

**PERBANDINGAN DENSITAS DAN KARAKTERISTIK LESI PAYUDARA
BERDASARKAN PEMERIKSAAN MAMMOGRAFI DENGAN PROFIL
IMMUNOHISTOKIMIA SUBTIPE LUMINAL DAN NON LUMINAL PADA PASIEN
KANKER PAYUDARA PRE TERAPI**

**COMPARATIVE STUDY OF BREAST LESION DENSITY AND CHARACTERISTICS
ON MAMMOGRAPHY IN RELATION TO IMMUNOHISTOCHEMICAL PROFILES OF
LUMINAL AND NON-LUMINAL SUBTYPE IN PRE-TREATMENT
BREAST CANCER PATIENTS**

ANTONIA DINA YUNITA

C125222012



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
DEPARTEMEN RADIOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2026

**PERBANDINGAN DENSITAS DAN KARAKTERISTIK LESI PAYUDARA
BERDASARKAN PEMERIKSAAN MAMMOGRAFI DENGAN PROFIL
IMMUNOHISTOKIMIA SUBTIPE LUMINAL DAN NON LUMINAL PADA PASIEN
KANKER PAYUDARA PRE TERAPI**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1

Program Studi Ilmu Radiologi

Disusun dan Dianjurkan Oleh

ANTONIA DINA YUNITA

C125222012

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
DEPARTEMEN RADIOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

PERBANDINGAN DENSITAS DAN KARAKTERISTIK LESI PAYUDARA BERDASARKAN PEMERIKSAAN MAMMOGRAFI DENGAN PROFIL IMUNOHISTOKIMIA SUBTIPE LUMINAL DAN NON LUMINAL PADA PASIE KANKER PAYUDARA PRE TERAPI

Disusun dan diajukan oleh :

dr. Antonia Dina Yunita

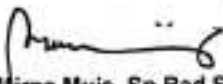
Nomor Pokok : C125222012

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian
Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Pendidikan Radiologi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 25 Februari 2026
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad.Subsp.PRP(K)
NIP. 19710908 200212 2 002


Dr. dr. Nur Amelia Bachtar, MPH., Sp.Rad
NIP. 19900313 201504 2 002


Ketua Program Studi


dr. Rafikan Rauf, M.Kes, Sp.Rad.Subsp.RA(K)
NIP. 19620525 200812 2 001


Dekan Fakultas


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19580530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Antonia Dina Yunita
NIM : C125222012
Program Studi : Ilmu Radiologi
Jenjang : S1 / PPDS-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul **"PERBANDINGAN DENSITAS DAN KARAKTERISTIK LESI PAYUDARA BERDASARKAN PEMERIKSAAN MAMMOGRAFI DENGAN PROFIL IMMUNOHISTOKIMIA SUBTIPE LUMINAL DAN NON LUMINAL PADA PASIEN KANKER PAYUDARA PRE TERAPI"** adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari, karya saya terbukti bahwa Sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 27 Februari 2026



dr. Antonia Dina Yunita

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat, karunia, dan penyertaan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“Perbandingan Densitas dan Karakteristik Lesi Payudara Berdasarkan Pemeriksaan Mammografi dengan Profil Immunohistokimia Subtipe Luminal dan Non Luminal pada Pasien Kanker Payudara Pre Terapi”**. Karya akhir ini disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan pada Program Studi Spesialis Radiologi (Sp-1) di Universitas Hasanuddin.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad, Subsp. PRP (K) selaku Ketua Komisi Penasehat
2. Dr. dr. Nur Amelia Bachtiar, MPH, Sp.Rad selaku Sekretaris Komisi Penasehat
3. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM selaku Anggota Komisi Penasehat
4. dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B. Subsp. Onk (K) selaku Anggota Komisi Penasehat
5. Dr. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad. Subsp. TR (K), M. Med.Ed selaku Anggota Komisi Penasehat

Atas segala arahan, bimbingan, dan bantuan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan, pelaksanaan selama penelitian, hingga penyusunan dan penulisan sampai dengan selesainya karya akhir ini. Serta ucapan terima kasih atas segala arahan, nasehat dan bimbingan yang telah diberikan selama penulis menjalani pendidikan di Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin ini.

Penulis menyadari bahwa proses penyusunan tesis ini tidak terlepas dari bantuan, dukungan, serta bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Ketua TKP-PPDS FK Unhas, Ketua Konsentrasi PPDS Terpadu FK Unhas dan Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu di Program Studi Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar
2. Dr. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad. Subsp. TR (K), M. Med.Ed selaku Kepala Bagian Departemen Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Rafikah Rauf, M.Kes, Sp.Rad. Subsp. RA (K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Nur Amelia Bachtiar, MPH, Sp.Rad selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Eny Sanre, M.Kes, Sp.Rad. Subsp. RA (K) selaku Kepala Instalasi Radiologi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, dr. Alia Amalia, Sp.Rad selaku Kepala Instalasi Radiologi RSPTN Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad, Subsp. Abd (K), Prof. Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad, Subsp. MSK (K), dr. Luthfy Attamimi, Sp.Rad, dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad, Subsp. RI (K), dr. Dario Nelwan, Sp.Rad, Subsp. MSK (K), dr. Rosdianah, SpRad, Subsp. RI (K), dr. Besse Arfiana Arief, Sp.Rad, Subsp. MSK (K), dr. Suciati Damopolii, Sp.Rad, Subsp. TR (K), dr. Amir, SpRad, dr. Isdiana Klean, Sp.Rad, dr.

Sri Muliati, Sp.Rad, dr. St Nasrah Aziz, Sp.Rad, dr. Zatriani, Sp.Rad, dr. Muhammad Iqbal, Sp.Rad serta seluruh pembimbing dan dosen luar biasa dalam lingkup Bagian Radiologi FK UNHAS atas arahan dan bimbingan selama penulis menjalani pendidikan. Direksi beserta seluruh staf RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis dalam menjalani pendidikan di rumah sakit ini.

3. Para staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, staf Administrasi Program Studi Radiologi FK UNHAS dan Radiografer Instalasi Radiologi RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar atas bantuan dan kerjasamanya

4. Penulis haturkan terimakasih atas dukungan dan kesabaran nya kepada yang terkasih; dr. Herbert Mosses Hanaya Triosah, Sp. THT-BKL, kedua putri saya Kimberly Abishag Galilea Triosah dan Shannon Getsemani Triosah, orangtua yang saya hormati dan kasihi papa Yohanes Apostulus Sulardi dan mama Maria Endang Rahayu, kakak saya tersayang dr. Fransisca Dian Endry Puspita, mertua saya papa Lucas Elroy Triosah dan mama Shella Elsa Soedira, yang telah menjadi *support system* untuk keluarga kecil kami selama penulis menempuh pendidikan

5. Teman PPDS terbaik angkatan Januari 2023 (XX-Ray), terimakasih atas kekompakannya dari semester 1 hingga menjadi residen senior. Seluruh teman dan junior PPDS Radiologi yang telah banyak memberikan bantuan dan dukungan kepada penulis selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini

6. Kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, penulis ucapkan banyak terimakasih

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini masih memiliki keterbatasan dan jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi penyempurnaan di masa yang akan datang. Semoga karya ilmiah ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang radiologi dan penatalaksanaan kanker payudara.

Makassar, Juni 2026

dr. Antonia Dina Yunita

ABSTRAK

A. DINA, Y. Perbandingan Densitas dan Karakteristik Lesi Payudara Berdasarkan Pemeriksaan Mammografi dengan Profil Immunohistokimia Subtipe Luminal dan Nonluminal pada Pasien Kanker Payudara Preterapi (dibimbing oleh Mirna Muis, Nur Amelia Bachtiar, Andi Alfian Zainuddin, Salman Ardi Syamsu, dan Sri Asriyani).

Latar Belakang: Kanker payudara merupakan salah satu masalah kesehatan utama perempuan di seluruh dunia. Identifikasi lesi payudara dapat dilakukan dengan menganalisis citra mammografi. Wanita dengan payudara padat memiliki risiko empat hingga enam kali lebih tinggi berkembang menjadi kanker payudara dibandingkan dengan wanita yang memiliki payudara berlemak. Immunohistokimia sangat penting dalam pengelolaan kanker payudara karena menentukan status reseptor hormon dan mengklasifikasikan subtipe kanker payudara, sebagai informasi dalam membantu pengambilan keputusan pengobatan yang presisi, memprediksi respons terapeutik, serta prognosis. **Metode:** Sampel dikumpulkan dari populasi pasien kanker payudara, kemudian dilakukan mammografi untuk menilai kepadatan payudara dan lesi, serta mengategorikan hasil imunohistokimia menjadi dua kelompok, yaitu pasien dengan status ER-positif dimasukkan ke dalam kelompok luminal, sedangkan yang memiliki reseptor hormon ER-negatif ditempatkan dalam kelompok nonluminal. Analisis univariat dilakukan diikuti dengan uji chi-square untuk mengevaluasi hubungan antar variabel. **Hasil:** Subtipe luminal adalah yang paling sering ditemukan, yaitu 28 dari 50 sampel (56%), dan densitas payudara BI-RADS B adalah yang paling umum ditemukan yaitu 46% kasus. Analisis berdasarkan kelompok usia menunjukkan bahwa densitas payudara BI-RADS C paling sering ditemukan pada pasien di bawah 40 tahun, dengan persentase 55,6%. Sementara itu, densitas payudara BI-RADS B umumnya ditemukan pada kelompok usia di atas 40 tahun ($P = 0,02$). Hasil penelitian ini menemukan hubungan yang signifikan antara kepadatan payudara dan subtipe imunohistokimia ($P = 0,04$). Namun, karakteristik lesi payudara berdasarkan mammografi tidak memiliki hubungan bermakna dengan profil imunohistokimia ($P > 0,05$). **Kesimpulan:** Pasien berusia di bawah 40 tahun lebih mungkin memiliki payudara padat dibandingkan dengan yang berusia 40 tahun ke atas. Tipe payudara BI-RADS C lebih sering ditemukan pada kelompok nonluminal, sedangkan payudara berlemak (tipe payudara BI-RADS B) lebih sering terkait dengan kelompok luminal.

Kata kunci: kepadatan payudara, mammografi, profil imunohistokimia (IHC), kanker payudara



2/3 2026

ABSTRACT

A. DINA Y. Comparison of Breast Density and Lesion Characteristics Based on Mammography Examination with Immunohistochemistry Profiles of Luminal and Non-Luminal Subtypes in Pre-Therapy Breast Cancer Patients (supervised by Mirna Muis, Nur Amelia Bachtiar, Andi Alfian Zainuddin, Salman Ardi Syamsu and Sri Asriyani).

Background. Breast cancer is one of the major health problems among women worldwide. Identification of breast lesions can be performed by analyzing mammographic images. Women with dense breasts have a four to six times higher risk of developing breast cancer compared to women with fatty breasts. Immunohistochemistry plays an important role in the management of breast cancer by determining the hormone receptor status and classifying breast cancer subtypes. This information assists in making precise treatment decisions, predicting therapeutic responses, and determining prognosis. **Patients and Methods.** Samples were collected from a population of breast cancer patients. Mammography was performed to assess breast density and lesion characteristics, and immunohistochemistry results were categorized into groups: patients with ER-positive status were included in the luminal group, while those with ER-negative hormone receptors were classified as non-luminal. Univariate analysis was conducted, followed by a chi-square test to evaluate associations between variables. **Results.** The luminal subtype was the most frequently identified, accounting for 28 out of 50 samples (56%). BI-RADS B breast density was the most common finding, present in 46% of the cases. Age-based analysis showed that BI-RADS C breast density was most frequently observed in patients under 40 years old (55.6%). Meanwhile, BI-RADS B breast density was more commonly found in patients over 40 years old ($P = 0.02$). The study found a significant association between breast density and immunohistochemical subtypes ($P = 0.04$). However, mammographic lesion characteristics did not show a significant relationship with the immunohistochemical profile ($P > 0.05$). **Conclusion.** Patients under 40 years of age are more likely to have dense breasts compared to those aged 40 years and above. BI-RADS C breast type was more commonly associated with the non-luminal group, whereas fatty breasts (BI-RADS B) were more frequently related to the luminal group.

Keywords: Breast density, Mammography, Immunohistochemical Profile (IHC), Breast Cancer.



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR SINGKATAN	viii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	
Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Hipotesis	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
1.5.1 Pengembangan Ilmu	
Pengetahuan	5
1.5.2 Manfaat untuk Pengembangan / Pemecahan Masalah	
Medis	6
1.5.3 Data Penelitian	
Selanjutnya	6
1.5.4 Bagi	
Pasien	
6	
BAB II. KAJIAN	
PUSTAKA	7
2.1 Anatomi	
Payudara	7
2.2 Fisiologi	
Payudara	7
2.3 Kanker	
Payudara	9
2.3.1 Epidemiologi	
.....	9

2.3.2	Faktor Risiko	11
2.3.3	Etiologi	13
2.3.4	Diagnosis	14
2.4	Mammografi	16
2.4.1	Indikasi Pemeriksaan	17
2.4.2	Teknik Pemeriksaan	17
2.4.3	Prosedur Pemeriksaan	18
2.4.4	Keterbatasan Mammografi	23
2.4.5	Interpretasi Mammografi	24
2.5	Densitas	25
2.5.1	Definisi	25
2.5.2	Klasifikasi	26
2.5.3	Faktor Berhubungan	29
2.6	Karakteristik	33
2.6.1	Massa/lesi	33
2.6.2	Kalsifikasi	37

2.6.3	Perubahan – perubahan yang berhubungan	39
2.6.4	lesi	Lokasi 39
2.7	Pemeriksaan Imunohistokimia pada Kanker Payudara	40
2.7.1	ER	42
2.7.2	PR	42
2.7.3	HER-2	43
2.7.4	Ki-67	43
2.7.5	ER Positif	44
2.7.6	Subkelompok Positif	HER2- 46
2.7.7	Kanker Payudara (TN)	Triple-Negatif 47
2.8	Densitas Payudara dan Korelasinya dengan Kanker Payudara	48
2.9	Korelasi Densitas Payudara dengan Subtipe Imunohistokimia	50
2.10	Metastasis, Kelangsungan Hidup dan Kekambuhan	51

BAB III KERANGKA PENELITIAN

3.1	Kerangka Teori	54
3.2	Kerangka Konsep	55

BAB IV METODOLOGI PENELITIAN

4.1	Desain Penelitian	56
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian	56
4.3	Populasi Penelitian	56
4.4	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	56

4.5	Perkiraan Besar Sampel	56
4.6	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	57
4.6.1	Kriteria Inklusi	57
4.6.2	Kriteria Eksklusi	57
4.7	Izin Penelitian dan Ethical Clearance	58
4.8	Alokasi Subjek dan Cara Kerja	58
4.9	Prosedur Penelitian	58
4.10	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	59
4.11	Definisi Operasional	59
4.12	Pengolahan dan Analisis Data	63
4.13	Alur Penelitian	64
BAB V	HASIL DAN PEMBAHASAN	65
5.1	Hasil Penelitian	65
5.2	Pembahasan	66
BAB VI	KESIMPULAN DAN SARAN	76
DAFTAR PUSTAKA		77
LAMPIRAN Case Report Form		ix
LAMPIRAN Informed Consent		x

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Anatomi jaringan payudara	7
Gambar 2.1	Ilustrasi vaskularisasi payudara	8
Gambar 2.2	Skema lymphatic drainage	9
Gambar 2.4	Insidens dan mortalitas akibat kanker payudara tahun 2022 berdasarkan wilayah	10
Gambar 2.5	Jumlah kasus kanker payudara di seluruh dunia tahun 2020 berdasarkan jenis kelamin maupun usia	10
Gambar 2.6	Jumlah kasus kanker payudara pada perempuan di Indonesia	11
Gambar 2.7	Jalur sinyal HER2	14
Gambar 2.8	Posisi pasien dan posisi objek pemeriksaan mammografi proyeksi	19
Gambar 2.9	Posisi pemeriksaan mammografi proyeksi craniocaudal	20
Gambar 2.10	Teknik positioning pemeriksaan mammografi proyeksi craniocaudal.....	20
Gambar 2.11	Kriteria citra mammografi proyeksi craniocaudal	21
Gambar 2.12	Posisi pemeriksaan mammografi proyeksi mediolateral	21
Gambar 2.13	Teknik positioning pemeriksaan mammografi proyeksi mediolateral	22
Gambar 2.14	Kriteria citra mammografi proyeksi mediolateral	23
Gambar 2.15	Kategori BI-RADS oleh American College of Radiology	27
Gambar 2.16	Densitas payudara tipe A berdasarkan mammografi.....	27
Gambar 2.17	Densitas payudara tipe B berdasarkan mammografi.....	28
Gambar 2.18	Densitas payudara tipe C berdasarkan mammografi.....	28
Gambar 2.19	Densitas payudara tipe D berdasarkan mammografi.....	29
Gambar 2.20	Ilustrasi densitas payudara dan hubungannya dengan kanker payudara.....	32
Gambar 2.21	Lesi dengan <i>round shape</i>	33

Gambar 2.22 Lesi dengan <i>oval shape</i>	33
Gambar 2.23 Lesi dengan <i>irregular shape</i>	34
Gambar 2.24 Lesi dengan <i>circumscribed margin</i>	34
Gambar 2.25 Lesi dengan <i>obscured margin</i>	34
Gambar 2.26 Lesi dengan <i>microlobulated margin</i>	35
Gambar 2.27 Lesi dengan <i>indistinct margin</i>	35
Gambar 2.28 Lesi dengan <i>spiculated margin</i>	35
Gambar 2.29 Lesi <i>high density</i>	36
Gambar 2.30 Lesi <i>equal density</i>	36
Gambar 2.31 Lesi <i>low density</i>	36
Gambar 2.32 Lesi dengan <i>fat containing</i>	36
Gambar 2.33 Contoh <i>skin; vascular; coarse “popcorn-like”</i> kalsifikasi	37
Gambar 2.34 Contoh <i>large rod-like, diffuse round, rim/ lucent-centered/eggshell</i> kalsifikasi....	37
Gambar 2.35 Contoh <i>dystrophic; milk of calcium; suture</i> kalsifikasi	38
Gambar 2.36 Contoh <i>amorphous; coarse heterogen; fine pleomorphic</i> kalsifikasi	38
Gambar 2.37 Contoh <i>fine linear branching</i> kalsifikasi	38
Gambar 2.39 Distribusi kalsifikasi	39
Gambar 2.40 Distorsi arsitektur	39
Gambar 2.41 Menentukan kuadran dalam citra mammografi	40
Gambar 3.1 Kerangka Teori	54
Gambar 3.2 Kerangka Konsep	55
Gambar 4.1 Alur penelitian	64

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Penilaian Mammografi Lesi Payudara menurut ACR BI-RADS.....	25
Tabel 1.2 Subtipe Molekular Immunohistokimia	48
Tabel 1.3 Penelitian Terkait Korelasi Densitas Payudara dan Subtipe Immunohistokimia pada Pasien Kanker Payudara	52
Tabel 4.1 Definisi Operasional	59
Tabel 5.1 Distribusi Sampel Penelitian berdasarkan Usia, BMI, status paritas, riwayat menyusui dan riwayat KB hormonal	66
Tabel 5.2 Karakteristik Sampel Penelitian berdasarkan Pemeriksaan Mammografi	67
Tabel 5.3 Hubungan usia, BMI, status paritas, usia menarche, riwayat menyusui dan riwayat KB hormonal dengan densitas payudara	68
Tabel 5.4 Hubungan Densitas dan Lesi Payudara pada pemeriksaan mammografi dengan profil immunohistokimia subtipe luminal dan non luminal	69

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Penjelasan
ACR	American College of Radiology
BI-RADS	breast imaging reporting and data system
BRCA1	breast cancer gene-1
BRCA2	breast cancer gene-2
DA	dense area
DB	dense breast
DBT	digital breast tomosynthesis
DNA	deoxyribonucleic acid
EGF	epidermal growth factor
ER	estrogen receptor
ERE	estrogen response elements
ERK	extracellular signal-regulated kinase
FSH	follicle stimulating hormone
HER2	human epidermal growth factor receptor-2
HRT	hormone replacement therapy
LH	luteinizing hormone
IHC	immunohistochemistry
MAPK	mitogen-activated protein kinase
MKI-67	marker of proliferation Kiel 67 (Ki-67)
MRI	magnetic resonance imaging
MD	mammographic density

OC	oral contraceptive
PMD	percent mammographic density
POP	progestin-only contraceptive
PR	progesterone receptor
RNA	ribonucleic acid
SERMs	selective estrogen receptor modulators

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Berdasarkan data GLOBOCAN (Global Burden of Cancer) diketahui bahwa pada tahun 2020 terdapat 19.292.789 kasus baru kanker dan 9.958.133 kematian akibat kanker di seluruh dunia. Diperkirakan kasus kanker tahunan akan meningkat dari 14 juta menjadi 22 juta dalam dua dekade berikutnya, dan pada tahun 2040 insidens kanker dapat mencapai 28 juta orang (Herawati A et al., 2021). Kanker payudara menempati urutan pertama jumlah kasus kanker sekaligus menjadi penyebab kematian terbesar akibat kanker di dunia setiap tahunnya. Menurut WHO (2020) prevalensi kanker sebesar 2.261.419 kasus dengan kanker ini paling banyak diderita oleh wanita. Terdapat insidens 88% lebih tinggi di negara – negara berkembang dibandingkan negara maju (55,9 dan 29,7 per 100.000 masing – masing) dan memiliki angka kematian sebesar 17%. Sedangkan menurut GLOBOCAN tahun 2020 diketahui bahwa kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan presentase kasus baru tertinggi, yaitu sebesar 11% dan presentase kematian akibat kanker payudara sebesar 6,9%. Di Indonesia kanker payudara merupakan kanker dengan insiden tertinggi yaitu mencapai 30,2% dari seluruh kanker pada wanita dan terdapat kecenderungan meningkat dari tahun ke tahun. Sebagian besar keganasan payudara datang pada stadium lanjut. Jumlah kanker payudara di Indonesia didapatkan kurang lebih 65.858 kasus baru setiap tahun. Berdasarkan data Riskesdas 2018, angka kejadian kanker payudara adalah 58.256 kasus atau 16,7% dari 348.809 dan untuk wilayah Sulawesi Selatan diantaranya terdapat 17.484 kasus (Sommeng F., 2019)

Identifikasi lesi pada payudara dapat dilakukan dengan menganalisa citra jaringan yang didapatkan dari modalitas mammografi, USG maupun MRI. Sebagai deteksi dini, mammografi tetap menjadi modalitas pilihan dalam penapisan kanker payudara, yang merupakan jenis pencitraan sinar-X dosis rendah, khusus untuk membuat pencitraan payudara secara detail, serta merupakan metode berbasis populasi terbaik untuk mendeteksi kanker payudara pada tahap awal; dimana mammografi dapat menunjukkan mikrokalsifikasi yang berukuran kurang dari 100um; sebelum teraba dengan pemeriksaan

payudara klinis (+/- 1 hingga 2 tahun sebelum ditemukan dengan pemeriksaan payudara sendiri/ SADARI) (Gunawan A., 2021).

