

**HUBUNGAN ANTARA KADAR SUBSTANSI P SERUM
DENGAN PARAMETER KLINIKOPATOLOGIS
PADA KANKER PAYUDARA LUMINAL**

**ASSOCIATION BETWEEN SERUM SUBSTANCE P LEVELS AND
CLINICOPATHOLOGICAL PARAMETERS
IN LUMINAL BREAST CANCER**



**FAHRIZAL MARADJABESSY
C028232002**



**PROGRAM PENDIDIKAN SUBSPESIALIS ILMU BEDAH
PEMINATAN BEDAH ONKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR SUBSTANSI P SERUM DENGAN PARAMETER
KLINIKOPATOLOGIS
PADA KANKER PAYUDARA LUMINAL**

ASSOCIATION BETWEEN SERUM SUBSTANCE P LEVELS AND
CLINICOPATHOLOGICAL PARAMETERS
IN LUMINAL BREAST CANCER

**FAHRIZAL MARADJABESSY
C028232002**



**PROGRAM PENDIDIKAN SUBSPESIALIS ILMU BEDAH
PEMINATAN BEDAH ONKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR SUBSTANSI P SERUM
DENGAN PARAMETER KLINIKOPATOLOGIS
PADA KANKER PAYUDARA LUMINAL**

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Spesialis Bedah
Subspesialis Bedah Onkologi (Konsultan)
Pada Program Pendidikan Dokter Spesialis II Konsultan Bedah Onkologi

Disusun dan Diajukan oleh

FAHRIZAL MARADJABESSY

C028232002

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN SUBSPESIALIS ILMU BEDAH
PEMINATAN BEDAH ONKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

TESIS

**HUBUNGAN KADAR SUBSTANSI P SERUM DENGAN
PARAMETER KLINIKOPATOLOGIS PADA
KANKER PAYUDARA LUMINAL**

Disusun dan diajukan oleh

**dr. FAHRIZAL MARADJABESSY, Sp.B
C028232002**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Subspesialis Ilmu Bedah Fakultas
Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 6 Mei 2026
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Pembimbing Utama,

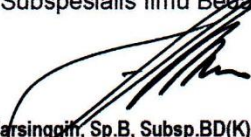
**dr. Elridho Sampepajung, Sp.B.Subsp.Onk.(K)**

NIP : 198101202024211005

Pembimbing Pendamping,

**dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B.Subsp.Onk.(K)**

NIP : 197809262005011003

Ketua Program Studi
Subspesialis Ilmu Bedah,**Prof. Dr. dr. Warsinggih, Sp.B, Subsp.BD(K), M.Kes, M.H.Kes**

NIP 196202211990021002

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,

**Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.GK, Sp.PD-KGH, FINASIM**

NIP 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul “Hubungan antara kadar Substansi P serum dengan parameter klinikopatologis pada kanker payudara luminal” adalah benar karya saya dengan arahan pembimbing saya (dr.Elridho Sampepajung, Sp.B, Subsp. Onk (K), sebagai pembimbing utama dan dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B, Subsp. Onk (K) sebagai pembimbing pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain. Maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.



Makassar, 6 Mei 2026

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Fahrizal Maradiabessy".

Fahrizal Maradiabessy

NIM C028232003

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Hubungan Kadar Substansi P Dengan Parameter Klinikopatologis Pada Kanker Payudara Luminal” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah Subspesialis Bedah Onkologi (Konsultan).

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih sangat jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada dr. Elridho Sampepajung, SpB, Subsp. Onk (K) sebagai Pembimbing Utama dan dr. Salman Ardi Syamsu, SpB, Subsp. Onk (K) sebagai Pembimbing Pendamping. yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga ujian akhir penelitian ini.

Ucapan terima kasih saya juga kepada guru-guru saya Prof.Dr.dr. Daniel Sampepajung, SpB, Subsp. Onk (K); dr. Haryasena, SpB, Subsp. Onk (K); dr. William Hamdani, SpB, Subsp. Onk (K), dr. Djonny Ferianto, SpB, Subsp Onk (K), dr. John S.L.A Pieter, SpB, Subsp. Onk (K), dr. Indra Kadir, SpB, Subsp. Onk (K), Prof. DR. dr. Prihantono, SpB, Subsp. Onk (K), M.Kes, dr. Nilam Smaradhanisa, SpB, Subsp. Onk (K) yang selalu membimbing saya selama menempuh pendidikan.

Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti program pendidikan subspesialis dalam bidang studi Ilmu Bedah Onkologi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Direktur Rumah Sakit Umum Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Direktur RSPTN Unhas dan RS Jejaring lainnya, atas kesempatan yang diberikan kepada saya sehingga dapat bekerja sekaligus menimba ilmu. Juga kepada Prof. DR. dr. Prihantono, SpB, Subsp. Onk (K) selaku Ketua Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan dr. John S.L.A Pieter, SpB, Subsp Onk (K), selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah yang selalu menanamkan motivasi dan disiplin yang tinggi serta membimbing saya selama menempuh pendidikan. Seluruh senior dan staf di lingkungan Lab / SMF

Ilmu Bedah FK UNHAS / RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Unhas yang telah membimbing dan membantu kelancaran pendidikan saya.

Terima kasih dan rasa hormat saya yang tulus dan tak terhingga saya sampaikan kepada kedua orangtua (drs Husen Maradjabessy MBA, Aisyah Maradjabessy), mertua (dr Murad Tayabu dan Nancy Rahim) dan khususnya istri saya tercinta dr. Lara Laura Pratiwi Murad, anak-anakku tercinta Abdillah Nabil Pratama Maradjabessy, Nizam Al fatih Maradjabessy, Ahmad Tasbian Musyafa Maradjabessy yang selalu memberikan dukungan doa yang tulus, kasih sayang, kesabaran dan dukungan moril serta materil sehingga penulis dapat mencapai titik ini. Teman-teman trainee Onkologi dr. Erwin A. Patabang, Sp.B, dr. Rachmad M. Putra, Sp.B, dr. Herlina L Dinge, Sp.B, dr. Gunawan Samsul, Sp.B, dr. Teddy Yonatha, sp.B, dr. Fakhri Rumi, Sp.B, dr. Asep Nasrullah, Sp.B, dr. Nisma Yulius, Sp.B, dr. Muhammad Faruk, Sp.B, dr. Syarif Hidayatullah, Sp.B, dr. Harris Jaya Tampubolon, Sp.B, dr. Adi Sastrawijaya, Sp.B, dr. Glendy Kandouw, Sp.B, dengan semangat dan kebersamaan kalian, pendidikan ini menjadi penuh warna. Seluruh teman sejawat, keluarga besar Residen Bedah, paramedis, dan karyawan di lingkungan Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, RS Wahidin Sudirohusodo Makassar, RS Unhas dan RS jejaring lainnya yang telah banyak membantu dan jalinan kerjasama yang baik selama masa pendidikan maupun selama menyelesaikan penelitian ini. Serta seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Penulis,



Fahrizal Maradjabessy

ABSTRAK

Fahrizal Maradjabessy. **Hubungan Antara Kadar Substansi P Serum dengan Parameter Klinikopatologis pada Kanker Payudara Luminal** (dibimbing oleh Elridho Sampepajung dan Salman Ardi Syamsu)

Latar Belakang : Substansi P (SP) merupakan neuropeptida keluarga takikinin yang bekerja melalui reseptor neurokinin-1 (NK-1R) dan semakin diakui sebagai mediator biologis yang relevan dalam progresi kanker melalui pengaruhnya terhadap proliferasi tumor, invasi, angiogenesis, dan crosstalk neuroimun. Namun, peran SP sebagai biomarker sirkulasi pada kanker payudara luminal subtipe molekuler yang paling prevalent masih belum terdefinisi dengan baik. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi hubungan antara kadar SP serum dan parameter klinikopatologis pada pasien kanker payudara luminal.

Metode: Studi observasional analitik dengan pendekatan potong lintang ini mengevaluasi 47 pasien perempuan dengan kanker payudara subtipe luminal yang terkonfirmasi secara histopatologi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit pendidikan yang berafiliasi di Makassar, Indonesia. Kadar SP serum pra-operatif diukur menggunakan metode enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Parameter klinikopatologis yang dinilai meliputi ukuran tumor, status kelenjar getah bening (KGB), derajat histopatologi, stadium klinis, indeks proliferasi Ki-67, subtipe luminal, dan status HER-2. Hubungan antar variabel dianalisis menggunakan uji bivariat nonparametrik, analisis kurva ROC, dan regresi logistik multivariat.

Hasil: Kadar SP serum berkisar antara 1,00–2,16 (median 1,27; rerata $1,32 \pm 0,23$) dan tidak berdistribusi normal. Rerata SP secara bermakna lebih tinggi pada pasien dengan KGB positif (1,35 vs 1,15; $p = 0,025$) dan tumor HER-2 positif (1,47 vs 1,25; $p = 0,002$). Analisis kurva ROC dengan status HER-2 sebagai referensi menghasilkan area under the curve (AUC) sebesar 0,782 (IK 95%: 0,632–0,932; $p = 0,002$), dengan titik potong optimal $\geq 1,300$. Menggunakan ambang ini, status HER-2 positif berhubungan kuat dengan kadar SP serum tinggi (OR = 7,3; IK 95%: 1,86–28,91; $p = 0,003$). Pada model multivariat akhir yang telah disesuaikan, status HER-2 muncul sebagai satu-satunya prediktor independen kadar SP serum tinggi (OR = 7,3; IK 95%: 1,86–28,91; $p = 0,004$).

Kesimpulan: Kadar SP serum menunjukkan hubungan selektif dengan parameter yang bermakna secara biologis pada kanker payudara luminal, khususnya status HER-2 dan keterlibatan KGB regional, bukan dengan seluruh variabel klinikopatologis klasik. Temuan ini mendukung peran aksis SP/NK-1R sebagai biomarker komplementer yang mencerminkan agresivitas tumor dan memberikan dasar pemikiran translasional untuk eksplorasi lebih lanjut terhadap antagonis NK-1R sebagai strategi terapeutik tambahan yang potensial.

Kata Kunci: Substance P; Kanker payudara luminal; HER-2; Metastasis kelenjar getah bening;

ABSTRACT

Fahrizal Maradjabessy. **Association Between Serum Substance P Levels and Clinicopathological Parameters in Luminal Breast Cancer** (Supervised by Elridho Sampepajung dan Salman Ardi Syamsu)

Background: Substance P (SP), a tachykinin neuropeptide acting through the neurokinin-1 receptor (NK-1R), has emerged as a biologically relevant mediator in cancer progression, influencing tumor proliferation, invasion, angiogenesis, and neuro-immune crosstalk. However, its role as a circulating biomarker in luminal breast cancer, the most prevalent molecular subtype, remains poorly defined. This study aimed to evaluate the association between serum SP levels and clinicopathological parameters in patients with luminal breast cancer.

Methods: This analytic observational cross-sectional study evaluated 47 female patients with histopathologically confirmed luminal subtype breast cancer treated at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital and affiliated teaching hospitals in Makassar, Indonesia. Pre-operative serum SP levels were quantified by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Clinicopathological parameters including tumor size, lymph node status, histopathological grade, clinical stage, Ki-67 proliferation index, luminal subtype, and HER-2 status were extracted from medical and pathology records. Associations were analyzed using non-parametric bivariate tests, receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, and multivariate logistic regression.

Results: Serum SP levels ranged from 1.00 to 2.16 (median 1.27; mean 1.32 ± 0.23) and were non normally distributed. Significantly higher mean SP levels were observed in patients with positive lymph node involvement (1.35 vs 1.15; $p = 0.025$) and HER-2 positive tumors (1.47 vs 1.25; $p = 0.002$). ROC analysis using HER-2 status as the reference yielded an area under the curve (AUC) of 0.782 (95% CI: 0.632–0.932; $p = 0.002$), establishing an optimal cut-off of ≥ 1.300 . Using this threshold, HER-2 positivity was strongly associated with elevated serum SP (OR = 7.3; 95% CI: 1.86–28.91; $p = 0.003$). In the final adjusted multivariate model, HER-2 status emerged as the only independent predictor of high serum SP (OR = 7.3; 95% CI: 1.86–28.91; $p = 0.004$).

Conclusion: Serum SP levels show selective association with biologically meaningful parameters in luminal breast cancer, particularly HER-2 status and regional lymph node involvement, rather than with all classical clinicopathological variables. These findings support a role for the SP/NK-1R axis as a complementary biomarker reflecting tumor aggressiveness and provide a translational rationale for further investigation of NK-1R antagonism as a potential adjunctive therapeutic strategy.

