

**HUBUNGAN EKSPRESI Ki67 DENGAN GRADING  
HISTOPATOLOGI, UKURAN TUMOR, DISEASE FREE  
SURVIVAL DAN OVERALL SURVIVAL PADA WANITA  
PENDERITA KANKER PAYUDARA**

*Correlation Between Expression of Ki67 with  
Histopathological Grading, Tumor Size,  
Disease Free Survival and Overall Survival in Breast  
Cancer Patient*

**RADITYO BUDI LEKSONO**

**C104214115**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)**

**PROGRAM STUDI ILMU BEDAH**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS**

**HASANUDDIN MAKASSAR**

**2021**

**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**HUBUNGAN EKSPRESI KI67 DENGAN UKURAN TUMOR, GRADING  
HISTOPATOLOGIS, DISEASE FREE SURVIVAL DAN OVERALL SURVIVAL  
PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA**

Disusun dan diajukan oleh

**Radityo Budi Leksono**

C104214115

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 5 April 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

Dr. dr. Prihartono, Sp.B (K) Onk, M.Kes  
NIP. 197406292008121001

Pembimbing Pendamping

dr. Muhammad Firdaus Kasim, M.Sc  
NIP.198412012018073001

Ketua Program Studi

Dr. dr. Prihartono, Sp.B (K) Onk, M.Kes  
NIP. 197406292008121001

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. dr. Buda, Ph.D, Sp.M (K), M.MedEd  
NIP. 196612311998031009

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Radityo Budi Leksono

Nomor Mahasiswa : C104214115

Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 2 Agustus 2021

Yang Menyatakan,



Radityo Budi Leksono

## KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah kami panjatkan kepada Allah SWT berkat dan kemurahan-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan karya akhir ini sebagai salah satu syarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Kami menyadari banyak hambatan dan tantangan yang kami hadapi dalam penyusunan karya akhir ini tetapi atas bantuan yang tulus serta semangat yang diberikan pembimbing kami, **dr. Rudy Thabry, SpB (K) Onk, Dr. dr. Prihantono, SpB (K) Onk, dr. Indra, SpB (K) Onk, dr. Fritz Nahusuly, SpB, dr. Yudhy Arius, SpBP-RE dan dr. Muhammad Firdaus Kasim, M.Sc** sehingga penulisan karya ini dapat selesai.

Pada kesempatan ini kami ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Palubuhu, MA** selaku Rektor Universitas Hasanuddin; **dr. Uleng Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D** selaku Manajer Program Pasca Sarjana Unhas; serta **Prof. dr. Budu, PhD, SP.M (K)** sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas ; **Dr. dr Irfan Idris, M.Kes.,** sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi; dan **Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS(K)** sewaktu menjabat sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya juga kami ucapkan kepada **Dr. dr. Warsinggih, SpB-KBD** sebagai Ketua Departemen Ilmu Bedah, **Dr. dr. William Hamdani, SpB (K) Onk** sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah saat saya diterima sebagai PPDS dan **Dr. dr. Prihantono, Sp.B (K) Onk,** sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin saat saya lulus sekarang ini, yang selalu dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan rasa percaya diri yang kuat dalam diri kami.

Para Guru kami dan Staf Dosen Bagian Ilmu Bedah yang telah mendidik dan membimbing kami dengan sabar dalam meningkatkan ilmu dan keterampilan pada diri kami.

Terima kasih kepada para sejawat Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bantuan, semangat dan doa sehingga penelitian ini dapat terlaksana. Terima kasih pula kepada semua pihak yang telah membantu namun tidak dapat kami sebutkan satu persatu.

Ungkapan teristimewa saya haturkan kepada orang tua tercinta, ayahku Agus Windu Santoso (Alm), Mandalina Dyah Susilowati ibuku yang selalu sabar dan memberikan penerangan dalam hidup, Istriku tercinta Adhanar Purwanti Megasari, kedua Anakku Arsyila dan Arsyia, kedua mertuaku Purnomo dan Siti Jamilah, kedua saudaraku Wynna Pitarini dan Radityo Tri Pratomo, juga dr. Amir Fajar Sp. B seorang “*abang*” yang selalu memberikan bimbingan kerohanian hingga akhirnya penelitian kami ini dapat selesai.

