itu sendiri yang mungkin merupakan satu atau beberapa faktor risiko sekaligus. Kurang lebih 5% kasus

kanker payudara diturunkan secara hereditas (Admoun & Mayrovitz, 2022).

Kanker dimulai ketika sel mulai tumbuh diluar kendali di berbagai bagian payudara. Sebagian besar kanker payudara dimulai pada duktus yang mengalirkan air susu ke puting (*nipple*) disebut carcinoma ductal. Beberapa dimulai di glandula tempat produksi air susu disebut carcinoma lobular, dan sejumlah kecil kanker terdapat di jaringan lain di payudara, kanker ini disebut sarcoma. Kemudian kanker payudara dapat menyebar ketika sel kanker masuk ke dalam darah atau sistem aliran limfe dan dibawa ke bagian tubuh lainnya. Pembuluh limfe membawa cairan limfe dari payudara, dalam kasus kanker payudara sel kanker dapat memasuki pembuluh limfe tersebut dan mulai tumbuh di kelenjar limfe. Sebagian besar pembuluh limfe di payudara mengalir ke kelenjar limfe di bawah ketiak (kelenjar limfe axilla), kelenjar limfe di sekitar tulang klavikula (kelenjar limfe supraklavikula dan infraklavikula) dan kelenjar limfe di dalam dinding dada (kelenjar limfe mammae interna) (Admoun & Mayrovitz, 2022).

Perubahan atau mutasi DNA dapat menyebabkan sel payudara normal menjadi sel kanker. Perubahan DNA tertentu diturunkan dari orang tua (diwariskan) dan dapat sangat meningkatkan resiko kanker payudara. Sel payudara normal menjadi sel kanker karena perubahan (mutasi) pada DNA. DNA adalah bahan kimia dalam sel kita yang membentuk gen. Beberapa mutasi DNA diwariskan atau diturunkan dari orang tua yang artinya mutasi terdapat di semua sel sejak lahir. Beberapa mutasi sangat meningkatkan resiko kanker tertentu yang menyerang beberapa keluarga dan sering menyebabkan kanker pada orang dengan usia lebih muda. Tetapi kebanyakan mutasi DNA yang terkait dengan kanker payudara adalah didapat (*acquired*). Ini berarti perubahan terjadi di sel payudara pada saat kehidupan seseorang dibandingkan dengan diwarisi (*inherited*) yang terlahir sudah dengan mutasi tersebut. Mutasi DNA yang didapat berlangsung seiring waktu dan hanya ada di sel kanker payudara. DNA yang bermutasi dapat menyebabkan gen bermutasi. Beberapa gen mengontrol kapan sel tumbuh, membelah menjadi sel baru, dan kapan sel akan mati. Perubahan gen ini dapat menyebabkan sel kehilangan kendali normal

dan berhubungan dengan terjadinya kanker (American Cancer Society, 2019)

Proto-onkogen adalah gen yang membantu sel tubuh secara normal. Ketika *protoonkogen* bermutasi (berubah) atau terdapat banyak salinannya, membuat *proto-onkogen* tetap aktif membantu sel tumbuh meskipun ketika seharusnya *proto-onkogen* tidak aktif (bad gen) atau saat sel harus berhenti tumbuh. Ketika ini terjadi, sel tumbuh diluar kendali dan membuat lebih banyak sel baru yang tumbuh di luar kendali disebut sebagai sel kanker. Dan gen yang rusak akibat mutasi (bad gen) disebut onkogen (American Cancer Society, 2019).

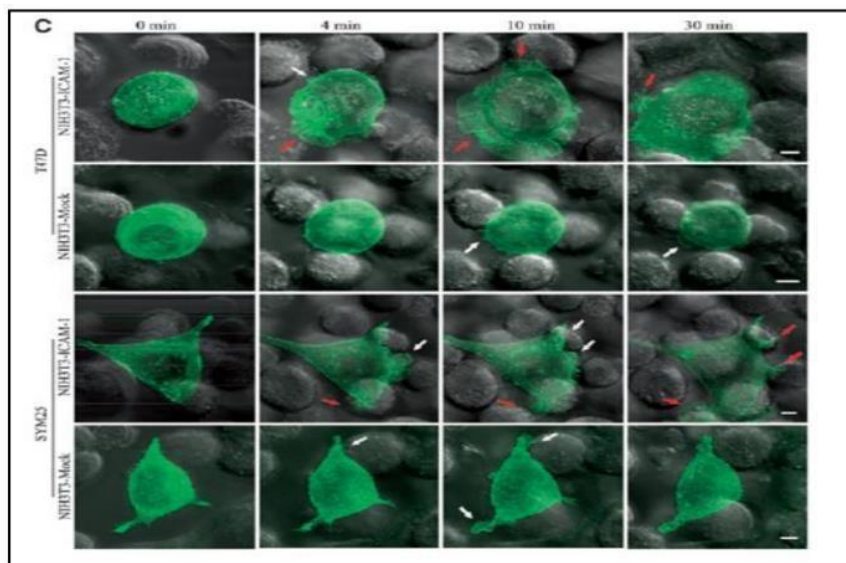
Gen penekan tumor (*tumor suppression genes*) adalah gen normal yang memperlambat pembelahan sel (pertumbuhan sel), memperbaiki kesalahan DNA, atau memberitahu sel kapan harus mati (proses yang dikenal sebagai apoptosis atau kematian sel terprogram). Ketika gen penekan tumor tidak bekerja dengan baik, sel dapat tumbuh diluar kendali dan membuat lebih banyak sel yang tumbuh diluar kendali, dimana sel ini tidak dapat mati pada saat yang seharusnya, sehingga dapat menimbulkan sel kanker (American Cancer Society, 2019).

Perubahan gen yang diwariskan, mutasi DNA bawaan (*inherited*) dapat secara dramatis meningkatkan resiko pengembangan kanker tertentu dan terkait dengan terjadinya banyak kanker di beberapa kanker dalam keluarga. Misalnya, gen BRCA (BRCA1 dan BRCA2) adalah gen penekan tumor ketika salah satu dari gen ini berubah (mutasi) gen tidak lagi menekan pertumbuhan sel yang tidak normal, sehingga kanker lebih mungkin berkembang. Perubahan pada salah satu gen ini dapat diturunkan dari orang tua ke anak. Adanya kemajuan teknologi kedokteran membuat wanita dapat mengidentifikasi adanya mutasi gen penekan tumor BRCA1/BRCA2 yang diwarisi lebih awal. Kemudian dapat mengambil langkah-langkah untuk mengurangi resiko kanker payudara dengan meningkatkan kesadaran akan kesehatan payudara dan mengikuti rekomendasi skrining yang sesuai untuk membantu menemukan kanker pada tahap yang lebih awal yang dapat diobati. Karena mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 ini juga terkait dengan kanker lain (selain payudara), adanya mutasi ini mungkin juga

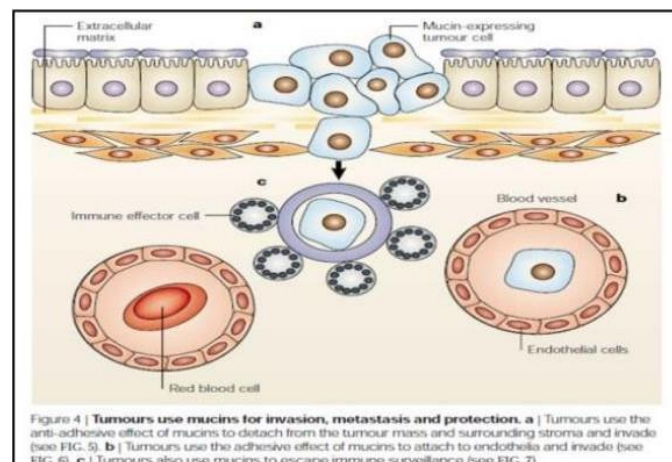
dapat dipertimbangkan skrining awal dan tindakan pencegahan untuk kanker lain. Gen yang terlibat dapat mempengaruhi hal-hal seperti kadar hormon, metabolisme, dan atau faktor lain yang mempengaruhi resiko kanker payudara (American Cancer Society, 2019)

Disamping itu dalam perjalanan penyakitnya, pertumbuhan sel-sel kanker merupakan proses yang kompleks dan dinamis, yaitu seperti sel tubuh yang lain dapat beradaptasi karena pengaruh faktor lingkungan interna atau eksterna. Seperti contoh ketika proses pertumbuhan kanker menjadi invasif, yaitu saat menembus membran basalis (perubahan dari stadium 0 menjadi stadium 1) terjadi perubahan biologi dimana sel kanker berasal dari sistem duktal lobular (sel-sel luminal) berubah sifat dengan stadium 0 menjadi stadium 1) terjadi perubahan biologi dimana sel kanker berasal dari sistem duktal lobular (sel-sel luminal) berubah sifat dengan mengekspresikan marker untuk *stemcell* yaitu CD44+ / CD24- .

Sel kanker ini merubah beberapa ekspresi protein penanda sel epitel menjadi penanda untuk sel mesenkimal seperti hilangnya penanda untuk sel epitel sitokeratin dan *E-cadherin* menjadi Vimentin dan *N-cadherin* (mesenkimal). Pada sel kanker juga terjadi over ekspresi MUC 1 juga dihubungkan dengan pertumbuhan sel yang tinggi dan perubahan polaritas sel. MUC 1 berfungsi sebagai anti adhesi, proteksi dan kontrol terhadap lingkungan mikro sel kanker selama proses invasi maupun metastasis (Jennifer J Rahn, et al, 2008). Gambar 1. Penelitian yang lebih intensif pengaruh MUC 1 pada sel kanker payudara memberikan hasil yang informatif yaitu terjadi perubahan sel menjadi motil, rangsangan terhadap MUC 1 menyebabkan proses- proses biologi molekuler, yaitu dengan hasil akhirnya menyebabkan sel kanker memiliki kemampuan mobil atau dapat bermigrasi (Shen, et al., 2008).



Gambar 2 Peran mucin pada proses invasi (Shen, et al., 2008)



Gambar 3. Peran mucin pada motilitas sel. (Shen, et al., 2008)

C. Gambaran patologi kanker payudara

Berdasarkan WHO *Histological Classification of Breast Tumor*, kanker payudara diklasifikasikan sebagai berikut (Wan, 2013)

1. Non-invasif karsinoma (Manuaba, 2010)

- a. Non-invasif duktal karsinoma
- b. Lobular karsinoma in situ

2. Invasif Karsinoma

- a. Invasif duktal karsinoma
- b. Papilobular karsinoma
- c. Solid-tubular karsinoma

- d. *Scirrhou karsinoma*
- e. *Special types*
- f. *Mucinous karsinoma*
- g. *Medulare karsinoma*
- h. *Invasif lobular karsinoma*
- i. *Adenoid cystic karsinoma*
- j. *karsinoma sel skuamosa*
- k. *karsinoma sel spindle*
- l. *Apocrine carcinoma*
- m. Karsinoma dengan metaplasia kartilago atau osseous
Metaplasia
- n. *Tubular karsinoma*

3. Paget's Disease.

D. Pemeriksaan Radiologi

Berbagai modalitas radiologi dapat dipergunakan untuk deteksi kanker payudara. Ada beberapa teknik pencitraan yang tersedia untuk mengevaluasi payudara. Modalitas yang paling banyak digunakan dan dipelajari untuk skrining kanker payudara adalah mamografi. Ultrasonografi biasanya digunakan sebagai tambahan untuk mamografi untuk evaluasi lebih lanjut dari daerah yang mencurigakan dan telah digunakan sebagai suplemen untuk mamografi untuk perempuan dengan payudara padat, meskipun data untuk praktik ini tidak lengkap (lihat diskusi di bawah). *Magnetic resonance imaging* (MRI) saat ini digunakan untuk skrining pasien berisiko tinggi dalam hubungannya dengan mamografi (Peairs, et al., 2017).

1. Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG) payudara menggunakan USG *Gray scale /Bmode (Brightness Modulation)*. Pada USG *B Mode*, eko yang kembali ditampilkan sebagai spektrum abu-abu. Amplitudo eko diwakili oleh spektrum abu-abu, mulai dari warna hitam hingga putih. Eko yang lebih kuat/amplitudo yang tinggi akan ditampilkan sebagai titik yang lebih terang dibandingkan dengan eko yang lebih lemah (Hooley, et al., 2013).