Keywords: Substance P; Luminal breast cancer; HER-2; Lymph node metastasis;

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN	iii
HALAMAN PERSETUJUAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA.....	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Keilmuan/ Teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Telaah Pustaka	6
2.1.1 Kanker Payudara	6
2.1.2 Substansi P (<i>Substance P</i>)	12
2.1.3 Substansi P dalam Kanker	15
2.1.4 Substansi P dalam Kanker Payudara.....	19
2.1.5 Biomarker Prognostik Kanker Payudara Luminal	24
2.2 Kerangka Teori.....	29
2.3 Kerangka Konsep.....	30
2.4 Hipotesis Penelitian.....	30
BAB III METODE PENELITIAN.....	31

3.1 Rancangan Penelitian	31
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	31
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	31
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	32
3.4.1 Kriteria Inklusi.....	32
3.4.2 Kriteria Eksklusi.....	32
3.5 Identifikasi Variabel	33
3.6 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	33
3.7 Metode Pemeriksaan	35
3.8 Alur Penelitian	37
3.9 Analisis Data	37
3.10 Etik dan Persetujuan Penelitian	38
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	39
4.1 Karakteristik subjek penelitian.....	39
4.2 Analisis Bivariat Hubungan Kadar Substansi P dengan Parameter Klinikopatologis.....	40
4.3 Analisis Multivariat.....	44
BAB V PEMBAHASAN	45
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	45
5.2 Peran Biologis Substansi P dalam Karsinogenesis	45
5.3 Hubungan Substansi P dengan Ukuran Tumor dan Stadium.....	46
5.4 Hubungan Substansi P dengan Keterlibatan KGB	47
5.5 Hubungan Substansi P dengan Grade Histopatologi	47
5.6 Substansi P dengan Indeks Proliferasi Ki-67	49
5.7 Substansi P dan Subtipe Molekuler.....	50
5.8 Perbandingan dengan Literatur Terkini	50
5.9 Implikasi Praktis dan Teoritis bagi Bidang Onkologi.....	51
5.10 Keterbatasan Penelitian	53
5.11 Rekomendasi Penelitian Selanjutnya.....	53
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	55
6.1 Kesimpulan	55
6.2 Saran.....	55
BAB VII DAFTAR PUSTAKA.....	56
LAMPIRAN	60

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Karakteristik Subjek	39
Tabel 4.2 Hubungan Kadar Substansi P dengan Parameter Klinikopatologis	41
Tabel 4.3 Area Under the Curve Nilai Substansi P	42
Tabel 4.4 Hubungan Parameter Klinikopatologis dengan Nilai Substansi P	43
Tabel 4.5 Hasil Analisis Multivariat Parameter Klinikopatologis yang Signifikan Berhubungan dengan Nilai Substansi P	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Peran substansi P/ neurokinin-1receptor (SP/NK1R) pada Tumorigenesis Kanker Payudara (Ebrahimi <i>et al.</i> , 2020).	21
Gambar 2.2 Kerangka Teori Modifikasi Jalur Aktivasi Substansi P (SP) dan Hubungannya dengan Parameter Klinikopatologis Kanker Payudara Luminal	29
Gambar 2.3 Kerangka Konsep Hubungan Kadar Substansi P Serum dengan Parameter Klinikopatologis pada Kanker Payudara Luminal	30
Gambar 3.1 Alur Penelitian	37
Gambar 4.1 Kurva ROC.....	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Rekomendasi Persetujuan Etik	60
Lampiran 2. Data penelitian	61

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AKT	<i>Protein Kinase B</i>
AP-1	<i>Activator Protein-1</i>
APOBEC3B	<i>Apolipoprotein B mRNA Editing Enzyme Catalytic Polypeptide-like 3B</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
Bcl-2	<i>B-cell Lymphoma 2</i>
BRCA1	<i>Breast Cancer gene 1</i>
cAMP	<i>cyclic Adenosine Monophosphate</i>
CCL2	<i>Chemokine (C-C motif) Ligand 2</i>
CCL4	<i>Chemokine (C-C motif) Ligand 4</i>
CCND1	<i>Cyclin D1</i>
CI	<i>Confidence Interval (Interval Kepercayaan)</i>
CTC	<i>Circulating Tumor Cells</i>
ctDNA	<i>circulating tumor DNA</i>
CXCL2	<i>Chemokine (C-X-C motif) Ligand 2</i>
DCIS	<i>Ductal Carcinoma In Situ</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ER	<i>Estrogen Receptor (Reseptor Estrogen)</i>
ERBB2	<i>Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2</i>
ERK	<i>Extracellular Signal-Regulated Kinase</i>
FISH	<i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>
FOXA1	<i>Forkhead Box A1</i>
GM1	<i>Gangliosida GM1 (Monosialotetrahexosylganglioside)</i>
GPCR	<i>G-Protein Coupled Receptor</i>
GRB7	<i>Growth Factor Receptor-Bound Protein 7</i>
GRK	<i>G-protein Receptor Kinase</i>
HER-2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>

IGF-1	<i>Insulin-like Growth Factor 1</i>
JAK	<i>Janus Kinase</i>
LAR	<i>Luminal Androgen Receptor</i>
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MCP-1	<i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MIP-2	<i>Macrophage Inflammatory Protein-2</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
mTOR	<i>mammalian Target of Rapamycin</i>
NF- κ B	<i>Nuclear Factor kappa-B</i>
NGS	<i>Next-Generation Sequencing</i>
NK-1R	<i>Neurokinin-1 Receptor</i>
NPI	<i>Nottingham Prognostic Index</i>
OR	<i>Odds Ratio (Ratio Odds)</i>
PAM50	<i>Prediction Analysis of Microarray 50</i>
PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PEPI	<i>Preoperative Endocrine Prognostic Index</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PGR	<i>Progesterone Receptor gene</i>
PI3K	<i>Phosphoinositide 3-Kinase</i>
PIK3CA	<i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha</i>
PKM2	<i>Pyruvate Kinase M2</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SBR	<i>Scarff-Bloom-Richardson</i>
SCF	<i>Stem Cell Factor</i>
SD	<i>Standar Deviasi (Standard Deviation)</i>
SP	<i>Substansi P (Substance P)</i>
STAT	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
TAC1	<i>Tachykinin Precursor 1</i>
TP53	<i>Tumor Protein 53</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan masalah kesehatan global yang signifikan, dengan tren insiden yang terus meningkat. Pada tahun 2020, sekitar lebih dari 2,3 juta kasus baru kanker payudara didiagnosis di seluruh dunia, menjadikannya sebagai jenis kanker yang paling umum di kalangan perempuan dan menyumbang sekitar 25% dari semua kasus kanker (Arnold *et al.*, 2022). Kompleksitas dan heterogenitas dalam sub tipe kanker payudara merupakan faktor penting dalam pengelolaan dan pengobatan penyakit ini. Tren menyoroti bahwa sub tipe Luminal (A dan B), bagian dari sub tipe molekuler, menunjukkan tren peningkatan insiden yang signifikan. Peningkatan insiden Luminal B, khususnya di kalangan perempuan muda, menunjukkan adanya perubahan dalam faktor risiko atau pola diagnosis yang perlu diteliti lebih lanjut (Acheampong *et al.*, 2020).

Luminal A ditandai dengan ekspresi positif untuk *Estrogen Receptor* (ER) dan *Progesterone Receptor* (PR), serta negatif untuk HER2. Luminal A biasanya memiliki indeks Ki-67 yang rendah, menunjukkan proliferasi sel yang lebih lambat dan prognosis yang lebih baik. Meskipun juga positif untuk ER, Luminal B sering kali negatif atau rendah untuk PR dan dapat bersifat HER2 positif atau negatif. Sub tipe ini memiliki indeks Ki-67 yang lebih tinggi, menandakan proliferasi sel yang lebih cepat dan agresif serta prognosis yang lebih buruk dibandingkan Luminal A (Turner *et al.*, 2021). Sub tipe Luminal A menunjukkan risiko metastasis yang lebih rendah dengan 89,3% memiliki status keterlibatan getah bening negatif, sedangkan Luminal B memiliki risiko lebih tinggi dengan 54,9% status keterlibatan getah bening negatif (Inic *et al.*, 2014).

Heterogenitas kedua sub tipe luminal tersebut menyebabkan sulitnya untuk mengembangkan pendekatan dan pengobatan yang seragam. Meskipun biomarker klasik seperti ER, PR, dan HER2 telah digunakan luas dalam penentuan sub tipe dan prediksi respons terapi, sejumlah penelitian menunjukkan keterbatasannya. Tidak semua pasien dengan ER positif mampu merespons terapi hormonal secara efektif (Taneja *et al.*, 2010; Höller *et al.*, 2023). Selain itu, banyak pasien dengan kanker payudara luminal mengalami resistensi terhadap terapi hormonal yang tidak selalu dapat diprediksi oleh biomarker yang ada (Höller *et al.*, 2023). Resistensi ini dapat disebabkan oleh perubahan genetik dalam sel kanker atau interaksi dengan mikro lingkungan tumor, yang dapat mengakibatkan kekambuhan dan prognosis yang lebih buruk (Taneja *et al.*, 2010). Variabilitas dalam penilaian biomarker juga dapat menyebabkan perbedaan dalam interpretasi hasil, yang pada gilirannya akan mempengaruhi keputusan klinis. Selain itu, meskipun banyak biomarker yang diusulkan, tidak

ada satu pun yang diakui secara universal sebagai standar untuk memprediksi prognosis. Banyak penelitian yang dilakukan untuk mengevaluasi biomarker memiliki ukuran sampel yang kecil atau desain yang tidak konsisten, yang membatasi kemampuan untuk menggeneralisasi temuan (Taneja *et al.*, 2010; Höller *et al.*, 2023). Reprodusibilitas yang rendah dalam pengukuran biomarker ini menjadi tantangan dalam penggunaannya sebagai alat prognostik yang andal (Taneja *et al.*, 2010).

Salah satu molekul yang mulai mendapat perhatian dalam bidang onkologi adalah Substansi P (Substance P, SP), sebuah neuropeptida yang berperan dalam berbagai proses fisiologis dan patologis, termasuk dalam perkembangan kanker payudara (Mehboob *et al.*, 2021). Beberapa studi terdahulu menyatakan bahwa ekspresi SP dan NK-1R meningkat seiring dengan peningkatan derajat tumor. Dalam studi yang dilakukan, ditemukan bahwa 61% dari kasus kanker payudara *grade* III (*poorly differentiated*) menunjukkan ekspresi positif untuk SP, dibandingkan dengan 88% pada *grade* II (*moderately differentiated*) dan 67% pada *grade* I (*well differentiated*). Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi SP dapat berhubungan dengan agresivitas tumor yang lebih tinggi dan prognosis yang lebih buruk (Mehboob *et al.*, 2021). Selain itu, penelitian juga menemukan bahwa terdapat hubungan signifikan antara ekspresi SP dan berbagai parameter klinikopatologis, termasuk sub tipe molekuler kanker payudara, stadium TNM, dan status KGB. Misalnya, ekspresi SP yang tinggi ditemukan lebih umum pada pasien dengan kanker payudara yang lebih lanjut, seperti stadium TNM III dan IV, yang menunjukkan bahwa SP dapat berkontribusi pada perkembangan dan penyebaran kanker (Al-Keilani *et al.*, 2023).

Studi analisis survival menunjukkan bahwa tingkat ekspresi SP yang tinggi memiliki dampak negatif pada kelangsungan hidup keseluruhan (*overall survival*) pada pasien dengan kanker payudara, terutama pada mereka yang memiliki tingkat NK-1R dan Ki-67 yang rendah. Ini menunjukkan bahwa kombinasi ekspresi SP dengan biomarker lain dapat digunakan untuk memprediksi prognosis pasien (Al-Keilani *et al.*, 2023). SP diketahui tidak hanya berperan dalam sistem saraf sebagai mediator nyeri dan inflamasi, namun juga berperan dalam mikrolingkungan tumor, mendukung proses proliferasi, angiogenesis, metastasis, dan menghambat apoptosis sel kanker. Peran SP tersebut semuanya berkontribusi pada perkembangan dan penyebaran kanker. Dengan memfasilitasi pertumbuhan dan metastasis sel kanker, SP dapat menjadi faktor yang berkontribusi pada prognosis yang buruk pada pasien kanker payudara (Mehboob *et al.*, 2021).

Berdasarkan uraian di atas, penting untuk mengeksplorasi lebih lanjut peran Substansi P pada kanker payudara luminal. Belum banyak data mengenai kadar SP serum pada pasien kanker payudara sub tipe luminal dan apakah kadarnya berhubungan dengan parameter-parameter klinikopatologis seperti ukuran tumor, status kgb, grade, dan Ki-67. Penelitian terdahulu oleh Davoodian dkk. (2019)

melaporkan bahwa kadar SP serum pada pasien kanker payudara secara umum lebih tinggi signifikan dibanding individu sehat. Namun, studi tersebut tidak menemukan korelasi bermakna antara kadar SP serum dengan sebagian besar karakteristik tumor (ukuran, status kgb, dsb), kecuali sebuah hubungan dengan status HER2. Di sisi lain, ekspresi reseptor NK-1R di jaringan tumor justru didapati meningkat tajam dan berkorelasi signifikan dengan stadium TNM serta grade tumor. Temuan tersebut menegaskan keterlibatan sistem SP/NK-1R dalam progresi kanker payudara, meskipun peran SP serum sebagai indikator klinis masih perlu diteliti lebih spesifik pada sub-populasi kanker payudara tertentu (Davoodian *et al.*, 2019).

Kanker payudara luminal A dan B merupakan kandidat ideal untuk penelitian biomarker seperti SP, mengingat subtype ini lazim ditemui dan memiliki spektrum prognosis yang luas. Jika kadar Substansi P serum terbukti berhubungan dengan parameter klinikopatologis (misalnya kadar SP lebih tinggi pada tumor berukuran besar, grade tinggi, Ki-67 tinggi, atau keterlibatan kgb), maka SP berpotensi menjadi indikator non-invasif untuk menilai agresivitas tumor luminal. Dengan mempertimbangkan pentingnya subtype luminal dalam praktik klinis dan potensi Substansi P sebagai biomarker maupun target terapi, maka dilakukan penelitian lebih dalam mengenai hubungan kadar Substansi P serum dengan parameter klinikopatologis pada kanker payudara luminal.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka diidentifikasi masalah penelitian sebagai berikut:

1. Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker paling umum di dunia dan penyebab kematian utama pada wanita.
2. Subtype luminal (A dan B) merupakan subtype molekuler terbanyak, yang umumnya bersifat hormon-reseptor positif.
3. Meskipun prognosis subtype luminal cenderung lebih baik dibandingkan subtype lain, masih terdapat variasi klinis dan biologis yang memengaruhi respons terapi dan outcome pasien.
4. Parameter klinikopatologis konvensional seperti ukuran tumor, status kgb, derajat histopatologi, dan indeks proliferasi Ki-67 memiliki keterbatasan dalam memprediksi prognosis secara akurat.
5. Substansi P (SP), suatu neuropeptida yang berperan dalam proses inflamasi dan proliferasi sel, telah ditemukan meningkat pada berbagai jenis kanker dan diduga memiliki potensi sebagai biomarker prognostik.
6. Penelitian mengenai hubungan kadar SP serum dengan parameter klinikopatologis kanker payudara, khususnya subtype luminal, masih terbatas.