Makassar, 2 Agustus 2021

Radityo Budi Leksono

## ABSTRAK

**RADITYO BUDI LEKSONO.** *Hubungan Ekspresi Ki-67 dengan Ukuran Tumor, Grading Histopatologi, Disease Free Survival dan Overall Survival pada Penderita Kanker Payudara* (dibimbingi oleh Prihantono, Indra, dan M. Firdaus Kasim)

Tujuan penelitian ini adalah (1) menilai hubungan kadar Ki-67 terhadap ukuran tumor, kekambuhan pascaoperasi, dan kelangsungan hidup keseluruhan pada penderita kanker payudara. Penilaian Ki-67, antibodi monoklonal yang merepresentasikan proliferasi sel, sangat penting untuk menentukan tingkat aktivitas proliferasi pada penderita kanker payudara dan (2) mengevaluasi korelasi antara ekspresi Ki-67 dengan gradasi histopatologis, ukuran tumor, kelangsungan hidup bebas penyakit (DFS), dan kelangsungan hidup keseluruhan (OS) pada penderita kanker payudara.

Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif memeriksa 114 penderita kanker payudara di institusi kami dari Januari 2018 hingga Desember 2019. Penderita diikuti secara retrospektif untuk menentukan perkembangan penyakitnya dan kemajuan selama dua tahun diperiksa dengan analisis kelangsungan hidup, terutama mengenai apakah mereka mengalami kekambuhan pascaoperasi (DFS) atau telah meninggal sejak didiagnosis (OS). Data diolah dengan uji chi-Kuadrat dan uji Kaplan-meier dengan signifikansi ditetapkan pada  $p < 0,05$ .

Hasil penelitian menunjukkan overekspresi Ki-67 berkorelasi signifikan dengan derajat histopatologi ( $p = 0,001$ ), ukuran tumor ( $p = 0,001$ ), DFS ( $p = 0,001$ ), OS ( $p = 0,003$ ).

Kata kunci: Ki-67, gradasi histopatologi, ukuran tumor, kelangsungan hidup bebas penyakit (DFS), kelangsungan hidup keseluruhan (OS)



## ABSTRACT

**RADITYO BUDI LEKSONO.** *Correlation between Expression of Ki67 with Histopatological Grading, Tumor Size, Disease Free Survival and Overall Survival in Breast Cancer Patient (Supervised by Prihantono, Indra, and M. Firdaus Kasim)*

The aims of this study to determine correlation of level Ki67 with tumor size, disease free survival rate, and overall survival rate in breast cancer patients. Identifying Ki67, a monoclonal antibody that recognizes proliferating cells, is important for defining the level of proliferative activity among patients with breast cancer. The purpose of our study is to valuate the correlation between Ki67's expression and histopathological grade, tumor size, disease-free survival (DFS), and overall survival (OS) among breast cancer patients.

Our retrospective cohort study involved examining 114 patients with breast cancer at our institution from January 2018 to December 2019. Participants were retrospectively followed to determine the progression of their disease, and their 2-year progress was examined with survival analysis, especially regarding whether they had postoperative relapse (i.e., DFS) or had died since being diagnosed (i.e., OS). The data were processed with a chi-square test and Kaplan-Meier test, with significance set at  $p < 0.05$ .

The overexpression of Ki67 correlates significantly with histopathological grade ( $p = 0.001$ ), tumor size ( $p = 0.001$ ), DFS ( $p = 0.001$ ), and OS ( $p = 0.003$ ).

**Keywords:** Ki67, histopathological grade, tumor size, disease-free survival, Overall survival



## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	ii
<b>PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR</b> .....	iii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iv
<b>ABSTRAK</b> .....	vi
<b>DAFTAR ISI</b> .....	viii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xiii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.5 Hipotesis Penelitian.....	7
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	8
2.1 Kanker Payudara.....	8
2.1.1 Definisi.....	8
2.1.2 Epidemiologi.....	8
2.1.3 Faktor Resiko.....	10
2.1.4 Patofisiologi.....	13
2.1.5 Gambaran Patologi Kanker Payudara.....	19
2.1.6 Gambaran Klinis.....	22
2.1.6.1 Massa Tumor.....	22
2.1.6.2 Perubahan Kulit.....	23
2.1.6.3 Perubahan Papila Mammae.....	23
2.1.6.4 Pembesaran Kelenjar Limfe Regional.....	24