Ultrasonografi (USG) adalah alat yang sangat diperlukan

dalam pencitraan payudara dan melengkapi pemeriksaan baik *mammografi* dan *resonansi magnetik* (MR) (Brem, et al., 2015). Ultrasonografi mempunyai berbagai fungsi dalam mengevaluasi benjolan pada payudara. Dengan transduser linear berfrekuensi tinggi dan beresolusi tinggi, maka benjolan yang kecil dan gambaran detail dari suatu tumor dapat terlihat (Hooley, et al., 2013)

Keterbatasan USG adalah USG sangat tergantung operator yang melakukan pemeriksaan, selain itu scanning dilakukan hanya pada area yang kecil pada suatu saat sehingga gambaran keseluruhan tidak tervisualisasi, hal ini dapat menyebabkan adanya tumor yang tidak terdeteksi. Hal-hal utama yang dinilai pada USG payudara antara lain bentuk, orientasi (hubungan *long axis* terhadap kulit, apakah paralel seperti yang biasa ditemukan pada fibroadenoma atau non paralel seperti pada umumnya kanker), tepi tumor, ekogenitas dan homogenitas matriks tumor serta atenuasi/shadowing. Hal-hal lain yang perlu diperhatikan adalah distorsi struktur sekitar, retraksi / *angulasi ligamentum Cooper*, dilatasi duktus, klasifikasi dan perubahan pada kulit, jaringan lemak subkutan dan muskulus pektoralis mayor. Ekogenitas tumor (*aneikoik, hipoeikoik, hipereikoik dan isoekoik*) dibandingkan dengan ekogenitas jaringan lemak subkutan (Jayne & Iliadis, 2011)

Massa solid yang tidak menunjukkan tanda-tanda malignansi harus dianggap sebagai tumor benign. Tanda-tanda itu antara lain tumor yang hipereikoik, parallel orientation, circumscribed margin dan berbentuk elips (Brem, et al., 2015).

Tanda primer :

a. Bentuk

- lesi jinak : teratur (bulat oval, lobulasi)
- lesi ganas : tak teratur (bergerigi, berspekulasi)

b. Batas

- lesi jinak : licin
- lesi ganas : kasar

c. Struktur ekho

- lesi jinak : hipoeikoik, homogen dan halus

- lesi ganas : heterogen dan kasar

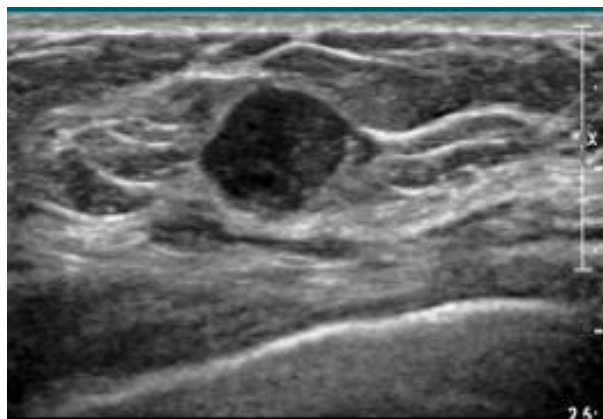
d. Ekho posterior

- lesi jinak : penyangatan
- lesi ganas : tidak ada (bayangan akustik posterior)

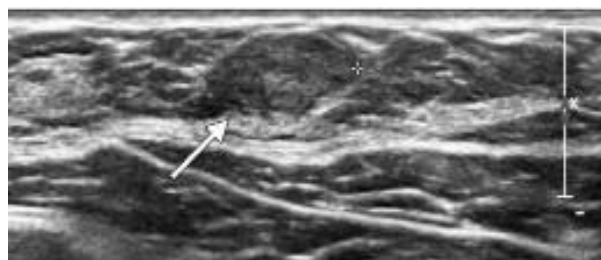
e. Bayangan samping

- lesi jinak : uni/bilateral
- lesi ganas : tidak ada Tanda sekunder

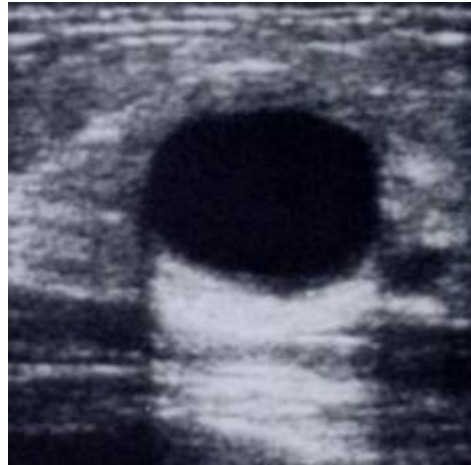
Lesi ganas : penebalan kulit, penebalan pada ligamentum cooperi, distorsi parenkim payudara sekitar lesi dan invasi ke kutis dan otot pektoralis serta fasianya. Pemeriksaan USG *Grayscale* merupakan modalitas diagnostik pada wanita di bawah 35 th dengan densitas payudara yang tinggi karena mempunyai jaringan parenkim lebih banyak dibandingkan jaringan lemak dimana hal ini sulit dengan mammografi. Tiga gambaran struktur yang perlu diperhatikan adalah batas dan bentuk, internal echo dan bayangan echo posterior (Brem, et al., 2015).



Gambar 4. Massa solid hypoechoic, hasil pemeriksaan histopatologi adalah karsinoma duktal invasif. (Hooley, et al., 2013)



Gambar 5. Wanita 27 tahun dengan benjolan payudara. Pemeriksaan USG menunjukkan massa superfisial bentuk oval dicurigai sebagai fibroadenoma (Hooley, et al., 2013)



Gambar 6. . Kista simpel (Venta,, et al., 1994)

Tipe payudara berdasarkan USG *Grayscale* terbagi 3 yaitu :

- a. Homogenous – fat
- b. Homogenous – fibroglandular
- c. Heterogeneous

Ultrasound Lexicon

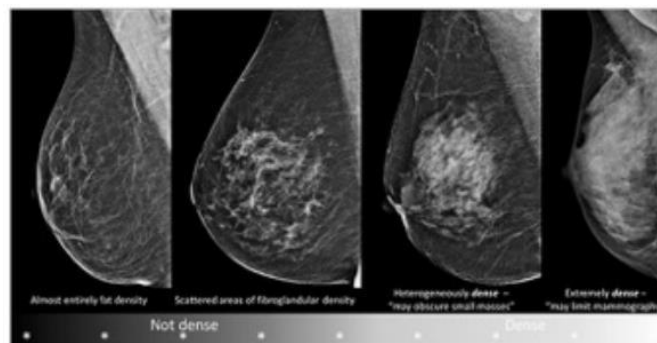
Komposisi payudara	A. Homogen densitas lemak B. Homogen densitas fibroglandular C. Heterogen	
Massa	Bentuk	oval – bulat – <i>irregular</i>
	Batas lesi	tegas tidak tegas : <i>indistinct</i> – <i>angular</i> – <i>microlobulated</i> - spikula
	Orientasi	paralel – non paralel
	Pola ekogenitas	anekoik – hiperekoik – kompleks kistik- solid – hipoekoik – isoekoik - heterogen
	<i>Posterior features</i>	tidak ada – <i>enhancement</i> – <i>shadowing</i> - kombinasi
Kalsifikasi	intramassa – ektramassa - intraduktal	
Distorsi arsitektur	distorsi parenkim tanpa terlihat lesi yang jelas	
Fitur yang menyertai	yang	retraksi kulit – perubahan duktus - retraksi puting – penebalan kutis – edema – vaskularitas – elastisitas
Kasus khusus	kista simple - <i>clustered microcyst</i> – kista kompleks – massa kulit – benda asing termasuk implan – kelenjar intramamaria – AVM – penyakit Mondor – cairan post operasi – nekrosis lemak	

2. Mammografi

Mammografi adalah pencitraan medis khusus yang menggunakan dosis rendah sistem x-ray untuk melihat bagian dalam payudara. Mammogram dapat membantu dalam deteksi dini

dan diagnosis penyakit payudara pada wanita. Mammografi memainkan bagian penting dalam deteksi dini kanker payudara karena dapat menunjukkan perubahan dalam payudara hingga dua tahun sebelum pasien atau dokter dapat merasakannya (Partain, et al., 2018). Sistem klasifikasi BIRADS membagi payudara menjadi 4 tipe yaitu ²⁹

- Tipe A : hampir seluruh komposisi payudara adalah lemak
- Tipe B : tampak area yang terdapat fibroglandular
- Tipe C : densitas payudara heterogen yang dapat mengaburkan suatu massa
- Tipe D : densitas payudara sangat tinggi, sensitivitas berkurang. (Partain, et al., 2018)



Gambar 7. Klasifikasi densitas payudara berdasarkan BI RADS (density a-b-c-d) (Partain, et al., 2018).

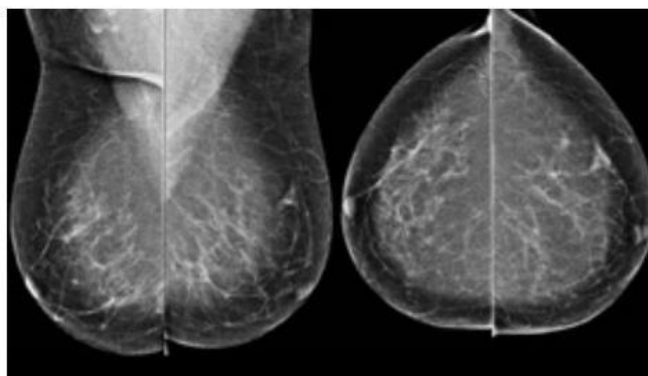
Menurut *American Cancer Society* 2017, perempuan average risk direkomendasikan untuk melakukan mamografi skrining dan atau tomosintesis digital direkomendasikan mulai usia 40 tahun. Ultrasonografi mungkin diperlukan sebagai pelengkap mamografi pada deteksi kanker pada payudara berdensitas padat. Perempuan *intermediate risk*, ultrasonografi atau *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dapat menjadi modalitas pilihan untuk melengkapi mamografi. Perempuan dengan risiko tinggi, mamografi direkomendasikan 8 tahun setelah terapi radiasi, namun tidak di bawah usia 25 tahun, dilanjutkan dengan MRI sebagai pelengkap mamografi. Perempuan dengan predisposisi genetik, direkomendasikan untuk memulai skrining mamografi tahunan 10 tahun lebih dini dibandingkan usia relatif, namun tidak sebelum 30 tahun

(Partain, et al., 2018).



Gambar 8. Pemeriksaan mamografi proyeksi kraniokaudal dan mediolateral oblique (Partain, et al., 2018)

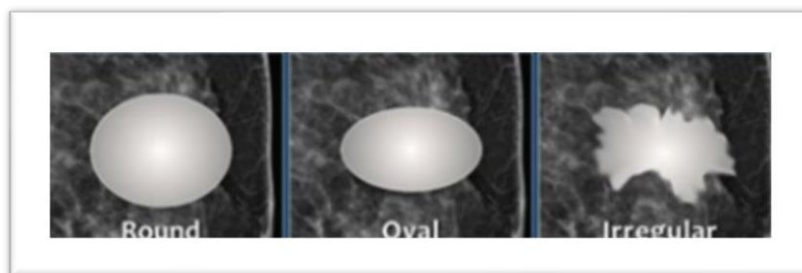
Menurut Brem et al. 2015, lesi yang dapat ditemukan pada pemeriksaan fisik atau palpasi berukuran rata-rata 21,8 mm, dan tidak ada lesi yang ditemukan pada pemeriksaan fisik dengan ukuran 9,8 mm, dan pada ultrasonografi ditemukan lesi terkecil 9,9 mm, sehingga pemeriksaan ultrasonografi dikatakan dapat membantu evaluasi temuan kecil pada mamografi yang mencurigakan karsinoma payudara *small invasive* (Brem, et al., 2015). *Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) 2023* didesain untuk melakukan pelaporan standar pada payudara dan untuk mengurangi variasi pada interpretasi pemeriksaan payudara. Pelaporan tersebut meliputi pemantauan keluaran dan kualitas pemeriksaan (Mainiero, et al., 2023).