Setelah didapatkan identifikasi masalah seperti di atas, maka dirumuskan masalah dalam bentuk pertanyaan penelitian sebagai berikut:

- Apakah terdapat hubungan antara kadar Substansi P serum dengan ukuran tumor, status KGB, derajat histopatologi, dan indeks Ki-67 pada pasien kanker payudara subtipe luminal?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kadar Substansi P dalam serum dengan parameter klinikopatologis pada pasien kanker payudara subtipe luminal (A atau B).

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai hubungan antara kadar Substansi P serum dengan ukuran tumor pada pasien kanker payudara luminal.
2. Menilai hubungan antara kadar Substansi P serum dengan status keterlibatan kelenjar getah bening aksila pada pasien kanker payudara luminal.
3. Menilai hubungan antara kadar Substansi P serum dengan derajat histopatologi tumor pada pasien kanker payudara luminal.
4. Menilai hubungan antara kadar Substansi P serum dengan indeks proliferasi (Ki-67) pada pasien kanker payudara luminal.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Keilmuan/ Teoritis

1. Menambah wawasan dan pemahaman ilmiah mengenai peran neuropeptida Substansi P dalam patofisiologi kanker payudara, khususnya pada subtipe luminal yang dikenal memiliki respon hormonal dan karakteristik biologis tertentu.
2. Memberikan kontribusi pada literatur ilmiah terkait potensi Substansi P sebagai biomarker molekuler yang dapat berperan dalam prediksi prognosis, serta memperkaya pemahaman tentang jalur sinyal SP/NK-1R dalam proses biologis tumor.

1.4.2 Manfaat Praktis

Bila hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan positif antara kadar Substansi P dalam serum dengan parameter klinikopatologis pada pasien kanker payudara subtipe luminal maka:

1. Substansi P serum dapat dipertimbangkan sebagai biomarker non-invasif yang berguna dalam stratifikasi risiko pasien, sehingga membantu klinisi dalam perencanaan manajemen terapi yang lebih individual dan berbasis biologi tumor.
2. Dapat menjadi dasar awal bagi pengembangan pendekatan terapi baru yang menargetkan sistem SP/NK-1R, baik sebagai terapi tambahan

(adjuvant) maupun target terapi langsung pada pasien kanker payudara dengan ekspresi SP atau NK-1R yang tinggi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Telaah Pustaka

2.1.1 Kanker Payudara

2.1.1.1 Definisi dan Epidemiologi

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang paling umum didiagnosis pada perempuan di seluruh dunia dan menjadi penyebab utama kematian akibat tumor ganas pada kelompok tersebut, berada di urutan kedua (Smolarz, Zadrożna Nowak and Romanowicz, 2022; Menon, Alkabban and Ferguson, 2024). Kanker ini ditandai oleh pertumbuhan sel-sel abnormal di jaringan payudara yang dapat menyebar ke bagian tubuh lain jika tidak ditangani secara dini (Smolarz, Zadrożna Nowak and Romanowicz, 2022). Secara anatomis, payudara terdiri atas kelenjar penghasil susu yang tersusun dalam lobulus dan lobus, serta duktus laktiferus yang bermuara di puting. Kanker ini umumnya berasal dari epitel duktus (karsinoma duktal) namun juga dapat berkembang di lobulus payudara (karsinoma lobular) (Menon, Alkabban and Ferguson, 2024).

Menurut data epidemiologi, kanker payudara memiliki insiden yang terus meningkat di semua wilayah dunia, dengan tingkat tertinggi terjadi di negara-negara industri. Pada tahun 2018, diperkirakan 2,089 juta wanita didiagnosis dengan kanker payudara, dan kanker ini menyumbang sekitar 36% dari semua kasus kanker pada wanita. Kanker payudara juga merupakan penyebab utama kematian akibat tumor ganas pada wanita, dengan sekitar 626.679 kematian akibat kanker payudara pada tahun 2018 (Smolarz, Zadrożna Nowak and Romanowicz, 2022). Secara global, insiden kanker payudara terus meningkat di hampir seluruh wilayah dunia, dengan prevalensi tertinggi terjadi di negara-negara industri. Beban penyakit ini sebagian besar menimpa perempuan berusia di atas 50 tahun, yang mencakup lebih dari 70% kasus baru dan 81% kematian (Arnold *et al.*, 2022).

Insiden kanker payudara menunjukkan variasi geografis yang signifikan, dengan angka tertinggi lebih dari 80 per 100.000 perempuan ditemukan di kawasan seperti Australia, Selandia Baru, dan Amerika Utara, sedangkan Asia dan Afrika mencatatkan angka yang jauh lebih rendah, di bawah 40 per 100.000 perempuan. Proyeksi global menunjukkan bahwa pada tahun 2040, beban kanker payudara akan meningkat secara substansial dengan lebih dari 3 juta kasus baru dan 1 juta kematian per tahun, terutama di negara-negara dengan Indeks Pembangunan Manusia (*Human Development Index*, HDI) rendah hingga menengah. Meskipun insidennya lebih tinggi di negara maju, tingkat kematian yang lebih besar justru ditemukan di negara-negara dengan HDI rendah, mencerminkan kesenjangan dalam akses layanan kesehatan dan kualitas pengobatan (Arnold *et al.*, 2022). Selain itu, tren temporal menunjukkan

peningkatan insiden yang signifikan di kalangan perempuan berusia di atas 50 tahun di negara-negara seperti Jepang, Slovakia, dan China, serta di kelompok usia di bawah 50 tahun di negara-negara seperti Jepang dan Jerman. Di sisi lain, beberapa negara seperti Filipina dan Thailand mengalami peningkatan angka mortalitas, menunjukkan bahwa peningkatan insiden tidak selalu diimbangi dengan penurunan mortalitas, yang kerap berkaitan dengan keterbatasan deteksi dini dan pengobatan yang efektif (Huang *et al.*, 2021).

2.1.1.2 Klasifikasi Molekuler Kanker Payudara

2.1.1.2.1 Luminal A

Subtipe Luminal A merupakan bentuk paling umum dari kanker payudara berdasarkan klasifikasi molekuler, mencakup sekitar 40–50% dari semua kasus baru. Tumor ini dicirikan oleh ekspresi positif terhadap reseptor estrogen (ER+) dan progesteron (PR+), tidak mengekspresikan HER2, serta memiliki indeks proliferasi rendah (Ki-67 <14%) (Provenzano, Ulaner and Chin, 2018). Histologinya cenderung berderajat rendah dan dapat mencakup varian seperti karsinoma tubular, kribiform, dan lobular klasik (Nascimento and Otoni, 2020). Subtipe ini memiliki ekspresi tinggi gen-gen yang terkait dengan jalur hormonal dan rendahnya ekspresi gen proliferasi, menjadikannya tumor dengan prognosis paling baik di antara subtipe lainnya (Prat *et al.*, 2015).

Pasien dengan kanker payudara Luminal A umumnya merespons baik terhadap terapi endokrin seperti tamoxifen atau inhibitor aromatase, dan sering kali tidak memerlukan kemoterapi tambahan. Beberapa analisis, seperti dalam studi ACOSOG Z1031 dan IMPACT, menunjukkan bahwa pasien dengan Luminal A lebih mungkin mencapai skor PEPI nol setelah terapi neoadjuvan dengan aromatase inhibitor, yang menandakan prognosis baik dan kemungkinan besar tidak memerlukan kemoterapi. Di sisi lain, tumor Luminal A memiliki respon yang rendah terhadap kemoterapi konvensional, sebagaimana tercermin dari angka pCR (pathologic complete response) yang sangat rendah pada terapi neoadjuvan. Oleh karena itu, pengenalan subtipe molekuler ini menjadi penting untuk menghindari overtreatment dan mendukung personalisasi terapi (Prat *et al.*, 2015).

2.1.1.2.2 Luminal B

Luminal B mewakili sekitar 20–30% dari kanker payudara invasif dan memiliki karakteristik yang berbeda dibandingkan dengan Luminal A, terutama pada tingkat proliferasi dan respons terhadap terapi. Subtipe ini juga positif terhadap reseptor estrogen (ER+), namun menunjukkan kadar PR yang lebih rendah atau negatif, indeks proliferasi tinggi (Ki-67 ≥14%), dan dapat HER2 positif atau negatif (Nascimento and Otoni, 2020). Secara histologis, tumor ini cenderung berderajat sedang hingga tinggi dan menunjukkan prognosis yang lebih buruk dibandingkan Luminal A (Provenzano, Ulaner and Chin, 2018). Di tingkat molekuler, Luminal B menunjukkan ekspresi lebih tinggi gen-gen yang

berhubungan dengan siklus sel dan proliferasi, serta memiliki mutasi lebih banyak pada gen seperti TP53 dan CCND1 dibandingkan Luminal A (Prat *et al.*, 2015).

Karena karakteristik proliferaatifnya, pasien dengan tumor Luminal B lebih mungkin mendapat manfaat dari kombinasi terapi hormonal dan kemoterapi. Meskipun keduanya ER positif, tingkat respons terhadap kemoterapi jauh lebih tinggi pada Luminal B dibandingkan Luminal A, sebagaimana terlihat dalam data pCR pada terapi neoadjuvan yang menunjukkan angka hingga 16%. Selain itu, Luminal B dikaitkan dengan risiko kekambuhan jarak jauh yang lebih tinggi, bahkan setelah lima tahun terapi endokrin, sehingga dapat memerlukan perpanjangan durasi terapi hormonal hingga 10 tahun (Prat *et al.*, 2015). Dalam konteks ini, penggunaan tes genomik seperti PAM50, Oncotype DX, dan Mammaprint sangat membantu dalam menilai risiko kekambuhan dan menentukan kebutuhan kemoterapi (Provenzano, Ulaner and Chin, 2018).

Meskipun imunohistokimia sering digunakan untuk mengidentifikasi subtipe Luminal, terdapat ketidaksesuaian yang cukup besar antara pendekatan ini dan profil ekspresi gen yang lebih komprehensif. Studi oleh Prat dan rekan menunjukkan tingkat discordance hingga 44% pada kelompok Luminal B, menunjukkan bahwa penanda IHC tidak sepenuhnya mencerminkan biologi intrinsik tumor. Oleh karena itu, pemahaman lebih mendalam terhadap profil molekuler Luminal B menjadi kunci dalam menetapkan strategi pengobatan yang lebih tepat dan efektif, terutama pada kasus dengan risiko menengah hingga tinggi (Prat *et al.*, 2015).

2.1.1.2.3 HER2-Enriched

Subtipe HER2-enriched merupakan kelompok kanker payudara yang ditandai dengan ekspresi tinggi gen terkait HER2 seperti ERBB2 dan GRB7, serta gen proliferaatif, namun ekspresi rendah gen luminal seperti PGR dan FOXA1 (Prat *et al.*, 2015). Meskipun HER2-enriched sering kali sesuai dengan status HER2-positif berdasarkan imunohistokimia atau FISH, studi PAM50 menunjukkan bahwa hanya sebagian dari tumor HER2-positif termasuk dalam subtipe ini (Provenzano, Ulaner and Chin, 2018). Sebaliknya, sebagian tumor HER2-enriched ditemukan pada pasien dengan status HER2-negatif secara klinis, yang menunjukkan bahwa ekspresi HER2 pada tingkat transkrip dapat berbeda dari ekspresi protein (Prat *et al.*, 2015). Hal ini penting untuk membedakan antara pasien HER2-positif luminal versus HER2-enriched karena memiliki respons terapi yang berbeda.

Secara klinis, HER2-enriched menunjukkan respons tinggi terhadap terapi target HER2 seperti trastuzumab, terutama jika dikombinasikan dengan kemoterapi. Studi-studi neoadjuvan seperti NOAH trial menunjukkan bahwa tingkat pCR (pathologic complete response) jauh lebih tinggi pada pasien dengan subtipe HER2-enriched dibandingkan pasien dengan Luminal-HER2, yang mungkin disebabkan oleh dominasi jalur proliferaatif dan rendahnya ekspresi gen hormon. Respons optimal juga terlihat pada pendekatan dual blockade

menggunakan trastuzumab dan lapatinib, yang mampu menghambat dua sisi jalur HER2 secara bersamaan. Ini mendukung pendekatan molekuler dalam terapi presisi pada kanker payudara HER2-positif (Prat *et al.*, 2015).

Dari sisi genomik, HER2-enriched memiliki beban mutasi genetik yang tinggi dan merupakan salah satu sub tipe dengan tingkat mutasi TP53 yang paling sering terjadi (sekitar 72%) serta mutasi PIK3CA (39%). Tumor ini juga memperlihatkan karakteristik mutasi yang berhubungan dengan aktivitas APOBEC3B, suatu enzim sitidin deaminase yang diketahui menyebabkan mutasi spesifik dalam berbagai kanker. Mutasi dan amplifikasi ini menunjukkan potensi adanya resistensi primer atau sekunder terhadap terapi HER2, terutama jika disertai mutasi pada jalur PI3K/AKT/mTOR. Oleh karena itu, studi lanjutan tentang kombinasi terapi HER2 dengan inhibitor PI3K sedang dikembangkan untuk mengatasi resistensi pada kelompok ini (Prat *et al.*, 2015).

Dalam praktik klinis, HER2-enriched sering kali sulit dibedakan dari HER2-luminal berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia standar. Oleh karena itu, klasifikasi berbasis ekspresi gen seperti PAM50 menawarkan nilai tambah dalam merancang terapi yang lebih terarah. Penting pula untuk memahami bahwa meskipun pasien dengan HER2-enriched cenderung memiliki prognosis yang kurang baik bila tidak diterapi, penggunaan agen target HER2 yang optimal dapat secara signifikan meningkatkan hasil klinis. Hal ini menunjukkan pentingnya integrasi pendekatan molekuler dalam keputusan terapi kanker payudara HER2-positif (Prat *et al.*, 2015).