Penapisan menggunakan mammografi dapat dilakukan pada payudara ipsilateral maupun kontralateral. Skrining mammografi kontralateral dilakukan sebagai pemantauan dan deteksi kekambuhan loko-regional maupun perkembangan kearah kanker payudara kontralateral (*contralateral breast cancer*). Wanita yang telah didiagnosa kanker payudara memiliki risiko lebih tinggi untuk berkembang menjadi metachronous breast cancer, yang telah dilaporkan angka kejadiannya berkisar antara 0,5 hingga 1,0% per tahun. Pemantauan untuk kanker payudara kontralateral setelah kanker payudara unilateral biasanya adalah pemeriksaan mammografi rutin tiap tahun dan pemeriksaan fisik dengan interval 3 – 6 bulan. Deteksi terjadinya kanker payudara kontralateral atau penyebaran loko-regional pada pasien tanpa gejala memiliki dampak yang menguntungkan bagi kelangsungan hidup pasien apabila dibandingkan dengan dilakukan pemeriksaan ketika sudah bergejala (Kim SJ et al., 2015)

Menurut *National Health Interview Survey*, dari peneltian meta-analisis yang dilakukan, didapatkan bahwa terdapat pengurangan jumlah kematian absolut dengan penapisan sebanyak 12 hingga 21 perempuan per 10.000 kejadian selama 10 tahun, dan pada perempuan berusia 50 – 74 tahun penapisan mammografi dapat mengurangi risiko kematian akibat kanker payudara sebesar 30%, dan pada perempuan berusia 40 – 49 tahun sebanyak 17% (Gunawan A., 2021)

Dalam menilai kepadatan melalui mammografi, payudara dianggap sebagai model dengan dua komponen yang terdiri dari jaringan adiposa dan fibroglandular, dengan rasio komposisi yang berbeda pada setiap individu. Baik payudara kanan dan kiri memiliki komposisi yang sama. Area padat yang akan memberi gambaran lebih putih atau dense; merepresentasikan jaringan fibroglandular, sedangkan area tidak padat akan memberi gambaran hitam atau non dense area; merepresentasikan jaringan adiposa (lemak) (Heine JJ et al., 2012). Berbagai studi yang meneliti kepadatan payudara, dengan menilai percent mammographic density (PMD) berkesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan antara percent mammographic density antara payudara kanan dan kiri, yang menunjukkan kesamaan simetris bilateral antara keduanya. (Hennessey S et al., 2014)

Kepadatan atau densitas payudara adalah prediktor kuat yang mampu merepresentasikan risiko terjadinya kanker payudara. Wolfe adalah peneliti pertama, pada studi nya di tahun 1976 yang menggambarkan hubungan antara klasifikasi kualitatif densitas payudara pada mammografi dengan risiko kanker payudara. Beberapa penelitian setelahnya menunjukkan bahwa densitas yang luas dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara. Perempuan dengan densitas payudara $\geq 75\%$ (proporsi total breast area yang tampak padat pada mammografi) memiliki risiko empat hingga enam kali lebih besar

terkena kanker payudara dibandingkan perempuan dengan payudara berlemak (fatty breast) (Lynge E et al., 2023; Yaghjyan L et al., 2022; Dorgan JF et al., 2013; McComarck VA et al., 2006).

Kanker payudara dianggap sebagai kelompok penyakit dengan karakteristik molekular dengan klasifikasi yang menunjukkan prognosis, pola kekambuhan, penyebaran dan kepekaan terhadap terapi yang berbeda. Oleh sebab itu, di tahun 2017, American Joint Committee on Cancer (AJCC) menerbitkan sistem TNM edisi ke-8 yang memasukkan biomarker imunohistokimia, yang termasuk didalamnya adalah reseptor hormon estrogen, reseptor hormon progesterone, human epidermal growth factor (HER2), dan Antigen Ki67; dengan alasan karakteristik molekular dari kanker payudara yang sangat heterogen sehingga diperlukan banyak parameter untuk penentuan prognosis dan terapi yang akurat. (Koh and Kim., 2019)

Perempuan dengan jaringan padat payudara memiliki risiko kanker empat hingga enam kali lebih besar (Linver, 2008). Kanker payudara dianggap sebagai kelompok penyakit dengan karakteristik molekular. Densitas payudara dan sub tipe imunohistokimia adalah manifestasi dari proses dinamis yang dipengaruhi oleh hormon endogen dan eksogen. Meskipun berbagai modalitas radiografi sudah tersedia untuk mengidentifikasi lesi yang mencurigakan untuk kanker payudara, mammografi tetap menjadi modalitas yang digunakan untuk penapisan kanker payudara (Siddique et al., 2017). Menurut US. Preventive Services Task Force, jumlah kematian akibat kanker payudara dapat dicegah dengan penapisan dan pengobatan dini. Pada perempuan usia 39 sampai 49 tahun, meta-analisis dari penelitian yang membandingkan penapisan mammografi dengan non-penapisan menunjukkan kematian yang dapat dicegah adalah 4 per 10.000 perempuan selama 10 tahun. (HD et al., 2016)

Pada tahun 1976, Wolfe menggambarkan hubungan antara klasifikasi kualitatif densitas payudara pada mammografi dan risiko kanker payudara. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa densitas yang lebih luas dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara. Perempuan dengan jaringan padat payudara dengan nilai 75% atau lebih memiliki risiko kanker payudara empat hingga enam kali lebih besar dibandingkan perempuan dengan sedikit atau tanpa jaringan padat (Linver, 2008)

Studi mengenai faktor penentu densitas payudara dapat meningkatkan kemampuan para ahli untuk mengidentifikasi dan mengetahui secara mendalam faktor risiko yang berperan dalam tahap awal perkembangan kanker payudara. Banyak faktor antara lain

gaya hidup, demografi, genetik dan faktor reproduksi yang diduga memengaruhi kepadatan payudara serta secara tidak langsung meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara. Studi lebih lanjut mengenai faktor penentu kepadatan payudara dapat memberikan informasi yang berguna sebagai strategi pencegahan potensial terjadinya kanker payudara (Alexeeff SE et al., 2018).

Dari delapan studi kasus-kontrol dan kohort yang meneliti hubungan antara kepadatan payudara dan risiko kanker payudara berdasarkan status hormonal tumor, enam (Ma H et al., 2009; Ziv E et al., 2004; Olsen AH et al., 2009; Yaghjyan L et al., 2011; Phipps A et al., 2012; Pollan M et al., 2013) mengamati peningkatan risiko tumor ER-positif (ER+) dan ER-negatif (ER-) diantara sample yang memiliki jaringan payudara yang paling padat, dua mengamati peningkatan risiko hanya untuk tumor ER+. Dari tiga belas penelitian, semua kecuali dua (Hinton CP et al., 1985; Heusinger K et al., 2012) menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kepadatan mamografi berdasarkan status reseptor hormone. Sebuah studi meta-analisis baru-baru ini meneliti tentang topik ini juga dan menyimpulkan bahwa kepadatan mamografi sangat terkait dengan tumor tipe ER+ dan ER- (Antoni S et al., 2013).

Selain menilai hubungan densitas payudara dengan status reseptor hormon, para peneliti juga terus berupaya melakukan studi untuk menilai seberapa baik temuan pencitraan dapat memprediksi subtype molekular suatu tumor, yang tentunya dapat meningkatkan strategi pengobatan sebelum dilakukannya tindakan pembedahan. Karakteristik lesi yang tampak pada mamografi antara lain *shape*, *margin* dan adanya *suspicious* kalsifikasi pada mamografi dapat dikorelasikan untuk memprediksi subtype molekular kanker payudara, dan lebih jauh lagi dapat meningkatkan peran pencitraan payudara konvensional dalam penegakan diagnosa kanker payudara dan keputusan terapi yang akurat. Penelitian yang dilakukan (Rayamajhi K et al., 2023) mengemukakan bahwa tumor dengan bentuk irregular dan margin non circumscribed diprediksikan merupakan subtype luminal A/B (ER+), sedangkan tumor dengan *suspicious* kalsifikasi diprediksikan cenderung merupakan subtype non luminal (ER-). Lesi dengan bentuk oval atau bulat dan margin circumscribed tanpa disertai kalsifikasi cenderung diprediksikan subtype triple negative breast cancer. Kemudian dari penelitian yang dilakukan Fatehi et al, dalam publikasinya di Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences tahun 2023, berjudul the Correlation between Imaging Findings and Breast Cancer Cell Receptors Status; dengan jumlah sampel yaitu 75 pasien yang terdiagnosa invasive ductal carcinoma, didapatkan hasil bahwa pasien dengan ER+ cenderung memiliki lesi dengan batas indistinct atau spiculated yang tampak pada mamografi dengan nilai $p = 0.017$, dan bentuk oval atau irregular pada mamografi terjadi lebih tinggi pada pasien dengan ER+ ($p = 0.032$) (Fatehi P et al., 2023)

Sejauh ini, berbagai penelitian telah dilakukan untuk menyelidiki hubungan antara densitas dan karakteristik lesi payudara dan asosiasi nya dengan subtipe imunohistokimia pada pasien kanker payudara. Beberapa kemungkinan alasan untuk perbedaan hasil penelitian diatas dijelaskan oleh karena desain penelitian, variabilitas karakteristik populasi dan etnis, ukuran sampel dan metode pengukuran. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai korelasi antara densitas payudara kontralateral dengan subtipe imunohistokimia pada pasien kanker payudara pre terapi di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara densitas dan karakteristik lesi payudara berdasarkan pemeriksaan mammografi dengan profil imunohistokimia subtipe luminal dan non luminal pada pasien kanker payudara pre terapi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan densitas dan lesi payudara berdasarkan pemeriksaan mammografi dengan profil imunohistokimia subtipe luminal dan non luminal pada pasien kanker payudara pre terapi

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui densitas payudara berdasarkan pemeriksaan mammografi pada pasien kanker payudara pre terapi
2. Mengetahui karakteristik lesi payudara berdasarkan pemeriksaan mammografi pada pasien kanker payudara pre terapi
3. Mengetahui hubungan densitas payudara berdasarkan pemeriksaan mammografi dengan profil imunohistokimia subtipe luminal dan non luminal pada pasien kanker payudara pre terapi
4. Mengetahui hubungan karakteristik lesi payudara berdasarkan pemeriksaan mammografi dengan profil imunohistokimia subtipe luminal dan non luminal pada pasien kanker payudara pre terapi

1.4 Hipotesis

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini, antara lain :

Terdapat hubungan antara densitas dan karakteristik lesi payudara dengan profil imunohistokimia subtipe luminal dan non luminal pada pasien kanker payudara pre terapi

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi ilmiah mengenai densitas dan karakteristik lesi payudara berdasarkan pemeriksaan mammografi sebagai alat skrining dan diagnostik pada pasien kanker payudara
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dan pengembangan berarti terhadap penelitian tentang densitas dan karakteristik lesi payudara berdasarkan pemeriksaan mammografi sebagai alat diagnostik pada pasien kanker payudara

1.5.2 Manfaat untuk Pengembangan/ Pemecahan Masalah Medis

1. Apabila terbukti densitas dan karakteristik lesi payudara berhubungan dengan subtipe imunohistokimia, maka penelitian ini memberikan informasi dan membantu klinisi dalam mendiagnosis kanker payudara dengan lebih cepat
2. Penelitian ini diharapkan dapat membantu dalam penentuan tingkat keparahan pada pasien kanker payudara

1.5.3 Data Penelitian Selanjutnya

Sebagai tambahan data penelitian selanjutnya untuk mengetahui bagaimana densitas dan karakteristik lesi payudara berdasarkan pemeriksaan mammografi menjadi standar diagnosis pada pasien kanker payudara

1.5.5 Bagi Pasien

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi pasien terutama apabila pada saat penapisan/ skrining didapatkan hasil densitas payudara yang padat sehingga menjadi perhatian khusus untuk dilakukannya pemeriksaan lanjutan

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

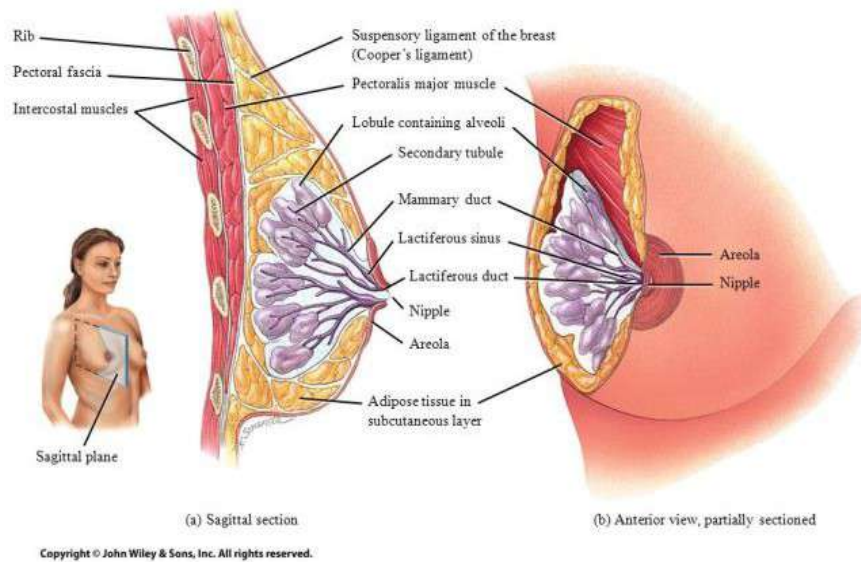
2.1 Anatomi Payudara

Payudara adalah organ kelenjar yang memiliki peran penting dalam menyediakan nutrisi bagi bayi dan dapat terkena berbagai kondisi patologis termasuk kanker payudara. Memahami anatomi payudara sangat penting untuk pencitraan payudara diagnostik dan prosedur pembedahan. Payudara terletak pada *hemithorax* kanan dan kiri. Batas payudara dari luar yaitu pada *superior* pada *costae* II, *inferior* pada *costae* VI, *articulation sternocostal* pada bagian medial, dan bagian lateral pada *anterior axillary line*. (Sjamsuhidajat, 2010).

Struktur payudara terdiri dari parenkim *epithelial*, lemak, pembuluh darah, saraf, saluran getah bening, otot, dan fascia seperti yang tampak pada Gambar 1. Parenkim *epithelial* terdiri dari 15-20 *lobe* yang setiap *lobe* mempunyai *lactiferous duct* dan bermuara ke *papilla mammae*. Setiap *lobe* terdiri dari *lobule* yang masing-masing terdiri dari 10-100 kelompok *acinus*. *Lobule* ini merupakan struktur dasar dari *mammary gland*. (Reksoprodjo, 2010)

Fungsi *mammary gland* adalah sintesis dan sekresi susu. Produksi susu dirangsang oleh hormon prolaktin serta dipengaruhi oleh progesteron dan estrogen. Sedangkan untuk pengeluaran susu dirangsang oleh hormon *oxytocin*. Diantara *lobule* terdapat jaringan ikat

yaitu *cooper ligament* sebagai penyangga payudara. (Sjamsuhidajat, 2010)

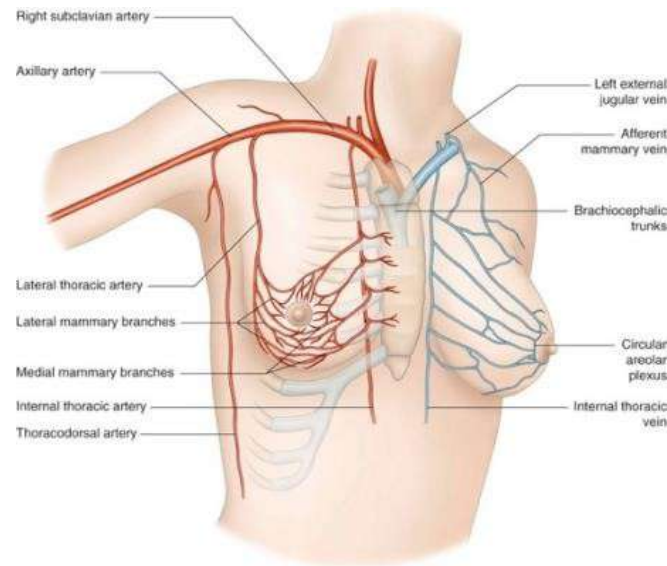


Gambar 1.1 Anatomi jaringan payudara (Sjamsuhidajat, 2010)

2.2 Fisiologi Payudara

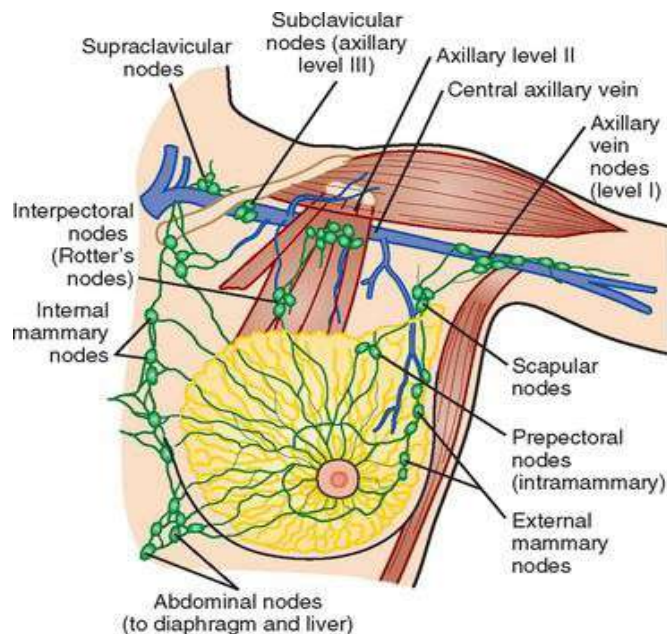
Payudara mengalami tiga kali perubahan. Perubahan pertama pada payudara dari awal kelahiran hingga menopause. Saat pubertas, terjadi perkembangan *duct* dan *lactiferous sinus* yang dipengaruhi oleh estrogen dan progesteron yang diproduksi oleh ovarium. Perubahan yang kedua sesuai dengan siklus haid. Sekitar hari ke-8 haid, payudara membesar dan beberapa hari sebelum haid berikutnya terjadi peningkatan ukuran yang maksimal. Beberapa hari menjelang haid, payudara terasa nyeri dan menegang sehingga saat melakukan pemeriksaan payudara sulit dilakukan. Perubahan terakhir terjadi pada masa kehamilan dan menyusui. Saat masa kehamilan terjadi proliferasi epitel *lobe* dan *alveolus duct* sehingga payudara membesar. Sel-sel *alveolus* akan memproduksi air susu yang dialirkan ke *acinus*, kemudian dikeluarkan melalui *duct* ke puting susu yang dipicu oleh *oxytocin*. (Sjamsuhidajat, 2010)

Cabang pembuluh darah ke payudara yaitu *perforantes thoracic artery branch*, *lateral thoracic artery*, *internal mammary artery*, *external mammary artery*, *subscapularis artery*, *thoracoacromial artery*, serta *axillaris artery branch*. (Drake *et al.*, 2007). Aliran vena pada area payudara yaitu *perforantes branch*, *internal mammary vein*, *axillaris vein branch*, vena yang bermuara pada *intercostalis vein* seperti *azygos vein*. Vaskularisasi payudara dapat dilihat pada Gambar 2. (Reksoprodjo, 2010)



Gambar 2.1 Ilustrasi vaskularisasi payudara

Payudara bagian medial dipersarafi oleh cabang *anterior cutaneus nerve* dari *intercostal nerve* 2-7. Payudara bagian *superior* dipersarafi oleh *supraclavicular nerve* yang berasal dari cabang ke-3 dan ke-4 *plexus cervicalis*. *Papilla mammae* terutama dipersarafi oleh cabang *lateral cutaneus* dari *intercostalis nerve* lain yang mempersarafi areola dan payudara sisi lateral. Kulit di daerah payudara dipersarafi oleh cabang *plexus cervicalis* dan *intercostal nerve*. Jaringan kelenjar payudara dipersarafi oleh saraf simpatik. (Sjamsuhidajat, 2010). Kuadran medial payudara mengalirkan limfanya melalui pembuluh yang melewati ruang *intercostal* dan masuk ke dalam *nodi lymphoidei thoracalis interna* (terletak di dalam rongga *thorax* sepanjang *thoracica internal artery*). Kuadran lateral *mammary gland* mengalirkan limfanya ke *nodi lymphoidei axillaris anterior* atau kelompok *pectoralis*. Beberapa pembuluh limfa mengikuti *posterior intercostalis artery*, beberapa pembuluh berhubungan dengan pembuluh limfa payudara sisi yang lain dan dengan kelenjar di dinding anterior abdomen. Sistem limfatik pada payudara secara skematis dapat dilihat pada Gambar 3. (Anonim, 2015)



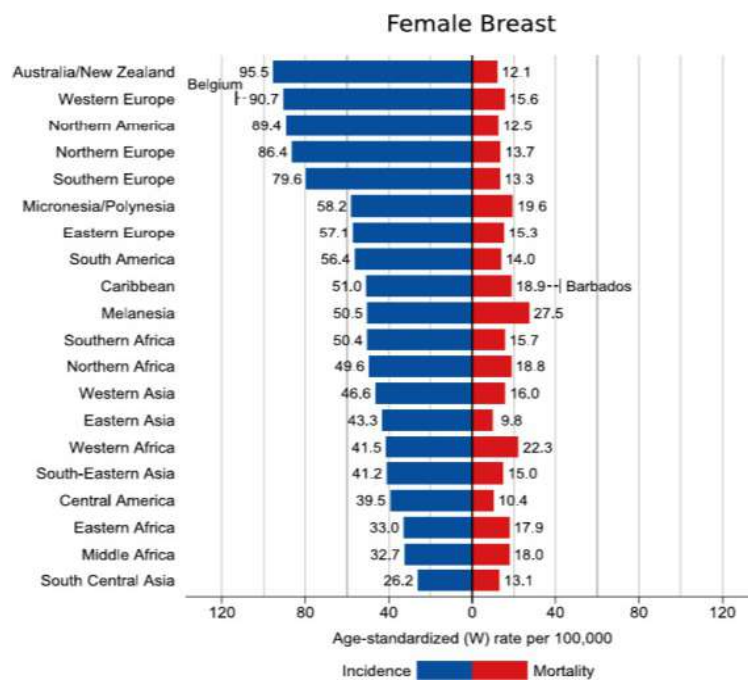
Gambar 2.2 Skema lymphatic drainage (Ilustrasi Iram Dubin, MD)

2.3 Kanker Payudara

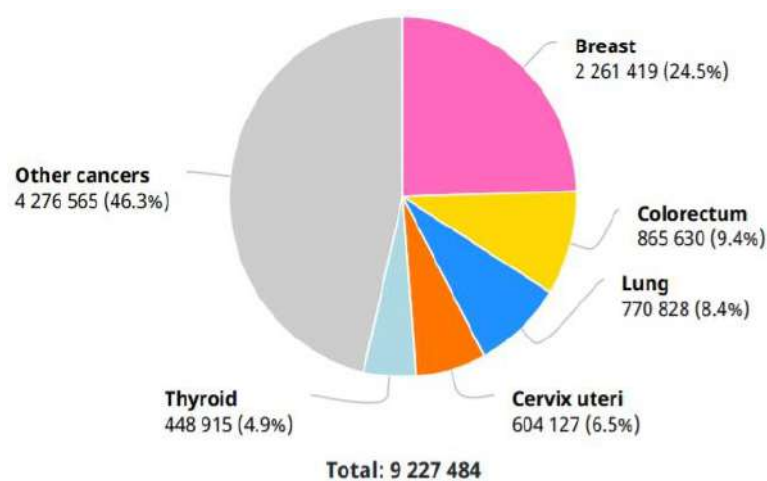
2.3.1. Epidemiologi

Kanker payudara pada perempuan telah melampaui kanker paru sebagai penyebab utama kejadian kanker secara global pada tahun 2020, dengan perkiraan 2,3 juta kasus baru, mewakili 11,7% dari semua kasus kanker. Kanker payudara merupakan penyebab utama kelima kematian akibat kanker di seluruh dunia, dengan jumlah 685.000 kematian. Di antara perempuan, kanker payudara menyumbang 1 dari 4 kasus kanker dan 1 dari 6 kematian akibat kanker, peringkat pertama untuk insidensi di sebagian besar negara (159 dari 185 negara) dan untuk kematian di 110 negara seperti yang tampak pada Gambar 4. (Sung *et al.*, 2021)

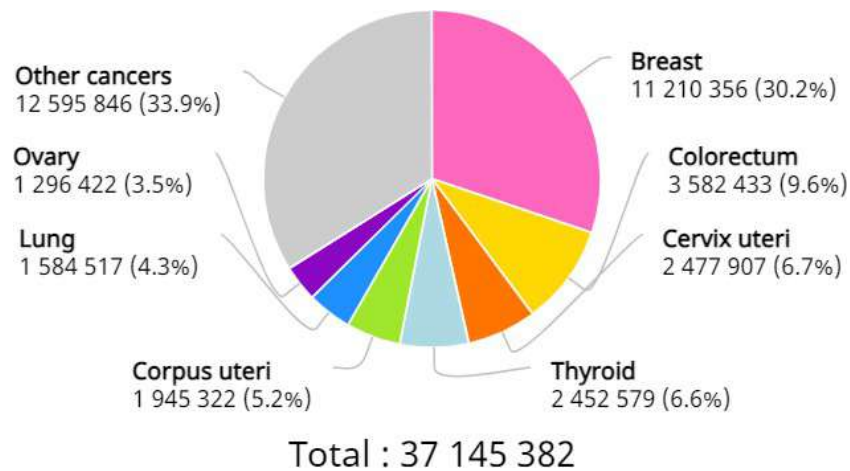
Insidensi kanker payudara meningkat seiring dengan peningkatan usia, dari 1,5 kasus per 100.000 perempuan berusia 20 hingga 24 tahun hingga puncaknya sebanyak 421,3 kasus per 100.000 perempuan pada usia 75-79 tahun, sebanyak 95% kasus baru terjadi pada perempuan berusia 40 tahun atau lebih. Tingkat kejadian kanker payudara juga dipengaruhi oleh ras, pada ras Asian Amerika memiliki tingkat kejadian 88,3 dalam 100.000 perempuan. (Globocan, 2020). Jumlah kasus kanker payudara di dunia dan Indonesia dapat dilihat pada Gambar 5 dan 6.