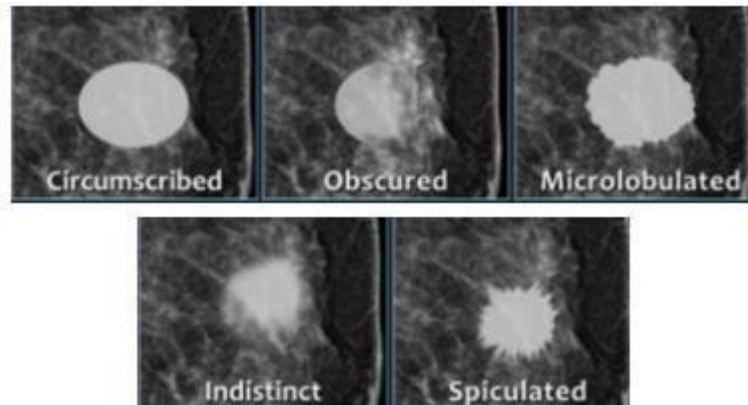
Gambar 9. Gambaran hasil mamografi proyeksi MLO dan CC. Tampak lesi BIRADS 4 di kuadran superolateral payudara kiri (Partain, et al., 2018)

Tabel 1. Skematik pelaporan pemeriksaan mamografi (BIRADS 2023) (Mainiero, et al., 2023) Mammography Lexicon

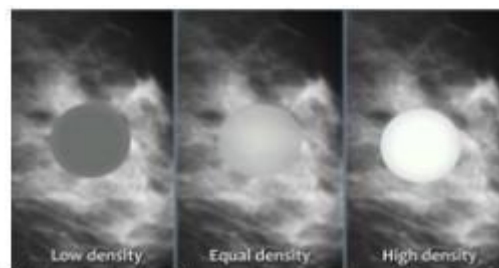
Komposisi payudara	a . Keseluruhan densitas lemak b. Tampak area minimal dengan densitas jaringan fibroglandular c. densitas heterogen, dapat mengaburkan temuan lesi d. densitas sangat padat, menurunkan sensitivitas		
Massa	Bentuk	oval – bulat – <i>irregular</i>	
	Batas lesi	tegas – kabur – mikrolobulasi - tidak tegas – spikulasi	
	Densitas	lemak – hipo – iso – hiperdens	
Asimetri	asimetri – global – fokal – <i>developing</i>		
Distorsi arsitektur	distorsi parenkim tanpa terlihat lesi yang jelas		
Kalsifikasi	Morfologis	jinak	
		meragukan	1. <i>amorphous</i> 2. <i>coarse heterogenous</i> 3. <i>fine pleomorphic</i> 4. <i>fine linear / fine linear branching</i>
Fitur yang menyertai	Distribusi	difus – regional – grup – linear - segmental	
		retraksi kulit – retraksi puting – penebalan kutis – penebalan trabekula – adenopati aksilla – distorsi arsitektur - kalsifikasi	



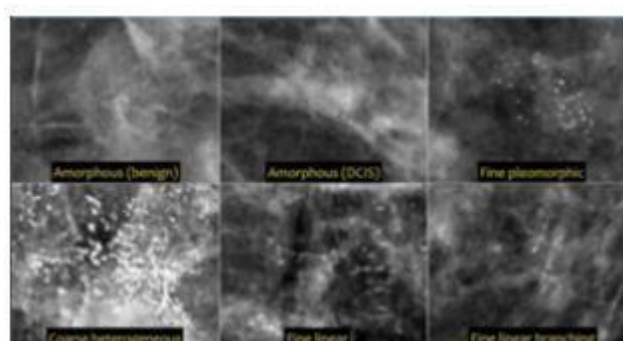
Gambar 10. Skematik bentuk massa payudara pada mamografi berdasarkan BIRADS 2023



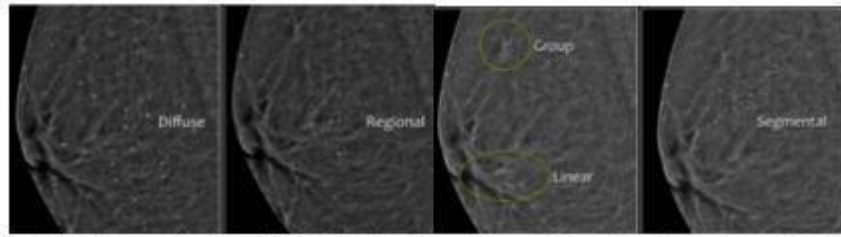
Gambar 11. Skematik batas lesi payudara pada mamografi berdasarkan BIRADS 2023 (sugarytooth.wordpress.com, 2017)



Gambar 12. Skematik densitas lesi payudara pada mamografi berdasarkan BIRADS 2023



Gambar 13. Gambaran kalsifikasi morfologis jinak pada mamografi berdasarkan BIRADS 2023



Gambar 14. Gambaran distribusi kalsifikasi pada mamografi berdasarkan BIRADS 2023

Pelaporan lesi di payudara disimpulkan berdasarkan kategori pada tabel dibawah ini menurut BI RADS 2023 (sugarytooth.wordpress.com, 2017).

Tabel 2. Kesimpulan pelaporan lesi payudara (BIRADS 2023) (sugarytooth.wordpress.com, 2017).

<i>Final Assesment Categories</i>		
Kategori	Managemen	Kemungkinan karsinoma
0 Perlu <i>imaging</i> lain / pemeriksaan tambahan	Panggilan untuk pemeriksaan tambahan / menunggu pemeriksaan sebelumnya	tidak tersedia data
1 Negatif	Skrining rutin	0%
2 Jinak	Skrining rutin	0%
3 Kemungkinan jinak	Evaluasi berkala jangka pendek (6 bulan) atau berlanjut	> 0% namun $\leq 2\%$
4 Meragukan	Diagnostik jaringan	4a. Rendah: $> 2\% - \leq 10\%$ 4b. Moderate: $>10\% - \leq 50\%$ 4c. Tinggi : $>50\% - < 95\%$
5 Sugestif ganas	Diagnostik jaringan	$\geq 95\%$
6 Terbukti ganas pada biopsi	Eksisi bedah bila memungkinkan	tidak tersedia data

3. Magnetic Resonance Imaging (MRI)

MRI adalah suatu alat diagnostik mutakhir untuk memeriksa dan mendeteksi tubuh dengan menggunakan medan magnet yang besar dan gelombang frekuensi radio, tanpa operasi, penggunaan sinar X, ataupun bahan radioaktif, yang menghasilkan rekaman gambar potongan penampang tubuh / organ manusia dengan menggunakan medan magnet berkekuatan antara 0,064 – 1,5 tesla (1 tesla = 1000 Gauss) dan resonansi getaran terhadap

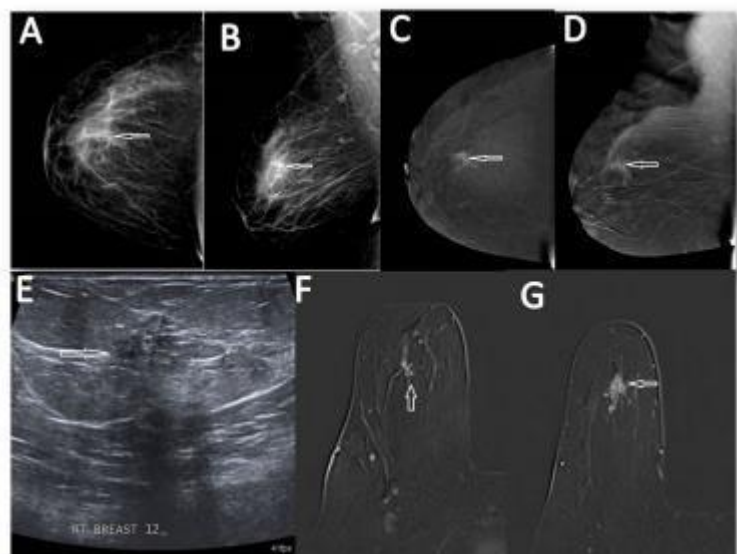
inti atom hidrogen. Merupakan metode rutin yang dipakai dalam diagnosis medis karena hasilnya yang sangat akurat. (Li, et al., 2016) *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) adalah suatu teknik penggambaran penampang tubuh berdasarkan prinsip resonansi magnetik inti atom hidrogen. Teknik penggambaran MRI relatif kompleks karena gambaran yang dihasilkan tergantung pada banyak parameter. Alat tersebut memiliki kemampuan membuat gambaran potongan coronal, sagital, aksial dan oblik tanpa banyak memanipulasi tubuh pasien bila pemilihan parameternya tepat, kualitas gambaran detail tubuh manusia akan tampak jelas, sehingga anatomi dan patologi jaringan tubuh dapat dievaluasi secara teliti. Untuk itu perlu dipahami hal-hal yang berkaitan dengan prosedur teknik MRI dan tindakan penyelamatan bila terjadi keadaan darurat (Li, et al., 2016).

Keterbatasan mammografi dan ultrasonografi menjadikan MRI sebagai salah satu sarana untuk mendeteksi kanker payudara pada wanita berisiko tinggi dan wanita yang lebih muda. Kombinasi teknik MRI dengan kontras T1, T2, dan 3-D terbukti sangat sensitif (mendekati 99% bila dikombinasikan dengan mammografi dan pemeriksaan klinis payudara) terhadap perubahan ganas payudara (Yasin & Ghany, 2019).

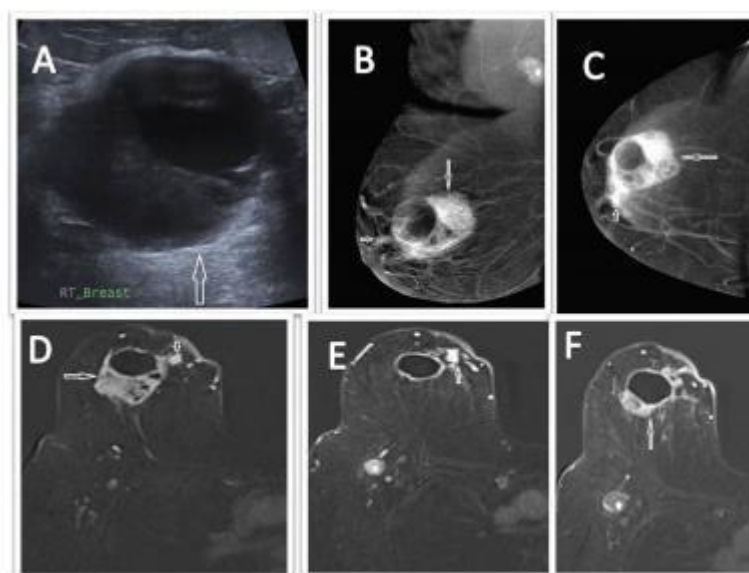
MRI telah terbukti menjadi alat skrining tambahan yang penting untuk wanita dengan mutasi BRCA1 atau BRCA2, mengidentifikasi kanker pada tahap awal. Namun, kelemahan utama MRI adalah biaya; diperkirakan mencapai 10x pemeriksaan mammografi. Selain itu, MRI juga memiliki spesifisitas buruk (26%) yang menyebabkan seringnya *false positive* dan *overdiagnosis* (Yasin & Ghany, 2019).

Di sisi lain, MRI lebih unggul dari mamografi CE dalam peningkatan kinematika. Pada MRI, peningkatan lesi dianalisis berdasarkan pola peningkatan dan kinetiknya dengan kurva peningkatan yang diplot selama interval waktu dan peningkatan lesi diputuskan baik secara progresif. Juga, MRI lebih unggul dari mamografi CE dalam menilai nilai ADC dari lesi dimana lesi dengan nilai ADC rendah. Sementara mamografi CE hanya menilai

peningkatan lesi dalam hal pola peningkatannya, sehingga kurang percaya diri dalam karakterisasi lesi dibandingkan dengan MRI (Yasin & Ghany, 2019).

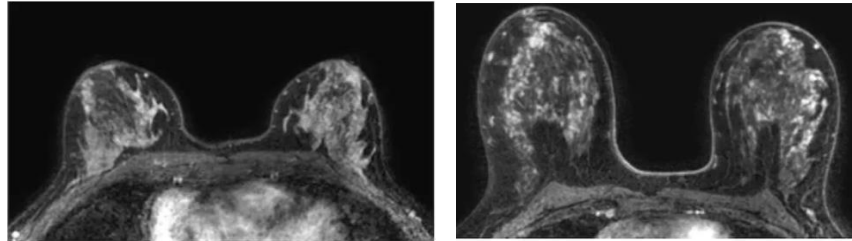


Gambar 15. Pasien wanita 48 tahun. Dia datang dengan mamografi pemeriksaan rutin. Ada lesi berspekulasi yang tidak teratur dengan kejernihan sentral yang terlihat pada mamografi (panah masuk a,b).USG (e),lesi muncul sebagai lesi hypoechoic yang tidak teratur dan tidak jelas dengan bayangan posterior pada jam 12 (panah) (c, d),itu menunjukkan peningkatan moderat (panah). Pada MRI dengan kontras (f, g),itu muncul sebagai lesi peningkatan berspekulasi tidak teratur dengan kurva dinamis tipe I (panah). Biopsi dilakukan dan secara histopatologis terbukti sebagai sclerosing adenosis (Yasin & Ghany, 2019).



Gambar 16. Pasien wanita 55 tahun,mengeluhkan massa di payudara sebelah kiri. Pada USG (A),ada massa hypoechoic pada jam 9 dengan sedikit batas tidak teratur (panah). Pada T1 MRI (B),lesi tampak hipointens dengan garis tidak beraturan (panah). Pada TIRM MRI (C),lesi menunjukkan sinyal hyperintense

dengan peningkatan ketebalan perifer setelah kontras (D) dengan kurva dinamis tipe I (panah). (e, f), lesi itu hampir tidak terlihat sebagai peningkatan marginal yang samar (panah). Biopsi dilakukan dan secara histopatologis terbukti sebagai nekrosis lemak (Yasin & Ghany, 2019).



Gambar 17. Seorang wanita berusia 50 tahun yang memiliki parenkim peningkatan volume tinggi pada DCE- MRI (kiri) terdeteksi kanker payudara pada putaran kedua skrining MRI. Seorang Wanita berusia 51 tahun yang memiliki peningkatan volume parenkim yang rendah pada DCE-MRI (kanan) tetap bebas selama enam tahun masa tindak lanjut. (www.diagnosticimaging.com, 2023).