2.1.1.2.4 Basal-Like (Triple Negative Breast Cancer)

Sub tipe Basal-like merupakan kelompok kanker payudara dengan ekspresi tinggi gen proliferasi dan keratin basal seperti KRT5, KRT14, dan KRT17, serta ekspresi sangat rendah dari gen luminal dan HER2 (Prat *et al.*, 2015). Sub tipe ini sangat sering berasosiasi dengan kanker payudara triple negative (ER-, PR-, HER2-), meskipun tidak semua TNBC tergolong basal-like secara molekuler. Basal-like sering ditemukan pada wanita muda, memiliki grade histologis tinggi, dan dikaitkan erat dengan mutasi germline BRCA1 atau inaktivasi epigenetiknya melalui metilasi. Secara klinis, tumor ini cenderung agresif dan menunjukkan kecenderungan metastasis awal ke organ seperti paru, otak, dan hati (Provenzano, Ulaner and Chin, 2018).

Basal-like juga memiliki tingkat mutasi genom tinggi dengan mutasi TP53 yang ditemukan pada sekitar 80% kasus, dan mutasi PIK3CA sekitar 9%. Profil epigenetiknya menunjukkan hipometilasi global, dan beberapa menunjukkan ciri imunogenik yang signifikan. Hal ini membuka kemungkinan untuk terapi berbasis imun, seperti checkpoint inhibitors (misalnya anti-PD-L1), terutama pada kasus dengan infiltrasi limfosit tumor (TILs) yang tinggi. Selain itu, sifat radiosensitif tumor basal-like juga menjadi pertimbangan dalam pendekatan multimodal terapi lokal (Prat *et al.*, 2015).

Pembagian sub-subtype TNBC melalui analisis ekspresi gen lebih lanjut mengungkapkan keberadaan Basal-like 1 (BL1) dan Basal-like 2 (BL2), masing-masing dengan karakteristik biologis yang berbeda. BL1 cenderung responsif terhadap kemoterapi karena tingginya ekspresi gen perbaikan DNA dan proliferasi, sementara BL2 menunjukkan aktivasi jalur sinyal seperti EGFR dan IGF1R serta memiliki resistensi relatif terhadap kemoterapi konvensional. Subtype lain yang berasal dari TNBC namun non-basal seperti LAR (Luminal Androgen Receptor) dan mesenchymal-like juga mulai dieksplorasi untuk terapi berbasis androgen atau penghambat jalur PI3K/AKT. Ini menunjukkan kompleksitas biologis subtype Basal-like dan pentingnya pendekatan individual berdasarkan molekuler (Provenzano, Ulaner and Chin, 2018).

Dari perspektif molekuler lintas jenis kanker, data dari TCGA menunjukkan bahwa subtype Basal-like lebih mirip dengan kanker paru sel skuamosa dibandingkan subtype kanker payudara lain, memperkuat ide bahwa Basal-like merupakan entitas molekuler tersendiri. Oleh karena itu, pendekatan terhadap subtype ini tidak dapat hanya mengandalkan status reseptor klasik, tetapi memerlukan klasifikasi ekspresi gen untuk stratifikasi terapi dan pengembangan agen target yang lebih akurat. Ini menjadikan Basal-like sebagai fokus utama riset kanker payudara triple negative di masa kini dan masa depan (Prat *et al.*, 2015).

2.1.1.3 Parameter klinikopatologis

2.1.1.3.1 Ukuran Tumor

Ukuran tumor merupakan salah satu parameter prognosis klasik dalam kanker payudara yang telah lama digunakan sebagai bagian dari sistem TNM. Terdapat korelasi langsung antara besar ukuran tumor dengan risiko kekambuhan dan kematian akibat kanker. Tumor yang lebih besar cenderung menunjukkan perilaku biologis yang lebih agresif serta kemungkinan lebih besar mengalami metastasis limfatik maupun hematogen. Dalam konteks ini, ukuran tumor menjadi indikator terhadap beban tumor (*tumor burden*) secara keseluruhan, mencerminkan tingkat keparahan penyakit pada saat diagnosis dilakukan (Kasangian *et al.*, 2017).

Kategori ukuran tumor dalam sistem TNM antara lain: T1mi (0.1–1 mm), T1a (1.1–5.4 mm), T1b (5.5–10.4 mm), T1c (10.5–20.4 mm), T2 (20.5–50.4 mm), dan T3 (≥50.5 mm). Klasifikasi ini digunakan untuk menentukan stadium penyakit dan merupakan dasar dalam perencanaan terapi (Cserni *et al.*, 2018). Namun, dalam era biologi molekuler, pentingnya ukuran tumor sebagai prediktor tunggal terhadap prognosis telah bergeser. Subtype molekuler kanker payudara (seperti luminal A/B, HER2-positif, dan *triple negative*) memiliki pengaruh prognostik yang lebih kuat daripada ukuran semata. Pasien dengan tumor kecil namun subtype *triple negative* dapat memiliki prognosis yang lebih buruk dibanding pasien dengan tumor yang lebih besar tetapi ber-subtype luminal A (Kasangian *et al.*, 2017).

Dalam analisis multivariat terhadap pasien kanker payudara tahap awal, hanya subtype molekuler yang tetap signifikan dalam memprediksi luaran klinis, sedangkan ukuran tumor kehilangan signifikansi statistiknya. Hal ini menunjukkan bahwa nilai prognostik ukuran tumor telah tereduksi dalam pendekatan onkologi modern (Kasangian *et al.*, 2017). Walaupun demikian, ukuran tumor tetap menjadi bagian dari kalkulasi indeks prognosis klasik seperti *Nottingham Prognostic Index* (NPI), yang menggabungkan ukuran tumor dengan status kgb dan derajat histologis. Oleh karena itu, ukuran tumor masih relevan terutama di negara dengan keterbatasan akses terhadap teknologi molekuler (Rakha *et al.*, 2010).

2.1.1.3.2 Status Kelenjar Getah Bening

Status kelenjar getah bening (KGB) menilai penyebaran regional kanker payudara dan merupakan indikator terhadap risiko kekambuhan serta kelangsungan hidup pasien. Keterlibatan kgb aksila umumnya diasosiasikan dengan prognosis yang lebih buruk karena mencerminkan penyebaran lokal lanjut dari penyakit. Dalam sistem TNM, klasifikasi nodus meliputi: N0 (tidak ada metastasis), N1 (1–3 kgb aksila positif), N2 (4–9 kgb aksila atau nodus mamaria internal terlibat), dan N3 (≥ 10 kgb aksila atau keterlibatan infraklavikula/supraklavikula) (Cserni *et al.*, 2018). Status kgb memiliki nilai prognostik yang hampir setara dengan derajat histologis dan lebih besar dibanding ukuran tumor. Dalam indeks prognosis seperti NPI, status kgb diberikan bobot yang sama dengan derajat histologis. Validasi jangka panjang menunjukkan bahwa status kgb tetap berperan penting dalam menentukan survival jangka panjang, bahkan dalam era skrining mamografi yang cenderung mendeteksi tumor pada tahap dini (Rakha *et al.*, 2010).

Namun, nilai prediktif dari status kgb dapat dipengaruhi oleh subtype biologi tumor. Pasien dengan subtype luminal A dan metastasis minimal pada kgb dapat memiliki prognosis yang lebih baik dibanding pasien dengan kanker *triple negative* tanpa keterlibatan kgb. Oleh karena itu, interpretasi status kgb harus dilakukan secara integratif bersama parameter biologis lainnya. Sistem AJCC edisi kedelapan menambahkan kategori prognostik berbasis biologi yang memperhitungkan status ER, PR, HER2, dan indeks proliferasi Ki-67 bersama TNM tradisional. Ini menunjukkan bahwa status kgb harus dipahami dalam konteks keseluruhan karakteristik tumor (Cserni *et al.*, 2018).

2.1.1.3.3 Derajat Histopatologi

Derajat histologis mencerminkan tingkat diferensiasi sel tumor dan dinilai berdasarkan sistem *Nottingham Grading System* (NGS), yang meliputi tiga komponen: formasi tubulus, pleomorfisme nukleus, dan jumlah mitosis. Masing-masing komponen diberi skor 1–3, dan total skor menentukan grade akhir: *grade* 1 (skor 3–5), *grade* 2 (skor 6–7), dan *grade* 3 (skor 8–9). Derajat histologis memiliki nilai prognostik independen dan dalam beberapa kondisi bahkan lebih

kuat dibanding ukuran tumor. *Grade* tumor tetap menjadi prediktor utama terhadap kekambuhan dan kelangsungan hidup, khususnya pada pasien dengan kanker ER-positif/HER2-negatif. Selain itu, tumor *grade* tinggi cenderung menunjukkan kekambuhan dini, sedangkan *grade* rendah menunjukkan kekambuhan lebih lambat namun berkelanjutan dalam jangka panjang. Walaupun terdapat kekhawatiran terkait subjektivitas dalam penilaian *grade* histologis, metode ini tetap dinilai sebagai pendekatan hemat biaya dan dapat diandalkan, terutama di wilayah dengan keterbatasan sumber daya. Derajat histologis dapat melengkapi nilai prediksi dari tes molekuler mahal seperti Oncotype DX dan Mammprint serta menjadi indikator pilihan penggunaan kemoterapi adjuvan (Rakha *et al.*, 2010).

2.1.1.3.4 Indeks Proliferasi (Ki-67)

Indeks proliferasi Ki-67 merupakan penanda aktivitas mitosis sel tumor dan dinilai melalui imunohistokimia. Penanda ini mencerminkan proporsi sel yang aktif membelah dan menggambarkan kecepatan pertumbuhan tumor. Ki-67 digunakan dalam klasifikasi molekuler kanker payudara, terutama membedakan sub tipe luminal A dan luminal B. Nilai ekspresi Ki-67 yang tinggi umumnya dikaitkan dengan prognosis lebih buruk dan respons lebih baik terhadap kemoterapi. Ekspresi Ki-67 dikategorikan ke dalam beberapa kelompok: $\leq 15\%$ (rendah), 16–25% (sedang), 26–35%, 36–45%, dan $>45\%$ (tinggi). Ekspresi $>25\%$ sering digunakan sebagai indikator tumor agresif dan pertimbangan pemberian kemoterapi, terutama dalam membedakan luminal A dan B (Inwald *et al.*, 2013).

Ki-67 merupakan faktor prognostik independen yang menambah informasi penting di luar parameter klasik seperti ukuran, status nodus, dan *grade* histologis. Meskipun belum distandardisasi secara global, nilai prognostik Ki-67 telah diakui dalam panduan seperti St. Gallen dan sering digunakan dalam pengambilan keputusan terapi sistemik. Tantangan utama dalam penggunaan Ki-67 adalah kurangnya konsensus terkait metode evaluasi dan *nilai cut-off* yang pasti. Perbedaan antar laboratorium dalam teknik pewarnaan dan interpretasi nilai dapat menyebabkan variasi hasil. Upaya internasional sedang dilakukan untuk menstandarisasi teknik evaluasi Ki-67 agar dapat digunakan secara konsisten dalam praktik klinis global (Inwald *et al.*, 2013).

2.1.2 Substansi P (Substance P)

2.1.2.1 Definisi dan Fisiologi Dasar

Substansi P (SP) adalah neuropeptida yang terdiri dari 11 asam amino dan merupakan bagian dari keluarga tachykinin. Ditemukan pertama kali pada tahun 1931 Ulf von Euler dan John H Gaddum, mereka menamai Substansi p karena sifatnya yang berbentuk bubuk (powder) SP dihasilkan oleh berbagai jenis sel termasuk neuron, sel glial, epitel, endotel, dan sel imun seperti T limfosit dan

makrofag. Gen yang mengkodekan SP adalah TAC1 yang terletak pada kromosom 7 (7q21) dengan Panjang gen 8 kb, yang juga menghasilkan neurokinin A, neuropeptida K, dan neuropeptida gamma. SP memiliki muatan positif pada pH fisiologis dan bersifat amfipatik, yang memungkinkan interaksi langsung dengan membran lipid sel target (Mashaghi *et al.*, 2016; Suvas, 2017). Peptida ini menunjukkan fleksibilitas struktural di lingkungan berair, tetapi dapat membentuk konformasi heliks stabil ketika berada dalam lingkungan membran lipid seperti gangliosida GM1, memperkuat kemampuannya dalam aktivasi reseptor (Rodríguez and Coveñas, 2022).

Dalam konteks fisiologis, SP disintesis di badan sel neuron dan disimpan dalam vesikel besar (*large dense-core vesicles*) sebelum dilepaskan melalui eksositosis pada terminal sinaptik. Setelah dilepaskan, SP bekerja dengan cara mengikat reseptor pada sel target di sekitarnya dalam pola parakrin atau endokrin. SP menunjukkan stabilitas tinggi dalam plasma namun memiliki waktu paruh pendek dalam jaringan akibat degradasi enzimatis oleh neprilysin dan endotelin-converting enzyme-1. Namun, interaksi dengan protein besar seperti fibronectin dapat memperpanjang waktu paruhnya. Selain itu, SP dapat disintesis oleh sel imun dan bertindak dalam cara autokrin atau parakrin untuk mengatur fungsi kekebalan, menunjukkan peran multifungsional dalam homeostasis sistemik (Suvas, 2017).

2.1.2.2 Peran Substansi P dalam Sistem Saraf dan Inflamasi

SP dikenal luas karena perannya dalam nyeri (*nociception*), vasodilatasi, dan inflamasi neurogenik. Selain itu, SP berperan dalam proses homeostasis jaringan dan penyembuhan luka melalui interaksinya dengan faktor pertumbuhan seperti IGF-1. SP juga memiliki peran penting dalam mempertahankan integritas permukaan epitel, seperti pada jaringan kornea, di mana kekurangan SP dikaitkan dengan gangguan homeostasis permukaan mata (Suvas, 2017). Dalam sistem saraf, SP berfungsi sebagai neurotransmitter dan neuromodulator yang berkontribusi pada transmisi sinyal nyeri dan pengaturan respons inflamasi. SP dilepaskan dari saraf sensorik dan kemudian berinteraksi dengan sel target, termasuk sel imun. Aktivasi reseptor SP di sel-sel ini menginduksi produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, dan TNF- α , serta meningkatkan kemotaksis dan proliferasi leukosit (Mashaghi *et al.*, 2016; Suvas, 2017).