Gambar 2.4 Insidens dan mortalitas kanker payudara tahun 2022 berdasarkan wilayah (Globocan, 2022)



Gambar 2.5 Jumlah kasus kanker payudara di sleuruh dunia tahun 2022 berdasarkan jenis kelamin maupun semua umur (Globocan, 2022)



Gambar 2.6 Jumlah kasus kanker payudara pada perempuan di Indonesia (Globocan, 2022)

2.3.2. Faktor Risiko

a. Geografi

Insidensi tahunan yang diamati dari kanker payudara secara global adalah sekitar satu juta kasus, dengan lebih dari setengahnya terjadi di negara barat: 200.000 kasus di AS dan 320.000 kasus di Eropa (Abdulkareem, 2013).

b. Usia

(Russel et al, 2000) menyatakan bahwa kanker payudara sangat jarang terjadi sebelum usia 20 tahun, tetapi insidens meningkat seiring bertambahnya usia, dan pada usia 90 tahun, seperlima perempuan terkena. Selain itu dilaporkan bahwa terdapat sekitar 10 kasus baru tercatat per 100.000 perempuan berusia dibawah 25 tahun dan meningkat hingga 100 kali lipat pada usia 45 tahun (Abdulkareem, 2013).

c. Jenis Kelamin

Hanya kurang dari 1% pasien dengan kanker payudara adalah laki-laki (Abdulkareem, 2013).

d. Faktor Genetik

Kanker payudara lebih sering terjadi pada perempuan dengan riwayat keluarga dibandingkan dengan populasi umum. (Aiello et al, 2005) mengamati bahwa hanya sekitar 5% dari kanker payudara yang terkait dengan mutasi tertentu. Meta-analisis dari 52 penelitian epidemiologi terpisah mengungkapkan bahwa 12% perempuan dengan kanker payudara memiliki satu anggota keluarga yang terkena dan 1% dari pasien memiliki satu atau lebih kerabat yang terkena (Abdulkareem, 2013).

e. Diet dan Alkohol

Diet dianggap berperan dalam etiologi kanker payudara, dan terdapat hubungan antara diet rendah fitoestrogen dengan kanker payudara, serta asupan alkohol yang tinggi. Menurut (Dumitrescu et al, 2005) risiko meningkat secara progresif pada asupan alkohol 60 gram (2-5 minuman) per hari, dan untuk setiap kenaikan 10 gram (sekitar 0,75 – 1L minuman) dalam alkohol harian konsumsi, risikonya meningkat sebesar 9%. Daging yang dimasak dan makanan yang kaya lemak dikaitkan dengan peningkatan insidensi kanker payudara, dan telah diamati bahwa makanan yang mengandung 35-40% lemak dalam kalori memiliki efek tumor payudara (Abdulkareem, 2013).

f. Obesitas

Penelitian epidemiologis menunjukkan bahwa kelebihan berat badan dan obesitas, tercermin dari indeks massa tubuh, yang merupakan faktor risiko perkembangan kanker payudara pascamenopause. Obesitas pada perempuan premenopause dikaitkan dengan penurunan risiko kanker payudara. Sintesis estrogen berbeda antara perempuan premenopause mensintesis estrogen di ovarium. Perempuan pascamenopause sintesis ovarium digantikan oleh sintesis di perifer, dan pada perempuan pascamenopause obesitas, jaringan adiposa adalah sumber utama sintesis estrogen. Mediator utama sintesis estrogen pascamenopause adalah aromatase, yaitu kompleks enzim yang ditemukan di jaringan adiposa di payudara serta jaringan tumor itu sendiri. Androgen yang diproduksi oleh korteks adrenal dan ovarium pascamenopause diubah menjadi estrogen oleh aromatase. Mekanisme produksi estrogen ini dapat menyebabkan kadar estrogen lokal pada tumor payudara sebanyak 10 kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan sirkulasi, meskipun ini adalah sesuatu yang tidak dapat diukur secara rutin. Selain itu, TNF α dan IL-6 keduanya disekresikan oleh jaringan adiposa dan bertindak secara autokrin atau parakrin meningkatkan produksi aromatase, yang secara langsung berhubungan dengan peningkatan sintesis estrogen (Cleary et al, 2009).

g. Faktor Endokrin

Kanker payudara lebih sering terlihat pada perempuan yang tidak subur dan tidak menyusui bayinya. Kehamilan aterm pertama pada usia dini, terutama jika ditambah dengan menarche yang terlambat dan menopause dini (yang mengurangi durasi paparan estrogen seorang perempuan) telah terbukti protektif. Usia dini (kurang dari 20 berbanding 30 tahun) pada kehamilan pertama dan paritas yang lebih tinggi menurunkan risiko kanker payudara hingga setengah dari risiko perempuan yang tidak

melahirkan anak. Hal ini karena kadar estrogen lebih rendah pada kehamilan dan pada perempuan yang memiliki banyak anak (Abdulkareem, 2013).

2.3.3 Etiologi dan Patogenesis

Lima sampai sepuluh persen dari semua kanker payudara muncul dari mutasi *germ-line* pada gen yang berisiko kanker payudara seperti BRCA1, BRCA2, p53 dan PTEN, menyebabkan individu memiliki risiko yang tinggi terjadinya kanker payudara secara hereditas. Gen BRCA1 terletak pada lengan panjang kromosom 17, sedangkan BRCA2 terletak pada lengan panjang kromosom 13. Pasien dengan gen positif memiliki risiko 80% terkena kanker payudara terutama pada kelompok usia premenopause (Abdulkareem, 2013).

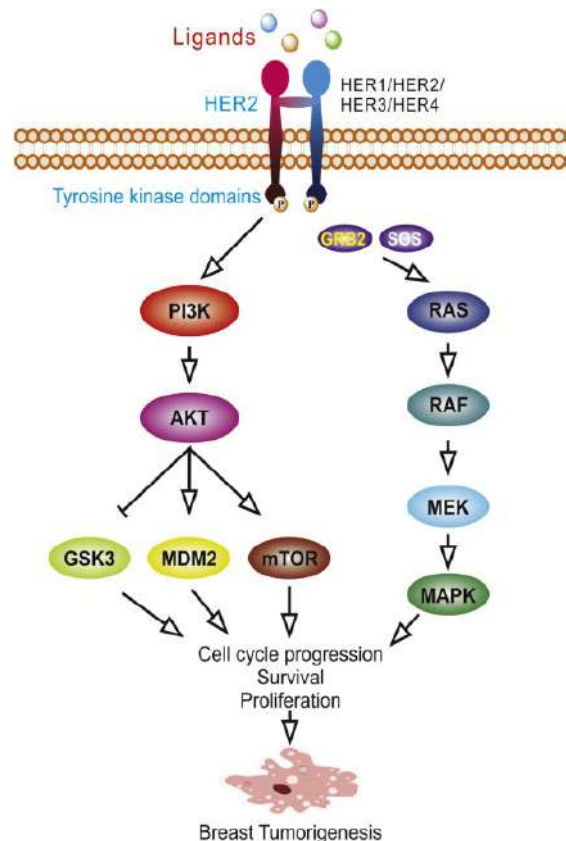
(Aguas et al, 2005) mengamati bahwa BRCA1 dan BRCA2 mempengaruhi perempuan terhadap kanker payudara hanya 5 – 10% dari jumlah total kanker payudara sehingga meskipun riwayat keluarga mencerminkan gen yang sama, namun gaya hidup seseorang sangat berpengaruh.

Patogenesis terjadinya kanker payudara tidak jauh berbeda dengan jenis kanker lainnya yaitu melalui proses karsinogenesis. Karsinogenesis biasanya diawali dengan proses genesis tumor yang meliputi beberapa tahapan yaitu, mutasi genetik yang menyebabkan kesalahan regulasi aktivitas gen yang berperan dalam pertumbuhan sel, pengaturan sensitivitas terhadap program kematian sel, dan menjaga stabilitas genetik. Kanker bersifat lebih invasif dibandingkan dengan tumor karena memiliki kemampuan untuk menginvasi jaringan sekitar (Donepudi et al, 2014).

Mutasi pada gen supresor tumor seperti p53, p15 dan p21, dapat menimbulkan proliferasi sel yang tidak terkontrol sehingga menjadi onkogen. Pada kasus kanker payudara, gen CCND1 yang mengkode cyclin D1 teraktivasi sebagai onkogen. Inaktivasi fungsi cyclin D1 ini menyebabkan proliferasi sel menjadi tidak teratur (Donepudi et al, 2014; Feng et al, 2018).

Salah satu reseptor yang juga berperan dalam pathogenesis kanker payudara yang lebih ganas adalah HER2. HER2 merupakan reseptor *tyrosin kinase trans membrane* Erb-2 yang termasuk dalam reseptor *human epidermal growth factor* bersama dengan HER1 (bagian dari reseptor EGFR), HER3 (ErbB3) dan HER4 (ErbB4). Protein HER2 memiliki kemampuan untuk dimerisasi dengan ketiga jenis HER lainnya. Ekspresi yang berlebih dari onkogen ini memiliki peran dalam perkembangan dan pertumbuhan kanker payudara ke arah yang lebih ganas. Ekspresi reseptor yang berlebihan menyebabkan terjadinya pertumbuhan sel, survival dan diferensiasi sel melalui kaskade transduksi sinyal yang dimediasi oleh aktivasi jalur P13K/Akt dan Ras/Raf/MEK/MAPK. Dimerisasi dari HER2 merupakan tahap penting dalam jalur persinyalan membantu perkembangan kanker. HER2 adalah jenis yang paling agresif, sebanyak satu dari lima perempuan dengan kanker payudara terdiagnosis

memiliki tipe ini. Jalur sinyal HER2 secara skematis dapat dilihat pada Gambar 1.7 (feng et al, 2018).



Gambar 2.7 Jalur sinyal HER2 (Feng et al, 2018)

2.3.4 Diagnosis

a. Skrining

Kanker payudara umumnya ditemukan melalui skrining atau adanya gejala (misalnya, nyeri atau massa yang teraba) yang mendorong pemeriksaan diagnostik. Skrining perempuan sehat dikaitkan dengan deteksi tumor yang lebih kecil, memiliki kemungkinan metastasis yang lebih rendah, operable dan adanya lymph node axilla yang terbatas, dan cenderung tidak memerlukan kemoterapi. Hal ini dapat mengurangi morbiditas terkait pengobatan dan peningkatan angka kelangsungan hidup. Modalitas skrining terbukti mengurangi kematian spesifik karena kanker payudara adalah mammografi. Skrining mammografi dapat mengurangi sebesar 19% kematian akibat kanker payudara, dengan lebih sedikit manfaat bagi perempuan berusia sekitar 60 tahun (32%). Skrining mammografi direkomendasikan oleh American Cancer Society dimulai pada usia 45, atau lebih cepat tergantung pada individu. Kekurangan dari mammografi adalah pemeriksaan positif palsu, paparan radiasi, nyeri, kecemasan dan efek psikologis negatif lainnya. Penambahan tomosynthesis payudara pada pemeriksaan mammografi digital fullfield konvensional mengurangi positif palsu dan meningkatkan deteksi kanker (McDonald et al, 2016).

b. Skrining Payudara Kontralateral

Telah diketahui bahwa pasien yang didiagnosa kanker payudara memiliki risiko yang lebih tinggi untuk berkembang menjadi kanker payudara kontralateral (Contralateral Breast Cancer) juga dengan kekambuhan loko-regional. Insidens kanker payudara kontralateral telah dilaporkan berkisar antara 0,5% hingga 1,0% per tahun. Pemantauan untuk kanker payudara kontralateral setelah kanker payudara unilateral biasanya dilakukan mammografi rutin tiap tahun dan pemeriksaan fisik dengan interval 3 – 6 bulan. Deteksi kekambuhan kanker payudara loko-regional atau kontralateral pada pasien tanpa gejala memiliki dampak yang menguntungkan bagi kelangsungan hidup pasien apabila dibandingkan dengan dilakukan pemeriksaan ketika sudah bergejala (Kim SJ et al., 2015)

c. Evaluasi Klinis

Pasien kanker payudara tahap awal biasanya tidak bergejala dan diketahui melalui skrining dengan mammografi. Pasien dapat mengeluh adanya benjolan yang baru dirasakan apabila ukuran telah membesar. Nyeri payudara merupakan gejala yang jarang dijumpai, hanya 5% kasus yang mengeluhkannya. Penyakit stadium lanjut dapat menunjukkan tanda lokal seperti peau d'orange, ulkus atau massa terfiksasi pada dinding dada. Kanker payudara yang mengalami inflamasi, bentuk lanjut kanker payudara, biasanya menyerupai abses payudara dan menunjukkan pembengkakan, kemerahan dan tanda lokal inflamasi lainnya (Shah et al, 2014)

d. Pengolahan dan Evaluasi Spesimen

Dalam praktek klinis, jaringan yang sakit biasanya diperoleh dari aspirasi jarum halus, *core biopsy* atau eksisi bedah. Pemeriksaan imunohistokimia dan molekuler tambahan dapat digunakan untuk membantu karakterisasi morfologi yang tidak spesifik dalam jumlah banyak, tetapi tidak semua kasus. Hal ini seperti penanganan jaringan, waktu iskemia, *cautery*, penggunaan bagian beku, fiksasi, dekalsifikasi dan pemrosesan semuanya sangat penting untuk kualitas bagian histologis yang digunakan untuk evaluasi mikroskopis dan pemeriksaan tambahan, seperti imunohistokimia, dalam hibridisasi in situ, dan uji molekuler berdasarkan reaksi transcription-polymerase chain (McDonald et al, 2016)

e. Penanda Tumor Prediktif

Keputusan pengobatan dibuat berdasarkan tes ekspresi protein yang tidak tergantung pada karakteristik morfologi tumor. Analisis imunohistokimia paraffin secara rutin dilakukan untuk evaluasi ER, PR dan status HER2/ neu (HER2).

Meskipun banyak digunakan untuk memprediksi respons terhadap agen yang ditargetkan, penanda tumor histologis dibatasi oleh varian intratumoral yang signifikan, bahkan dalam spesimen biopsi tunggal. RNA dan DNA juga dapat diuji dalam sampel jaringan paraffin, dan hibridisasi in situ dapat mendeteksi amplifikasi HER2 sebagai uji konfirmasi untuk imunohistokimia atau sebagai uji yang berdiri sendiri (McDonald et al, 2016)

Antigen kanker 15-3 (CA 15-3) digunakan untuk memantau respon pengobatan kanker payudara dan kekambuhan penyakit. Nilai normal serum CA 15-3 adalah kurang dari 30 U/ml. tingkat CA 15-3 paling sering digunakan untuk memantau metastasis kanker payudara selama terapi aktif namun nilai CA 15-3 harus diterapkan bersamaan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pencitraan diagnostik. Penurunan kadar penanda selama pengobatan dapat menunjukkan respons tumor, sedangkan kadar yang stabil atau meningkat meskipun pengobatan yang memadai dapat menunjukkan bahwa tumor tidak merespons atau tumor berulang. Peningkatan kadar CA 15-3 tidak spesifik karena dapat dilihat pada individu sehat, pada kondisi jinak dan pada kondisi ganas lainnya (Thaker, 2020).

2.4 Mammografi Payudara

Mammografi adalah teknik pencitraan payudara menggunakan sinar-X yang dapat mendeteksi, menentukan karakteristik dan evaluasi kanker payudara sebelum menjadi jelas secara klinis (belum teraba) terutama kalsifikasi ganas sehingga dapat mengurangi angka kematian (Kardinah et al., 2024). Mammografi 2D merupakan pemeriksaan radiologis payudara konvensional yang bersifat dua dimensi : dua gambar diambil pada masing – masing payudara, yaitu *craniocaudal* (CC) dan *mediolateral oblique* (MLO). Pemeriksaan mammografi dapat digunakan untuk tujuan skrining atau diagnostik.

Mammografi skrining adalah pemeriksaan radiologis payudara yang digunakan untuk mendeteksi perubahan pada perempuan yang tidak memiliki tanda atau gejala kanker payudara. Biasanya melibatkan 2 posisi pada setiap payudara. Mammogram dapat mendeteksi tumor yang tidak teraba.

Mammografi diagnostik adalah pemeriksaan radiologis payudara yang digunakan untuk mendiagnosis perubahan payudara yang tidak biasa, seperti benjolan, nyeri, penebalan, retraksi atau keluarnya cairan dari papilla payudara, perubahan ukuran atau bentuk payudara. Mammografi diagnostik juga digunakan untuk mengevaluasi kelainan yang terdeteksi pada skrining mammografi. Terdapat keterbatasan pada pemeriksaan mammografi terutama pada perempuan dengan densitas payudara tinggi. Sensitivitas

berkisar 81 – 93% pada densitas payudara yang mengandung banyak lemak (fatty breast), 84 – 90% pada densitas payudara dengan jaringan fibroglandular yang tersebar, 69 – 81% pada densitas payudara heterogen, dan 57 – 71% pada densitas payudara sangat padat (Kardinah et al., 2024).

2.4.1 Indikasi Pemeriksaan

Rekomendasi untuk mammografi oleh American College of Society (ACS) adalah sebagai berikut :

- a. Setiap perempuan mulai usia 40 - 45 tahun, apabila tanpa gejala dilakukan dengan interval 2 tahun
- b. Perempuan dengan risiko tinggi (memiliki riwayat personal, riwayat dalam keluarga, atau perempuan dengan mutasi BRCA1/2) dapat melakukan skrining lebih awal, dilakukan pengulangan setiap tahun
- c. Perempuan dengan riwayat terapi radiasi pada dada usia 10 – 30 tahun, harus memulai skrining 8 tahun sesudah terpi radiasi, tetapi tidak sebelum usia 25 tahun
- d. ACS tidak merekomendasikan pemeriksaan payudara klinis untuk skrining kanker payudara di antara perempuan berisiko rata-rata pada usia berapa pun (Siddique et al, 2017)

Rekomendasi untuk mammografi oleh United States Preventive Services Task Force (USPSTF) adalah sebagai berikut :

- a. USPSTF merekomendasikan skrining mammografi dua tahunan untuk perempuan usia 50 – 74 tahun
- b. Keputusan untuk memulai skrining mammografi pada perempuan sebeum usia 50 tahun harus menjadi keputusan individu.
- c. Perempuan dapat memilih untuk skrining dua tahunan antara usia 40 dan 49 tahun (Siddique et al, 2017)

2.4.2 Teknis Pemeriksaan

Mammografi rutin terdiri dari tampilan CC (craniocaudal) dan MLO (medio lateral oblique). Kompresi payudara yang cukup dilakukan sebelum pengambilan gambar sinar-X. Hal ini membantu meningkatkan kontras gambar dengan mengurangi artifak gerak dengan meningkatkan penetrasi sinar-X. Pemeriksaan dengan 2 proyeksi sangat penting untuk

mendapatkan gambaran yang baik dari seluruh jaringan payudara. Selain itu, dua proyeksi membantu dalam membedakan kelainan yang sebenarnya dari struktur yang tumpang tindih. Penelitian sebelumnya telah dengan jelas menetapkan sensitivitas yang lebih tinggi dan tingkat penghapusan pemeriksaan yang lebih rendah dengan 2 proyeksi. Manfaat ini umumnya diyakini lebih besar daripada risiko yang terkait dengan radiasi ekstra dari dua proyeksi (Siddique et al, 2017).

Dosis radiasi yang diserap oleh payudara tergantung pada ketebalan jaringan payudara, dosis radiasi meningkat dengan ketebalan payudara. Dalam pelaksanaannya selain proteksi radiasi yang memadai, dosis radiasi yang diberikan tidak melebihi 3mGy untuk setiap posisi *craniocaudal* (rekomen dari *American College of Radiology*) serta kontrol kualitas dilakukan secara teratur. Pada perempuan dengan mutasi BRCA1 atau BRCA2 memiliki sistem perbaikan DNA yang terganggu yang menyebabkan terjadi peningkatan risiko karsinogenesis yang diinduksi radiasi lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan yang tidak memiliki mutasi ini sehingga menjaga dosis radiasi serendah mungkin pada semua perempuan adalah penting (Siddique et al, 2017).

Sistem mamografi digital cenderung membutuhkan dosis radiasi yang lebih rendah daripada mamografi dengan film untuk kualitas gambar yang sama. Sistem digital memberikan resolusi kontras yang lebih besar dan dengan demikian visualisasi yang lebih baik dari kulit, jaringan payudara perifer, dan payudara padat. Selain itu, memungkinkan perubahan zoom, kontras dan kecerahan, yang meningkatkan kemampuan untuk mendeteksi kelainan halus (Siddique et al, 2017).