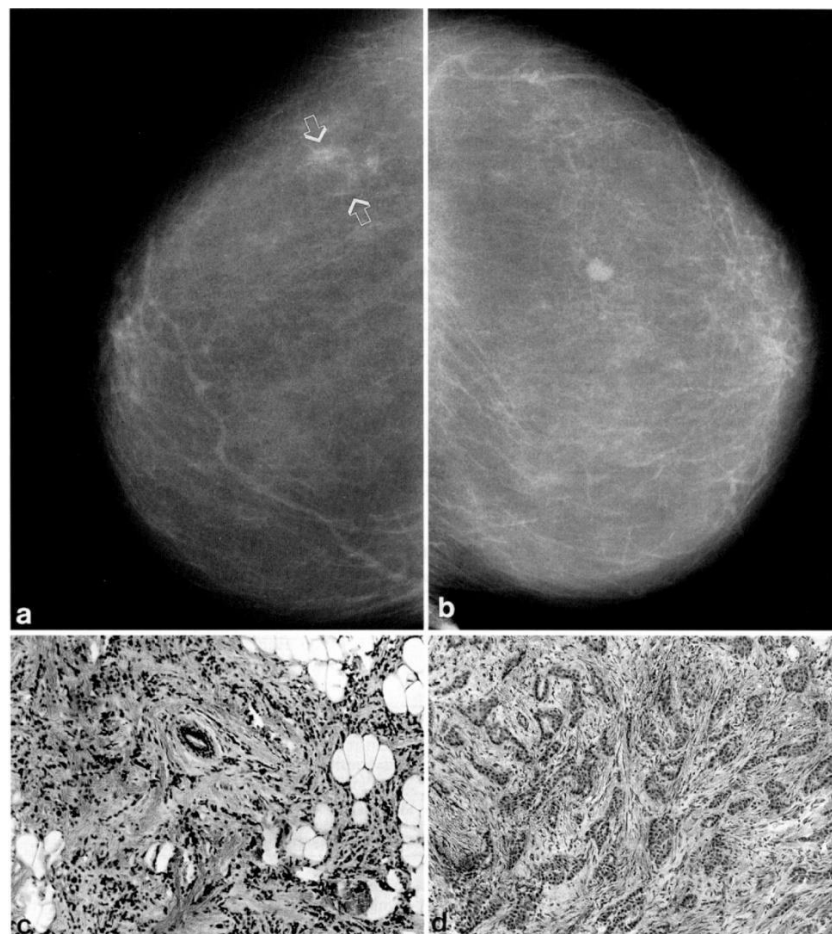


Fig. 1 A nonpalpable new primary contralateral cancer. a) Right craniocaudal mammogram of the first primary a palpable ill-

Gambar 18. Kanker kontralateral primer baru yang tidak teraba a) Mammografi kraniokaudal kanan pertama teraba kepadatan yang irreguler (~). b) Mammografi kraniokaudal kiri 12 bulan setelah diagnosis pertama kanker terlihat 8mm tumor pada kuadran lateral bawah c) Histologi (HEEx40) pada primer pertama

pada payudara kanan: invasive lobular karsinoma. d) Histologi (HEX40) pada payudara kiri: invasif duktal karsinoma, primer baru (RISSAN, et al., 2015)

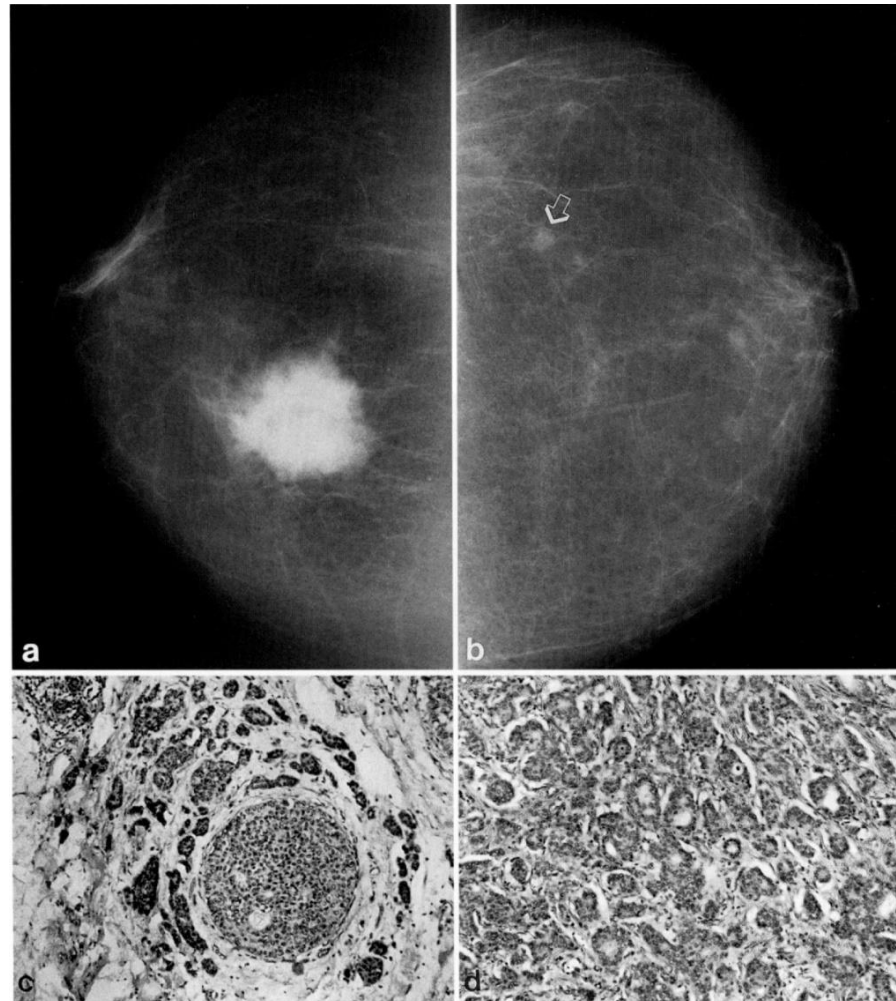
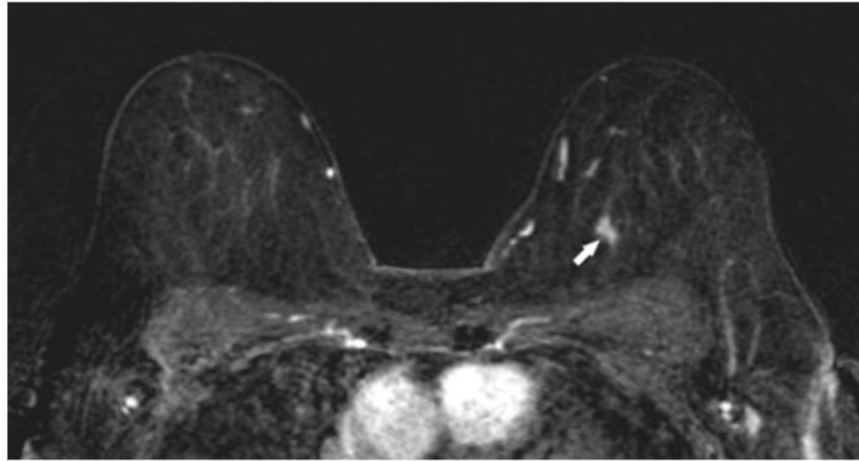


Fig 2 A nonpalpable possibly metastatic contralateral cancer. a) Right craniocaudal mammogram of the first cancer, a palpable

Gambar 19. Kanker kontralateral yang tidak teraba dan mungkin bermetastasis a) Mamografi kraniokaudal kanan kanker pertama, tumor teraba berdiameter 35 mm. b) Mammogram kraniokaudal kiri 16 bulan setelah diagnosis kanker pertama menunjukkan tumor 6mm jauh di kuadran lateral atas (~). c) Histologi (HEX40) kanker pertama: karsinoma duktal invasif. d) Histologi(HEX 100) payudara kiri: karsinoma duktal invasif, didefinisikan sebagai kemungkinan metastasis (RISSAN, et al., 2015).



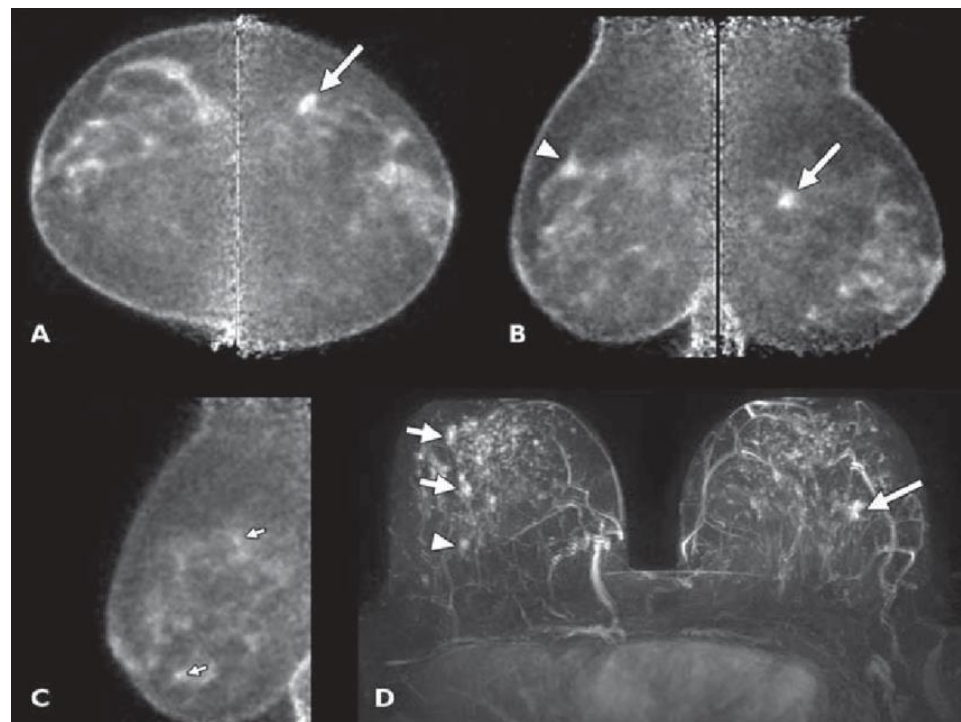
Gambar 20. Pemeriksaan MRI payudara irisan axial pada perempuan 65 tahun yang baru di diagnosis tumor payudara kanan, terlihat penyangatan (panah) pada payudara kiri kontralateral suatu karsinoma duktal invasif (Berg, et al., 2011).



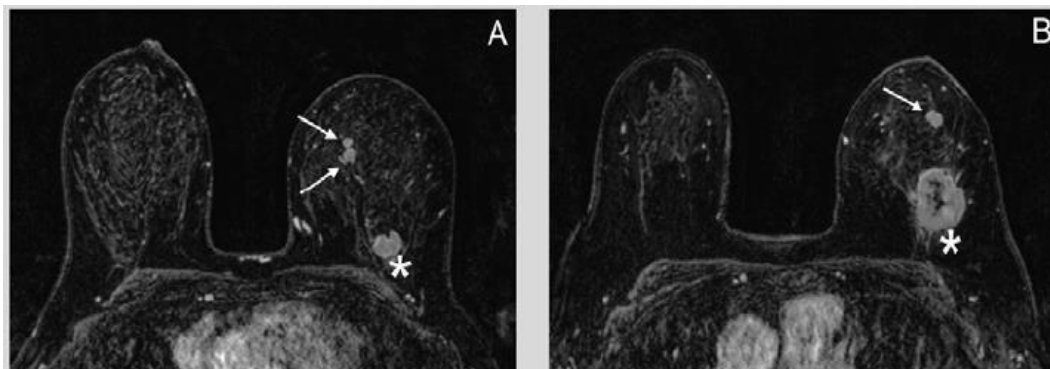
Gambar 21. Mammogram dengan tampilan mediolateral (LML) yang menunjukkan adanya massa oval 1 cm dengan margin tidak jelas yang terletak di persimpangan tengah dan ketiga posterior payudara kiri tengah bagian dalam (panah) (www.cureus.com, 2023).



Gambar 23. USG menegaskan temuan mammogram. a) Massa hypoechoic berbatas tegas berbentuk bulat berukuran 1,2 x 0,8 x 0,8 cm pada posisi 9:00 terletak 10 sentimeter dari puting susu b) ada aliran vascular internal (www.cureus.com, 2023)



Gambar 22. A dan B, Bilateral craniocaudal (A) dan mediolateral oblique (A) PEM diperoleh mulai 1 jam 23 menit setelah injeksi IV 10,1 mCi (374 MBq) dari FDG menunjukkan massa tidak teratur di payudara kanan (panah pendek) yang merupakan grade II IDC-ductal carcinoma in situ (DCIS). Penyerapan regional dan linier heterogen di bagian Penyerapan regional dan linier heterogen di bagian bawah payudara kiri luar (panah Panjang merupakan DCIS tingkat menengah (Freitas, et al., 2022).



Gambar 24. Deteksi multifokalitas tumor dan/atau multi sentrisitas dengan MRI payudara. (A) menunjukkan tumor di sisi lateral payudara kiri (*), dengan tambahan deposit tumor di bagian medial payudara (panah), menghasilkan keganasan multifokal, multisentrik (B) menunjukkan tumor di sisi lateral payudara kiri (*), dengan deposit tumor tambahan di kuadran yang sama (panah), menghasilkan keganasan multifokal. Kedua kanker terbukti suatu karsinoma duktal invasif saat biopsi (Rajaf, 2012).