Dalam konteks inflamasi, SP memainkan peran sentral dalam inflamasi neurogenik. Ini dicapai dengan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, mendorong rekrutmen sel imun ke lokasi cedera atau infeksi, dan memfasilitasi pelepasan mediator inflamasi dari mastosit, neutrofil, dan makrofag. SP dapat meningkatkan ekspresi kemokin seperti CCL2, CCL4, CXCL2, dan IL-8 melalui jalur sinyal NF- κ B, yang penting dalam rekrutmen sel imun seperti neutrofil ke lokasi inflamasi (Mashaghi *et al.*, 2016). Selain itu, SP juga meningkatkan pelepasan VEGF dan faktor-faktor angiogenik lainnya oleh mastosit, mendukung proses vaskularisasi selama inflamasi dan penyembuhan jaringan (Suvas, 2017).

SP juga memediasi proliferasi berbagai sel imun termasuk limfosit T dan sel induk sumsum tulang. Proliferasi ini terkait dengan peningkatan ekspresi IL-2 dan faktor pertumbuhan seperti SCF (*stem cell factor*). Selain itu, SP meningkatkan produksi VEGF oleh mastosit yang mendukung proses angiogenesis. Aktivitas ini menunjukkan bahwa SP bukan hanya sebagai modulator inflamasi, tetapi juga sebagai elemen penting dalam regenerasi jaringan dan proses penyembuhan luka (Mashaghi *et al.*, 2016). Studi tambahan menunjukkan bahwa ekspresi NK1R ditemukan pada berbagai jenis sel imun termasuk dendritik, monosit, dan makrofag, memperkuat peran SP sebagai mediator penting dalam komunikasi neuro-imun (Suvas, 2017).

Selain itu, SP juga berperan dalam regulasi respons imun adaptif. Ia mampu meningkatkan diferensiasi sel Th1 dan Th17, yang berperan penting dalam respon imun terhadap patogen dan dalam berbagai kondisi autoimun. Pada kondisi seperti psoriasis dan penyakit radang usus, kadar SP ditemukan meningkat dan berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit, yang menunjukkan kontribusinya dalam proses inflamasi kronis (Mashaghi *et al.*, 2016; Suvas, 2017). Mekanisme ini sebagian dimediasi oleh aktivasi jalur ERK1/2 dan p38 MAPK, yang mengarah pada ekspresi molekul inflamasi seperti MIP-2 dan MCP-1 dalam sel target (Suvas, 2017).

2.1.2.3 Reseptor Neurokinin-1 (NK-1R)

Reseptor utama dari Substansi P adalah Neurokinin-1 Receptor (NK-1R), yang merupakan anggota dari keluarga reseptor G-protein coupled receptors (GPCR). NK-1R memiliki dua isoform utama: bentuk penuh (407 asam amino) dan bentuk terpotong (311 asam amino). Isoform penuh terutama terdapat di sistem saraf pusat dan menunjukkan afinitas tinggi terhadap SP, sedangkan isoform terpotong tersebar luas di jaringan perifer dan memiliki afinitas lebih rendah serta kurang efisien dalam proses internalisasi dan desensitisasi (Mashaghi *et al.*, 2016; Suvas, 2017; Rodríguez and Coveñas, 2022).

Setelah pengikatan SP, NK-1R mengaktifkan berbagai jalur sinyal intraseluler melalui aktivasi protein G seperti Gq dan Gs. Jalur ini melibatkan aktivasi phospholipase C, peningkatan kadar kalsium intraseluler, aktivasi protein kinase C, dan produksi cAMP yang mengarah pada aktivasi jalur ERK/MAPK dan faktor transkripsi seperti NF- κ B dan AP-1. Aktivasi ini mengatur ekspresi gen yang terlibat dalam inflamasi, proliferasi, dan kelangsungan hidup sel (Mashaghi *et al.*, 2016; Rodríguez and Coveñas, 2022). Selain itu, isoform NK1R-T menunjukkan respons berbeda terhadap aktivasi SP, misalnya kurangnya kemampuan internalisasi karena tidak berinteraksi dengan β -arrestin dan jalur NF- κ B yang tidak diaktifkan secara efisien (Suvas, 2017).

NK-1R juga mengalami regulasi melalui proses internalisasi dan resensitisasi. Setelah aktivasi, kompleks SP-NK1R diinternalisasi melalui mediasi β -arrestin dan mengalami degradasi parsial sebelum reseptor didaur ulang kembali ke permukaan sel. Proses ini dipengaruhi oleh konsentrasi SP dan

dimediasi oleh protein seperti G-protein receptor kinase (GRK), endothelin-converting enzyme-1, dan protein Rab yang berperan dalam trafficking intraseluler (Mashaghi *et al.*, 2016). Konsentrasi SP yang tinggi menyebabkan internalisasi yang lebih dalam dan degradasi reseptor yang lebih signifikan, sedangkan konsentrasi rendah memungkinkan daur ulang reseptor secara efisien (Suvas, 2017).

Studi terbaru menggunakan teknik *cryo-electron microscopy* mengungkapkan struktur kompleks SP dengan NK-1R dan protein G, memperlihatkan interaksi spesifik antara domain C-terminal SP dan situs transmembran reseptor. Interaksi ini berbeda dengan lokasi pengikatan antagonis NK-1R seperti aprepitant, yang memungkinkan pengembangan obat yang lebih selektif terhadap SP atau efek antagonistik yang berbeda. Pemahaman terhadap dinamika struktural NK-1R membuka peluang untuk mengembangkan antagonis sintesis non-peptida dengan afinitas tinggi dan potensi terapi pada berbagai kondisi patologis seperti nyeri kronis, inflamasi, dan gangguan *mood* (Rodríguez and Coveñas, 2022).

2.1.3 Substansi P dalam Kanker

2.1.3.1 Mekanisme Peran SP dalam Karsinogenesis

Banyak data menunjukkan bahwa sistem Substansi P (SP)/reseptor neurokinin-1R (NK-1R) memainkan peran penting dalam proses karsinogenesis, mencakup proliferasi sel, angiogenesis, metastasis, dan penghambatan apoptosis. Reseptor NK-1R ditemukan terekspresi secara berlebihan pada berbagai jenis sel kanker seperti glioma, neuroblastoma, kanker kolon, dan payudara, dibandingkan dengan jaringan normal (Muñoz and Coveñas, 2013; Coveñas and Muñoz, 2014). Interaksi antara SP dan reseptor NK-1R mengaktifkan jalur pensinyalan seluler seperti adenilat siklase dan fosfolipase C, yang berujung pada aktivasi proliferasi sel tumor. SP ditemukan dalam sitoplasma dan nukleus sel kanker, yang menunjukkan peran potensialnya dalam regulasi transkripsi gen-gen yang terkait dengan pembelahan sel (Muñoz and Coveñas, 2013). Selain itu, isoform reseptor NK-1R yang terpotong terbukti meningkatkan pertumbuhan dan agresivitas tumor dengan menstimulasi sitokin pro-tumor (Coveñas and Muñoz, 2014). Mekanisme autokrin, parakrin, dan endokrin memungkinkan SP mempertahankan proliferasi secara lokal maupun sistemik pada jaringan tumor (Muñoz and Coveñas, 2013).

Dalam angiogenesis, SP memediasi pembentukan pembuluh darah baru yang penting untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidup tumor (Muñoz and Coveñas, 2013; Coveñas and Muñoz, 2014). SP menginduksi proliferasi dan migrasi sel endotel melalui aktivasi reseptor NK-1R yang terekspresi pada pembuluh darah intra dan peritumoral (Muñoz and Coveñas, 2013). Jalur ini juga meningkatkan ekspresi faktor pertumbuhan angiogenik seperti VEGF, yang mempercepat pembentukan vaskularisasi baru pada mikrotumor (Coveñas and Muñoz, 2014). Angiogenesis yang dimediasi oleh SP membantu menyediakan

oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan tumor untuk terus berkembang. Selain itu, pembuluh darah baru ini juga memfasilitasi jalur peredaran yang digunakan oleh sel kanker untuk menyebar ke jaringan lain (Muñoz and Coveñas, 2013). Ekspresi tinggi reseptor NK-1R telah dikaitkan dengan derajat keganasan dan prognosis yang buruk, menunjukkan peran sentral sistem ini dalam progresi klinis kanker (Coveñas and Muñoz, 2014).

SP juga mendukung metastasis dengan meningkatkan kemampuan motilitas dan invasi sel kanker. Peptida ini menginduksi perubahan morfologi sel seperti blebbing, yang penting untuk migrasi sel melalui jaringan ekstraseluler (Muñoz and Coveñas, 2014). Selain itu, SP memediasi kemotaksis dan peningkatan pergerakan sel tumor melalui aktivasi reseptor NK-1R, dengan jalur sinyal yang mirip dengan yang ditemukan pada migrasi sel imun. Sel kanker yang terekspos SP menunjukkan peningkatan kemampuan infiltratif serta kemampuan untuk masuk ke dalam sistem vaskular dan limfatik. Data juga menunjukkan bahwa SP berperan dalam eksrvasasi sel kanker menuju organ target seperti otak dan paru-paru, yang menjelaskan kecenderungan metastasis ke organ-organ tersebut. Oleh karena itu, sistem SP/NK-1R tidak hanya berperan dalam migrasi lokal, tetapi juga dalam penyebaran sistemik sel kanker (Muñoz and Coveñas, 2013).

Selain perannya dalam proliferasi dan migrasi, SP juga memiliki efek anti-apoptotik yang kuat pada sel kanker (Muñoz and Coveñas, 2013, 2014). Aktivasi reseptor NK-1R oleh SP menghambat jalur kematian sel terprogram dengan meningkatkan ekspresi protein-protein anti-apoptotik seperti Bcl-2 dan menurunkan aktivitas jalur pro-apoptosis (Muñoz and Coveñas, 2013). Efek ini memperpanjang kelangsungan hidup sel tumor bahkan di bawah tekanan lingkungan atau terapi antikanker (Muñoz and Coveñas, 2014). Hemokinin-1, peptida lain yang juga mengikat reseptor NK-1R, menunjukkan efek serupa dalam meningkatkan viabilitas dan ketahanan sel target terhadap apoptosis. Kombinasi efek ini tidak hanya membantu tumor bertahan, tetapi juga mengganggu fungsi normal sistem imun yang seharusnya mengeliminasi sel kanker. Dengan demikian, SP secara aktif mendukung lingkungan mikrotumor yang resisten terhadap apoptosis dan mendukung pertumbuhan progresif kanker (Muñoz and Coveñas, 2013).

2.1.3.2 Ekspresi SP dan NK-1R pada Berbagai Kanker

Ekspresi SP telah dilaporkan pada berbagai jenis kanker, baik dalam jaringan primer maupun kultur sel tumor (Muñoz and Coveñas, 2013; Coveñas and Muñoz, 2014). SP ditemukan secara imunohistokimia di sitoplasma dan inti sel kanker seperti glioma, neuroblastoma, retinoblastoma, dan melanoma. Lokasi SP yang dominan di dalam inti sel mengindikasikan bahwa peptida ini mungkin berperan dalam pengaturan transkripsi gen, sehingga berkontribusi terhadap proses tumorigenesis (Muñoz and Coveñas, 2013). Selain itu, SP juga diekspresikan pada kanker epitel seperti kanker kolorektal, lambung, dan

karsinoma laring (Coveñas and Muñoz, 2014). Pada beberapa tipe kanker, ekspresi SP jauh lebih tinggi dibandingkan jaringan normal, misalnya pada kanker payudara dan leukemia limfoblastik akut (ALL). Peningkatan ekspresi prekursor SP, preprotachykinin A, juga diamati pada beberapa tipe kanker, yang semakin menegaskan keterlibatan SP dalam mikro lingkungan tumor (Muñoz and Coveñas, 2013).

Reseptor NK-1R (NK-1R) juga menunjukkan pola ekspresi yang luas dan meningkat dalam berbagai tipe kanker (Muñoz and Coveñas, 2013; Coveñas and Muñoz, 2014). Ekspresi reseptor ini ditemukan pada membran plasma, sitoplasma, dan dalam beberapa kasus di inti sel kanker, seperti pada glioblastoma, karsinoma payudara, dan kanker paru-paru (Coveñas and Muñoz, 2014). Dua isoform NK-1R telah diidentifikasi: bentuk penuh (*full-length*) dan bentuk terpotong (*truncated*), di mana bentuk terpotong berperan lebih aktif dalam mempercepat pertumbuhan tumor dan meningkatkan produksi sitokin pro-tumor. Peningkatan ekspresi mRNA NK-1R juga telah dilaporkan pada jaringan kanker dibandingkan jaringan jinak, contohnya pada biopsi payudara dan kanker kolon. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekspresi reseptor ini secara signifikan lebih tinggi pada sel kanker dibandingkan sel sehat yang berasal dari jaringan yang sama (Muñoz and Coveñas, 2013). Ekspresi NK-1R juga tampak meningkat seiring dengan peningkatan tingkat keganasan tumor, seperti yang ditemukan pada glioblastoma dibandingkan dengan astrocytoma (Coveñas and Muñoz, 2014).

Data menunjukkan bahwa ekspresi SP dan NK-1R tidak hanya tinggi tetapi juga korelatif dengan tingkat keparahan dan stadium kanker tertentu (Coveñas and Muñoz, 2014). Misalnya, tumor dengan fenotipe paling ganas seperti glioblastoma dan kanker paru stadium lanjut menunjukkan ekspresi NK-1R yang jauh lebih tinggi daripada tumor stadium awal atau jaringan jinak (Muñoz and Coveñas, 2013; Coveñas and Muñoz, 2014). Di samping itu, beberapa jenis leukemia menunjukkan ekspresi NK-1R dan gen TACR1 yang dominan, yang tidak ditemukan pada populasi sel sehat dalam jumlah yang signifikan. Korelasi antara ekspresi tinggi SP/NK-1R dengan keganasan, proliferasi cepat, dan potensi metastasis mengindikasikan bahwa sistem ini bukan hanya penanda tumor, tetapi juga penentu agresivitas kanker (Muñoz and Coveñas, 2013). Dalam beberapa kasus, jumlah reseptor NK-1R juga menjadi indikator yang dapat digunakan untuk mengklasifikasikan stadium kanker dan memprediksi prognosis pasien (Coveñas and Muñoz, 2014).