Pada mamografi dengan film cenderung terdapat artefak selama pemrosesan dan penyimpanan. Kekurangan ini, sebagian dikompensasi oleh keuntungan dari resolusi spasial yang lebih tinggi di layar film dibandingkan dengan sistem digital. Namun, terlepas dari semua perbedaan teknologi ini, penelitian ini akan menunjukkan bahwa akurasi diagnostik secara keseluruhan serupa dengan 2 modalitas ini kecuali untuk perempuan premenopause dan perimenopause dimana mamografi digital ditemukan lebih akurat. Mamografi digital relatif lebih sensitif daripada mamografi film dalam mendeteksi kanker pada payudara padat (Siddique et al, 2017).

Standar kualitas citra merupakan objek uji sebagai representasi payudara dalam melakukan evaluasi citra klinis yang dihasilkan pesawat sinar-X mamografi. Idealnya evaluasi citra klinis pada modalitas mamografi 2D memiliki karakteristik sebagai berikut :

1. Menunjukkan hasil yang dapat dibandingkan dengan standar yang relevan
2. Mensimulasikan payudara dengan tebal 20 – 90 mm, atau ketebalan median
3. Memiliki atenuasi yang sesuai dengan fitur anatomi dan patologi payudara

pada rentang energi sinar-X mammografi

4. Mensimulasikan struktur payudara yang cukup realistik
5. Berisi lesi yang realistik dan relevan

(Kardinah et al., 2024)

2.4.3 Prosedur Pemeriksaan Mammografi

Untuk langkah pemeriksaan mammografi dapat dilakukan sebagai berikut (Salamah et al., 2022) :

1. Sebelum pemeriksaan dimulai, pasien diharuskan melepaskan perhiasan dan pakaian dari pinggang ke atas, lalu diberikan gaun pemeriksaan
2. Hindari penggunaan deodorant, antiperspirant, bedak, losion, krim atau parfum di bawah lengan atau di payudara sebelum pemeriksaan (Partikel logam dalam bedak dan deodorant dapat terlihat pada mammografi dan akan mempengaruhi hasil pembacaan)
3. Pasien berdiri di depan mesin mammografi lalu radiographer memposisikan kepala, lengan dan dada agar tidak menghalangi payudara yang akan diperiksa
4. Payudara pasien lalu ditekan ke alat mammografi, sebelum dilakukan pengambilan gambar dan ekspos sinar X
5. Tekanan ini bertujuan untuk meratakan ketebalan payudara dan memungkinkan sinar X menembus jaringan payudara, sehingga menghasilkan gambar yang baik dan meminimalkan dosisi radiasi yang dibutuhkan
6. Penekanan ini tidak berbahaya, tetapi mungkin akan membuat pasien merasa tidak nyaman (oleh karena itu mammografi dianjurkan dilakukan saat setelah menstruasi, saat kondisi payudara tidak mengencang; umumnya hari ke-7 hingga ke-10 dihitung dari hari pertama menstruasi)
7. Gambar yang dihasilkan nantinya tersimpan dalam format digital sehingga dapat dikirim ke workstation (Salamah et al., 2022)



Gambar 2.8 Posisi pasien dan posisi objek pemeriksaan mammografi (Kardinah et al., 2024)

a. Proyeksi Craniocaudal (CC)

Posisi Pasien

- Pasien duduk atau berdiri
- Tubuh pasien sedikit oblique, sehingga sisi yang diperiksa dekat dengan bucky pemeriksaan
- Kepala pasien menghadap ke sisi yang tidak diperiksa



Gambar 2.9 Posisi pemeriksaan mammografi proyeksi craniocaudal; tubuh pasien sedikit oblique, kepala pasien menghadap ke sisi yang tidak diperiksa (Lampignano, 2018)

Posisi Objek

- Atur ketinggian plate mammogram/ bucky mammogram, dan payudara diletakkan diatas plate mammogram

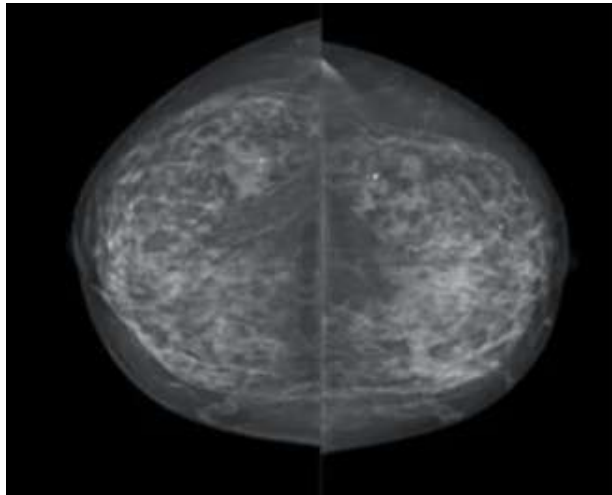
- Kedua bahu rileks, dan bahu isi yang diperiksa endorotasi dan diturunkan ke bawah
- Radiografer berdiri di depan pasien pada sisi medial pasien, sehingga mudah untuk mengatur payudara yang akan diperiksa
- Atur mammae horizontal dengan kedua tangan radiographer, sehingga sisi medial dan lateral payudara terbawa
- Lakukan kompresi pada payudara pasien, dan pastikan tidak ada kulit mammae yang terlipat



Gambar 2.10 Teknik positioning pemeriksaan mammografi proyeksi craniocaudal (Lampignano, 2018)

Kriteria radiograf mammografi proyeksi craniocaudal (CC) :

- Seluruh jaringan payudara tervisualisasi
- Nipple pada pertengahan profil payudara
- Sisi medial payudara tidak terpotong
- Sisi lateral tidak terpotong
- Tergambar pertengahan dari *retroglandular fat tissue*
- Jika memungkinkan tergambar *musculus pectoralis* pada sisi posterior payudara
- Medial border demonstrasi dengan baik
- Tampak nipple (jaringan retro-areolar tampak terpisah)
- Posterior nipple line (PNL) pada 1cm on CC view



Gambar 2.11 Kriteria citra mammografi proyeksi craniocaudal (Lampignano, 2018)

b. Proyeksi Mediolateral Oblique (MLO)

Posisi Pasien

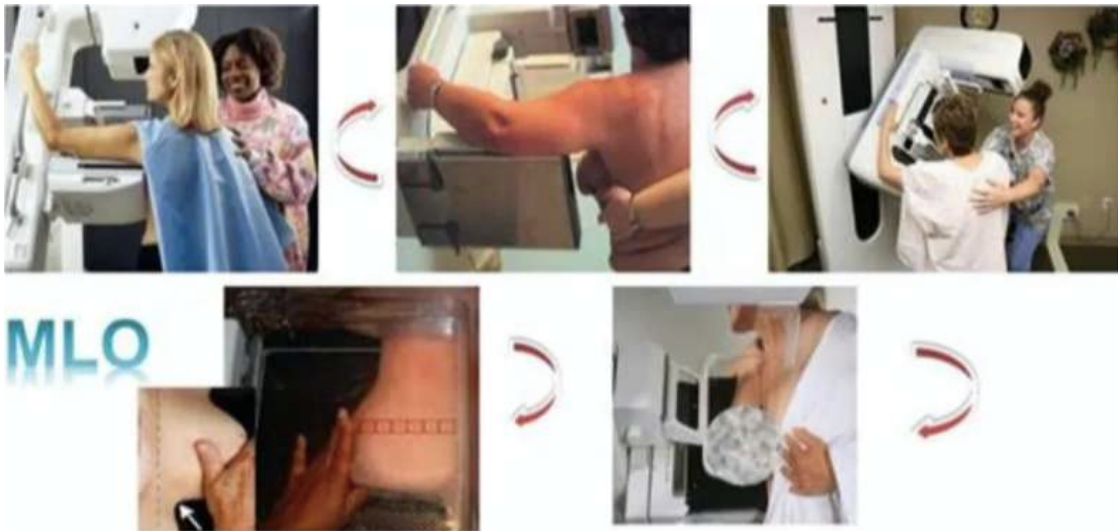
- Posisikan pasien berdiri
- Posisikan tube dengan meja bucky pemeriksaan dari superomedial ke inferolateral, membentuk sudut 45 derajat
- Tubuh pasien oblique 45 – 50 derajat, dengan sisi yang diperiksa dekat dengan tube



Gambar 2.12 Posisi pemeriksaan mammografi proyeksi mediolateral (Lampignano, 2018)

Posisi Objek

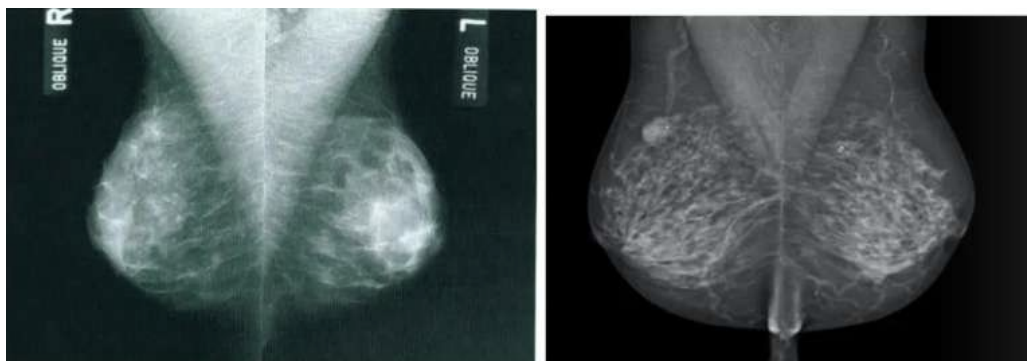
- Tangan sisi yang diperiksa diposisikan ke arah anterior atau memegang *handlebar*
- *Plate mammogram tray/ bucky* berada di depan dari posterior *axillary fold*, dan posisikan payudara pada plat tray/ depan bucky mammogram
- Tangan radiographer memposisikan payudara, sambil payudara dikompresi
- Setelah dikompresi, maka perhatikan *upper outer corner* dari *plate* kompresi posisinya berada dibawah *clavícula*



Gambar 2.13 Teknik positioning pemeriksaan mammografi proyeksi mediolateral (Lampignano, 2018)

Kriteria radiograf mammografi proyeksi mediolateral oblique (MLO) :

- *Pectoral muscle* tampak setinggi nipple
- Tampak pectoral muscle
- *Infra- mammary fold* tervisualisasi
- Tampak jelas fibroglandular mammae
- Tampak *nipple* (jaringan retro-areolar tampak terpisah)
- *Posterior nipple line* (PNL) pada 1cm PNL on MLO view



Gambar 2.14 Kriteria citra mammografi proyeksi mediolateral (Lampignano, 2018)

2.4.4. Keterbatasan Mammografi

Meskipun mammografi adalah modalitas terbaik yang dimiliki saat ini untuk penapisan payudara, namun terdapat beberapa keterbatasan yang dimiliki :

- **False negative**; secara keseluruhan, skrining mammografi melewati sekitar 1 dari 8 kasus kanker payudara, oleh karena hal berikut :
 - Kepadatan payudara dapat menutupi lesi kecil. Hal ini terjadi karena perbedaan kontras yang rendah antara struktur jaringan pada payudara dan sulit untuk memvisualisasikan lesi melalui latar belakang jaringan normal di atasnya.
 - Hasil mammografi negatif palsu dapat memberikan rasa aman yang salah pada wanita, sehingga penting untuk melakukan pemeriksaan lanjutan apabila didapatkan hasil *dense breast* pada pemeriksaan mammografi
- **False positive**, biasanya ditemukan pada
 - Wanita usia muda dengan payudara yang masih padat
 - Wanita yang pernah dilakukan biopsi sebelumnya, memiliki riwayat kanker payudara di keluarga
 - Atau wanita yang pernah menjalani terapi hormone
 - False positive mammografi juga dapat menyebabkan kecemasan, oleh sebab itu diperlukan pemeriksaan lanjutan) untuk memastikan ada atau tidak nya lesi
- **Paparan radiasi**; mammografi adalah modalitas yang menggunakan sinar X, namun dosis radiasi dari mammografi cukup rendah, lebih rendah dari radiografi thorax dan tulang yaitu 3 mGy untuk setiap potongan (Kardinah et al., 2024)

2.4.5. Interpretasi Mammografi

Pada tahun 2003, *American College of Radiology* (ACR) menerbitkan edisi pertama dari atlas Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). Pada tahun 1980-an terjadi peningkatan variasi yang sangat besar pada laporan radiologi. BI-RADS digunakan untuk standarisasi assessmen dan quality control serta keseragaman dalam pelaporan radiologi. Versi pertama yang diusulkan mencakup gambaran pelaporan radiologi, termasuk struktur yang ditemukan pada pencitraan sebagai kategori penilaian. ACR menggunakan analisis ilmiah dan tinjauan literature dengan lexicon sebagai descriptor yang telah terbukti berkorelasi dengan nilai prediktif yang tinggi terkait penyakit jinak atau ganas. Aspek kedua yang penting dari BI-RADS adalah klasifikasi kategori untuk penilaian keseluruhan temuan

pencitraan. Pembagian kategori ini memberi gambaran perkiraan risiko keganasan pada lesi dari 0 – 95%. Kategori dan penilaian akhir ini juga mengurangi ambiguitas.

Mammografi harus dinilai secara sistematis terutama difokuskan pada jaringan mulai dari *inframammary fold* dan axilla, karena umumnya lesi berada di daerah pertemuan antara parenkim, subkutis dan retromammary fat. Ekspertise mammografi harus mencakup :

1. Parenchymal pattern atau komposisi payudara secara keseluruhan
2. Lesi fokal, termasuk lokasi, bentuk, densitas, batas dan ukuran
3. Kalsifikasi, termasuk lokasi dan distribusi (satu atau multipel) dan morfologinya
4. Perubahan struktural, termasuk distorsi arsitektural

ACR-BIRADS membagi komposisi jaringan payudara dalam 4 kategori yaitu :

Tipe A. Payudara hampir seluruhnya jaringan lemak

Tipe B. Densitas fibroglandular tersebar

Tipe C. Kepadatan yang heterogen sehingga menyamarkan massa yang kecil

Tipe D. Sangat padat

a. Kesimpulan temuan mammografi

Kategori BI-RADS untuk temuan mammografi adalah :

- | | | |
|---|---|--|
| 0 | : | Pemeriksaan belum lengkap (perlu pemeriksaan pencitraan) |
| 1 | : | Normal |
| 2 | : | Gambaran jinak. Tidak memerlukan pemeriksaan lanjutan |
| 3 | : | Kemungkinan jinak. Diperlukan follow up jangka pendek |
| 4 | : | Mencurigakan ganas. Disarankan untuk dilakukan biopsi : |
| | | 4A : Kecurigaan ganas rendah |
| | | 4B : Kecurigaan ganas intermediate |
| | | 4C : Gambaran seperti maligna tetapi tidak klasik |
| 5 | : | Kemungkinan besar ganas |
| 6 | : | Keganasan yang telah dibuktikan dengan biopsi |

Penilaian mammografi dapat dinilai pada tabel 1.1

Tabel 1.1 Penilaian mammografi lesi payudara menurut ACR BI-RADS

Kategori	Keterangan
Komposisi payudara (Densitas)	A. Payudara hampir seluruhnya berlemak (<i>fatty breast</i>)
	B. Payudara dengan densitas fibroglandular yang tersebar (<i>scattered area of</i>

	<i>fibroglandular density</i>)	
	C. Payudara dengan densitas heterogen, yang dapat menyamarkan massa kecil (<i>heterogeneously dense, which may observe small masses</i>)	
	D. Payudara sangat <i>dense</i> yang menurunkan sensitivitas mammografi	
Massa	Bentuk	Oval – bulat – irregular
	Batas	Batas tegas – kabur – mikrolobulasi – tidak jelas – spiculated
	Kepadatan	Lemak – rendah – sama – tinggi
	Asimetri	Asimetri – global – fokal – distorsi
	Arsitektural	Parenkim terdistorsi tanpa massa yang terlibat
Kalsifikasi	<u>Morfologi</u>	Karakteristik jinak : suspek 1. Amorf 2. Kasar heterogen 3. Pleimorfik halus 4. Percabangan linier halus atau linier halus
	<u>Distribusi</u>	Menyebar – regional – berkelompok – linier - segmental
Fitur terkait	Retraksi kulit – retraksi puting – penebalan kulit – penebalan trabecular – limfadenopati aksila – distorsi arsitektural – kalsifikasi	
Kasus khusus (kasus dengan diagnosis unik)	Kista simple – mikrokista berkelompok – kista komplikasi – massa di dalam atau di kulit – benda asing (termasuk implant) – kelenjar getah bening intramamari – AVM – penyakit monдор – akumulasi cairan pasca operasi – nekrosis lemak	

(D'Orsi et al., 2014; Kardinah et al., 2024)

2.5 Densitas Payudara

2.5.1 Definisi

Proporsi jaringan epitel dan/atau fibroglandular jaringan epitel dan / atau fibroglandular terhadap jaringan lemak di payudara disebut sebagai kepadatan payudara. Adanya jaringan payudara yang padat sangat meningkatkan risiko terkena kanker payudara (Boyd NF et al., 2002). Sejalan dengan studi yang dipublikasi oleh Heller SI et tahun 2018 menemukan bahwa setiap 1% peningkatan kepadatan payudara meningkatkan risiko kanker payudara sebesar 3%. Wolfe adalah peneliti pertama yang mengamati dan mempublikasikan hubungan antara keberadaan jaringan payudara yang padat dan terjadinya kanker payudara (Wolfe JN et al., 1976). Sejak saat itu, beberapa penelitian telah mengkonfirmasi korelasi positif antara kepadatan payudara dan risiko terjadinya kanker payudara. Dalam sebuah meta-analisis besar yang dilakukan oleh McCormack dkk yang membandingkan persen kepadatan dan kejadian kanker payudara, menunjukkan bahwa ada hubungan positif yang kuat antara peningkatan MD dan peningkatan risiko kanker payudara (McCormack VA et al., 2006). Selain itu, Boyd dan para peneliti berspekulasi bahwa karena hubungan yang kuat ini, dari semua kasus kanker payudara yang dilaporkan, sepertiganya dapat dikaitkan dengan keberadaan jaringan payudara yang sangat padat (Boyd NF et al., 2010). Namun, mekanisme yang mendasari hubungan positif antara MD dan risiko kanker payudara masih belum dapat dijelaskan (Nazari SS et al., 2018).

Mammografi masih merupakan metode yang paling banyak digunakan untuk mendeteksi kanker payudara. Namun, penelitian terbaru telah mengungkapkan keterbatasan

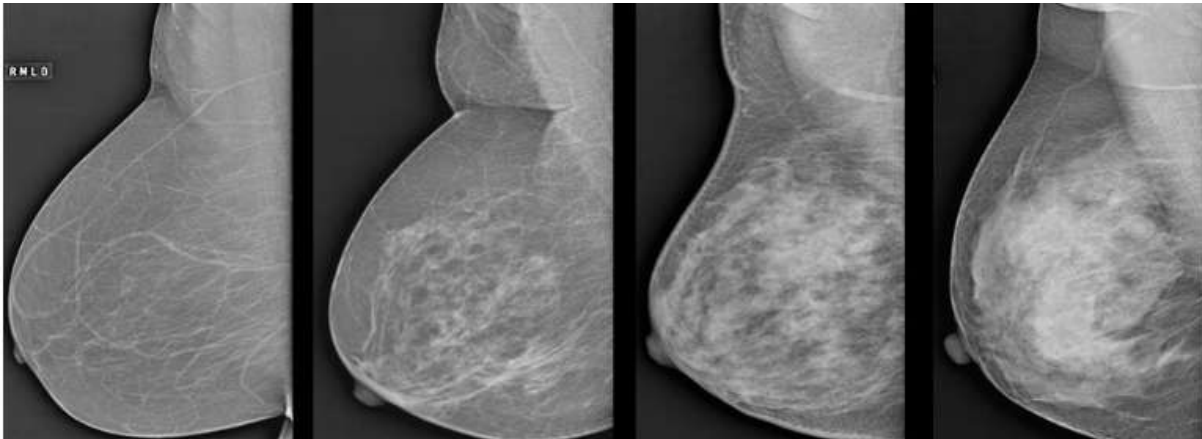
mammografi, terutama pada wanita dengan jaringan payudara yang padat. Mammogram skrining standar tidak dapat mendeteksi semua kanker karena sensitivitas mammogram tergantung pada kepadatan jaringan payudara (Boyd NF et al., 2007). Pada mammografi skrining, jaringan yang padat secara radiologis tampak berwarna putih. Kurangnya kontras antara lesi dan jaringan latar belakang payudara (jaringan padat) membuatnya lebih sulit untuk mendeteksi kanker payudara pada mammogram dengan payudara padat. Ini berarti bahwa wanita dengan payudara padat lebih mungkin mengalami positif palsu dan negatif palsu dalam interpretasi mammografi (Fletcher SW et al., 2003). Kolb dkk. melakukan penelitian terhadap 11.130 wanita yang tidak menunjukkan gejala kanker payudara dan menjalani pemeriksaan mammografi, dan menemukan bahwa sensitivitas mammografi menurun hingga 48% pada wanita dengan payudara yang sangat padat dibandingkan dengan seluruh sampel wanita dalam penelitian ini, yang memiliki sensitivitas mammografi sebesar 78% (Kolb TM et al., 2002). Dalam penelitian retrospektif lain yang menganalisis 8 tahun skrining mammografi dari 329 pasien kanker payudara (335 total kanker payudara) dengan kategori MD tipe 2-4, hanya 19% kanker yang diidentifikasi oleh 3 atau lebih dari 5 ahli radiologi secara *blind*. Sebanyak 81% kanker payudara tidak teridentifikasi setelah dilakukan skrining mammografi (Bae MS et al., 2014). Ketika hasilnya dipelajari kembali oleh 3 ahli radiologi, 78% dari kanker payudara dianggap tidak jelas karena tumpang tindih dengan jaringan yang padat (Bae MS et al., 2014)

2.5.2 Klasifikasi

Kepadatan payudara mengacu pada opasitas jaringan fibroglandular yang terlihat pada mammografi terhadap jaringan lemak. Karena mammogram adalah gambar dua dimensi dari payudara, jaringan fibroglandular dapat tumpang tindih dengan lesi kanker. Jika jaringan fibroglandular memiliki kepadatan yang sama atau lebih besar daripada kanker, massa yang mendasarinya mungkin tidak terlihat. Efek penyamaran (*masking effect*) ini mengurangi sensitivitas mamografi pada payudara yang padat (Upadhyay N et al., 2024).