E. Penanda Tumor

Penanda tumor (Penanda tumor) adalah suatu molekul atau substansi yang dapat diukur dalam serum, plasma atau cairan tubuh lain, ekstrak jaringan atau jaringan sediaan parafin dengan suatu pemeriksaan baik secara kualitatif maupun kuantitatif pada kondisi prakanker dan kanker. Penanda tumor dapat ditemukan dalam jumlah yang banyak dalam darah atau urin penderita kanker, namun dapat pula dijumpai dalam darah atau urine pasien yang tidak menderita kanker. Penanda tumor dapat berupa DNA, mRNA atau protein. Penanda tumor dapat diproduksi oleh sel-sel kanker itu sendiri atau oleh tubuh sebagai respon terhadap kanker atau kondisi yang lain (Atalay, 2008).

1. Asal Penanda Tumor

Di bawah berikut merupakan asal dari Penanda tumor:

a. Produk gen dari sel berdiferensiasi jelek

Karena transformasi ganas, gen yang semula nonaktif menjadi teraktivasi, produk gen ini mengalami over ekspresi dalam proses transformasi ganas sel. Misalnya pada serum pasien hepatoma dan karsinoma saluran cerna tertentu dapat ditemukan AFP, CEA, isoenzim fetal. Zat-zat ini pada orang dewasa normal tidak terekspresikan atau terdapat dalam konsentrasi rendah, setelah transformasi ganas dapat terjadi

resistensi atau produksi dalam jumlah besar, sebagai penanda tumor mereka memiliki spesifitas relatif tinggi (Bafna, et al., 2010)

b. Produk metabolisme sel tumor

Sel tumor memiliki metabolisme yang tinggi, menghasilkan lebih banyak produk glikolisis, peptida jaringan dan degradasi asam nukleat. Berbagai produk ini kurang spesifik sebagai penanda tumor, namun dengan semakin majunya teknik pemeriksaan, peranan zat seperti ini dalam diagnosis maupun pemantauan tumor juga semakin meningkat (LAESSIG, et al., 2007).

c. Zat degradasi nekrosis sel tumor

Terutama adalah unsur protein rangka sel, misalnya CYFR21-1, yang menjadi unsur keratoprotein, zat poliamina serum, zat-zat ini muncul pada tumor stadium lanjut atau setelah diterapi, mereka dapat dijadikan Penanda tumor untuk monitor dinamika hasil terapi (LAESSIG, et al., 2007).

d. Onkogen, gen supresor dan produknya

Onkogen dan gen supresor tumor banyak jenisnya. Didalam jaringan bertransformasi ganas biasanya dapat dideteksi berbagai onkogen dan gen supresor tumor yang bermutasi beserta produknya. Mereka adalah kunci timbulnya keganasan sel, pendeteksian Penanda demikian dapat menjadi dasar bagi diagnosis pra kanker atau terapi gen terhadap tumor (S Bafna et al, 2010). Produksi reaksi hospes Dalam serum pasien tumor juga dapat ditemukan produk reaksi sel tubuh terhadap tumor. Misalnya dalam darah penderita karsinoma nasofaring terdeteksi dalam konsentrasi tinggi antibodi IgA terhadap antigen kapsid (VCA), dan terhadap antigen dini (EA) dari virus EB (VCA-IgA, EA-IgA). Pada serum pasien hepatoma, konsentrasi ferritin dan transamine tertentu meningkat, pada pasien kanker stadium sedang dan lanjut konsentrasi serum CRP, asam sialat meningkat. Komponen non spesifik sel tumor ini dapat berubah mengikuti keberadaan dan terapi tumor, oleh karena itu termasuk dalam lingkup (LAESSIG, et al., 2007).

2. Aplikasi klinik Penanda Tumor

Ada banyak jenis Penanda tumor, beberapa diantaranya hanya diproduksi oleh satu jenis tumor, namun ada juga yang dibuat oleh beberapa jenis tumor. Kemungkinan penggunaan Penanda tumor :

- a. Skrining
- b. Membantu diagnosis dini
- c. Differential diagnosis
- d. Indikator prognostik pada penyakit yang progresif
- e. Pemantauan keberhasilan terapi
- f. Memantau rekurensi penyakit
- g. Memonitor respons atau resistensi terhadap terapi

Dengan metode imunologi atau biokimia mendeteksi zat penanda tumor yang meningkat mencolok dalam serum pasien akan membantu dalam diagnosis tumor tersebut, membantu identifikasi kelompok resiko tinggi dan pelaksanaan tindak lanjut surveilans massal. Pengamatan dinamis berkelanjutan terhadap perubahan kadar penanda tumor serum membantu dalam membedakan tumor jinak dan ganas. Bagi pasien yang sudah diagnosis pasti, pengukuran perubahan kadar penanda tumor dapat menjadi petunjuk prognosis atau observasi hasil terapi (Dorit Laessig et al, 2007). Idealnya suatu penanda tumor harus dibuat oleh tumor tersebut yang hanya meningkat dalam serum pasien dengan keganasan dan tidak meningkat pada individu sehat atau pada individu dengan kelainan jinak (spesifitas 100%). Oleh karena itu, penanda tumor dapat digunakan sebagai skrining untuk mendeteksi adanya kanker pada individu yang asimtomatis dengan sensitivitas 100% .Manfaat pengukuran penanda tumor yang paling penting adalah untuk menentukan prognosis, memantau progresivitas dan respons setelah tindakan operasi, kemoterapi, radiasi atau terapi hormon. Untuk meningkatkan sensitivitas pada beberapa jenis keganasan digunakan kombinasi penanda tumor yang relatif spesifik secara multiparameter (Handy, 2009).

Selain itu suatu penanda tumor seharusnya meningkat dalam serum pasien kanker pada stadium awal, sehingga memungkinkan deteksi dini dan segera dimulai terapi yang memadai. Namun beberapa penanda tumor dapat ditemukan pada individu sehat dan kelainan jinak, sehingga tidak cukup spesifik untuk digunakan sebagai skrining kanker. Tidak ada satupun penanda tumor yang memenuhi semua sifat tersebut, dan oleh karenanya berbagai penelitian terus dilakukan untuk menuju ke keadaan ideal tersebut (Handy, 2009).

Pada kanker payudara, konsentrasi penanda tumor mengalami perubahan sesuai dengan dinamika perjalanan alamiah atau akibat pengaruh pembedahan dan pengobatan. Penanda tumor biasanya meningkat seiring dengan progresivitas penyakit, menurun pada penyakit yang mengalami remisi dan tidak ada perubahan yang signifikan pada keadaan yang stabil. Kadar penanda tumor yang menurun secara konsisten merupakan indikasi keberhasilan terapi, sebaliknya bila kadarnya menetap atau meningkat berarti bahwa terapi tidak efektif dan diperlukan pendekatan terapi lain (Handy, 2009).

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

CA 15-3 adalah *Glycoprotein* yang terletak di transmembrane gen MUC1 bekerja dengan cara adhesi sel, imunitas dan metastasis. CA 15-3 sendiri merupakan suatu protein yang normal diproduksi oleh jaringan payudara kadang disebut sebagai CD 227. Protein ini tidak menyebabkan kanker payudara. Jika kanker payudara ada maka kadar CA 15-3 akan naik sejalan dengan penambahan jumlah sel-sel kanker payudara. CA 15-3 tidak digunakan sebagai skrining untuk kanker payudara tetapi digunakan untuk melacak kanker yang memproduksi CA 15-3 dalam jumlah berlebihan (Sacher & A, 2004).

Protein MUC1 sendiri merupakan molekul glikosilated transmembran yang besar dan mengandung 3 domain, region ekstraseluler yang besar, sekuens membrane spanning, dan domain sitoplasmik. MUC-1, protein yang di “encoded” oleh gen MUC1. Gen ini merupakan famili dari mucin dan encoded ikatan

membran fosfoprotein glikosilasi. Protein ini terdapat pada permukaan apikal dari beberapa epitel oleh domain transmembran. Protein ini berfungsi sebagai proteksi dengan mengikat patogen dan juga berfungsi sebagai kapasitas pensinyalan sel. Ekspresi berlebihan dan lokalisasi intraseluler aberan dan perubahan pada glikosilasi protein ini dikaitkan dengan terjadinya karsinoma. MUC-1 dapat juga berinteraksi dengan *Beta-Catenin*, *HER2 neu*, *Epidermal Growth factor receptor*, *Plakoglobin*, *LYN*, *GSK3B*, *Src*, *PRKCD*, *CTNND1*, *SOS* (Saad & Abraham, 2008).

MUC1 / CA 15-3 berlokasi pada kromosom 1q21-24, dengan kode glikoprotein 300-400 kDa dan 230 bp (Ayman S, 2008). Region transmembran dan region sitoplasmik asam amino 72 menyusun sisa molekul gen MUC1 dengan locus link di 4582. Bagian ekstraseluler gen MUC1 akan menghasilkan produk yang dilepaskan ke dalam serum dan dapat diukur dengan menggunakan CA 15-3 dual-monoclonal immunometric assay (115D8 dan DF3) yang merupakan asal nama "15-3" dan CA27.29 competitive inhibition immunoassay. Antibodi monoklonal 115D8 merupakan antigen pada membran globulin lemak susu manusia dan Antibodi DF3 ditujukan pada suatu antigen pada karsinoma payudara manusia. Dengan demikian, untuk dapat bereaksi pada pemeriksaan ini, suatu zat harus mengandung kedua antigen ini (Saad & Abraham, 2008).

Hayes dkk, peneliti yang pertama kali mendemonstrasikan manfaat klinis uji CA 15-3 sebagai pemantau serial status penyakit pada penderita penderita kanker payudara metastasis. Produk gen MUC1 saat ini diterima sebagai pemantau perjalanan klinis kanker payudara. Namun karena perbedaan teknis, seperti standar kalibrasi dan waktu inkubasi menyebabkan kedua pemeriksaan petanda tumor dari MUC1 ini (CA 15-3 dan CA 27.29) tidak selalu menghasilkan nilai yang ekuivalen. Dengan demikian, nilai dari kedua pemeriksaan ini tidak bisa digunakan secara bergantian. (Lumachi F., et al, 2004). Pertanda tumor ini sangat berguna dalam menilai hasil terapi pasien dengan kanker yang sudah lanjut. Pada

hampir semua kasus, kadar dalam darah dari pertanda tumor ini akan turun jika kanker berespon terhadap terapi yang diberikan dan akan meningkat jika kanker mengalami pertumbuhan yang progresif. Pertanda tumor ini dapat meningkat pada kondisi kanker lain dan juga pada beberapa kondisi non-kanker lainnya. CA 15-3 umumnya digunakan untuk memantau pasien-pasien dengan kanker payudara. Peningkatan dalam darah kadar antigen kanker ini ditemukan pada 10% pasien-pasien dengan kanker pada stadium dini dan sekitar 75% pada pasien-pasien dengan kanker payudara yang sudah lanjut (Suega & Bakta., 2006)

Kadarnya biasanya turun setelah penanganan yang efektif, namun ada kemungkinan meningkat dalam beberapa minggu pertama setelah penanganan operasi. Alasan untuk peningkatan kadar kanker antigen ini dalam minggu-minggu pertama pasca operasi adalah karena sel-sel kanker yang telah mati akibat tindakan operasi akan mengeluarkan kandungan antigen kankernya ke dalam darah. Kadar normal CA 15-3 biasanya kurang dari 25 U/mL tergantung pada laboratorium yang memeriksa, namun kadar yang setara atau melebihi 100 U/mL dapat juga ditemukan pada wanita tanpa menderita kanker payudara. Kadar dari penanda tumor CA 15-3 dapat pula meninggi pada kondisi-kondisi kanker lainnya dan kadang kala pada kondisi-kondisi bukan kanker seperti penyakit-penyakit jinak pada payudara, hepatitis dan fibrotic Pulmo (Esteva, 2005; Aslan N, 2000). Waktu paruh produk gen MUC1 dalam sirkulasi setara dengan waktu paruh CEA yakni 2-10 hari (Lumachi F., et al, 2004; Wulandari D, 2007). Peningkatan atau penurunan sebesar 30% untuk CA 15-3 secara klinis dianggap signifikan. Kebanyakan laporan penelitian menyatakan nilai kedua pertanda tumor ini meningkat pada 80-90% pasien dengan kanker payudara metastasis (Suega & Bakta., 2006).

a. Kimiawi

CA 15-3 adalah *breast-associated* antigen yang ditemukan dengan reactivity 2 monoclonal *antibodies* yang disebut DF3 dan 115D8, pada double-determinant atau

sandwich-type immunoassay. 115D8 antibody ditemukan di *membrane globulin* lemak susu, dimana DF3 antibody akan timbul pada fraksi *membrane-enriched* dari *ca mammae* (Duffy MJ, 1999). Diketahui CA 15-3 molekul adalah suatu musin yang diekstraksi dari MUC 1 gene. Nama lain musin ini termasuk *polymorphic epithelial mucin (PEM)*, *epithelial membrane antigen (EMA)* atau *episalin* (Suega & Bakta., 2006)