Secara umum, pola ekspresi SP dan NK-1R menunjukkan bahwa sistem ini tereksresi tinggi secara konsisten di berbagai jenis kanker padat dan hematologis, dan ekspresinya lebih besar pada jaringan tumor dibandingkan jaringan sehat atau jinak (Muñoz and Coveñas, 2013, 2014; Coveñas and Muñoz, 2014). Ketidakseimbangan ekspresi ini menunjukkan adanya peran sistem SP/NK-1R dalam mempertahankan mikro lingkungan tumor yang mendukung

proliferasi dan invasi sel kanker. Beberapa tipe kanker, seperti melanoma dan karsinoma kolorektal, juga menunjukkan ko-ekspresi SP dan NK-1R dalam jaringan yang sama, yang memperkuat hipotesis bahwa SP dapat bertindak secara autokrin dalam merangsang reseptor yang diekspresikan oleh sel tumor itu sendiri. Studi juga menunjukkan bahwa ekspresi tinggi dari kedua molekul ini lebih sering ditemukan pada tumor dengan sifat metastatik dan resistensi terhadap terapi konvensional (Muñoz and Coveñas, 2013, 2014).

2.1.3.3 SP Sebagai Biomarker dan Target Terapi

Peran SP dan NK-1R dalam kanker tidak hanya terbatas pada aspek patofisiologis, tetapi juga memiliki potensi sebagai biomarker penyakit. Ekspresi berlebihan dari SP dan NK-1R telah ditemukan pada berbagai jenis kanker seperti payudara, kolon, prostat, dan glioblastoma, serta dikaitkan dengan agresivitas dan potensi metastatik tumor. Dalam beberapa kasus, peningkatan ekspresi NK-1R bahkan berkorelasi dengan tipe molekuler spesifik, seperti sub tipe luminal HER2+ pada kanker payudara, yang menunjukkan adanya “ketergantungan onkogenik” terhadap sinyal SP. SP juga terlibat dalam aktivasi jalur PI3K, NF-κB, dan MAPK, yang memperkuat proliferasi dan kelangsungan hidup sel tumor. Oleh karena itu, tingkat ekspresi SP atau NK-1R dapat mencerminkan status aktivitas dari jalur-jalur sinyal pro-tumor yang relevan secara klinis. Hal ini mendasari pemanfaatan SP/NK-1R sebagai biomarker molekuler dalam identifikasi kanker dengan potensi progresif tinggi (Mayordomo *et al.*, 2012).

Selain potensinya sebagai biomarker, SP dan NK-1R telah banyak diteliti sebagai target terapi molekuler (Mayordomo *et al.*, 2012; Schank and Heilig, 2017). Beberapa strategi menargetkan reseptor NK-1 secara langsung, misalnya dengan menggunakan antagonis seperti L-733,060 atau aprepitant, namun efektivitas klinisnya masih terbatas karena berbagai faktor farmakokinetik dan keterbatasan penetrasi jaringan. Dalam studi yang lebih baru, pendekatan imunoterapi menggunakan antibodi terhadap SP telah menunjukkan efek sitotoksik langsung pada berbagai sel kanker, termasuk sel kanker payudara yang resisten terhadap terapi anti-HER2 seperti Trastuzumab dan Lapatinib. Inhibisi SP menurunkan fosforilasi HER2 dan EGFR serta menghambat jalur MAPK, menunjukkan bahwa SP memiliki peran penting dalam menjaga aktivitas dasar reseptor tirosin kinase pada beberapa kanker. Pendekatan ini juga menginduksi apoptosis melalui penurunan protein siklus sel dan mTOR, menunjukkan efek antitumor yang luas di berbagai jalur penting kanker. Dengan demikian, SP menjadi target terapi potensial, terutama pada kanker yang menunjukkan ekspresi tinggi NK-1R dan resistensi terhadap terapi konvensional (Mayordomo *et al.*, 2012).

Penelitian pada model hewan dan sel menunjukkan bahwa penghambatan SP atau NK-1R dapat menghambat pertumbuhan tumor dan perilaku adiktif pada kanker terkait stres, khususnya pada konteks alkoholisme

dan penggunaan opioid (Schank and Heilig, 2017). Dalam model kanker payudara dan kolon, penggunaan antibodi anti-SP mampu menginduksi kematian sel dan menurunkan ekspresi serta aktivitas EGFR dan Her2, bahkan pada sel-sel kanker yang sebelumnya resisten terhadap terapi target tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa SP dapat berfungsi sebagai jalur alternatif yang mendukung kelangsungan hidup sel tumor dalam kondisi di mana jalur utama telah diblokade oleh terapi lain. Temuan ini membuka peluang penggunaan kombinasi imunoblokade SP bersama terapi lain untuk mengatasi resistensi terapeutik yang umum pada kanker lanjutan (Mayordomo *et al.*, 2012). Dalam studi yang melibatkan strain tikus peminum alkohol, ekspresi NK-1R di amigdala berkorelasi positif dengan intensitas konsumsi alkohol dan perilaku stres, memperkuat konsep bahwa SP/NK-1R memediasi respons biologis terhadap stres dan memperburuk kondisi kanker yang terpengaruh oleh faktor psikoemosional. Oleh karena itu, pendekatan terapeutik terhadap SP juga dapat memberikan dampak sistemik yang menguntungkan pada kondisi psikosomatik penderita kanker (Schank and Heilig, 2017).

2.1.4 Substansi P dalam Kanker Payudara

2.1.4.1 Studi Terkait Peningkatan Ekspresi SP dan NK-1R

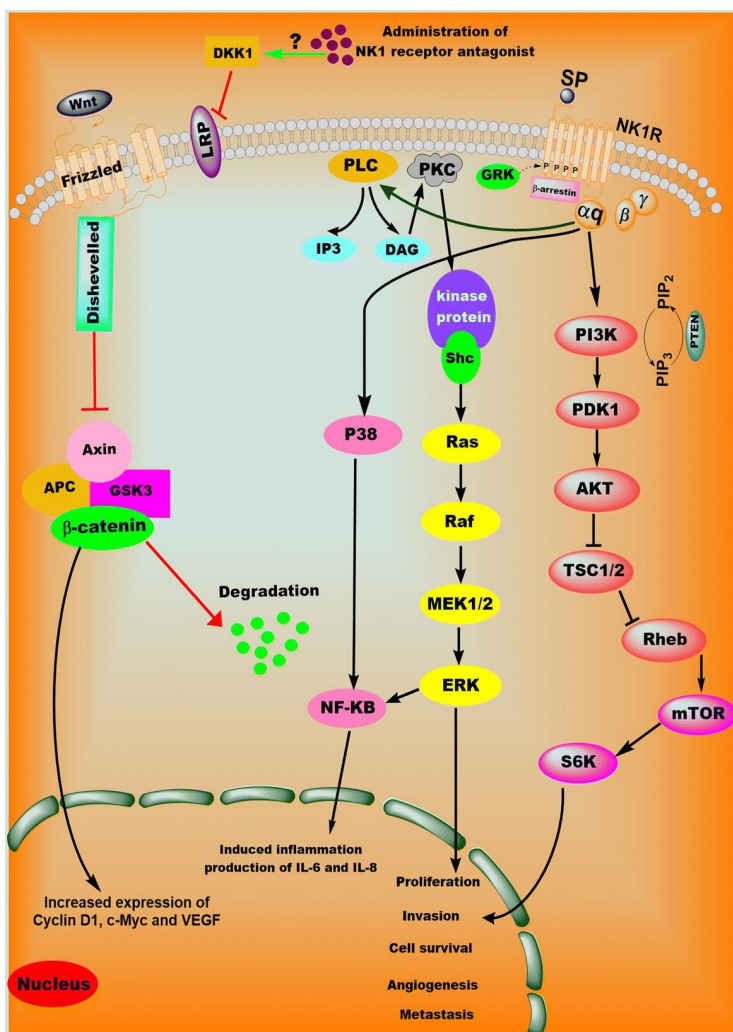
Ekspresi Substansi P (SP) dan reseptor neurokinin-1 (NK-1R) menunjukkan peningkatan yang signifikan pada berbagai sub tipe molekuler kanker payudara (Al-Keilani *et al.*, 2021, 2023). Dalam penelitian tahun 2021 terhadap 164 sampel jaringan kanker payudara, sebanyak 78% kasus menunjukkan ekspresi tinggi SP berdasarkan skor imunohistokimia total (TS > 5). Ekspresi SP ini berkorelasi signifikan dengan sub tipe molekuler kanker, termasuk luminal A, luminal B, Her2-enriched, dan triple negative breast cancer (TNBC) ($p = 0.002$). Selain itu, peningkatan SP berhubungan erat dengan stadium TNM ($p = 0.034$), stadium kelenjar getah bening (pN) ($p = 0.013$), metastasis aksilar ($p = 0.004$), serta status hormon ER dan PR ($p < 0.001$). SP juga secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan riwayat ductal carcinoma in situ (DCIS) ($p = 0.009$), mengindikasikan keterlibatan SP sejak tahap awal karsinogenesis. Temuan ini menegaskan potensi SP sebagai indikator biologis dari agresivitas dan perkembangan kanker payudara (Al-Keilani *et al.*, 2021).

Studi lanjutan tahun 2023 secara khusus meneliti ekspresi SP dan NK-1R pada kanker payudara yang tidak mengekspresikan reseptor hormon (hormone receptor negative, HR-), sebuah subkelompok dengan prognosis buruk dan keterbatasan terapi. Dalam 144 sampel jaringan HR-, tingkat ekspresi tinggi SP (TS > 5) ditemukan pada 41% kasus, sedangkan ekspresi tinggi NK-1R (TS > 1) ditemukan pada 36.8% kasus. Pada kelompok HR-, ekspresi tinggi SP menunjukkan asosiasi signifikan dengan stadium TNM ($p = 0.020$), pT ($p = 0.035$), pN ($p = 0.002$), dan metastasis aksilar ($p = 0.003$), serta secara statistik juga berhubungan dengan ekspresi NK-1R ($p = 0.010$). Hal ini menunjukkan bahwa sistem SP/NK-1R secara fungsional terlibat dalam patogenesis kanker payudara

HR- yang agresif melalui jalur inflamasi dan proliferaatif. Sementara itu, pada kasus HR+, SP juga berhubungan dengan status HER2 ($p = 0.001$) dan ekspresi PKM2 ($p = 0.012$), yang semakin mengindikasikan keterlibatannya lintas sub tipe molekuler (Al-Keilani *et al.*, 2023).

Secara histologis, SP terekspresi dominan di dalam nukleus sel kanker, sedangkan NK-1R ditemukan di sitoplasma dan nukleus, memberikan gambaran bahwa keduanya mungkin terlibat dalam regulasi transkripsi gen dan sinyal pertumbuhan (Al-Keilani *et al.*, 2021, 2023). Studi tahun 2023 juga menunjukkan bahwa SP dan NK-1R berkontribusi pada pembentukan lingkungan tumor yang inflamatorik melalui aktivasi jalur NF- κ B, peningkatan produksi sitokin seperti TNF- α dan IL-1 β , serta peningkatan stres oksidatif seluler. Interaksi antara ekspresi SP dan reseptor HER2, khususnya pada sub tipe HER2-enriched, memperkuat dugaan bahwa SP berkontribusi terhadap resistensi terhadap terapi anti-HER2 melalui transaktivasi reseptor tirosin kinase seperti EGFR dan HER2 (Al-Keilani *et al.*, 2023). Korelasi yang signifikan antara ekspresi SP dan tingkat proliferasi (berdasarkan indeks Ki-67) dalam sub tipe tertentu menambah bobot klinis SP sebagai indikator biologis aktivitas tumor (Al-Keilani *et al.*, 2021). Dengan demikian, SP dan NK-1R tidak hanya berperan dalam mekanisme tumorigenesis, tetapi juga memberikan nilai diagnostik dan prediktif terhadap progresivitas kanker payudara (Al-Keilani *et al.*, 2023).

Analisis kelangsungan hidup (survival analysis) mengungkap bahwa pada pasien kanker payudara HR- dengan ekspresi rendah NK-1R, ekspresi tinggi SP secara signifikan berdampak negatif terhadap overall survival ($p = 0.021$). Demikian pula, ekspresi tinggi SP pada pasien HR- dengan indeks Ki-67 rendah juga berkorelasi dengan penurunan overall survival secara signifikan ($p = 0.005$), menegaskan bahwa kombinasi biomarker ini memiliki nilai prognostik yang penting. Temuan ini mendukung gagasan bahwa SP, baik secara independen maupun dalam kombinasi dengan NK-1R dan Ki-67, dapat digunakan sebagai indikator risiko untuk stratifikasi pasien kanker payudara HR-. Dalam konteks ini, pengukuran ekspresi SP dan NK-1R melalui imunohistokimia berpotensi menjadi alat bantu untuk menentukan pendekatan terapi dan memprediksi hasil klinis pasien (Al-Keilani *et al.*, 2023). Studi-studi ini memperkuat peran SP dan NK-1R sebagai kandidat kuat dalam pengembangan biomarker molekuler untuk manajemen klinis kanker payudara, khususnya pada kasus dengan opsi terapi terbatas seperti TNBC atau HR (-).



Gambar II.1 Peran substansi P/ neurokinin-1receptor (SP/NK1R) pada Tumorigenesis Kanker Payudara (Ebrahimi *et al.*, 2020).