Sistem yang saat ini secara luas digunakan menilai *mammographic density* (MD) pada alat mammogram adalah breast imaging reporting and data system (BI-RADS) yang diperkenalkan oleh American College of Radiology (Patterson SK et al., 2014). BI-RADS membagi Mammographic Density ke dalam empat kategori utama, seperti yang diilustrasikan pada Gambar 1.1 (Nazari SS et al., 2018) Tingkat pertama mendefinisikan jaringan payudara yang hampir seluruhnya lemak dengan kepadatan jaringan 5-24%, sedangkan tingkat kedua jaringan payudara yang terdiri dari area-area yang tersebar dengan kepadatan 25-49%, tetapi masih terdiri dari sebagian besar jaringan lemak. Tingkat ketiga, yang digambarkan sebagai kepadatan heterogen, menunjukkan area dengan kepadatan jaringan 50-75%. Terakhir, tingkat empat terdiri dari $\geq 75\%$ kepadatan jaringan dengan sangat sedikit atau

tidak ada jaringan lemak, dan disebut sebagai sangat padat (Balleyguier et al., 2007). Wanita dengan jaringan payudara yang heterogen atau sangat padat (50% wanita di AS) dianggap memiliki MD yang tinggi. (Nazari SS et al., 2018)

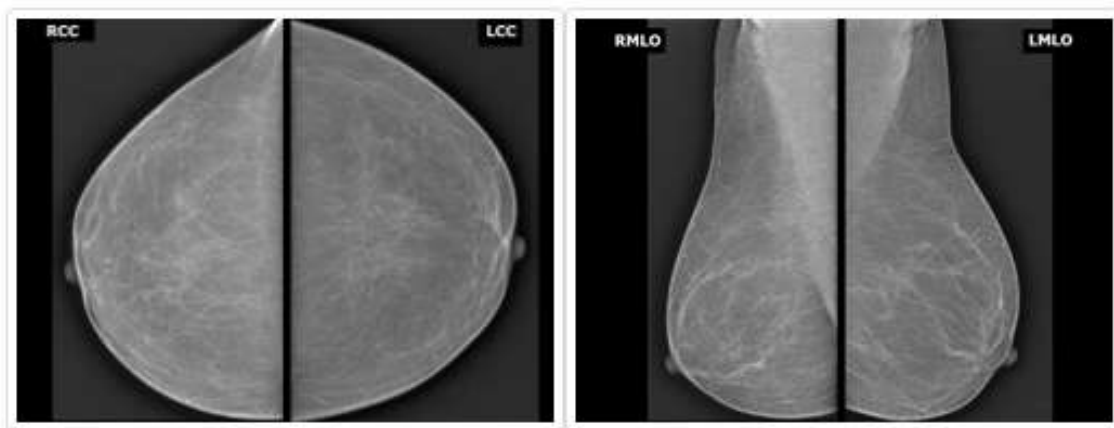


Gambar 2.15 Kategori BI-RADS oleh American College of Radiology: A- hampir seluruhnya berlemak (fatty breast), B-area dengan kepadatan fibroglandular yang tersebar, C-padat secara heterogen, yang dapat mengaburkan lesi, dan D-sangat padat, yang dapat menurunkan sensitifitas mamografi. Wanita dengan payudara karegori C dan D disebut sebagai 'dense breast' (Upadhyay N et al., 2024)

a. Mammografi berdasarkan ACR BI-RADS

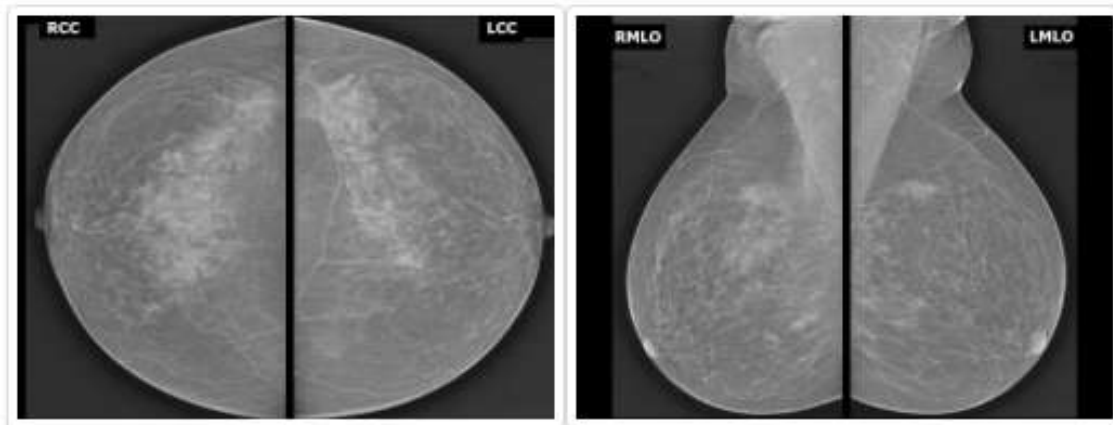
Empat kategori densitas payudara ditentukan oleh perkiraan visual kandungan jaringan fibroglandular di dalam payudara .

1. Densitas A (Gambar 1.9), payudara hampir seluruhnya berlemak (entirely fatty)



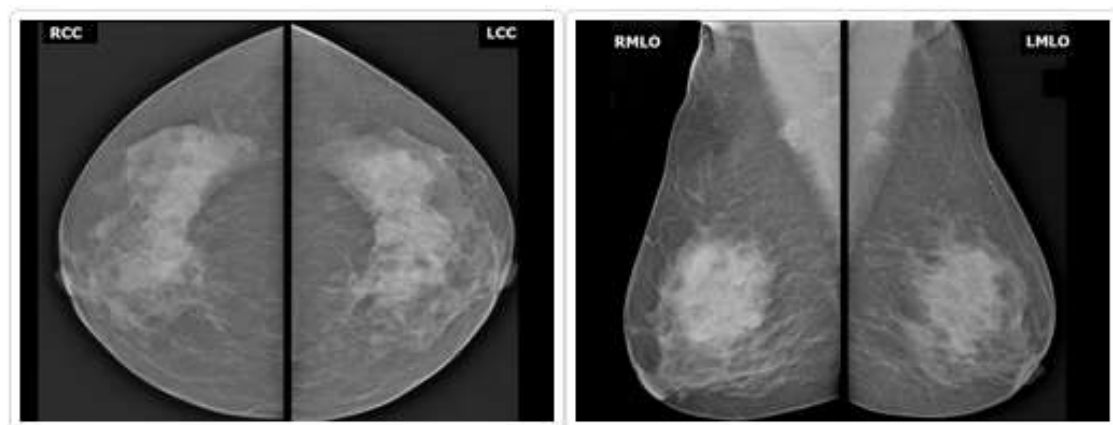
Gambar 2.16 Tipe A; kepadatan jaringan 5 – 25%

2. Densitas B (Gambar 1.10), payudara dengan area densitas fibroglandular yang tersebar (*scatteres area of fibroglandular densities*)



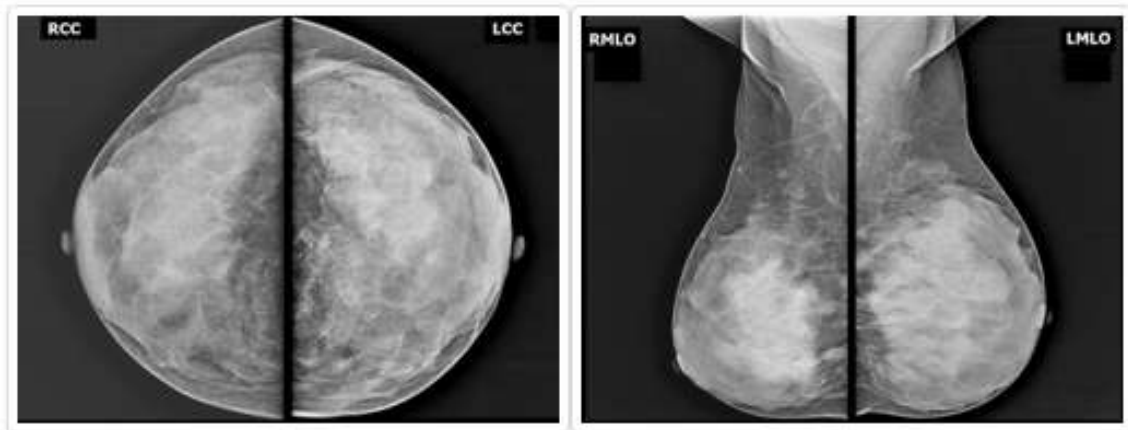
Gambar 2.17 Tipe B ; kepadatan jaringan 25 – 49%

3. Densitas C (Gambar 1.11), payudara dengan densitas heterogen (*heterogeneously dense, which may obscure small masses*), yang dapat menyamarkan massa kecil. Beberapa area di payudara relative padat sementara area lain berlemak. Jika ditemukan densitas demikian maka perlu disampaikan area dengan densitas yang tinggi.



Gambar 1.18 Tipe C ; kepadatan heterogen 50 – 75%

4. Densitas D (Gambar 1.12), payudara sangat dense yang menurunkan sensitivitas mammografi (*extremely dense, which lower the sensitivity mammography*), yang menurunkan sensitivitas mammografi. Sensitivitas mammografi paling rendah dalam kategori densitas ini (D'Orsi et al., 2014)



Gambar 2.19 Tipe D; kepadatan jaringan >75%

2.5.3 Faktor Yang Berhubungan dengan Densitas Payudara

a. Usia

Pada involusi payudara pascamenopause, Perubahan structural involusi dapat dimulai pada usia 30 tahun ketika kadar FSH mulai meningkat secara progresif sampai menopause. Skrining mammografi yang dilakukan secara berkala mendokumentasikan transisi dari jaringan fibroglandular yang dominan ke jaringan yang didominasi lemak. (Zulfiqar et al., 2011)

b. Status paritas dan jumlah kelahiran

Dalam sebuah penelitian, status paritas dan jumlah kelahiran secara signifikan dan berbanding terbalik berhubungan dengan persen kolagen dalam jaringan payudara / kepadatan jaringan payudara (Li et al., 2005). Payudara yang lebih kecil juga dilaporkan berhubungan dengan jumlah kolagen dan jaringan kelenjar yang lebih banyak. Selama kehamilan lobule bertambah besar dan terjadi proliferasi acinus lobule. Ketika laktasi berhenti, payudara mengalami tingkat involusi. Kehamilan dan laktasi yang berurutan mengakibatkan involusi lebih lanjut dan selanjutnya akan terjadi penggantian jaringan fibroglandular dengan lemak (Zulfiqar et al., 2011)

c. BMI

BMI yang tinggi juga dikaitkan dengan densitas yang lebih rendah dan rendahnya jaringan fibroglandular, pasien overweight dan obesitas akan mendapat manfaat dari pemantauan ketat dengan skrining mammografi (Gillman et al., 2016)

d. Usia menarche

Korelasi antara usia menarche dengan densitas payudara tidak terlalu konsisten pada penelitian-penelitian sebelumnya. Beberapa penelitian melaporkan bahwa tidak terdapat hubungan antara usia menarche dengan densitas mammografi (Nguyen et al., 2013), namun dilaporkan juga terdapat tren positif antara densitas payudara dengan usia saat menarche. Alexeeff SE et al (2017) melaporkan adanya kaitan usia menarche dengan peningkatan PD (*percent density*) pada mammografi. Studi yang dilakukan Ward SV et al (2022) juga mengemukakan bahwa usia yang lebih tua saat menarche berkaitan positif dengan densitas payudara yang lebih padat. Jumlah jaringan epitel, stroma dan adiposa menentukan tampilan radiologis payudara, dan proses pubertas adalah kunci dari perkembangan dalam pembentukan MD (*mammographic density*). Telah diketahui bahwa deposisi jaringan adiposa diperlukan untuk terjadinya menarche dan peningkatan jaringan adiposa pada tubuh dikaitkan dengan terjadinya pubertas lebih awal. Dijelaskan juga bahwa peningkatan kadar IGF-1 juga dikaitkan dengan peningkatan kepadatan payudara, akibat dari peningkatan proliferasi sel dan inhibisi proses apoptosis. (Ward SV et al., 2022)

e. Ras dan etnis

Dalam sebuah penelitian besar (Del Carmen MG et al., 2007) yang melibatkan etnis Asia, Kaukasia dan Afrika-Amerika, densitas payudara terpadat terlihat pada wanita Asia dan MD (*mammographic density*) terendah pada wanita Afrika-Amerika. Dua penelitian tambahan juga menunjukkan bahwa MD secara signifikan lebih tinggi pada wanita etnis Tionghoa (Heller SL et al., 2015) dibandingkan dengan kelompok etnis lainnya. Meskipun ras dan etnis mungkin menjadi faktor pendorong kepadatan jaringan payudara, tidak sepenuhnya dipahami apakah perbedaan MD pada kelompok ras yang berbeda menjelaskan perbedaan risiko kanker payudara (Ursin G et al., 2003). Yang jelas, faktor-faktor seperti pola makan dan paparan lingkungan memiliki pengaruh yang signifikan terhadap risiko terkena kanker payudara pada berbagai kelompok etnis. Terdapat perbedaan pendapat tentang pengaruh ras terhadap densitas payudara. Densitas mammografi secara

signifikan lebih tinggi pada ras Asia-Amerika daripada Afrika Amerika (Ursin et al., 2003). Hasil serupa juga dijelaskan (Chen et al., 2004), namun setelah disesuaikan dengan usia, BMI dan faktor lainnya, tampak bahwa densitas mammografi secara signifikan lebih rendah pada ras Asia Amerika daripada Afrika Amerika, tetapi tidak berbeda secara signifikan dari Kaukasia. Perbedaan ras ini paling menonjol di antara perempuan dengan usia diatas 50 tahun tetapi berkurang setelah disesuaikan dengan ukuran payudara.

f. Diet

Kepadatan mamografi (MD) dapat berbeda pada wanita ketika membandingkan perbedaan pola makan. Dalam sebuah penelitian (Castello et al., 2016), wanita dengan ketergantungan yang lebih tinggi pada pola diet barat memiliki MD yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita dengan ketergantungan yang rendah pada diet ini. Penelitian lain terhadap wanita Jepang pascamenopause menemukan hubungan positif yang signifikan antara PMD dan asupan protein dan lemak (Nagata C et al., 2005). Selain kontribusi diet terhadap PMD, asupan alkohol juga dapat memodulasi PMD. Wanita yang mengonsumsi lebih dari 7 porsi alkohol per minggu, terutama mereka yang memiliki BMI kurang dari 25 kg/m², memiliki PMD 17% lebih tinggi dibandingkan dengan yang bukan peminum (Quandt Z et al., 2015). Bersama-sama, penelitian ini menunjukkan bahwa faktor diet dapat berimplikasi pada risiko kanker payudara dengan berkontribusi pada peningkatan MD.

g. Riwayat Keluarga Kanker Payudara

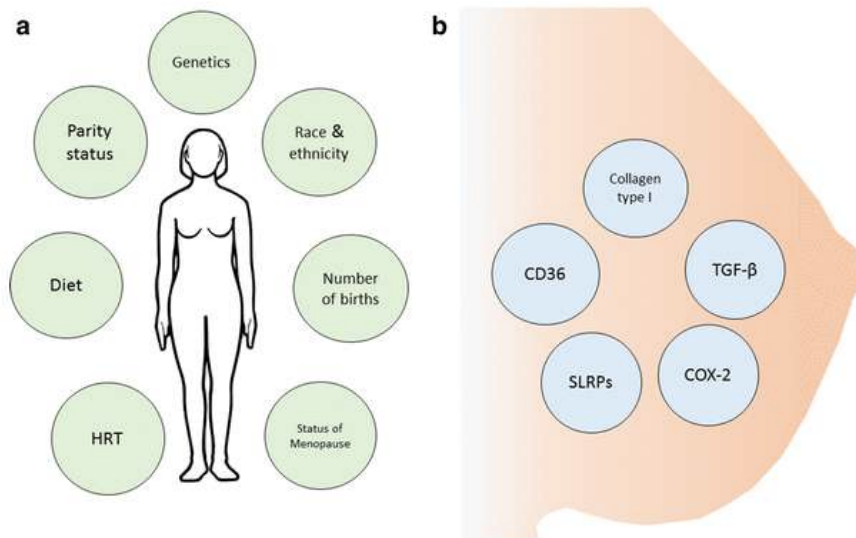
Terdapat hubungan antara peningkatan densitas payudara dan riwayat keluarga tingkat pertama dengan kanker payudara. Sebagian besar variasi densitas payudara tampaknya terkait dengan faktor genetik. (Ziv et al., 2003)

h. Terapi Hormonal (*Hormone Therapy*)

Terapi hormonal berupa inhibitor estrogen dan aromatase secara keseluruhan cenderung mengurangi densitas payudara. Efek terapi tamoxifen paling baik tercermin dalam volume jaringan fibroglandular pada pencitraan saat tahap awal pengobatan (Heller et al., 2018). Terapi penggantian hormon dan pengobatan dengan tamoxifen seperti kombinasi estrogen dan progesteron serta pengobatan dengan

tamoxifen diketahui dapat meningkatkan MD (Greendale GA et al., 2003). Namun, terapi estrogen saja tidak secara signifikan meningkatkan MD. Penelitian sebelumnya (Titus-Ernstoff et al., 2006; Chen FP et al., 2010) melaporkan telah menemukan korelasi positif antara MD dan HRT, yang juga telah diteliti sebelumnya antara HRT dan risiko kanker payudara. Pengobatan dengan tamoxifen, yang memblokir reseptor estrogen, telah terbukti menurunkan MD dalam jangka pendek, tetapi tidak dalam jangka panjang (Cuzick J et al., 2004). Dalam sebuah penelitian yang melibatkan 818 wanita sehat yang berisiko tinggi terkena kanker payudara, setelah 18 bulan pengobatan dengan tamoxifen atau plasebo, terdapat penurunan MD sebesar 7,3% pada kelompok tamoxifen dibandingkan sebesar 3,5% pada kelompok plasebo. Meskipun tren ini berlanjut setelah 54 bulan pengobatan, kelompok yang menggunakan rejimen tamoxifen mengalami penurunan MD sebesar 28,2% dari awal, dan kepadatan kelompok plasebo berkurang menjadi 35,3% dari awal. Penelitian ini menunjukkan bahwa ada penurunan MD yang signifikan pada kelompok tamoxifen karena terapi. Namun, faktor lingkungan lainnya juga dapat berperan dalam penurunan MD (Cuzick J et al., 2004). Menariknya, dalam uji coba pencegahan kanker payudara secara acak, wanita yang menjalani pengobatan tamoxifen dan mengalami penurunan MD sebesar 10% mengalami penurunan risiko kanker payudara sebesar 63%; namun, wanita yang menjalani pengobatan tamoxifen, namun mengalami penurunan MD kurang dari 10% atau tidak mengalami penurunan MD, tidak mengalami penurunan risiko kanker payudara (Cuzick J et al., 2011). Dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa penggunaan tamoxifen selama 18 bulan dapat menurunkan MD serta mengurangi risiko kanker payudara.

Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan bahwa beberapa faktor, termasuk ras, genetika, paritas, status menopause, HRT, dan diet dapat memodulasi MD, dan oleh karena itu, dapat berdampak pada risiko wanita terkena kanker payudara. Namun, penelitian tambahan perlu dilakukan untuk mendukung temuan ini (Nazari SS et al., 2018).



Gambar 2.20 Ilustrasi densitas payudara dan hubungannya dengan kanker payudara. Gambaran umum tentang faktor-faktor yang dapat memodulasi densitas payudara. (a) Beberapa faktor lingkungan yang dapat mempengaruhi densitas payudara. (b) Beberapa molekul yang terlibat dalam memodulasi jaringan padat pada payudara. Terapi penggantian hormone (HRT), SLRPs small leucine-rich proteoglycans. TGF-B transforming growth factor-B, COX-2 cyclooxygenase-2, CD36 cluster of differentiation 36 (Nazari SS et al., 2018)

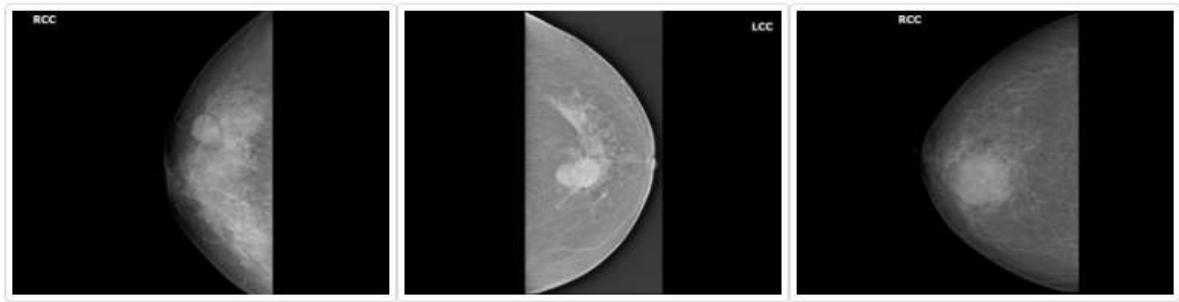
2.6 Karakteristik Lesi Payudara

Parenchymal pattern harus dideskripsikan karena ini akan mempengaruhi sensitifitas dari mammografi. Semakin padat jaringan fibroglandular maka sensitifitas mammografi untuk menilai lesi semakin berkurang.