MUC 1 antigen adalah suatu transmembran glikoprotein yang terdiri dari *large cellular domain*, suatu *hydrophobic membrane-spanning domain* dari 31 asam amino dan sebuah *cytoplasmic domain* dari 69 asam amino. Ekstraselular domain terdiri dari bagian yang diidentifikasi sebagai 20 asam amino. Jumlah dari variasi mulai dari 25 – 125 disebabkan oleh genetik *polymorphism*. Selanjutnya unit – unit kaya akan *serine*, *threonine* dan *proline* dan ekstensive *O-glycosylated*. Pada kelenjar *mammae*, MUC1 mempunyai *relative molecular mass (mr)* 250 – 500 kDa dan terdiri dari kira – kira 50% karbohidrat, dimana pada pankreas mempunyai mr lebih dari 1000 kDa dan kira – kira 80% karbohidrat. Pada *ca colon*, mucin mempunyai mr 600 – 800 kDa, dengan 80 – 90% karbohidrat. Perbedaan ini berada pada *glycosylation* yang tergantung pada level aktivitas *glycosyltransferase* dan glikosida pada jam yang berbeda (Suega & Bakta., 2006)

b. Fisiologi dan patofisiologi

Fungsi fisiologi musin sebagai *cell protection* dan *lubrikasi*. Fungsi dari MUC 1 protein masih belum jelas, mungkin berfungsi sebagai *adhesi sel*. MUC 1 protein telah ditunjukkan menolak *adhesi sel – sel cadherin Mediated*. Hilangnya *cadherin E* berhubungan dengan *metastase sel kanker*, MUC1 mungkin secara tidak langsung berpengaruh dalam proses ini (Duffy MJ, 1999). MUC 1 mungkin juga berpengaruh pada *progresivitas sel – sel kanker* dengan cara menghambat *sitolisis sel tumor* dengan *sitolitik T-sel* yang lain atau *lymphokine-activated (LAK) cells*. MUC 1 juga menyebabkan *apoptosis* dari T sel dan menghambat

proliferasi sel – sel tersebut (Suega & Bakta., 2006)

c. Fisiologi dan patofisiologi

Fungsi fisiologi musin sebagai cell protection dan lubrikasi. Fungsi dari MUC 1 protein masih belum jelas, mungkin berfungsi sebagai adhesi sel. MUC 1 protein telah ditunjukkan menolak adhesi sel – sel cadherin Mediated. Hilangnya cadherin E berhubungan dengan metastase sel kanker, MUC1 mungkin secara tidak langsung berpengaruh dalam proses ini (Duffy MJ, 1999). MUC 1 mungkin juga berpengaruh pada progresivitas sel – sel kanker dengan cara menghambat sitolisis sel tumor dengan sitolitik T-sel yang lain atau *lymphokine-activated* (LAK) cells. MUC 1 juga menyebabkan apoptosis dari T sel dan menghambat proliferasi sel – sel tersebut (Suega & Bakta., 2006)

d. Perbandingan dengan sel tumor ganas

Dalam perbandingan dengan jaringan payudara normal, gen MUC1 sering sekali overexpressed dengan tumor ganas payudara. Pada jaringan normal, MUC 1 *expression* ditemukan di bagian apikal dari glandula sel – sel epitel, dimana pada ekspresi jaringan kanker dapat dideteksi di atas membrane sel (Suega & Bakta., 2006)

Konsentrasi CA 15-3 di dalam darah

(a) Pada subjek normal

Hayes, dkk, mendapatkan nilai pada kontrol normal $13,3 \pm 6$ U/mL. Konsentrasi >25 dan >30 U/mL ditemukan pada 5,5% dan 1% populasi. Pada penelitian ini, kehamilan dan laktasi tidak mempengaruhi konsentrasi CA 15-3, konsentrasi CA 15-3 sama pada pria dan wanita. Konsentrasi CA 15-3 secara signifikan lebih tinggi pada postmenopause dibanding dengan premenopause (Duffy MJ, 1999). 2.2.3.4.2. Pasien dengan penyakit tumor jinak payudara Hayes dkk, mendapatkan rata – rata serum CA 15-3 pada pasien dengan tumor jinak payudara $16,5 \pm 9$ U/mL (Duffy, et al., 2004)

(b) Pasien dengan bukan keganasan payudara

Sebagai Penanda tumor, peningkatan CA 15-3 bukan

organ-spesifik. Nilai >25 U/mL ditemukan pada 19 dari 36 pasien kanker kolorektal, 12 dari 17 pasien tumor paru, 28 dari 44 pasien karsinoma ovarium dan 8 dari 10 pasien dengan keganasan pankreas (Duffy, et al., 2004).

(c) Pasien dengan kanker payudara

Walaupun perbedaan cut-of point antara 20 – 40 U/mL, ditemukan pada pasien preoperative CA 15-3 jarang meningkat pada pasien primary breast cancer. 70% pasien dengan metastase jauh mempunyai peningkatan Penanda tumor. Konsentrasi lebih tinggi pada penderita dengan metastase ke tulang atau hati (Duffy, et al., 2004)

e. Kegunaan klinik

- 1) Screening/diagnosa pada kanker payudara dini. Dari data yang ada, menunjukkan konsentrasi dari CA 15-3 mempunyai nilai yang rendah pada deteksi karsinoma mammae dini dan ini tidak dapat digunakan untuk diagnostik atau screening. Jika konsentrasi CA 15- 3 ditemukan meningkat pada pasien dengan carsinoma mammae yang masih terlokalisir dan kadar ini meningkat tinggi setelah operasi, ini menunjukkan adanya indikasi metastase yang terselubung, pada keadaan keganasan tertentu atau mungkin juga ditemukan pada penyakit jinak (Duffy, et al., 2004)
- 2) Pembantu prognosis Digunakan sebagai parameter untuk menentukan prognosis pada pasien karsinoma mammae berdasarkan pembesaran kelenjar limfe, ukuran tumor dan grading tumor. Dari penelitian, pasien yang menunjukkan konsentrasi CA 15- 3 yang tinggi baik pre maupun post operasi mempunyai outcome yang lebih buruk daripada penderita dengan konsentrasi yang rendah. Kadar post operasi yang ditemukan dapat menjadi indikator yang lebih kuat untuk menentukan prognosis dari pada kadar pre operasi (Duffy, et al., 2004)
- 3) Deteksi kekambuhan asimtomatik Kadar CA 15-3 jarang mengalami peningkatan pada pasien dengan karsinoma

mammæ dini, kadar yang tinggi ditemukan pada pasien – pasien dengan metastase jauh. ASCO dan beberapa onkologis di Jerman tidak menganjurkan menggunakan CA 15-3 untuk memfollow up wanita dengan karsinoma mammæ yang asimtomatik karena: pertama, insiden peningkatan CA 15-3 rendah pada pasien – pasien kanker dini; kedua, menggunakan secara rutin CA 15-3 tidak menunjukkan efektivitas terapi pada metastasis karsinoma mammæ dan yang ketiga, tidak efisien untuk mendeteksi penyakit, dimana 30 % pasien dengan penyakit yang kambuh tidak menunjukkan peningkatan nilai (Duffy, et al., 2004).

4) Monitoring terapi

Konsentrasi CA 15-3 meningkat pada kebanyakan penderita kanker payudara dengan metastase jauh, ini menunjukkan bahwa Penanda tumor ini dapat digunakan untuk memonitoring respon terapi. Tetapi dari penelitian – penelitian ASCO, menunjukkan 60 % pasien dengan kemoterapi yang mengalami regresi menunjukkan penurunan konsentrasi marker, 73 % dengan keadaan penyakit yang stabil tidak menunjukkan perubahan (Duffy, et al., 2004)

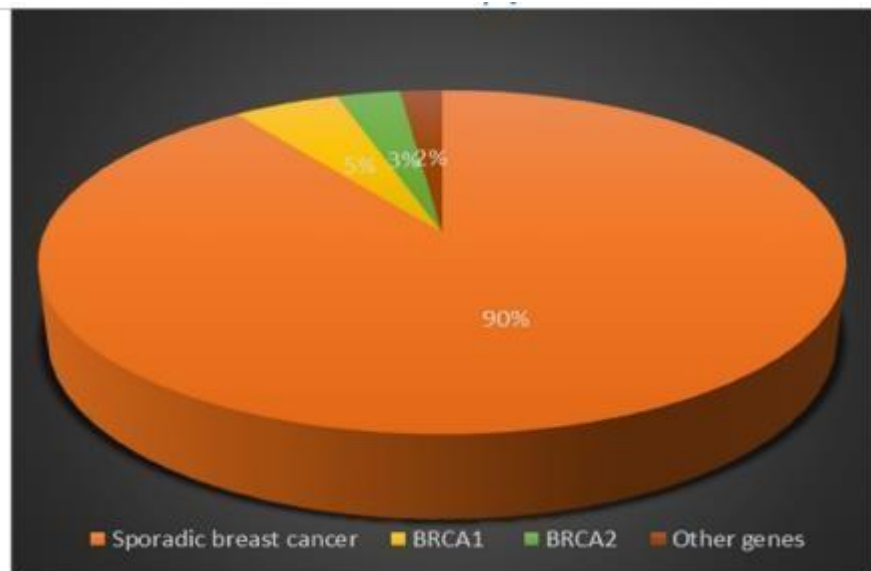
F. Gen BRCA1 dan BRCA2

Gen BRCA1 dan BRCA2 adalah dua gen yang paling umum ditemukan pada kanker payudara dan kanker ovarium yang bersifat autosomal dominan dan memiliki tingkat penetrasi yang tinggi (2). Gen BRCA1 dan BRCA2 menghasilkan Penekan Tumor Gen (TSG) protein sehingga dua gen disebut sebagai TSG. Gen BRCA1 terletak pada chr17q, dan setiap perubahan atau mutasi pada gen ini dapat menyebabkan peningkatan risiko terkena kanker payudara, ovarium, dan prostat. Gen BRCA2 terletak pada chr13q, yang merupakan salah satu kromosom pada pria, dan setiap perubahan atau mutasi pada gen ini dapat menyebabkan peningkatan risiko terkena kanker payudara,

ovarium, dan prostat (Mehrgou & Akouchekian, 2016).

Kedua gen ini bertindak sebagai pendukung pertumbuhan sel. penekan dan menghasilkan protein TSG. Protein BRCA1 memiliki 1863 asam amino, dan Sejauh ini, 300 mutasi penyebab penyakit telah dilaporkan pada gen ini. Protein BRCA2 memiliki 3418 asam amino. Protein ini juga disebut anti-onkogen dan membantu sel memperbaiki DNA yang rusak dan memastikan kelestarian materi genetik. Oleh karena itu, jika salah satu dari kedua gen ini rusak, DNA yang rusak tidak akan dapat diperbaiki, yang dapat menyebabkan lebih banyak perubahan dan lebih banyak mutasi pada DNA sel dan pada akhirnya menyebabkan kanker. Peristiwa yang dapat terjadi pada kedua gen ini sebagai TSG adalah fenomena *Loss of Heterozygosity* (LOH) (Davies, et al., 2001).

Fenomena ini akan terjadi pada seseorang yang memiliki satu alel TSG tertentu yang bermasalah; dengan kata lain, orang ini heterozigot untuk gen ini. LOH pada per- son ini dapat muncul dan menyebabkan alel lain yang sehat bermutasi. Menurut hipotesis dua pukulan Nadson, kinerja TSG akan terganggu, dan sel akan rentan terhadap tumor dan akhirnya menyebabkan kanker. Gen BRCA2 ditemukan sebagai gen predisposisi kanker payudara kedua. Gen ini penting dalam perbaikan kerusakan DNA untai ganda yang utuh dan regulasi transkripsi. Gen BRCA2 pada sel yang sehat akan memastikan stabilitas sel DNA dan pertumbuhan sel yang terkendali (Handy, 2009). Mutasi gen BRCA1 menyebabkan kemungkinan 60% hingga 80% kanker payudara pada wanita serta peningkatan kemungkinan terkena kanker ovarium pada wanita dan kanker prostat pada pria. Mutasi gen BRCA2 terlihat pada sekitar 35% keluarga dengan kanker payudara yang timbul di usia muda pada wanita dan juga menyebabkan peningkatan risiko kanker ovarium pada wanita dan kanker payudara pada pria (Amir, et al., 2010).



Gambar 25. Frekuensi berbagai penyebab kanker payudara (Amir, et al., 2010)

G. Mutasi gen BRCA1/2

Patut dicatat bahwa sebagian besar kanker payudara yang terkait dengan gen BRCA1, yang merupakan salah satu gen predisposisi perkembangan kanker payudara, adalah triple negatif dan juga basal-like. Tumor triple negatif/seperti basal bersifat agresif dan memiliki prognosis yang lebih buruk. Mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 merupakan bagian utama dari faktor genetik dan keturunan untuk kanker payudara dan ovarium. Secara umum, gen BRCA1 dan BRCA2 adalah gen kerentanan terkuat untuk kanker. Oleh karena itu, mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 sangat efektif dalam peningkatan risiko untuk mengembangkan kanker payudara dan kanker ovarium familial, sehingga mutasi pada kedua gen ini tidak hanya bertanggung jawab atas 90% kasus kanker payudara herediter tetapi juga untuk sebagian besar kanker payudara herediter (Amir, et al., 2010).