2.1.4.2 Hubungan Ekspresi SP dengan Stadium, Grade, dan Status Reseptor Hormonal

Ekspresi Substansi P (SP) pada kanker payudara menunjukkan korelasi yang signifikan dengan berbagai parameter klinikopatologis, termasuk stadium penyakit (Al-Keilani *et al.*, 2021, 2023; Mehboob *et al.*, 2021). Studi oleh Mehboob *et al.* menunjukkan bahwa sebagian besar kasus dengan ekspresi SP tinggi berada pada stadium pT2, diikuti oleh pT3 dan pT1, yang menunjukkan kecenderungan peningkatan ekspresi SP pada stadium lanjut (Mehboob *et al.*, 2021). Hasil ini konsisten dengan dua studi dari Al-Keilani *et al.*, yang secara statistik juga menemukan bahwa SP berkorelasi signifikan dengan komponen stadium TNM dan penyebaran ke kelenjar getah bening (Al-Keilani *et al.*, 2021,

2023). Korelasi ini mengindikasikan bahwa SP mungkin terlibat dalam proses invasi lokal dan penyebaran kanker ke jaringan sekitarnya (Al-Keilani *et al.*, 2021; Mehboob *et al.*, 2021). Peningkatan SP pada stadium yang lebih tinggi memperkuat dugaan bahwa ekspresinya dapat digunakan sebagai indikator progresivitas tumor (Mehboob *et al.*, 2021). Oleh karena itu, SP memiliki potensi sebagai penanda molekuler dalam evaluasi klinis stadium kanker payudara.

Selain stadium, ekspresi SP juga menunjukkan hubungan erat dengan derajat diferensiasi histopatologis atau grade tumor (Al-Keilani *et al.*, 2021; Mehboob *et al.*, 2021). Dalam studi Mehboob, mayoritas kasus dengan ekspresi SP tinggi berasal dari tumor *grade III (poorly differentiated)*, sementara sisanya tersebar pada grade II dan I dengan intensitas pewarnaan yang lebih lemah. Temuan ini menunjukkan pola peningkatan ekspresi SP seiring peningkatan derajat keganasan tumor, yang memperkuat peran biologisnya dalam mendukung sifat agresif kanker (Mehboob *et al.*, 2021). Studi dari Al-Keilani juga menunjukkan kecenderungan serupa, di mana ekspresi SP tinggi banyak ditemukan pada tumor dengan karakteristik histologis yang lebih ganas (Al-Keilani *et al.*, 2021). Temuan ini menggarisbawahi relevansi SP sebagai indikator keganasan yang dapat melengkapi penilaian morfologis tradisional (Al-Keilani *et al.*, 2021; Mehboob *et al.*, 2021). Dalam konteks ini, ekspresi nuklir SP dapat berperan dalam regulasi gen yang mengatur proliferasi dan diferensiasi sel kanker (Mehboob *et al.*, 2021).

Hubungan SP dengan status reseptor hormonal juga menjadi fokus utama dalam penentuan sub tipe kanker payudara (Mehboob *et al.*, 2021; Al-Keilani *et al.*, 2023). Studi Mehboob mencatat bahwa sebagian besar kasus SP-positif juga mengekspresikan ER, PR, dan HER2, dengan dominansi pada sub tipe Luminal B (ER+/PR+/HER2+) (Mehboob *et al.*, 2021). Studi Al-Keilani mengonfirmasi bahwa ekspresi SP ditemukan meluas pada berbagai sub tipe molekuler, baik hormon reseptor-positif maupun negatif, dan menunjukkan hubungan bermakna dengan ekspresi HER2 dan NK-1R (Al-Keilani *et al.*, 2023). Temuan ini menunjukkan bahwa SP dapat terlibat dalam jalur-jalur sinyal lintas sub tipe, baik yang responsif terhadap hormon maupun yang bersifat lebih agresif seperti HR- (Mehboob *et al.*, 2021; Al-Keilani *et al.*, 2023). Karena sub tipe molekuler sangat menentukan pendekatan terapi dan prognosis, evaluasi ekspresi SP dapat memberikan informasi tambahan dalam klasifikasi klinis pasien. Dengan demikian, SP berpotensi menjadi penanda prediktif dalam konteks personalisasi terapi kanker payudara.

Korelasi antara SP dan indeks proliferasi Ki-67 juga memperkuat peranannya dalam mendukung aktivitas biologis tumor (Mehboob *et al.*, 2021; Al-Keilani *et al.*, 2023). Dalam penelitian Mehboob, seluruh kasus dengan ekspresi SP juga menunjukkan ekspresi Ki-67 tinggi, menandakan bahwa SP berkaitan erat dengan kecepatan pertumbuhan sel kanker (Mehboob *et al.*, 2021). Al-Keilani *et al.* juga menemukan bahwa ekspresi SP berdampak terhadap overall

survival pasien dalam kelompok dengan aktivitas proliferasi rendah, menunjukkan bahwa SP bisa berfungsi sebagai indikator risiko tambahan di luar biomarker yang sudah ada (Al-Keilani *et al.*, 2023). Kombinasi antara SP, Ki-67, dan status reseptor hormonal dapat menjadi pendekatan prediktif multifaktorial dalam penanganan kanker payudara (Mehboob *et al.*, 2021; Al-Keilani *et al.*, 2023). Hal ini penting terutama dalam konteks subtipe agresif seperti triple-negative atau HER2-enriched, yang memiliki keterbatasan terapi spesifik (Al-Keilani *et al.*, 2023). Oleh karena itu, SP layak dipertimbangkan sebagai salah satu biomarker molekuler utama dalam evaluasi klinis dan pengembangan strategi pengobatan individual pasien kanker payudara (Mehboob *et al.*, 2021; Al-Keilani *et al.*, 2023).

2.1.4.3 Studi Kadar SP Serum pada Pasien Kanker Payudara

Studi oleh Davoodian *et al.* merupakan salah satu yang pertama mengevaluasi kadar SP dalam serum pasien kanker payudara dan membandingkannya dengan individu sehat. Dalam penelitian ini, kadar SP serum pada pasien kanker payudara (16.11 ± 3.32 ng/ml) secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol sehat (5.06 ± 1.09 ng/ml) dengan nilai $p = 0.004$. Peningkatan ini menunjukkan bahwa SP dapat dilepaskan secara sistemik dan mencerminkan aktivitas tumor yang meningkat, tidak hanya terbatas pada ekspresi lokal di jaringan kanker. Mengingat pengambilan darah jauh lebih mudah dan minim invasif dibandingkan biopsi jaringan, maka pengukuran SP serum berpotensi menjadi pendekatan diagnostik tambahan di masa depan. Peneliti menyarankan bahwa kadar SP serum yang meningkat dapat mencerminkan keterlibatan SP dalam pembentukan lingkungan mikro tumor yang mendukung pertumbuhan kanker. Meski demikian, mereka menekankan perlunya studi lanjutan dengan sampel lebih besar untuk validasi hasil ini secara klinis (Davoodian *et al.*, 2019).

Meskipun kadar SP serum meningkat secara signifikan pada pasien kanker payudara, hubungan antara kadar SP dan karakteristik klinis tumor relatif terbatas dalam studi ini. Tidak ditemukan korelasi bermakna antara kadar SP serum dengan stadium TNM, ukuran tumor, keterlibatan kelenjar getah bening, atau *grade* histologis, yang mungkin dipengaruhi oleh ukuran sampel yang masih terbatas. Menariknya, satu-satunya parameter yang menunjukkan korelasi signifikan adalah status HER-2, yang berkaitan erat dengan jalur proliferasi dan resistensi obat pada kanker payudara. Peneliti mengaitkan hal ini dengan temuan sebelumnya yang menunjukkan bahwa sinyal autokrin SP dapat mempertahankan aktivasi HER-2 secara persisten, yang berkontribusi terhadap progresi keganasan dan resistensi terapi. Hal ini menunjukkan bahwa SP bukan hanya biomarker umum, tetapi juga berpotensi menjadi indikator spesifik untuk subtipe kanker dengan overekspresi HER-2. Oleh karena itu, kadar SP serum dapat dievaluasi sebagai bagian dari panel biomarker untuk kanker payudara HER2-enriched (Davoodian *et al.*, 2019).

Meskipun hasil awal ini menjanjikan, studi ini menekankan perlunya validasi lanjutan sebelum kadar serum SP dapat digunakan secara klinis sebagai biomarker diagnostik atau prognostik kanker payudara. Salah satu rekomendasi penting dari peneliti adalah perlunya standarisasi metode pengukuran, karena kadar SP dalam plasma dan serum dapat berbeda akibat interaksi SP dengan protein bermassa molekul tinggi di plasma. Selain itu, variabilitas biologis SP antar individu dapat dipengaruhi oleh usia, status inflamasi, dan komorbiditas lain, yang perlu dipertimbangkan dalam interpretasi klinis. Meskipun begitu, fakta bahwa SP dapat diukur secara akurat melalui metode ELISA menjadikan biomarker ini menarik secara teknis dan ekonomis untuk pengembangan lebih lanjut. Dengan demikian, kadar SP dalam serum pasien kanker payudara menawarkan potensi sebagai biomarker non-invasif yang menjanjikan, khususnya dalam konteks sub tipe HER2-enriched dan deteksi dini kanker (Davoodian *et al.*, 2019).

2.1.5 Biomarker Prognostik Kanker Payudara Luminal

2.1.5.1 Kebutuhan Biomarker Tambahan untuk Subtipe Luminal

Subtipe luminal dari kanker payudara, yang mencakup luminal A dan B, merupakan kategori paling sering ditemukan dan umumnya dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik dibanding subtipe lainnya (Wang *et al.*, 2020). Namun, sejumlah studi menunjukkan bahwa biomarker konvensional seperti ER, PR, HER2, dan Ki-67 masih memiliki keterbatasan dalam memprediksi secara akurat risiko kekambuhan dan respons terhadap terapi sistemik, terutama dalam konteks subtipe luminal yang menunjukkan heterogenitas biologis tinggi (Wang *et al.*, 2020; Höller *et al.*, 2023). Pasien dengan ekspresi reseptor hormon yang serupa sering kali menunjukkan perbedaan signifikan dalam perjalanan klinis, yang tidak dapat dijelaskan sepenuhnya oleh biomarker yang tersedia saat ini. Misalnya, tidak jarang pasien luminal A mengalami kekambuhan dini, sementara beberapa pasien luminal B tetap menunjukkan stabilitas jangka panjang. Hal ini menandakan bahwa informasi dari biomarker yang ada belum cukup untuk mengidentifikasi kelompok risiko secara presisi. Wang *et al.* juga menekankan bahwa pendekatan molekuler yang lebih dalam dibutuhkan untuk menggambarkan karakteristik unik masing-masing tumor (Wang *et al.*, 2020). Oleh karena itu, pengembangan biomarker tambahan menjadi penting untuk memperbaiki klasifikasi risiko dan mendukung pengambilan keputusan terapi yang lebih personal. Tantangan ini semakin krusial dalam era onkologi presisi, di mana terapi disesuaikan dengan profil biologis masing-masing pasien, bukan sekadar berdasarkan status reseptor klasik (Höller *et al.*, 2023).

Beberapa pendekatan biomarker baru seperti panel ekspresi gen (contohnya Oncotype DX, MammaPrint) atau *teknologi liquid biopsy* (seperti *circulating tumor DNA* (ctDNA) dan *circulating tumor cells* (CTCs)) mulai dikembangkan untuk menjawab kebutuhan ini, namun masih memiliki keterbatasan dalam validasi dan penerapan klinis. Selain itu, sebagian besar

tanda tangan genetik belum sepenuhnya akurat dalam subkelompok pasien dengan status limfa positif atau skor risiko sedang, yang sering kali terjadi pada subtype luminal B. Holler et al. mencatat bahwa meskipun teknologi ini menjanjikan, adopsinya masih terhambat oleh kendala biaya, ketersediaan, dan belum adanya standar interpretasi yang seragam. Sementara itu, pendekatan berbasis ekspresi molekul spesifik yang mencerminkan jalur sinyal, imunologi, atau metabolisme tumor juga tengah diteliti sebagai alternatif biomarker yang lebih aplikatif. Untuk dapat diterapkan secara luas, biomarker tambahan harus memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi, serta terbukti berdampak terhadap luaran klinis pasien melalui studi prospektif dan uji klinis. Oleh karena itu, fokus riset biomarker pada subtype luminal saat ini diarahkan pada molekul-molekul baru yang berpotensi menjelaskan variasi risiko dan efektivitas terapi di luar penanda klasik yang telah digunakan. Identifikasi biomarker yang mampu menjembatani celah antara profil molekuler dan respons klinis akan menjadi kunci untuk optimalisasi terapi individual pada kanker payudara luminal (Höller et al., 2023).

2.1.5.2 Potensi SP Sebagai Biomarker Tambahan

SP, sebuah neuropeptida dari keluarga takikinin, menunjukkan potensi sebagai biomarker tambahan dalam kanker payudara, termasuk subtype luminal. Dalam studi Mehboob et al., SP terdeteksi secara imunohistokimia pada berbagai grade dan subtype kanker payudara, dengan ekspresi tertinggi ditemukan pada subtype luminal B yang diketahui lebih agresif dibanding luminal A. Sebagian besar kasus SP-positif juga mengekspresikan ER, PR, dan HER2 secara bersamaan, menunjukkan hubungan erat antara SP dan profil molekuler luminal B. Studi ini juga menunjukkan bahwa ekspresi SP berkorelasi dengan indeks Ki-67, yang merupakan indikator aktivitas proliferasi tumor. Dengan demikian, SP memiliki relevansi biologis yang kuat dalam konteks kanker payudara luminal, terutama dalam membedakan kelompok berisiko tinggi. Korelasinya dengan biomarker klasik menunjukkan potensinya untuk memperkaya interpretasi status molekuler yang sudah ada (Mehboob et al., 2021).