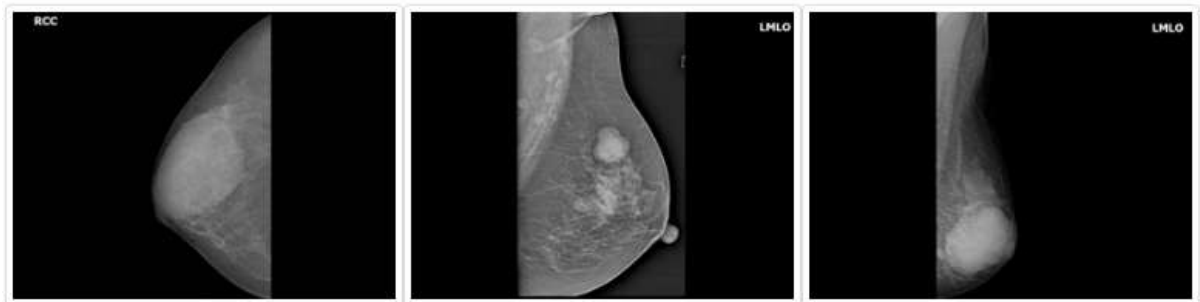
2.6.1 Massa/ Lesi fokal

Deskripsi massa harus mencakup ukuran, kontur, temuan yang berhubungan, ada atau tidaknya kalsifikasi, lokasi dan bila ada perubahan pada follow up. Bentuk masa seperti oval atau bulat atau irregular. Sedangkan untuk batas massa bisa berupa massa berbatas tegas, mikrolobulasi, sebagian tertutup jaringan disekitarnya, tidak tegas atau spiculated. Pada kasus tertentu deskripsi yang lebih spesifik mengenai distorsi arsitektural, dilatasi duktus fokal, inframammary lymph node, asimetris jaringan payudara atau asimetris fokal

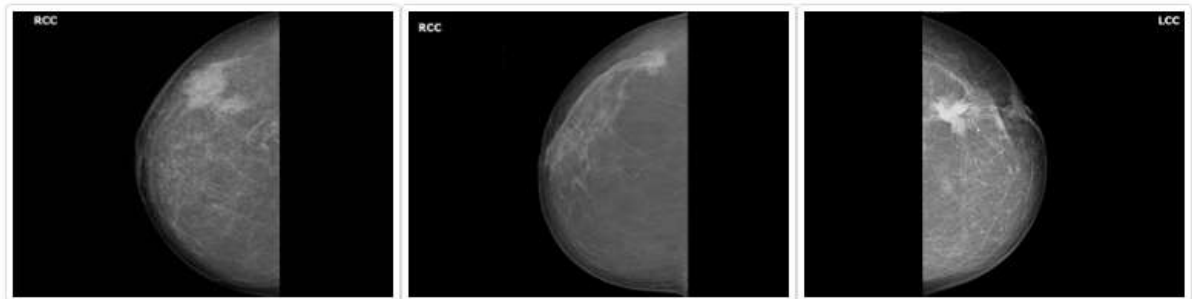
- 1) Shape (Round, oval, irregular)



Gambar 2.21 Round shape. Lesi berbentuk bulat biasanya cenderung konsisten dengan lesi jinak. Namun intracystic papillary carcinoma, mucinous carcinoma atau medullary carcinoma dapat berbentuk bulat. Invasive breast carcinoma subtype enriched HER2 juga cenderung tampak sebagai lesi yang bulat. (Cancer screening at IARC., 2026. Breast Imaging – mammography interpretation – mammography lexicon – mass)

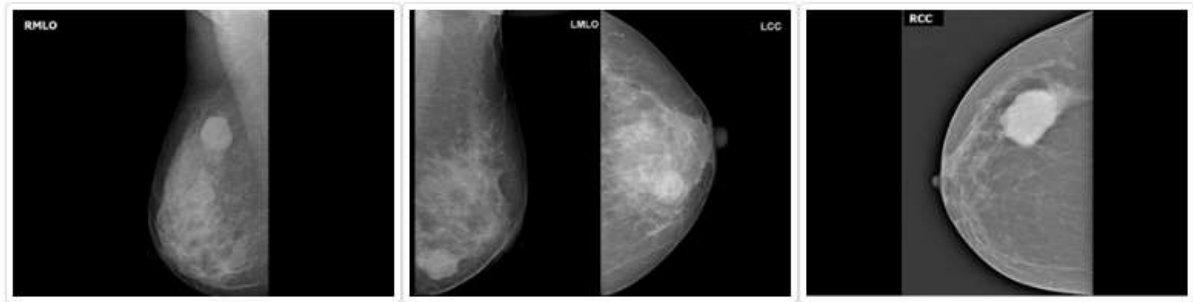


Gambar 2.22 Oval shape. Lesi berbentuk oval juga cenderung merupakan lesi jinak. Namun terdapat beberapa lesi ganas berbentuk oval, antara lain mucinous carcinoma atau metastasis. Invasive breast carcinoma dengan subtype TNBC juga cenderung tampak sebagai lesi oval. Differential diagnosis nya adalah fibroadenoma atau phyllodes tumor (Cancer screening at IARC., 2026. Breast Imaging – mammography interpretation – mammography lexicon – mass)

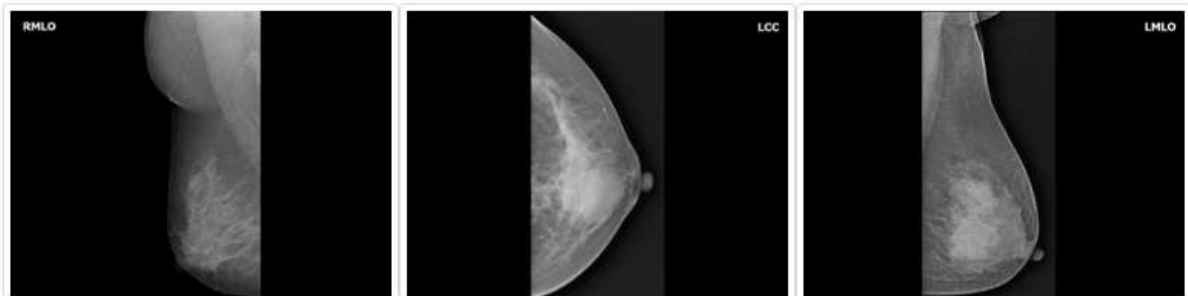


Gambar 2.23 Irregular shape. Hampir 80% dari invasive breast carcinoma tampak berbentuk irregular pada tampilan mammografi. Namun scar tissue atau seroma juga dapat memiliki bentuk yang irregular (Cancer screening at IARC., 2026. Breast Imaging – mammography interpretation – mammography lexicon – mass)

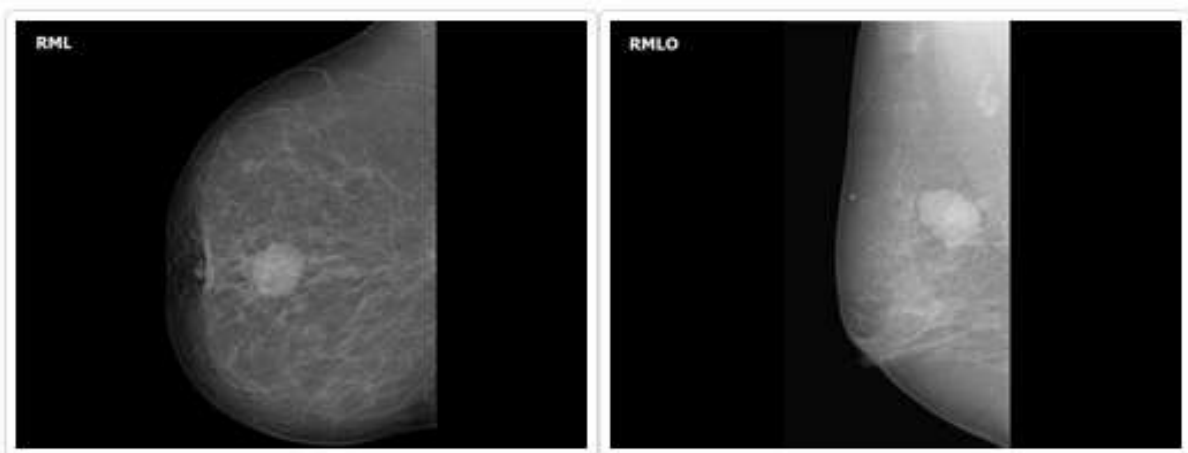
2) Margin (Circumscribed, obscured, microlobulated, indistinct, spiculated)



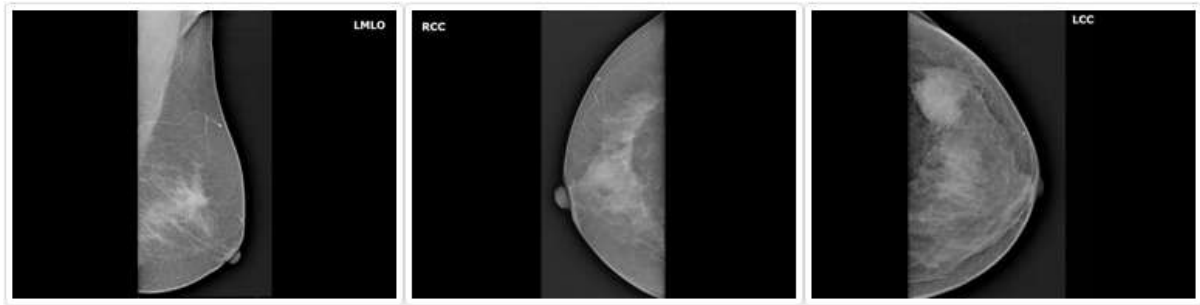
Gambar 2.24 *Circumscribed margin*. Lesi dengan batas tegas, cenderung merupakan massa jinak. Namun invasive breast carcinoma subtype TNBC juga cenderung memiliki batas circumscribed. Differential diagnosis termasuk fibroadenoma dan simple cyst (Cancer screening at IARC., 2026. Breast Imaging – mammography interpretation – mammography lexicon – mass)



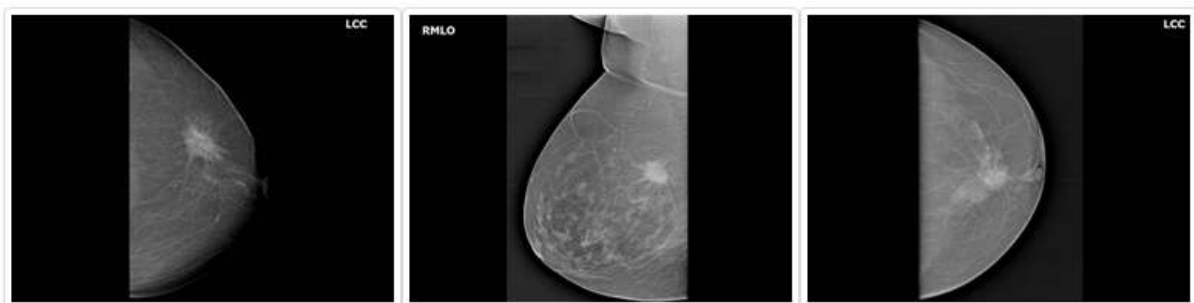
Gambar 2.25 *Obscured margin*. Margin yang obscure atau tidak jelas dapat disebabkan karena superimposisi dari jaringan fibroglandular dengan massa. Dapat tampak complete atau partial obscured. Differential diagnosis termasuk multifocal medullary carcinoma, simple cyst dan invasive breast carcinoma (Cancer screening at IARC., 2026. Breast Imaging – mammography interpretation – mammography lexicon – mass)



Gambar 2.26 *Microlobulated margin*. Margin microlobulated termasuk kedalam suspicious malignant. Differential diagnosis nya adalah DCIS atau fibrocystic change (Cancer screening at IARC., 2026. Breast Imaging – mammography interpretation – mammography lexicon – mass)

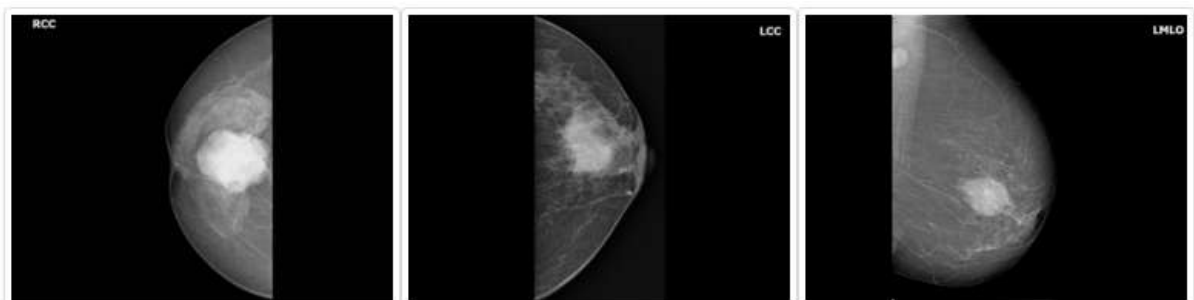


Gambar 2.27 *Indistinct margin*. Invasive breast carcinoma cenderung memiliki margin yang indistinct atau batas yang hilang akibat demarkasi dari parenkim payudara sehingga mengakibatkan infiltrasi dengan bagian dari massa. Differential diagnosa termasuk fat necrosis, metaplastic carcinoma dan fibrocystic changes. (Cancer screening at IARC., 2026. Breast Imaging – mammography interpretation – mammography lexicon – mass)

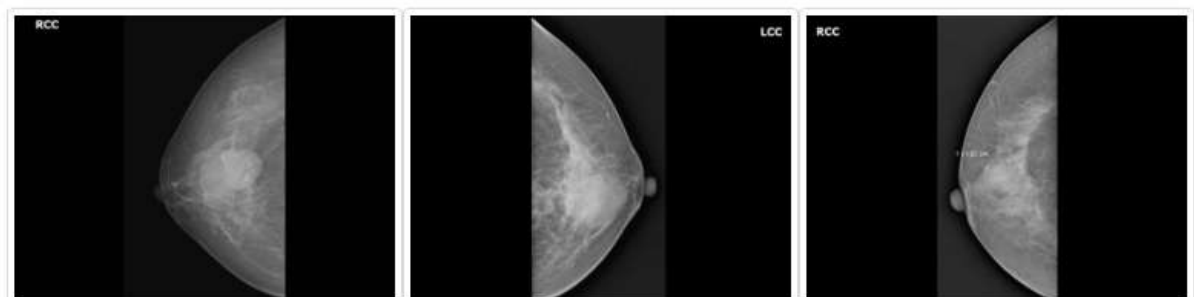


Gambar 2.28 *Spiculated margin*. Margin spiculated kemungkinan besar adalah lesi ganas. Differential diagnosa termasuk post operative scar dan fat necrosis (Cancer screening at IARC., 2026. Breast Imaging – mammography interpretation – mammography lexicon – mass)

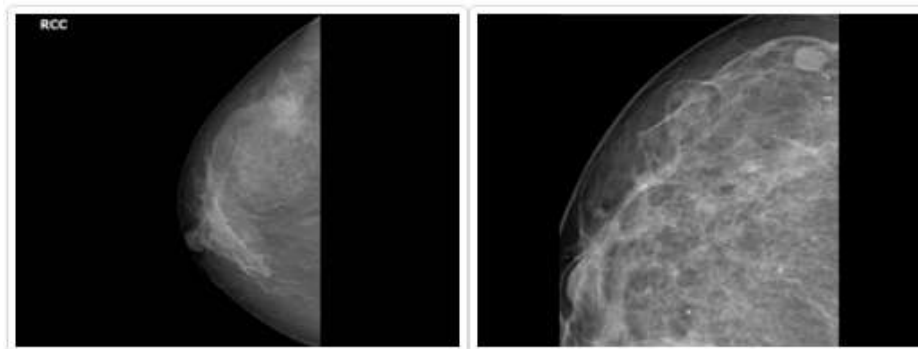
3) Density (high density, equal density, low density, fat containing)



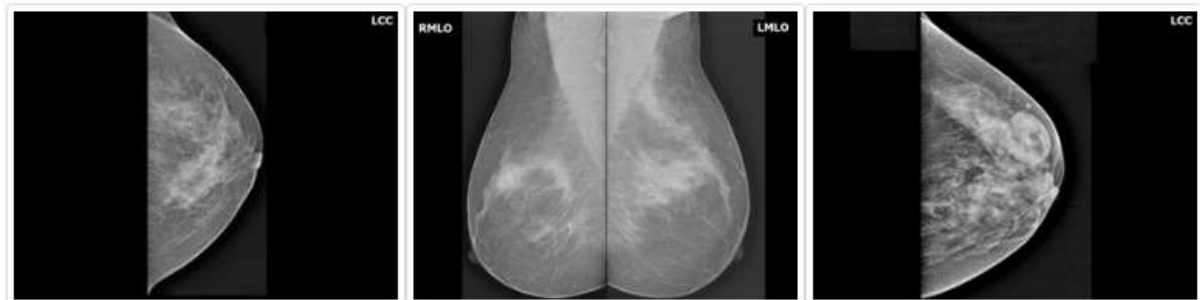
Gambar 2.29 *High density*. Lesi dengan high density kemungkinan besar adalah lesi ganas (Cancer screening at IARC., 2026. Breast Imaging – mammography interpretation – mammography lexicon – mass)



Gambar 2.30 *Equal density*. Lesi dengan equal density sampai saat ini masih dapat kearah benign atau malignant. Margin, kalsifikasi dan axillary node juga harus dipertimbangkan. (Cancer screening at IARC., 2026. Breast Imaging – mammography interpretation – mammography lexicon – mass)



Gambar 2.31 *Low density*. Lesi dengan low density cenderung merupakan lesi jinak, dapat berupa benign proliferative lesi, fat necrosis atau hamartoma (Cancer screening at IARC., 2026. Breast Imaging – mammography interpretation – mammography lexicon – mass)

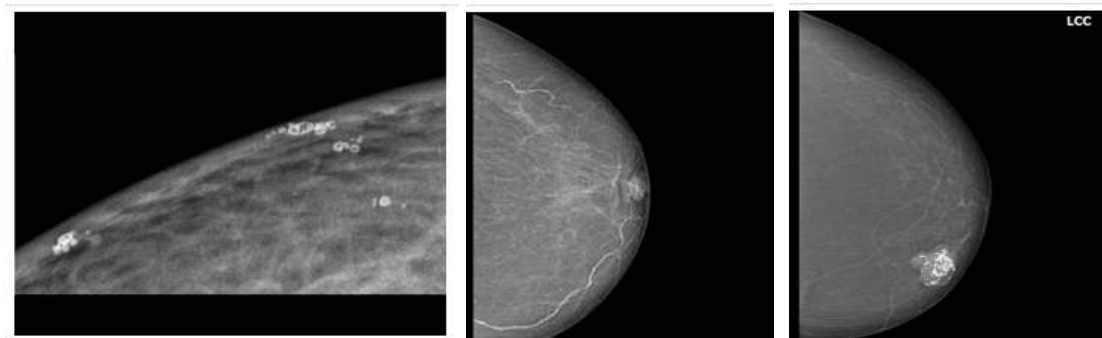


Gambar 2.32 *Fat containing*; disebut juga dengan mix density (Cancer screening at IARC., 2026. Breast Imaging – mammography interpretation – mammography lexicon – mass)

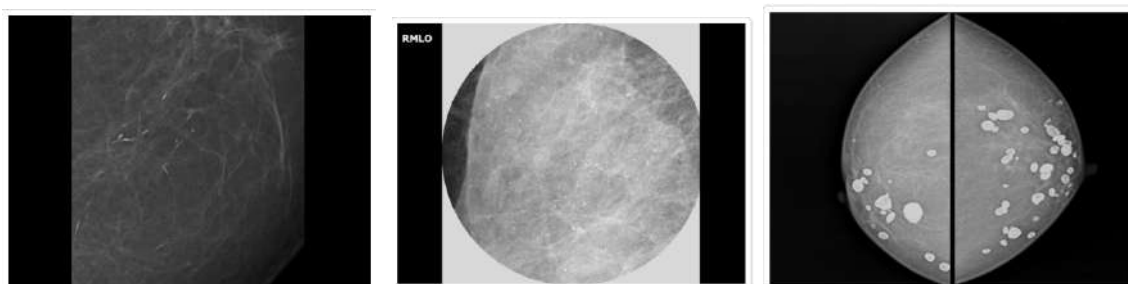
2.6.2 Kalsifikasi

Deskripsi kalsifikasi harus mencakup lokasi, jumlah, pola distribusi dan morfologi. Kalsifikasi *cluster* harus tervisualisasi pada kedua proyeksi untuk menghindari kemungkinan akibat *overlapping* kalsifikasi pada lokasi yang berbeda. Kalsifikasi dengan karkateristik jinak antara lain kalsifikasi kutis atau vaskular, *coarse* atau *popcorn calsification*, *large rod-like calsification*, *round calsification*, *lucent centered calsification*, *eggshell calsification*, *milk of calcium*, *suture calsification* dan *dystrophic calsification*. Kalsifikasi yang dicurigai maligna adalah *fine pleomorphic calsification* atau *fine linear or fine linear branching calsification* (Kardinah et al., 2024)

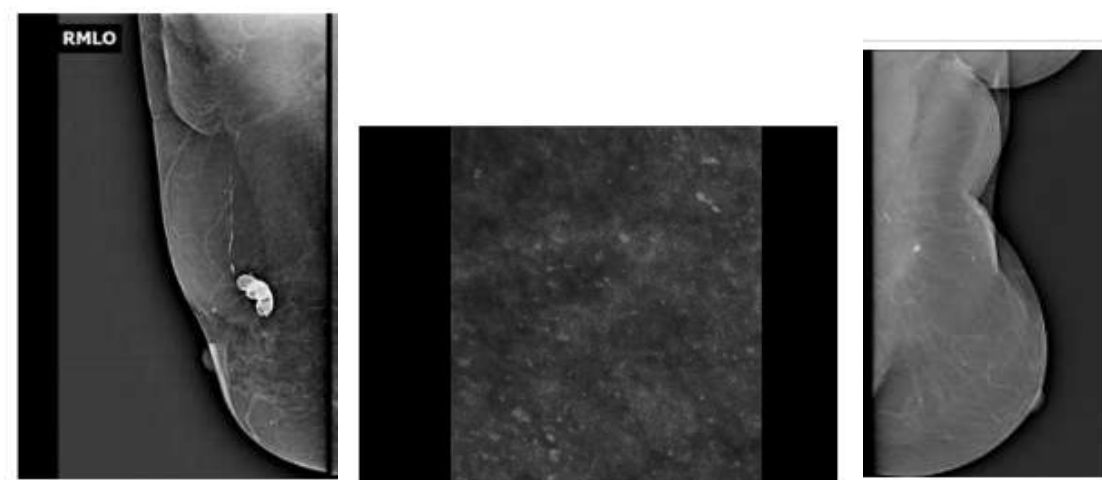
- 1) Kalsifikasi benign (*skin, vascular, coarse “popcorn-like”, large rod-like, diffuse round, rim/ lucent-centered/ eggshell, dystrophic, milk of calcium, suture*)



Gambar 2.33 *Skin; vascular; coarse “popcorn-like” kalsifikasi* (Cancer screening at IARC., 2026. Breast Imaging – mammography interpretation – mammography lexicon – calcification)

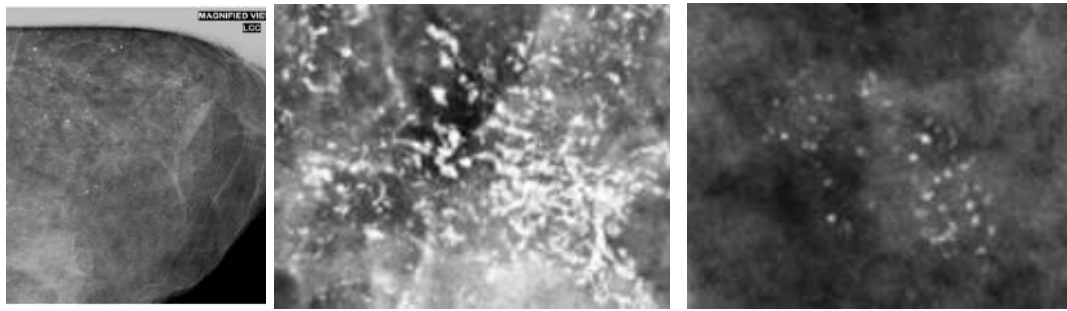


Gambar 2.34 *Large rod-like, diffuse round, rim/ lucent-centered/ eggshell kalsifikasi* (Cancer screening at IARC., 2026. Breast Imaging – mammography interpretation – mammography lexicon – calcification)

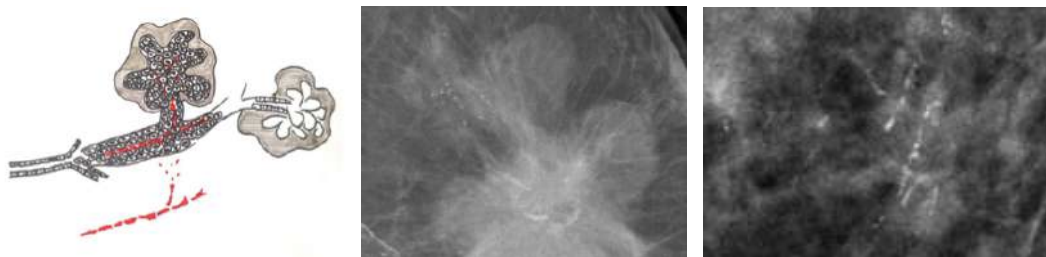


Gambar 2.35 *Dystrophic; milk of calcium; suture kalsifikasi* (Cancer screening at IARC., 2026. Breast Imaging – mammography interpretation – mammography lexicon – calcification)