Jenis kanker payudara ini mengikuti pola pewarisan autosomal dominan dan cenderung terjadi sebagai bentuk penyakit yang muncul lebih awal, intensitas tinggi, dan bersifat bilateral. Pembawa mutasi gen BRCA1 dan BRCA2 memiliki risiko lebih tinggi terkena penyakit ini dan kanker lainnya, terutama kanker ovarium. Mutasi ini sering terlihat pada orang yang memiliki riwayat keluarga (8,21,40-44). Selain meningkatkan risiko kanker payudara, pembawa mutasi pada gen

BRCA1 atau BRCA2 juga memiliki peningkatan risiko kanker lain seperti kanker usus besar, prostat, pankreas, melanoma, dan lambung (38,45). Oleh karena itu, menurut penelitian yang dilakukan, skrining untuk gen BRCA1 dan BRCA2 harus diusulkan untuk semua pasien kanker payudara atau ovarium dengan riwayat keluarga dengan penyakit ini (Amir, et al., 2010).

H. Kontralateral Kanker Payudara Dengan atau Tanpa Mutasi BRCA $\frac{1}{2}$

Kanker payudara kontralateral metakronis (CBC) didefinisikan sebagai tumor pada payudara yang berlawanan yang terdeteksi lebih dari 6 bulan setelah kanker pertama didiagnosis (Lee, et al. 2020). Pada wanita yang sebelumnya pernah menjalani pengobatan kanker payudara primer yang dapat dioperasi, usia dini dan riwayat keluarga yang kuat merupakan prediktor untuk perkembangan CBC metachronous selanjutnya (Kollias, et al. 1999). Setelah disesuaikan dengan karakteristik tumor payudara primer, pasien berusia <35 tahun memiliki risiko 2,5 kali lipat terjadinya CBC dibandingkan wanita berusia lebih tua (Yoon, et al. 2019).

Wanita yang membawa mutasi germinal dalam gen BRCA1 atau BRCA2 memiliki risiko tinggi terkena kanker payudara sepanjang hidupnya, dan setelah didiagnosis dengan kanker payudara, mereka memiliki risiko tinggi untuk kemudian mengembangkan kanker di payudara kontralateral (Metcalf, et al. 2004). Pembawa mutasi gen BRCA1 memiliki risiko kumulatif sebesar 40% mengalami kanker payudara kontralateral dan sebesar 26% pada pembawa mutasi gen BRCA2.

Faktor-faktor yang memodifikasi risiko kanker payudara kontralateral pada pembawa BRCA belum dipelajari secara prospektif. Dalam sebuah studi kasus-kontrol, ditemukan bahwa risiko kanker payudara kontralateral pada pembawa BRCA berkurang jika wanita tersebut telah mengonsumsi tamoxifen (rasio risiko [HR], 0,50; CI 95%, 0,28 hingga 0,89), jika dia telah menjalani ooforektomi (HR, 0,42; CI 95%, 0,22 hingga 0,83), atau jika dia telah menerima kemoterapi (HR, 0,40; CI 95%, 0,26 hingga 0,60). Namun, tidak mungkin untuk memperkirakan risiko aktual untuk kanker payudara kontralateral

(Metcalf, et al. 2004).

MRI dapat mendeteksi kanker pada payudara kontralateral yang terlewatkan oleh mamografi dan pemeriksaan klinis pada saat diagnosis awal kanker payudara (Lehman, et al. 2007). Efektivitas dan cost-effectiveness dari berbagai strategi penyaringan yang diterapkan di Belanda, Inggris, dan Amerika Serikat dievaluasi secara menyeluruh. Strategi-strategi ini melibatkan kombinasi mamografi dan MRI pada rentang usia dan interval yang berbeda untuk wanita dengan risiko tinggi yang membawa mutasi BRCA1 atau BRCA2 (de Bock, et al. 2013).

Selain itu, untuk mengatasi keterbatasan mamografi dalam menyaring wanita dengan risiko tinggi, pendekatan baru telah diambil dengan memperkenalkan pencitraan resonansi magnetik (MRI) yang ditingkatkan kontras sebagai tambahan dari mamografi. Tujuan utamanya adalah untuk meningkatkan sensitivitas dalam proses penyaringan serta mengurangi jumlah mammogram yang diperlukan untuk mendeteksi potensi kanker pada wanita dengan risiko genetik yang lebih tinggi (de Bock, et al. 2013).

I. Tatalaksana Kanker Payudara

Terapi definitif pada kanker payudara dilakukan setelah diagnosa dan stadium definitif. Diagnosis payudara harus dilakukan dengan pendekatan komprehensif, yang dilakukan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang untuk diagnostik dan penentuan stadium (Lagendijk, et al., 2018).

Terapi utama pada *solid tumor* (kanker padat) termasuk kanker payudara adalah pembedahan, karena pembedahan bisa mendapatkan hasil kuratif yang sempurna dan bisa dibuktikan dengan pemeriksaan patologi atau pemeriksaan lainnya. Terapi pada kanker payudara ditentukan oleh stadium, tipe kanker, subtipe kanker, usia penderita, status performa, serta pilihan pasien (Lagendijk, et al., 2018).

1. Pembedahan

Pembedahan merupakan terapi utama untuk pengobatan kanker payudara stadium awal dan lokal lanjut. Pembedahan juga

dilakukan pada stadium lanjut dengan tujuan paliatif. Saat ini terapi pembedahan pada kanker payudara telah mengalami kemajuan seiring dengan perkembangan teknologi dan pengetahuan perilaku biologis kanker payudara. Tujuan Tindakan pembedahan adalah untuk mengatasi masalah loko-regional kanker payudara juga untuk tujuan paliatif (Suyatno, et al., 2023).

a. Lumpektomi (operasi konservasi payudara)

Beberapa pasien yang didiagnosis dengan kanker payudara menjalani beberapa jenis operasi. Menurut American Cancer Society, lumpektomi dan mastektomi parsial adalah prosedur pengangkatan bagian payudara yang mengandung tumor ganas bersama dengan beberapa jaringan sehat dan kelenjar getah bening di sekitarnya dengan membiarkan sebagian besar payudara tetap utuh. Praktek ini umumnya dialami oleh wanita yang berada dalam fase awal kanker, namun pasien juga memerlukan jenis pengobatan lain seperti terapi radiasi, kemoterapi atau terapi sulih hormon bersamaan dengan prosedur ini. Kebanyakan ahli bedah dan pasien lebih memilih lumpektomi pada awalnya daripada melakukan pengangkatan payudara lengkap, terutama jika pasien lebih khawatir kehilangan payudaranya. Namun, efek samping lumpektomi adalah nyeri tekan, peradangan sementara, sklerosis dan perubahan penampilan payudara,dl (Suyatno, et al., 2023)

b. Mastektomi

Mastektomi dilakukan untuk mengurangi risiko perkembangan kanker payudara. Mastektomi profilaksis bilateral mengurangi kemungkinan perkembangan kanker payudara tetapi tidak menghilangkan risiko perkembangan kanker sepenuhnya. Aromatase dan tamoxifen menurunkan risiko kanker payudara kontralateral dan dianggap lebih efektif daripada mastektomi profilaksis kontralateral. Mastektomi dianggap sebagai metode paling efektif untuk menangani kasus kanker payudara yang sudah menyebar, di mana lumpektomi tidak cukup menentukan. Namun demikian, hilangnya payudara menyebabkan perasaan asexualitas dan hilangnya citra diri dan depresi konsekuen pada

kebanyakan wanita. (Suyatno, et al., 2023) (Visvanathan, et al., 2009)

c. Bedah rekonstruktif

Wanita yang menjalani mastektomi mungkin juga mengalami rekonstruksi payudara, baik rekonstruksi segera atau rekonstruksi tertunda. Hal ini dilakukan untuk mendapatkan tampilan payudara yang lebih baik setelah operasi tumor. Semua wanita yang menjalani mastektomi harus diberikan pilihan untuk melakukan perawatan bedah rekonstruktif. Mastektomi adalah praktik bedah yang relatif sederhana yang biasanya mengakibatkan tinggal di rumah sakit selama 1-2 hari. Defisiensi massa payudara mengubah penampilan khusus pasien dan dapat membuat penggunaan beberapa jenis pakaian menjadi sulit. Penggunaan prostesis eksterior untuk mengatasi masalah ini bisa menjadi canggung dan gatal, terutama untuk wanita dengan payudara besar. Padahal, masalah yang paling signifikan dari mastektomi adalah efek psikososial dari distorsi fisik dan estetika, yang dapat terdiri dari kegugupan, kesedihan, dan dampak negatif pada bentuk tubuh dan aktivitas seksual. Rekonstruksi payudara biasanya diminta oleh wanita dengan kanker payudara yang tidak mampu untuk menjalani tatalaksana konservatif payudara dan wanita dengan risiko hereditas yang meningkat untuk kanker payudara. Prosedur rekonstruksi payudara yang ada bermacam-macam dan mungkin melibatkan penggunaan implan prostetik atau flap jaringan autologus, atau keduanya. Terlepas dari metode yang digunakan, kanker mungkin kambuh pada payudara yang direkonstruksi; Selain itu, pada lipatan jaringan autologus payudara yang direkonstruksi, sedikit kerumitan seperti nekrosis lemak dapat terjadi. Penelitian merekomendasikan bahwa rekonstruksi payudara mengembalikan representasi tubuh, membuktikan kekuatan, kewanitaan, dan seksualitas; dan secara optimis mempengaruhi perasaan nyaman dan kualitas hidup pasien (Panchal & Matros, 2017).

2. Terapi Medikamentosa

a. Terapi anti estrogen

Terapi ini dapat digunakan pada jenis kanker yang

dipengaruhi oleh hormon dan tumor memiliki reseptor hormon seperti reseptor estrogen. Clarke dkk (Clarke, et al., 2003). Menyatakan bahwa kategori obat yang paling umum digunakan pada kanker payudara adalah anti estrogen, yang meliputi agen-agenya (*tamoxifen, raloxifene, toremifene* dll).

Tamoxifen menghambat hormon estrogen masuk ke dalam sel kanker payudara. Mekanisme ini menghambat perkembangan sel kanker payudara. Tamoxifen dapat disarankan untuk mengobati wanita dari semua kelompok umur. Namun tamoxifen dianggap sebagai obat pilihan pada wanita yang memiliki karsinoma payudara reseptor estrogen positif. Tamoxifen adalah modulator reseptor estrogen selektif (SERMS) dan bertindak seperti estrogen pada bagian lain dari tubuh seperti rahim. Namun, itu menunjukkan sifat anti estrogen dari jaringan payudara dan bersaing dengan estrogen untuk mengikat reseptor estrogen di payudara. Jika harus membahas tentang efek toksik dari terapi anti estrogen, secara komparatif toksisitas yang ditemukan di dalamnya sangat sedikit dibandingkan dengan obat sitotoksik lainnya.

Sementara beberapa pasien menarik pengobatan sebelum menyelesaikan pengobatan karena efek samping seperti *hot flushes*, masalah gastrointestinal dan vaginitis dll. Padahal, indikasi medis untuk menghentikan terapi anti estrogen termasuk adeno karsinoma, sarkoma dan penyakit tromboemboli dll. Padahal, indikasi medis untuk menghentikan terapi anti estrogen termasuk adeno karsinoma, sarkoma dan penyakit tromboemboli dll. sebagaimana masyarakat onkologi klinis Amerika merekomendasikan Tamoxifen sebagai terapi adjuvant standar untuk pasien dengan karsinoma payudara positif Estrogen (Clarke, et al., 2003).

Di sisi lain, Fulvestrant memiliki mekanisme anti estrogenik sepenuhnya dan dianggap sebagai antagonis estrogen. Hal ini menunjukkan aktivitas anti neoplastik di jaringan payudara tanpa memiliki efek positif pada rahim dan tulang, yang dapat menyebabkan efek samping tertentu jika

dikonsumsi dalam jangka waktu yang lama seperti osteoporosis. Tamoxifen dan raloxifene adalah modulator reseptor estrogen selektif (SERM), satu set obat yang secara selektif mencegah atau memotivasi aktivitas seperti estrogen di jaringan yang berbeda, mempengaruhi reseptor estrogen (Visvanathan, et al., 2009).

Tamoxifen menunjukkan aksi antagonis estrogennya di berbagai jaringan seperti rahim, hati, tulang dan payudara. Obat tersebut digunakan sebagai pengobatan adjuvan pada pasien positif reseptor estrogen dan tamoxifen diterima oleh *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat pada tahun 1998 untuk penghambatan kanker payudara untuk wanita pada bahaya tinggi (Jordan, 2007). Keputusan ini didasarkan pada hasil percobaan yang dilakukan oleh Institut Kanker Nasional Amerika Serikat yang dihentikan sebelum waktunya karena studi intervensi menunjukkan bahwa dilakukan oleh Institut Kanker Nasional Amerika Serikat yang dihentikan sebelum waktunya karena studi intervensi menunjukkan bahwa tamoxifen menurunkan prevalensi kanker payudara sekitar setengahnya. Studi prospektif besar telah menyelidiki kemanjuran *tamoxifen versus plasebo* untuk penurunan risiko kanker payudara untuk wanita pada peningkatan risiko kanker payudara (Anderson, et al., 2019).