Studi Al-Keilani et al. juga memperkuat potensi SP sebagai biomarker tambahan melalui temuan bahwa ekspresinya bervariasi di antara subtype molekuler, termasuk luminal A dan B (Al-Keilani et al., 2021). Pada sampel jaringan yang dianalisis, SP terekspresi secara signifikan pada kasus-kasus dengan status ER dan PR positif, serta menunjukkan hubungan bermakna dengan status HER2 dan indeks proliferasi seperti PKM2. Meskipun fokus utama studi adalah pada kelompok hormon reseptor-negatif, data menunjukkan bahwa SP juga aktif dalam kelompok HR+ seperti luminal, baik sebagai bagian dari jalur proliferasi maupun potensi progresivitas tumor (Al-Keilani et al., 2023). SP juga ditemukan pada jaringan dengan grade tinggi dan stadium lanjut, dua faktor yang relevan dalam penentuan risiko pasien luminal B (Al-Keilani et al., 2021). Data ini mengindikasikan bahwa SP bukan hanya sekadar indikator kehadiran tumor,

tetapi juga berperan dalam mengidentifikasi pasien luminal dengan karakteristik klinis yang lebih agresif. Potensi ini menjadi alasan kuat untuk mempertimbangkan SP dalam panel biomarker prediktif yang lebih presisi.

Dari sisi molekuler, penelitian terdahulu menunjukkan bahwa SP berperan dalam aktivasi reseptor HER2 dan EGFR melalui mekanisme transmodulasi GPCR, yang meningkatkan fosforilasi kedua reseptor tersebut dan mengaktifkan jalur MAPK dan Akt. Efek ini ditemukan pada sel kanker payudara yang mengekspresikan HER2 secara berlebih, tetapi juga melibatkan jalur yang umum aktif pada luminal B, seperti proliferasi dan resistensi terhadap apoptosis. Studi ini memperlihatkan bahwa SP bukan hanya indikator pasif, tetapi juga faktor aktif dalam mempertahankan aktivitas jalur sinyal yang penting pada kanker payudara luminal dengan HER2 positif. SP membantu mempertahankan aktivitas HER2 secara basal, bahkan tanpa stimulasi eksternal, menjadikannya bagian penting dari mekanisme intrinsik tumor. Dengan peran tersebut, SP memiliki kapasitas sebagai biomarker fungsional yang menginformasikan dinamika biologis tumor lebih jauh dari ekspresi reseptor semata. Ini membuka peluang untuk mengevaluasi SP dalam konteks terapi target HER2 dan prediksi resistensi (Garcia-Recio *et al.*, 2013).

Ebrahimi *et al.* juga menegaskan bahwa sistem SP/NK-1R terlibat dalam jalur proliferasi, angiogenesis, migrasi, dan resistensi terhadap apoptosis dalam kanker payudara, memperkuat potensi sistem ini sebagai biomarker dan target terapeutik. SP berperan dalam aktivasi HER2 dan EGFR melalui transaktivasi, serta meningkatkan aktivitas jalur pERK dan PI3K/Akt, yang sangat relevan dengan karakteristik biologis luminal B. Selain itu, ekspresi NK-1R meningkat pada tumor dengan stadium lanjut dan ekspresi HER2 tinggi, yang merupakan indikator umum dari risiko kekambuhan yang lebih besar. Ebrahimi *et al.* juga menyebutkan bahwa regulasi epigenetik terhadap SP/NK-1R dapat terjadi melalui miRNA, membuka kemungkinan evaluasi SP dalam konteks biomarker berbasis regulasi molekuler. Potensi ini menempatkan SP sebagai biomarker yang tidak hanya statis, tetapi juga reflektif terhadap dinamika sinyal dan adaptasi tumor. Dengan begitu, SP dapat digunakan untuk mengidentifikasi evolusi biologis tumor selama terapi atau progresi (Ebrahimi *et al.*, 2020).

2.1.5.3 Perbedaan Prognostik Antara Luminal A vs B dan Bagaimana SP Dapat Berperan

Subtipe luminal dari kanker payudara terdiri dari dua kategori utama, yaitu luminal A dan luminal B, yang berbeda secara biologis dan klinis. Salah satu studi penting membedakan kedua subtipe ini berdasarkan ekspresi reseptor estrogen dan indeks proliferasi Ki-67, dengan ambang batas 14% sebagai indikator utama proliferasi tinggi pada luminal B. Pasien dengan luminal B diketahui memiliki tingkat kekambuhan yang lebih tinggi dan kelangsungan hidup lebih rendah dibandingkan luminal A, meskipun sama-sama mendapat terapi endokrin (Cheang *et al.*, 2009). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa

keterlibatan kelenjar getah bening aksilar jauh lebih tinggi pada luminal B dibandingkan luminal A, serta bahwa luminal B cenderung memiliki ekspresi PR lebih rendah dan Ki-67 lebih tinggi (Inic *et al.*, 2014). Temuan-temuan ini menegaskan bahwa meskipun secara histologis keduanya termasuk kanker payudara hormon reseptor-positif, luminal B menunjukkan karakter yang lebih agresif. Faktor-faktor seperti HER2 positif dan indeks proliferasi tinggi menjadi ciri khas luminal B yang penting dalam konteks prognosis dan respons terapi (Cheang *et al.*, 2009; Inic *et al.*, 2014).

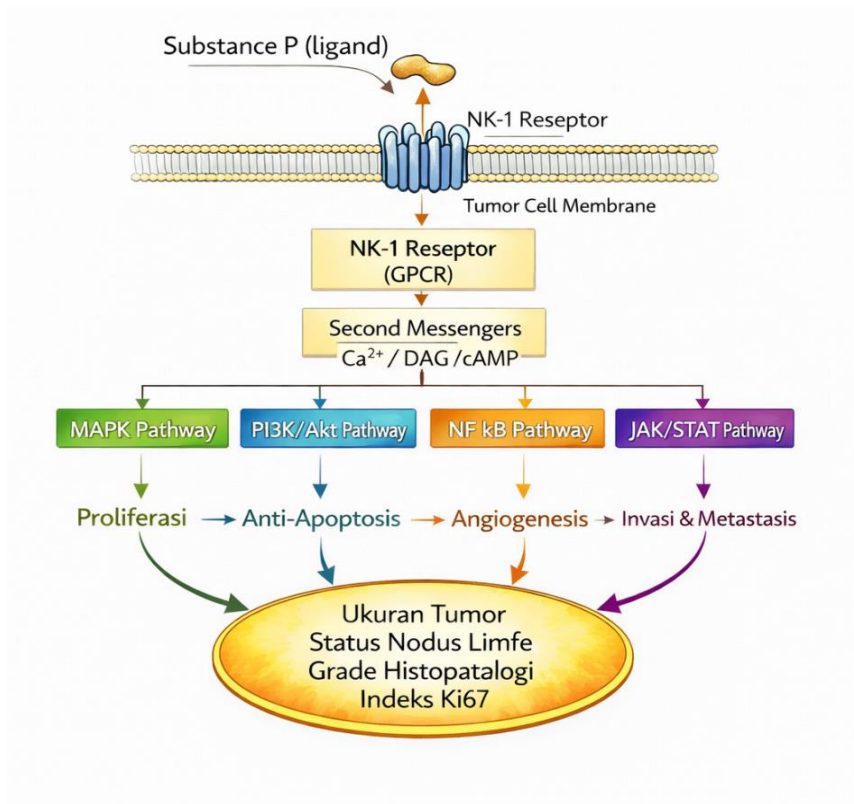
Dalam beberapa studi imunohistokimia, SP menunjukkan ekspresi yang lebih tinggi pada subtipe luminal B dibandingkan luminal A, dan hal ini berkaitan erat dengan ekspresi biomarker agresif seperti HER2 dan indeks Ki-67 (Al-Keilani *et al.*, 2021; Mehboob *et al.*, 2021). SP juga ditemukan berasosiasi dengan ekspresi PKM2 dan HER2 pada kelompok hormon reseptor-positif, yang merupakan karakteristik umum dari luminal B (Al-Keilani *et al.*, 2023). Meskipun ekspresinya juga hadir pada luminal A, pola keterkaitannya dengan fitur biologis agresif tampak lebih dominan pada luminal B (Mehboob *et al.*, 2021). Oleh karena itu, SP dapat mencerminkan perbedaan tingkat proliferasi dan potensi kekambuhan antar kedua subtipe tersebut. Hal ini membuka kemungkinan penggunaan SP sebagai indikator tambahan dalam menilai risiko pada pasien luminal yang memiliki profil reseptor hormonal serupa namun risiko klinis berbeda. Dengan dukungan data klinis dan ekspresi jaringan, SP menunjukkan potensi sebagai biomarker yang membantu memperjelas perbedaan biologis antara luminal A dan B.

Aktivasi jalur HER2 dan peningkatan proliferasi sel menjadi ciri khas utama luminal B yang membedakannya dari luminal A, dan dalam konteks ini, SP dapat berperan sebagai indikator molekuler dari aktivitas tersebut. SP mampu mengaktifkan HER2 dan EGFR melalui transmodulasi GPCR, sehingga memperkuat sinyal proliferasi yang umum ditemukan pada tumor dengan ekspresi HER2 tinggi. Karena HER2 lebih sering ditemukan pada luminal B, peran SP dalam mempertahankan aktivitas jalur ini memberi dasar kuat bahwa ekspresinya mencerminkan agresivitas subtipe tersebut (Garcia-Recio *et al.*, 2013). Sementara itu, SP dan reseptornya, NK-1R, tidak hanya berperan dalam proliferasi, tetapi juga terlibat dalam angiogenesis, migrasi, dan resistensi terhadap apoptosis, yang merupakan karakteristik biologis dominan pada luminal B. Mereka juga mencatat bahwa ekspresi SP berhubungan dengan peningkatan stadium dan status HER2, dua aspek yang sangat relevan dalam klasifikasi luminal B (Ebrahimi *et al.*, 2020). Dengan demikian, SP dapat dianggap sebagai refleksi aktivitas jalur sinyal yang membedakan luminal B dari luminal A secara molekuler. Peran aktif SP dalam proses-proses ini mendukung potensinya sebagai biomarker yang menandai subtipe luminal dengan risiko klinis lebih tinggi.

Perbedaan karakteristik antara luminal A dan B memiliki dampak klinis yang penting, terutama dalam penentuan terapi dan pemantauan risiko

kekambuhan. Biomarker klasik seperti ER, PR, HER2, dan Ki-67 memang bermanfaat, tetapi belum sepenuhnya mampu membedakan pasien dengan risiko tinggi di antara kelompok luminal (Cheang *et al.*, 2009). Dengan ditemukannya ekspresi SP yang berhubungan dengan marker klinis agresif seperti HER2 dan Ki-67, maka molekul ini berpotensi digunakan sebagai indikator tambahan untuk memperjelas stratifikasi risiko, terutama pada pasien dengan karakter borderline (Al-Keilani *et al.*, 2021; Mehboob *et al.*, 2021). SP juga dapat digunakan untuk mendeteksi karakter biologis yang tidak tertangkap oleh pemeriksaan konvensional, sehingga membantu pengambilan keputusan terapi yang lebih akurat (Al-Keilani *et al.*, 2023). Kombinasi SP dengan biomarker lain seperti Ki-67 dan HER2 dapat memperkaya profil molekuler pasien dan mengarahkan pendekatan terapi berbasis risiko (Ebrahimi *et al.*, 2020). Hal ini selaras dengan arah perkembangan onkologi presisi yang menekankan personalisasi terapi berdasarkan biologi tumor.

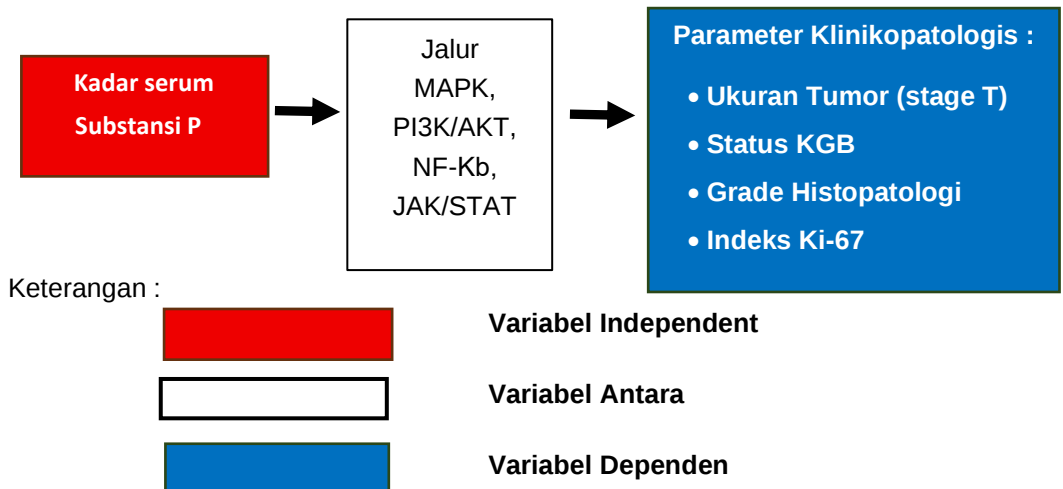
2.2 Kerangka Teori



Gambar II.2 Kerangka Teori Modifikasi Jalur Aktivasi Substansi P (SP) dan Hubungannya dengan Parameter Klinikopatologis Kanker Payudara Luminal

Sumber: (Al-Keilani et al., 2021, 2023a; Coveñas & Muñoz, 2014; Ebrahimi et al., 2020; Mehboob et al., 2021a; Muñoz & Coveñas, 2013, 2014)

2.3 Kerangka Konsep



Gambar II.3 Kerangka Konsep Hubungan Kadar Substansi P Serum dengan Parameter Klinikopatologis pada Kanker Payudara Luminal

2.4 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan peninjauan literatur dan kerangka konseptual yang telah disusun, maka dikembangkan hipotesis penelitian sebagai berikut:

- Terdapat hubungan signifikan antara kadar Substansi P serum dengan parameter Klinikopatologis (ukuran tumor, status kelenjar getah bening, derajat histopatologi, dan indeks Ki-67) pada pasien kanker payudara luminal.