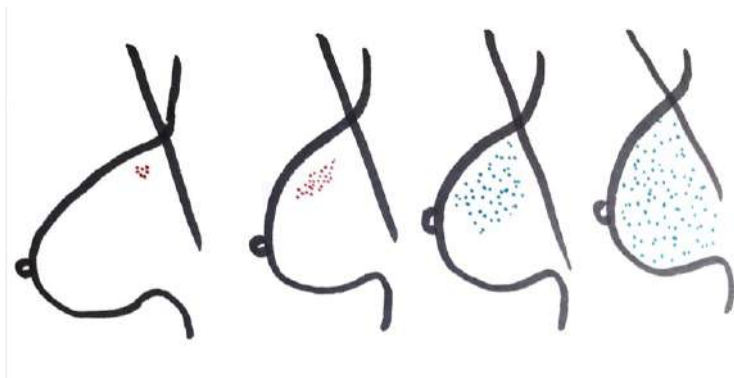
2) Kalsifikasi suspicious malignant (*Amorphous; coarse heterogen; fine pleomorphic, fine linear, fine linear branching*)



Gambar 2.36 *Amorphous; coarse heterogen; fine pleomorphic* kalsifikasi (Cancer screening at IARC., 2026. Breast Imaging – mammography interpretation – mammography lexicon – calcification)



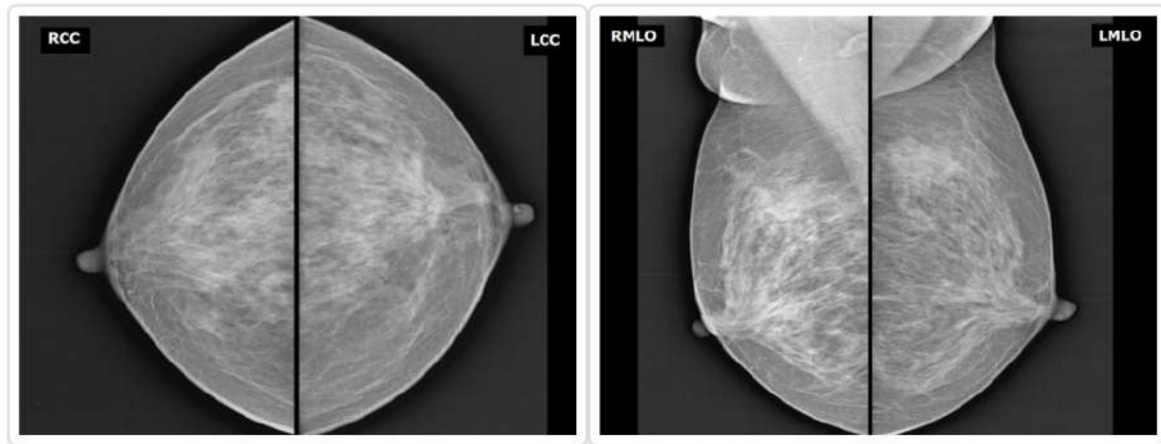
Gambar 2.37 *Fine linear branching* kalsifikasi (Cancer screening at IARC., 2026. Breast Imaging – mammography interpretation – mammography lexicon – calcification)



Gambar 2.39 Distribusi kalsifikasi. *Grouped; regional; segmental; diffuse* (Cancer screening at IARC., 2026. Breast Imaging – mammography interpretation – mammography lexicon – distribution of calcification)

2.6.3 Perubahan-perubahan yang berhubungan

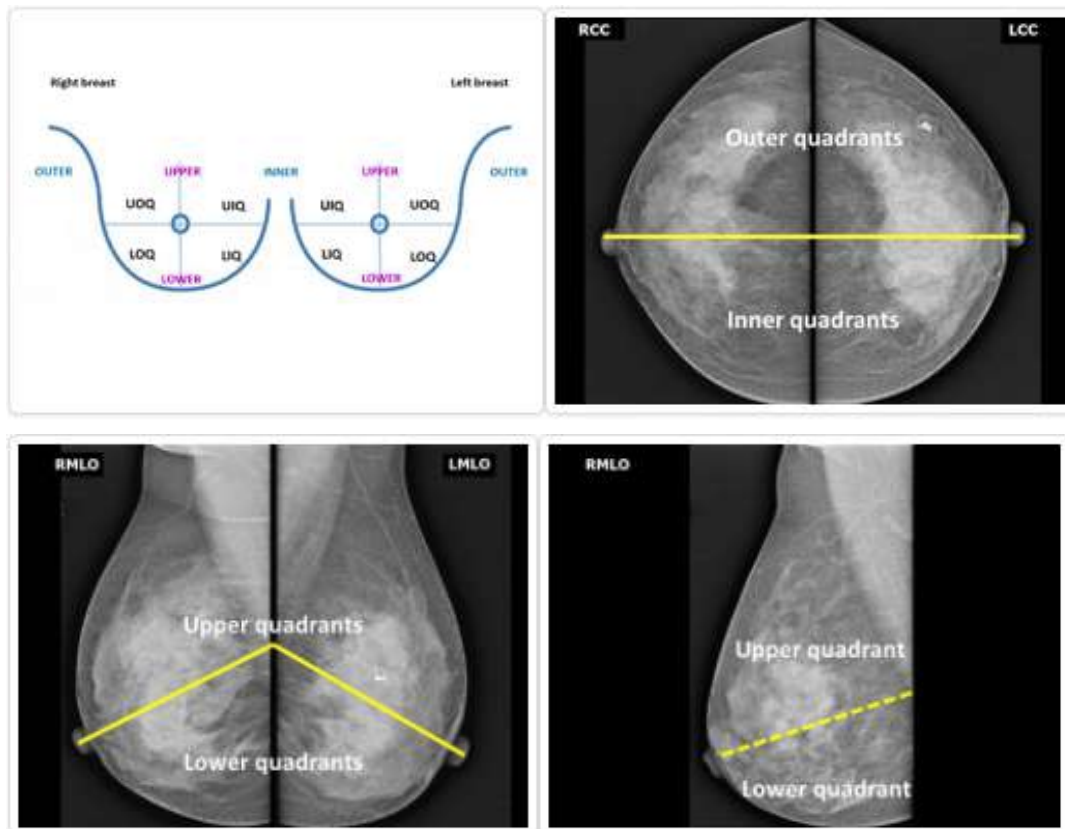
Perubahan-perubahan yang berhubungan juga harus dideskripsikan antara lain adanya retraksi atau penebalan kulit, retraksi papilla, penebalan trabekula, pembesaran kelenjar getah bening aksila, distorsi arsitektural atau peningkatan vaskularisasi



Gambar 2.40 Distorsi arsitektur. Focal *disrupsi* pada jaringan payudara normal tanpa ada massa yang terlibat. Jaringan dan kelenjar payudara yang tampak pada mammografi normal akan terlihat sesuai struktur yang berada pada tempatnya menuju ke nipple. Adanya gangguan struktur normal tersebut dapat terduga sebagai suatu distorsi arsitektur, dan perlu dicurigai adanya massa atau kalsifikasi terutama jika tidak ada riwayat operasi sebelumnya. (Cancer screening at IARC., 2026. Breast Imaging – mammography interpretation – mammography lexicon – distribution of calcification)

2.6.4 Lokasi lesi

Lokasi lesi yang harus dideskripsikan mencakup kanan-kiri, kuadran dan berdasarkan arah jarum jam, keadalaman serta jarak dari papilla payudara



Gambar 2.41 Menentukan kuadran dalam citra mammograf

2.7. Pemeriksaan Imunohistokimia pada Kanker Payudara

Sejak 1959, American Joint Committee on Cancer (AJCC) telah menerbitkan tujuh edisi sistem tumor-node-metastasis (TNM) untuk stadium kanker. Pada tahun 2017, edisi ke-8, terdapat revisi berdasarkan pada bukti data klinis dan patologis. Dalam perubahan mendasar, kanker payudara sekarang dianggap sebagai kelompok penyakit dengan karakteristik molekuler yang berbeda yang menunjukkan prognosis, pola kekambuhan, penyebaran dan kepekaan terhadap terapi yang berbeda pula. Edisi ke-8, komite AJCC mengeluarkan protokol staging prognosis. Protokol ini memasukkan biomarker ke dalam system staging TNM, memanfaatkan hasil dari penelitian kohort besar, yang menunjukkan bahwa tidak hanya stage patologis, tetapi juga biomarker yang berbeda dapat berpengaruh terhadap kelangsung hidup. Edisi ke-8 mendefinisikan tahapan prognosis klinis dan patologis yang menggabungkan stadium anatomis dengan tumor grade, status reseptor hormone, dan status HER2. (Koh *and* Kim, 2019)

Klasifikasi yang paling umum dan secara luas diakui adalah dari perspektif imunohistokimia, berdasarkan ekspresi dari reseptor hormone, yaitu Estrogen (ER), Progesterone (PR), Human epidermal growth factor (HER2). (Shaath H et al., 2021)

Dengan demikian, selanjutnya subtype kanker payudara yang diakui secara luas adalah Luminal A, Luminal B, HER2- positive dan Triple negative. Dengan kemajuan terbaru dalam penelitian kanker, dan peningkatan pemahaman molekuler tentang kanker payudara, model klinis saat ini untuk klasifikasi kanker payudara dapat diuntungkan dengan penambahan marker molekuler seperti miRNA (let-7, miR-155, miR-150, miR-153) dan mutasi (p53, gen BRCA 1 dan 2) (Zhang MH et al., 2013)

Subtype ini umumnya dikelompokkan ke dalam empat kategori berdasarkan ekspresi imunohistokimia dari reseptor hormone reseptor estrogen positif (ER+), reseptor progesteron positif (PR+), reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia positif (HER2+) dan triple negatif (TNBC); yang ditandai dengan tidak adanya ekspresi salah satu reseptor di atas

Estrogen receptor (ER) adalah penentu diagnostik yang penting, karena sekitar 70-75% Invasive Breast Carcinoma ditandai dengan ekspresi ER yang sangat tinggi (Miah S et al., 2019)

Progesterone receptor (PR) diekspresikan pada lebih dari 50% pasien ER-positif, dan sangat jarang pada pasien dengan kanker payudara ER-negatif. Ekspresi PR diatur oleh ER; oleh karena itu nilai PR fisiologis menginformasikan tentang jalur fungsional ER. Namun demikian, baik ER maupun PR diekspresikan secara melimpah dalam sel kanker payudara, dan keduanya dianggap sebagai biomarker diagnostik dan prognostik kanker payudara.

Eksresi PR yang lebih tinggi secara positif terkait dengan kelangsungan hidup secara keseluruhan, waktu untuk kambuh, dan waktu untuk kegagalan pengobatan atau perkembangan, sementara tingkat PR yang lebih rendah umumnya dikaitkan dengan perjalanan penyakit yang lebih agresif, serta kekambuhan dan prognosis yang lebih buruk. (Nicolini A et al., 2018)

Eksresi human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) menyumbang sekitar 15-25% dari kanker payudara dan statusnya sangat relevan dalam pemilihan pengobatan yang tepat. Eksresi berlebih atau HER2 overexpression merupakan salah satu kejadian paling awal pada proses karsinogenesis payudara. HER2 meningkatkan tingkat deteksi kanker payudara metastatik atau rekuren sebesar 50% dan bahkan 80%. Kadar HER2 serum dianggap sebagai real-time marker yang menjanjikan untuk keberadaan atau kekambuhan tumor. Perluasan HER2 menyebabkan peningkatan aktivasi berlebihan dari proto-onkogenik *signalling pathways* yang mengarah ke pertumbuhan sel kanker yang tidak terkendali, dan berhubungan dengan hasil klinis yang lebih buruk

Antigen Ki67 adalah marker dari proliferasi sel dan merupakan penanda yang sangat baik dalam memberikan informasi mengenai proliferasi sel. Aktivitas proliferasi yang ditentukan oleh Ki67 mencerminkan agresivitas kanker disertai respons terhadap pengobatan dan waktu kekambuhan. Oleh karena itu, Ki-67 sangat penting dalam keputusan pemilihan terapi pengobatan yang tepat, kemungkinan tindak lanjut untuk kekambuhan, dan juga dapat menjadi faktor prognostik. Eksresi Ki67 yang tinggi juga mencerminkan tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah (Gupta P et al., 2010)

Klasifikasi molekuler yang dibutuhkan untuk mengkategorikan pasien yang mana yang mendapat manfaat dari suatu terapi, seperti terapi hormone atau anti HER2 therapy. Meskipun molecular classification (MC) berbasis imunohistokimia telah digunakan secara luas dan penelitian kanker payudara, ada 3 keterbatasan utama yang mencegahnya digunakan lebih luas dalam praktik klinis rutin : 1) terminologi yang membingungkan, seperti yang dicontohkan oleh basal-like breast cancer (BLBC) dengan triple-negative breast cancer (TNBC) dan luminal HER2 dengan luminal B IBC HER2-positif; 2) tidak ada standarisasi dalam pemilihan biomarker yang digunakan untuk setiap subtipe, misalnya, hanya menggunakan ER, PR, dan HER2 atau dengan penambahan Ki-67, CK5 dan EGFR dan (3) tidak ada batas yang seragam untuk setiap biomarker, misalnya, 1% berbanding 10% untuk ER, atau 14% berbanding 20% untuk Ki-67. (Tang and Tse, 2016)

Dalam beberapa tahun terakhir, standarisasi dalam analisis imunohistokimia untuk kanker payudara telah meningkat secara signifikan, terutama dengan publikasi pedoman untuk pengujian ER, PR dan HER2. (Tang and Tse, 2016)

1. ER (*Estrogen Receptor*)

ER adalah penentu diagnostik yang penting, karena sekitar 70-75% Invasive Breast Carcinoma ditandai dengan ekspresi ER yang sangat tinggi (Miah S et al., 2019). ER adalah protein inti dengan 1 domain ikatan DNA dan 2 domain fungsi aktivasi. Sebanyak 65-75% *invasive breast cancer* (IBC) mengekspresikan ER, dengan ER menjadi kontributor utama perkembangannya. Secara klinis, IBC yang mengekspresikan ER biasanya berdiferensiasi lebih baik, memiliki prognosis yang baik, dan merespon terapi hormonal. Pedoman American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists (ASCO/ CAP) merekomendasikan bahwa ER dianggap positif jika 1% atau lebih sel tumor memiliki pewarnaan sel dengan intensitas berapapun. (Tang and Tse, 2016)

2. PR (*Progesteron Receptor*)

PR juga merupakan faktor transkripsi, sebagian besar dikendalikan oleh ER dan sampai tingkat tertentu oleh growth hormone, dan diekspresikan sebesar 55%-65% pada IBC (*Invasive Breast Carcinoma*) dan pada lebih dari 50% pasien ER-positif, serta sangat jarang pada pasien dengan kanker payudara ER-negatif. Ekspresi PR diatur oleh ER; oleh karena itu nilai PR fisiologis menginformasikan tentang jalur fungsional ER. Dalam kebanyakan kasus, PR berekspresi bersama dengan ER. Secara klinis, hilangnya PR menunjukkan perilaku lebih agresif dan kurang respons terhadap terapi hormonal. Ekspresi PR yang lebih tinggi secara positif terkait dengan kelangsungan hidup secara keseluruhan, waktu untuk kambuh, dan waktu untuk kegagalan pengobatan atau perkembangan, sementara tingkat PR yang lebih rendah umumnya dikaitkan dengan perjalanan penyakit yang lebih agresif, serta kekambuhan dan prognosis yang lebih buruk. (Nicolini A et al., 2018)

3. HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*)

HER-2 mengkode reseptor *tyrosin kinase trans membrane* yang mengikat sinyal ekstraseluler dan memulai kaskade sinyal yang memediasi proliferasi dan kelangsungan hidup sel. Sekitar 12%-20% IBC mengekspresikan protein HER2 secara berlebihan dan menghasilkan pertumbuhan tumor yang agresif dan hasil klinis yang buruk. Ekspresinya juga menunjukkan respons potensial terhadap terapi anti-HER2. Ekspresi berlebih atau HER2 overexpression merupakan salah satu kejadian paling awal pada proses karsinogenesis payudara. HER2 meningkatkan tingkat deteksi kanker payudara metastatik atau rekuren sebesar 50% dan bahkan 80%. Kadar HER2 serum dianggap sebagai real-time marker yang menjanjikan untuk keberadaan atau kekambuhan tumor. Perluasan HER2 menyebabkan peningkatan

aktivasi berlebihan dari proto-onkogenik *signalling pathways* yang mengarah ke pertumbuhan sel kanker yang tidak terkendali, dan berhubungan dengan hasil klinis yang lebih buruk (Tang and Tse, 2016)

4. Ki-67 (Antigen Ki-67/ MKI67)

Antigen Ki67, atau yang diketahui juga sebagai Ki-67 atau *marker of proliferation* Ki-67 (MKI67) adalah protein pada tubuh manusia yang mengkode MKI67. Dimana Ki-67 juga mengkode dua isoform protein dengan berat molekul 345 dan 395 kolidalton yang pada awalnya diidentifikasi pada inti sel limfoma Hodgkin pada tahun 1983 yang dikemukakan oleh Gerdes dan Scholzer. Nama biomarker ini diambil dari kota asalnya, Kiel, dan lokasinya di dalam plate 96. Jumlah Ki-67 ditentukan oleh keseimbangan selama siklus sel antara sintesis dan degradasi. Ki-67 tetap aktif selama fase G1, G2, S dan M dari siklus sel, menjadikannya penanda proliferasi dan onkogenesis. Selama proses interfase, antigen Ki-67 dapat dideteksi dalam inti sel, sedangkan selama mitosis, sebagian besar berada di permukaan kromosom seluler. Ki-67 tidak dapat dideteksi selama fase G0, dan kadarnya secara signifikan berkurang selama anafase dan telophase.

Profil immunohistokimia Ki-67 saat ini dimasukkan ke dalam paradigma untuk mengevaluasi beberapa jenis kanker karena korelasinya yang dapat diandalkan dengan aktifitas proliferasi sel kanker. Antigen Ki-67 telah divalidasi pada sejumlah kanker, termasuk kanker prostat, serviks, paru-paru, kanker neuroendokrin dan tumor stromal saluran cerna. Dalam praktik klinik, Ki-67 sering dianggap sebagai indikator yang dapat diandalkan sebagai respons terhadap strategi terapi sistemik dan bertindak sebagai biomarker prognostik dan keganasan tertentu (Davey MG et al., 2021). Aktivitas proliferasi yang ditentukan oleh Ki67 mencerminkan agresivitas kanker disertai respons terhadap pengobatan dan waktu kekambuhan. Oleh karena itu, Ki-67 sangat penting dalam keputusan pemilihan terapi pengobatan yang tepat, kemungkinan tindak lanjut untuk kekambuhan, dan juga dapat menjadi faktor prognostik. Ekspresi Ki67 yang tinggi juga mencerminkan tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah (Gupta P et al., 2010)

Secara klinis ekspresi Ki-67 yang lebih tinggi biasanya dikaitkan dengan tingkat yang lebih tinggi dan perilaku yang lebih agresif. Saat ini, tidak

ada nilai batas standar untuk Ki-67. Sebuah meta-analisis dari 46 penelitian dengan 12-155 pasien telah menunjukkan bahwa pelabelan Ki67 yang tinggi berkorelasi dengan peningkatan kekambuhan dan penurunan kelangsung hidup. Namun, ambang batas yang ditetapkan sebagai pelabelan Ki-67 tinggi berkisar antara 3,5% hingga 35%. Nilai Ki-67 sebesar 13,25% diusulkan sebagai batas untuk memisahkan tumor luminal B dari tumor luminal A berdasarkan subtype yang ditentukan PAM50 pada 357 pasien, meskipun tingkat kesalahan klasifikasi setinggi 25%. *Cut off* 14% disetujui di St. Gallen pada 2011, namun sebagian besar panel memilih *cut off* lebih besar dari 20% sebagai *cut off* baru di St. Gallen tahun 2013. Menurut konferensi Galen terdapat variabilitas yang besar dalam setiap tumor yang diberikan untuk pelabelan Ki-67, skor sangat tergantung pada area sampel dan analisis. (Tang and Tse, 2016) (Goldhirsch et al., 2011 dan 2013)

Pada klasifikasi molekuler untuk IBC oleh Perou dan Sorlie et al dengan profil *global gene expression* (GEP) untuk IBC mengidentifikasi 4 subtype intrinsik IBC : luminal A, luminal B, enriched HER2, dan basal-like (Triple Negative), dengan hasil klinis dan respons yang berbeda terhadap kemoterapi neoadjuvant, distribusi usia dan faktor risiko yang berbeda.

1. ER Positif

a. Luminal A

Kanker payudara luminal A menyumbang sekitar 30%-40% dari semua IBC. HER2 dan sekitar 13% tumor luminal A memiliki mutasi p53 dan 45% menunjukkan mutasi PIK3CA. Mutasi GATA3 terutama terjadi pada subtype ini dan dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik. Secara morfologis sebagian besar tumor luminal A carcinoma berdiferensiasi baik tanpa tipe khusus, *carcinoma tubular*, *carcinoma lobular klasik*, *carcinoma mucinous* dan *carcinoma neuroendocrine*. Pedoman St Gallen 2013 mengemukakan bahwa subtype luminal A memiliki tingkat kekambuhan rendah.

Tumor luminal A memiliki profil imunohistokimia dari ekspresi ER dan PR yang tinggi, HER2 negatif dan Ki-67 yang rendah. Penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa Ki-67 14% adalah *cut off* untuk memisahkan luminal A dari subtype luminal B, namun pada penelitian

terpisah disepakati nilai 20% adalah sebagai cut off untuk memisahkan subtipe luminal A dan B. Berdasarkan data yang tersedia saat ini, imunohistokimia yang paling umum digunakan untuk subtipe luminal A adalah ER+, PR 20% atau lebih besar, HER2- dan Ki67 kurang dari 14%. (Tang *and* Tse, 2016)

b. *Luminal B*

Subtipe luminal B menyumbang sekitar 20%-30% dari semua IBC. Subtipe menunjukkan ekspresi gen spesifik luminal yang rendah hingga sedang, termasuk cluster ER, tetapi bukan HER2. Secara morfologis, kelompok tumor ini berdiferensiasi kurang baik dan sebagian besar terdiri dari carcinoma ductal invasive, dan juga beberapa carcinoma micropapiler invasive. Dengan analisis imunohistokimia, tumor ini menunjukkan tingkat ekspresi ER yang lebih rendah, tingkat ekspresi ER yang lebih rendah atau negative, dan tingkat Ki-67 yang lebih tinggi. Penelitian molekuler telah menunjukkan bahwa luminal B bukan sekedar varian yang lebih proliferative dari luminal A, karena kanker luminal A dan B memiliki pemicu onkogenik spesifiknya sendiri. Definisi imunohistokimia untuk subkelompok ini kurang terdefinisi dengan baik. Awalnya, ER+ dan PR-, atau ER+ dan HER+, tetapi kemudian sebagian besar peneliti menggunakan ER+ dan HER2- untuk menggambarkan subtipe ini jika nilai Ki-67 adalah 14% atau lebih tinggi, atau lebih tinggi dari 20% (Cancello et al., 2013) melaporkan bahwa tidak adanya PR meningkatkan risiko kekambuhan pada tumor luminal B. Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa tidak adanya PR dikaitkan dengan prognosis yang buruk, penurunan respons terhadap terapi endokrin, dengan tingkat kekambuhan yang lebih tinggi, dan kemungkinan metastasis tulang yang lebih besar.