Ringkasan studi ini menunjukkan penurunan umum 38% dalam kejadian kanker payudara untuk wanita pada peningkatan bahaya kanker payudara yang diberikan tamoxifen untuk jangka waktu 5 tahun dan juga menunjukkan bahwa tamoxifen menghambat hanya reseptor estrogen kanker payudara positif (RR ~ 50%) tanpa pengaruh pada reseptor estrogen kanker payudara negatif [190]. Berbagai efek samping telah dilaporkan untuk wanita yang memakai tamoxifen, seperti trombosis vena, katarak, kanker endometrium, gangguan menstruasi dan muka memerah. Sebuah studi menunjukkan bahwa aktivitas penurunan risiko tamoxifen berkembang melampaui fase manajemen yang kuat selama 5 tahun, dan

tetap selama minimal 10 tahun, sedangkan sebagian besar reaksi merugikan tidak berlangsung di belakang durasi manajemen 5 tahun (Rosel, et al., 2017).

Raloxifene, juga telah diturunkan untuk mengurangi bahaya kanker payudara, namun tampaknya menimbulkan beberapa reaksi yang merugikan. Selama periode preseden, studi klinis yang dilakukan untuk menyelidiki kemanjuran raloxifen pada patah tulang dan osteoporosis, menunjukkan penurunan risiko 44-76% dari prevalensi kanker payudara pada pasien yang diobati dengan raloxifen dibandingkan dengan kelompok plasebo (Patel & Bihani, 2017).

Sebuah studi klinis acak dari Raloxifen dan Tamoxifen direncanakan untuk membandingkan khasiat raloxifen dan tamoxifen pada wanita pascamenopause dengan peningkatan 5 tahun ancaman kanker payudara seperti yang diharapkan oleh model Gail. Studi menunjukkan bahwa raloxifen sebanding dengan tamoxifen dalam mengurangi ancaman kanker payudara invasif dan dikaitkan dengan bahaya kecil katarak dan tromboemboli daripada tamoxifen. Pada tahun 2007, sekitar 10 tahun setelah pengesahan tamoxifen, FDA mengizinkan raloxifen untuk pencegahan kanker payudara untuk wanita pasca menopause dengan osteoporosis dan untuk wanita pasca menopause dengan peningkatan bahaya kanker payudara. Di Australia, tamoxifen diresepkan untuk pengobatan kanker payudara dan osteoporosis (Land, et al., 2006).

b. Inhibitor aromatase

Obat jenis ini adalah senyawa yang dirancang untuk mengurangi pembentukan estrogen dengan menargetkan aromatase, kompleks enzim yang bertanggung jawab untuk proses terakhir dalam pembentukan estrogen. Inhibitor aromatase generasi ketiga termasuk letrozole, exemestane dan anastrozole sedang digunakan (Winer, et al., American Society of Clinical Oncology). Uji klinis acak yang dilakukan untuk menyelidiki agen ini dalam pengobatan kanker payudara telah menunjukkan bahwa senyawa ini mengandung efektivitas yang

luar biasa dalam mengobati wanita dengan gangguan lanjut. Studi klinis menunjukkan bahwa wanita yang diobati dengan inhibitor aromatase memiliki penurunan ancaman kanker payudara kontralateral yang lebih baik daripada wanita yang diobati dengan tamoxifen (Richardson, et al., 2007).

3. Kemoterapi

Proses membunuh sel kanker dengan menggunakan obat-obatan tertentu disebut dengan kemoterapi. Tatalaksana ini dapat diberikan dalam kedua situasi, sebelum dan sesudah operasi, tergantung pada kondisi pasien. Menurut masyarakat kanker Amerika obat-obatan yang termasuk dalam kemoterapi adalah *Docetaxel*, *Paclitaxel*, *Agen Platinum (cisplatin, carboplatin)*, *Vinorelbine (Navelbine)*, *Capecitabine (Xeloda)*, *Liposomal doxorubicin (Doxil)*, *Cyclophosphamide (Cytosan)*, *Carboplatin (Paraplatin)* dll. Namun memiliki berbagai efek samping [205]. Kanker payudara metastatik atau sekunder sulit diobati tetapi dapat dikontrol dan kadang-kadang selama beberapa tahun. Kemoterapi dapat diresepkan untuk mengelola kanker payudara metastatik untuk meminimalkan atau memperlambat perkembangannya. Obat ini juga dapat diberikan untuk mengurangi beberapa manifestasi. Pilihan pengobatan lain dapat dimulai sebelum atau bersamaan dengan kemoterapi (Abotaleb, et al., 2018).

4. Terapi Radiasi

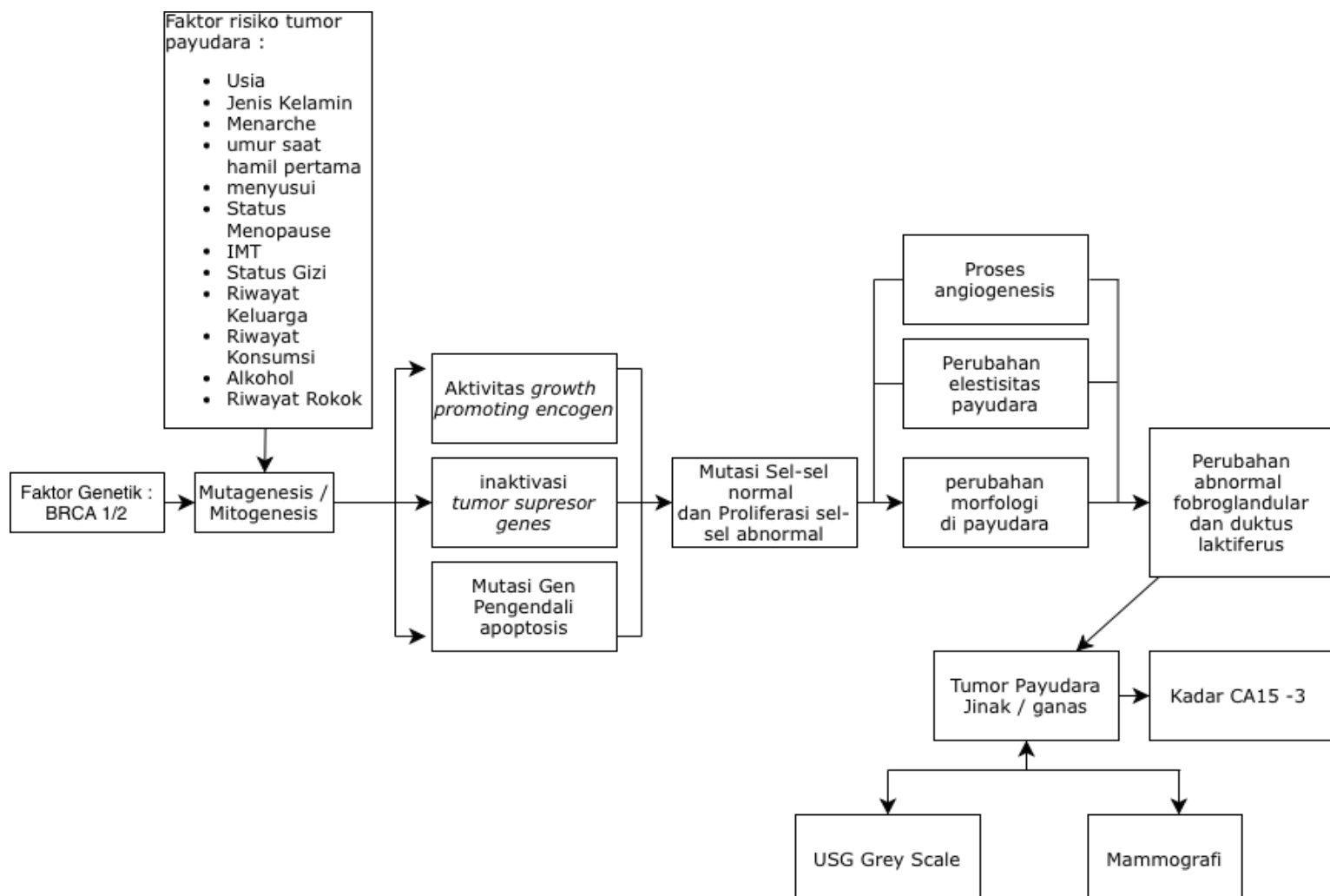
Hal ini berguna untuk mengurangi kebutuhan mastektomi. Kombinasi lumpektomi dan terapi radiasi semakin banyak digunakan dibandingkan mastektomi pada tahap awal kanker payudara. Sebuah penelitian dilakukan di India. Untuk penelitian ini dipilih 135 wanita, sebagian besar telah menjalani mastektomi. Pada saat analisis, tidak ada kekambuhan lokal setelah terapi radiasi fraksi hipo dan penyakit metastasis berkembang hanya pada empat pasien (Nandi, et al., 2014). Zhou dkk melaporkan bahwa terapi radiasi efektif pada pasien kanker payudara dini. Penelitian ini dilakukan pada 143 wanita yang menjalani terapi radiasi baik rutin maupun intra operatif setelah operasi konservasi payudara. Pada 54 bulan masa tindak lanjut, ada kontrol lokal yang signifikan dari

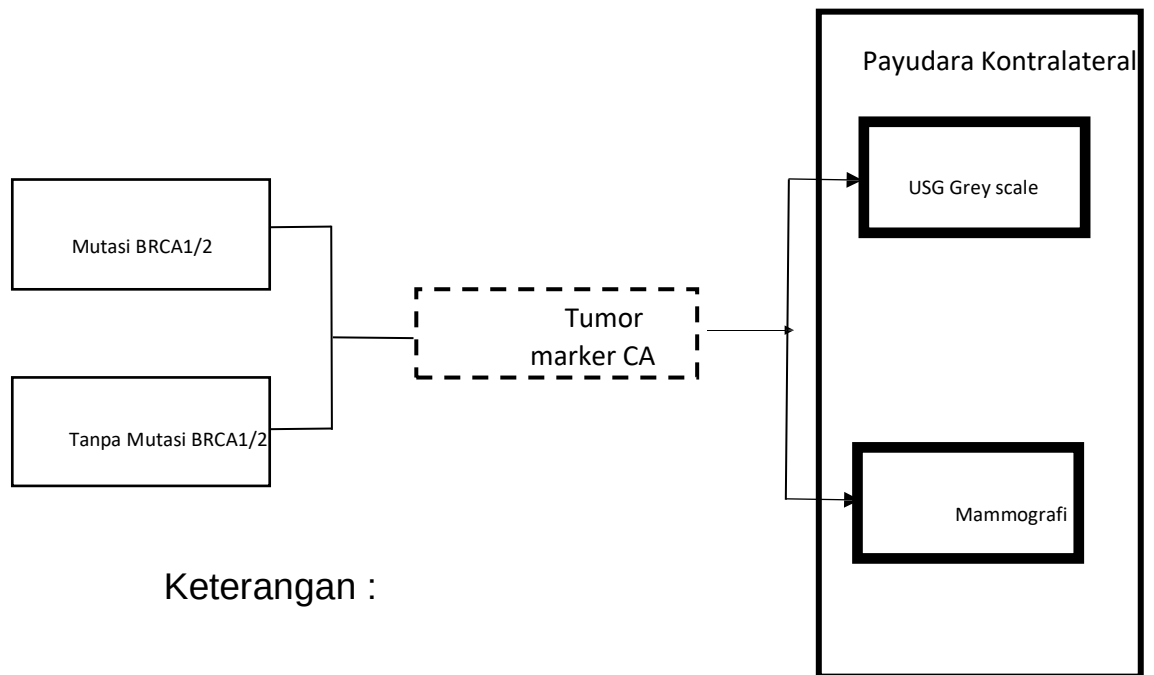
tumor. Sinar berenergi tinggi dari terapi radiasi membunuh sel kanker. Terapi ini hanya mempengaruhi sel-sel yang dirawat. Penggunaan terapi radiasi dapat dilakukan setelah operasi kanker payudara untuk menghancurkan sel-sel yang tersisa di daerah dada (Nandi, et al., 2014).

5. Brakiterapi

Modalitas terapi ini adalah semacam radioterapi. Terapi ini mungkin dikenali sebagai iradiasi payudara parsial yang dipercepat. Proses ini mengarahkan radiasi hanya di area sekitar dimanapun kanker itu berada. Brakiterapi mungkin menggantikan persyaratan untuk memberikan radiasi ke seluruh payudara. Brakiterapi juga mengurangi jumlah sesi manajemen (Suyatno, et al., 2023).

KERANGKA TEORI



KERANGKA KONSEP

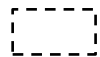
Keterangan :



: Variabel terikat



: Variabel bebas



: Variabel Antara