Tang et al (2016) mendefinisikan luminal A sebagai ER+, HER- dan Ki-67 kurang dari 14% dengan PR apapun, atau Ki-67 sebesar 14% sampai 19% dengan PR lebih besar dari 20%; dan luminal B sebagai ER+, HER2-, dan Ki-67 lebih besar dari 14% dengan PR apapun, atau Ki-67 sebesar 14% hingga 19% dan PR kurang dari 20%. Definisi ini didukung oleh penelitian besar lainnya tentang ER+, HER2-, PR

negative dan tingkat Ki-67 memiliki tingkat kekambuhan yang tinggi. Berdasarkan data yang tersedia saat ini, pengganti imunohistokimia yang paling umum digunakan untuk subtipe luminal B adalah ER+, HER2-, dan PR kurang dari 20% atau Ki-67 14% atau lebih besar. (Tang *and* Tse, 2016)

2. Subkelompok HER2- Positif

Subkelompok HER2-Positif BC terdiri dari 12%-20% dari semua IBC. Tumor HER2-positif sangat heterogen pada tingkat molekuler. Satu penelitian menunjukkan bahwa heterodimer HER2/HER3 dan ekspresi p21 memprediksi respons terhadap trastuzumab adjuvant pada tumor positif-HER2. Diantara tumor HER2-positif, status reseptor hormone adalah faktor yang paling penting yang mempengaruhi kelangsungan hidup pasien dan respon pengobatan. Sebuah penelitian dari Fountzilas et al (2012) dengan jelas menunjukkan bahwa luminal HER2 (ER+, PR+, HER2+) dan subtipe enriched HER2 (ER-, PR-, HER2+) secara klinis berbeda, dengan kurva kelangsungan hidup dan pola metastasis yang berbeda. Dengan demikian, tumor HER2-positif harus dibagi menjadi dua subtipe : subtipe luminal HER2 (ER dan/ atau PR positif/ HER2 positif) dan subtipe enriched HER2 (ER dan/atau PR negative/ HER2 positif). Sekitar setengah dari IBCs HER2-positif. (Tang *and* Tse, 2016)

a. Subtipe Luminal HER2 (Luminal B, HER2-Positif)

Pada subtipe ini ER positif, meskipun sering pada tingkat yang lebih rendah dibandingkan dengan tumor HER2-negatif. Tumor dari subtipe ini memiliki ekspresi gen yang lebih tinggi seperti GATA3, BCL2, dan ESR1, dan frekuensi mutasi GATA3 yang lebih tinggi. Secara morfologis, sebagian besar merupakan tumor grade 2 hingga 3 (seringkali dengan PR rendah atau negative), relaps lebih awal, menunjukkan seringnya nodal metastasis, dan memiliki respons yang berkurang terhadap terapi endokrin. Satu penelitian besar menunjukkan bahwa tumor dari subtipe ini memiliki kekambuhan locoregional yang lebih sering dibandingkan dengan reseptor hormone yang negatif, subtipe enriched HER2 (9,8% berbanding 3,8%). (Tang *and* Tse, 2016)

Subtipe *luminal* HER2 dapat dibagi lagi menjadi dua fenotipe berdasarkan ekspresi PR : ER+/PR+/HER+ (kanker triple-positif) dan ER+/PR-/HER2+, masing-masing memiliki sifat klinis yang berbeda. Ekspresi PR berkorelasi

terbalik dengan ekspresi berlebih HER2, hilangnya PR pada tumor ER-positif mungkin menjadi penanda jalur EGFR/HER2 yang aktif. Pasien dengan ER/PR-/HER+ memiliki kelangsungan hidup spesifik kanker payudara yang berkurang dibandingkan dengan pasien yang ER+/PR+/HER2+. Hal ini menunjukkan bahwa hilangnya PR adalah peristiwa yang tidak menguntungkan. Hasil ini menjadi alasan kepentingan klinis memisahkan tumor ER+/PR+/HER+ dari tumor ER+/PR-/HER+. Berdasarkan data yang tersedia saat ini, pengganti imunohistokimia yang paling umum digunakan untuk sub tipe luminal HER2 adalah ER dan/atau PR+/ER+, yang selanjutnya dapat dibagi menjadi sub tipe ER+/PR+/HER+ dan ER+/PR-/HER2+. (Tang and Tse, 2016)

b. Sub tipe *Enriched* HER2+

Sub tipe ini dicirikan dengan ekspresi gen ER yang rendah hingga tidak ada dan beberapa faktor transkripsi tambahan yang diekspresikan dalam cluster luminal/ER+. Sub tipe memiliki ekspresi tinggi dan beberapa gen dalam amplicon ERBB2 pada 17q22.24, termasuk ERBB2 dan GRB7. Sekitar 71% tumor pada sub tipe ini memiliki mutasi p53 dan aktivasi jalur *reseptor tyrosine kinase*, seperti FGFR4, EGFR dan HER2; dan 39% tumor memiliki mutasi PIK3CA. Secara morfologis, selain ductal carcinoma invasive, tipe khusus tumor ER-negatif, termasuk beberapa apocrine carcinoma dan carcinoma lobular pleomorphic invasive, juga termasuk dalam sub tipe ini. Berdasarkan data yang tersedia saat ini, pengganti imunohistokimia yang paling umum digunakan untuk sub tipe enriched HER2 adalah ER-, PR-, HER2+. (Tang and Tse, 2016)

3. Kanker Payudara Triple-Negatif (Basal-like)

Kanker payudara triple-negatif didefinisikan oleh kurangnya ekspresi dari ER, PR dan HER2 secara imunohistokimia. Secara morfologis, sebagian besar TNBC adalah ductal carcinoma, termasuk jenis tumor ER-negatif, seperti cystic adenoid carcinoma, secretory carcinoma, metaplastic carcinoma, dan carcinoma dengan gambaran medullary, masing-masing dengan morfologi dan perilaku klinis yang khas.

Tabel 1.2 Subtipe Molekular Immunohistokimia

	Luminal		HER2	TN
Frekuensi	50%	15%	20%	15%
Tipe molekular	Luminal A	Luminal B	Enriched	Triple Negative
ER	+++	++	-	-
PR	+++	+/-	-	-
HER2	-	-	+++	-
Ki-67	< 14%	14-30%	Tinggi	Tinggi
Grade Histologi	I dan II	II dan III	III	III
Mutasi	Tidak	BRCA2	P53 dan BRCA1	
Prognosis	Baik	Intermediate	Buruk	Buruk
Terapi	Hormon terapi	Kemoterapi Hormon terapi	Kemoterapi Herceptine	Kemoterapi
Respon Kemoterapi	Rendah	Intermediate	Tinggi	Tinggi

(Horvath, 2021)

2.8 Densitas Payudara dan Korelasinya dengan Kanker Payudara

Meskipun penjelasan biologimolekular antara payudara padat dan kanker payudara belum dipahami secara jelas, risiko kanker dapat berubah sebagai respons terhadap perubahan kepadatan payudara. Pada payudara padat, *extracellular matrix* (ECM) yang berada di luar sel mengandung lebih banyak sel endotel, sel otot polos, fibroblast, collagen dan sel stroma. Extracellular matrix (ECM)/ matriks ekstraseluler merupakan bagian diluar sel dengan berbagai macam protein yang berada didalamnya, antara lain sel endotel, smooth muscle cell (sel otot polos), CAF (Carcinoma-associated fibroblast), dan immune cell; yang selanjutnya disebut dengan sel stroma; Dimana sel stroma merupakan matriks yang dinamis dan kompleks yang terdiri dari laminin, fibronectin, collagen, proteoglikan dan protease, yang mendukung pembentukan dan pemeliharaan jaringan (Nazari SS et al., 2017)

Adanya perubahan arsitektur maupun komposisi sel stroma mungkin berpengaruh terhadap perkembangan tumor epitel, dan dapat berkorelasi linier dengan tahap awal proses karsinogenesis. Collagen type I adalah komponen utama pada stromal yang dapat mempengaruhi densitas jaringan. Adanya proses re-organisasi dan crosslink dari collagen akan membantu sel kanker dalam migrasi dan menginvasi jaringan di sekitarnya, sehingga dikaitkan dengan metastasi dan prognosis yang buruk. Dengan adanya kolagen tiga dimensi (3D collagen), sel epitel payudara yang tidak bertransformasi mengekspresikan protein tingkat tinggi seperti MT1-MMP, sebagai penanda mesenkim (vimentin dan fibronectin), yang menunjukkan fenotipe ganas (Nazari SS et al., 2017)

Small leucine-rich proteoglycans (SLRPs) juga membentuk sebagian besar extracellular matrix, proteoglycan yang tinggi meningkatkan kepadatan jaringan dan merangsang

karsinogenesis. Lumican, decorin, fibromodulin dan biglycan adalah bagian dari SLRP yang terlibat dalam meningkatkan kepadatan jaringan. Lumican juga merupakan protein penting yang berperan dalam perbaikan jaringan. Terdapat peningkatan ekspresi lumican pada jaringan dengan kepadatan tinggi dibandingkan dengan jaringan dengan kepadatan rendah. Ekspresi lumican yang tinggi dapat menginduksi inisiasi dan progresifitas kanker payudara dengan meningkatkan angiogenesis, cell growth, migrasi dan invasi. Semakin tinggi nilai lumican berkaitan dengan semakin high grade sifat tumor dan semakin rendah ekspresi ER receptor di sel kanker.

Decorin juga memiliki pola ekspresi yang serupa dengan lumican yang terdapat pada jaringan yang padat. Peran dari ekspresi Decorin dan lumican yang tinggi yang dikaitkan dengan kepadatan jaringan membutuhkan penjelasan lebih lanjut. Saat ini decorin sedang dieksplorasi sebagai obat kemoprevensi. Pemahaman yang lebih baik tentang interaksi molekuler antara SLRP dan oncogenic signaling pathways pada jaringan padat versus jaringan tidak padat dapat mengarah pada kemampuan untuk mengubah kepadatan jaringan yang secara efektif mengurangi kejadian kanker payudara (Nazari SS et al., 2017)

Ekspresi Ki-67, sebagai penanda proliferasi sel pada jaringan padat versus non padat masih diperdebatkan, dengan beberapa studi yang mengemukakan bahwa tidak terdapat hubungan, sementara penelitian lain mengatakan Ki-67 yang tinggi terdapat pada stroma jaringan yang padat. Penulis juga menemukan adanya korelasi antara peningkatan Ki-67 dan cyclooxygenase-2 (COX-2) serta penurunan CD44, target TGF-Beta pada stroma jaringan yang padat. Penulis ini menyimpulkan bahwa penekanan TGF-Beta meningkatkan ekspresi COX-2 dan Ki-67 pada wanita dengan jaringan payudara yang padat, memberikan bukti mengapa wanita dengan padat payudara berisiko terkena kanker payudara, yang perlu diperhatikan bahwa ekspresi berlebih pada COX-2 jelas terkait dengan kanker payudara invasif dan karsinoma ductal in situ, tetapi hubungannya dengan jaringan padat belum sepenuhnya diselidiki (Nazari SS et al., 2017)

Karena jaringan stromal yang padat dapat memicu proliferasi pada jaringan epitel payudara pada wanita dengan MD yang tinggi, maka kemungkinan terjadi cross-talk antara sel stromal (fibroblast) dan sel epitel pada microenvironment jaringan yang padat. Memang, *High Density Associated Fibroblast* (HDAFs) mengekspresikan sinyal yang menurunkan level CD36, yang tidak ditemukan pada *Low Density Associated Fibroblast* (LDAFs) pada jaringan payudara normal. CD36 adalah receptor transmembrane yang melibatkan diferensiasi adiposa, angiogenesis, apoptosis, aktivasi TGF-beta dan interaksi sel ECM serta signal imun. Nilai CD36 yang rendah ini adalah tepat dan signifikan, karena regulasi yang serupa terlihat dari nilai CD36 yang diobservasi pada Carcinoma associated Fibroblast (CAFs). Hasil ini mengemukakan regulasi CD36 pada HDAF dan CAF, dapat merupakan awal dari formasi tumor. Jaringan payudara yang padat juga memiliki ekspresi dari gen DDR (DNA damage

response). DDR juga dikaitkan dengan peningkatan ekspresi Activin-A dan reduksi ekspresi dari PPAR-gamma, yaitu sebuah faktor transkripsi yang meregulasi CD36 (Nazari SS et al., 2017)

2.9 Korelasi Densitas Payudara dengan Subtipe Imunohistokimia

Densitas payudara dari pemeriksaan mammografi menunjukkan jumlah jaringan ikat dan epitel di payudara, hal ini merupakan faktor risiko yang kuat untuk kanker payudara dan direpresentasikan sebagai jaringan payudara yang padat (Ma et al., 2009). Terdapat kemungkinan bahwa faktor genetik dan keturunan yang berpengaruh terhadap densitas payudara dan risiko kanker payudara secara keseluruhan, sehingga dapat menyebabkan hubungan densitas payudara dari pemeriksaan mammografi dan kanker payudara, misalnya perbedaan yang diwariskan dalam paparan atau respons terhadap hormone dan faktor pertumbuhan dapat meningkatkan aktivitas proliferasi dan jumlah jaringan stroma dan epitel, dengan efek pada densitas payudara dan risiko kanker payudara di semua subtipe (Razzaghi et al, 2013)

Terdapat banyak bukti bahwa estrogen mempengaruhi densitas payudara. Martin dan Boyd menyatakan bahwa peningkatan densitas payudara secara biologis akibat proliferasi sel (mitogenesis) dan kerusakan sel yang disebabkan oleh mutagen (mutagenesis). Baik mitogenesis dan mutagenesis dipengaruhi oleh banyak faktor, termasuk usia, status reproduksi, hormone endogen, dan faktor pertumbuhan. Estrogen merupakan mitogen yang mempengaruhi proses fisiologis termasuk pertumbuhan sel. Estrogen ditemukan di jaringan payudara dan mempengaruhi regulasi pertumbuhan sel. Tingkat estrogen yang tinggi juga dilaporkan terkait dengan peningkatan risiko kanker payudara. Estrogen sebagian besar menunjukkan aktivitas selulernya melalui ikatan dengan reseptornya. (Choridah et al., 2017) Perempuan yang menjalani terapi penggantian hormone, khususnya terapi kombinasi estrogen dan progesterone, menunjukkan peningkatan densitas payudara. Sebaliknya, tamoxifen, modulator ER selektif dan anti-estrogen, telah terbukti menurunkan densitas payudara dan risiko kanker. Lebih lanjut, telah ditunjukkan bahwa tingkat estrogen endogen berhubungan positif dengan jenis kanker payudara ER positif dan sangat mungkin berhubungan dengan densitas payudara. Dengan demikian, diduga bahwa hubungan densitas payudara dengan risiko kanker payudara mungkin terjadi melalui mekanisme estrogen dan oleh

karena itu dapat mempengaruhi terutama kanker payudara ER positif (Ding et al., 2010) Sebuah penelitian menunjukkan bahwa perbedaan tekstur dan gambaran densitas terkait dengan mutasi predisposisi dan jenis tumor termasuk pembawa mutasi BRCA1/BRCA2 dan status reseptor estrogen (ER). (Malkov et al)

Beberapa penelitian, melaporkan tidak ada perbedaan dalam hubungan antara densitas payudara dan kanker payudara berdasarkan status ER, sementara hasil penelitian yang lain melaporkan hubungan yang lebih kuat terhadap ER-positif.

2.10 Metastasis, Kelangsungan Hidup dan Kekambuhan

Dengan adanya deteksi dini dan berbagai pengobatan yang tersedia untuk melawan kanker payudara, angka kematian telah menurun. Namun, metastasis jauh tidak jarang terjadi, dan untuk wanita dengan kanker payudara stadium lanjut, rata-rata waktu bertahan hidup adalah 2-3 tahun (Xiao W et al., 2018). Pada kebanyakan kasus, kanker payudara metastasis jarang terjadi pada presentasi awal, hanya terjadi pada sekitar 6-7% kasus yang baru didiagnosis; sekitar 30% pasien yang awalnya didiagnosis dengan kanker payudara stadium awal pada akhirnya mengalami kekambuhan atau metastasis.

Pada tahun 2018, Xiao dkk. melakukan analisis terperinci mengenai hubungan antara sub tipe kanker payudara dan risiko pengembangan metastasis jauh. Mereka menemukan bahwa kanker payudara yang baru didiagnosis memiliki metastasis ke tulang (3,28%), paru-paru (1,52%), hati (1,2%), dan otak (0,35%) pada saat diagnosis. Mereka juga melaporkan bahwa, lokasi dan sub tipe metastasis secara signifikan memengaruhi kelangsungan hidup secara keseluruhan setelah metastasis. Selain itu, mereka menemukan bahwa sub tipe luminal B secara signifikan berkorelasi dengan peningkatan risiko metastasis tulang, sedangkan luminal A tidak. Kedua sub tipe luminal secara signifikan terkait dengan tingkat metastasis hati, otak, dan paru-paru yang lebih tinggi, sementara rasio odds tertinggi diamati pada metastasis hati. TNBC memiliki tingkat metastasis otak, hati, dan paru-paru yang lebih tinggi, tetapi tingkat metastasis tulang yang jauh lebih rendah daripada sub tipe luminal A.

Mengenai tingkat kelangsungan hidup, National Cancer Institute (49) melaporkan 'persentase kelangsungan hidup relatif 5 tahun, yang menunjukkan bahwa pola kelangsungan hidup terbaik adalah pada wanita dengan sub tipe luminal A dengan tingkat kelangsungan hidup 94,4%, diikuti oleh sub tipe luminal B dengan 90,7%, sub tipe HER2 dengan 84,8%, dan sub tipe TNBC memiliki tingkat kelangsungan hidup yang terburuk, yaitu 77,1%. Penting untuk disebutkan bahwa, meskipun sub tipe kanker payudara memengaruhi kelangsungan hidup, stadium pada saat diagnosis mungkin merupakan faktor yang paling kuat dalam menentukan hasil kelangsungan hidup. Pada akhirnya dapat disimpulkan kekambuhan kanker payudara dapat berbeda tergantung pada sub tipe.

Terakhir, kekambuhan kanker payudara dapat berbeda tergantung pada sub tipe (50). Ignatov dkk. (51) menyelidiki kekambuhan pada pasien kanker payudara. Mereka menemukan bahwa HER2 dan TNBC memiliki tingkat kekambuhan lokal dan regional tertinggi, masing-masing 7,5 dan 3,4% untuk HER2 dan 7,6 dan 3,3% untuk TNBC. Sub tipe luminal A berulang pada 1,5 dan 0,7% lokal dan regional, masing-masing, dan sub tipe luminal B dikaitkan dengan 2,9 dan 1,5% kasus dengan kekambuhan lokal dan regional. Selain itu, para penulis menemukan bahwa, meskipun tingkat kekambuhan untuk sub tipe luminal dan luminal B pada awalnya rendah, kekambuhan dapat terjadi bahkan setelah 10 tahun. Data ini menunjukkan bahwa sub tipe kanker payudara dikaitkan dengan pola dan waktu kekambuhan yang berbeda dan faktor-faktor ini harus dipertimbangkan saat mengambil keputusan pengobatan.

Tabel 1.3 Penelitian Terkait Korelasi Densitas dan Karakteristik Lesi Payudara dan Sub tipe Imunohistokimia pada Pasien Kanker Payudara

Referensi	Subjek	Hasil
Ding et al., 2020	370 perempuan dengan kanker payudara invasif yang dikonfirmasi secara histologis dinilai apakah terdapat hubungan antara densitas payudara, reseptor estrogen dan karakteristik tumor lainnya	Densitas payudara yang tinggi memiliki risiko lebih besar untuk kanker dengan ER positif. Densitas payudara tidak secara signifikan terkait dengan karakteristik tumor lainnya
Priti S et al., 2024	Sebanyak 100 kasus kanker payudara yang telah dikonfirmasi secara histopatologis dinilai kepadatan payudara menggunakan software dan muncul dalam bentuk nilai ABD (area breast density)	Ditemukan bahwa tumor dengan ER positif umum ditemukan pada payudara padat, yang secara statistik signifikan
Conroy SM et al., 2011	Dilakukan penelitian case control dengan membandingkan 667 kasus kontrol dan 607 kasus kanker payudara, kemudian dinilai secara “blind” menilai kepadatan payudara menggunakan prediagnostik mammografi	Wanita dengan kepadatan payudara yang tinggi memiliki risiko lebih besar untuk tumor dengan ekspresi hormon ER+ dan PR+
Razzaghi et al., 2013	Dilakukan penelitian case control dengan 491 kasus kanker payudara yang telah dilakukan mammografi selama 5 tahun, dan 528 kontrol yang dilakukan skrining	Didapatkan mammographic density memiliki asosiasi dengan peningkatan risiko pada kedua tipe luminal (ER+) maupun basal like (ER-)

Ma Huiyan et al., 2009	Sembilan ratus dua puluh lima perempuan (511 kasus dan 414 kontrol) yang menjalani prediagnosis dan diagnosis mammografi untuk menilai hubungan antara densitas mammografi dan subtipe kanker payudara luminal A dan <i>triple negative</i>	Percent mammographic density (PMD) berkorelasi positif dengan luminal A dan TNBC
Oviyanti PN et al., 2018	Sebanyak 74 kasus kanker payudara yang telah di mammografi pre terapi dinilai korelasi nya dengan profil subtipe imunohistokimia	Tidak terdapat korelasi antara kepadatan payudara dengan subtipe imunohistokimia
Fatehi P et al., 2023	Sebanyak 80 pasien dengan kanker payudara terlibat pada studi cross sectional ini, dengan setiap sampel menjalani mammografi sebelum biopsi kemudian dievaluasi hubungan antara status reseptor hormon dan karakteristik lesi tumor yang ditemukan pada imaging	Pasien dengan ER+ cenderung memiliki lesi dengan margin indistinct atau spiculated ($p=0,017$), dan berbentuk oval atau irregular ($p=0,032$)
Taneja S et al., 2008	Temuan mammografi termasuk densitas dan karakteristik lesi pada 415 sampel kasus kanker payudara pre operasi dikorelasikan dengan imunohistokimia	Kelompok luminal (ER+) cenderung memiliki lesi berbatas spiculated, dengan tipe histologi <i>low grade</i> ; kelompok basal like (ER-) cenderung memiliki lesi berbatas ill defined
Rayamajhi K et al., 2023	Studi retrospektif pasien kanker payudara yang dirawat antara Januari 2017 hingga Desember 2021 didapatkan 119 kasus, yang menjalani mammografi kemudian diikuti hasil biopsy dan imunohisokimia. Pada temuan mammografi ukuran, bentuk, margin, densitas, kalsifikasi dan adanya gambaran terkait didata	Kanker payudara tipe luminal cenderung memiliki bentuk irregular dengan margin spiculated, sedangkan tipe TNBC (ER-) cenderung berbentuk oval atau bulat dengan margin circumscribed (berbatas tegas). Lesi dengan suspicious kalsifikasi cenderung merupakan subtipe ER-