2.1.6.5 Metastase.....	24
2.1.7 Stadium Klinis.....	25
2.1.8 Penatalaksanaan.....	29
2.2 Ki67.....	30

### **BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEPTUAL**

<b>PENELITIAN.....</b>	<b>34</b>
------------------------	-----------

3.1. Kerangka Teori.....	34
3.2 Kerangka Konseptual.....	35

### **BAB IV. METODE PENELITIAN..... 36**

4.1 Rancangan Penelitian.....	36
4.2 Lokasi dan waktu penelitian.....	36

4.3 Populasi, Sampel, Besar Sampel, Teknik Pengambilan Sampel, Kriteria Inklusi dan Eklusi.....	36
--	----

4.3.1 Populasi.....	36
---------------------	----

4.3.2 Sampel.....	36
-------------------	----

4.3.3 Besar sampel.....	37
-------------------------	----

4.3.4 Pengambilan Sampel.....	38
-------------------------------	----

4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	38
--	----

4.4.1 Kriteria Inklusi.....	38
-----------------------------	----

4.4.2 Kriteria Eksklusi.....	38
------------------------------	----

4.5 Definisi Operasional.....	39
-------------------------------	----

4.5.1 Kanker Payudara.....	39
----------------------------	----

4.5.2 Ukuran Tumor.....	39
-------------------------	----

4.5.3 Grading Histopatologi.....	39
----------------------------------	----

4.5.4 Ki67.....	40
-----------------	----

4.5.5 Disease Free Survival dan Overall Survival.....	41
---	----

4.6 Cara Pengumpulan data dan metode pemeriksaan.....	42
---	----

4.7 Alur Penelitian.....	43
4.8 Analisis data.....	44
<b>BAB V. HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>45</b>
5.1 Karakteristik subjek penelitian.....	45
5.2 Hubungan Ekspresi ki67 dengan Grading histopatologis.....	48
5.3 Hubungan Ekspresi ki67 dengan Ukuran Tumor.....	49
5.4 Hubungan Ekspresi ki67 dengan Disease Free Survival (DFS).....	50
5.5 Hubungan Ekspresi ki67 dengan Overall Survival (OS).....	52
<b>BAB VI. PEMBAHASAN.....</b>	<b>53</b>
<b>BAB VII. PENUTUP.....</b>	<b>58</b>
7.1 Kesimpulan.....	58
7.2. Saran.....	58
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>59</b>

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Insidens kasus Kanker di Indonesia tahun 2020.....	9
<b>Gambar 2.</b> Insidens kasus Kanker Payudara di Indonesia tahun 2020.....	10
<b>Gambar 3.</b> Gradasi Histopatologis berdasarkan <i>Nottingham Modification of Bloom Richardson System</i> .....	22
<b>Gambar 4.</b> Grafik hubungan ekspresi ki67 dengan grading histopatologis.....	48
<b>Gambar 5.</b> Grafik hubungan ekspresi ki67 dengan grading histopatologis.....	49
<b>Gambar 6.</b> Kurva Kaplan - Meier Hubungan ekspresi ki67 dengan DFS.....	50
<b>Gambar 7.</b> Kurva Kaplan - Meier Hubungan ekspresi ki67 dengan OS.....	52

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Distribusi frekuensi karakteristik subyek penelitian.....	45
<b>Tabel 2.</b> Statistik deskriptif variabel numerik penelitian.....	47
<b>Tabel 3.</b> Hubungan ekspresi ki67 dengan grading histopatologis.....	48
<b>Tabel 4.</b> Hubungan ekspresi ki67 dengan ukuran tumor.....	49

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1.</b> Hasil Analisis SPSS.....	65
---	----

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. LATAR BELAKANG**

Kanker payudara merupakan keganasan pada payudara yang terjadi pada jaringan parenkim maupun jaringan stroma (Desen W, 2008). Berdasarkan data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2012, kanker payudara merupakan keganasan terbanyak ke dua setelah tumor ganas paru, kurang lebih 11,9 % dari seluruh kejadian kanker, dan merupakan penyebab kematian terbanyak ke lima pada kasus tumor ganas. Menurut American Cancer Society (ACS) tahun 2012, kanker payudara merupakan penyebab kematian kedua terbanyak pada wanita (14%) setelah kanker paru (26%) di Amerika Serikat, penyakit ini juga dapat diderita pada laki-laki dengan frekuensi sekitar 1% (IARC, 2020).

Di Indonesia, berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2013, kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan prevalensi tertinggi di Indonesia pada tahun 2013, kanker payudara sebesar 0,5 % (61.682 penderita). Dimana terbanyak di Propinsi Jawa Tengah sebanyak 11.511 penderita kanker payudara. Data RS Dharmas Jakarta dalam periode 2010-2013 kanker payudara menempati urutan pertama angka kejadian kanker, rata-rata 700-900 kasus baru pertahun. Menurut *Ramli dkk (2015)*, di Indonesia didapatkan jumlah penderita

kanker payudara stadium IIIA dan IIIB sebanyak 43.4%, stadium IV sebanyak 14.3%, berbeda dengan negara maju dimana kanker payudara ditemukan lebih banyak dalam stadium dini. Di Kalimantan Timur pada tahun 2013, kanker payudara mempunyai estimasi jumlah absolut mencapai 1869 kasus (Kemenkes, 2019)

Saat ini banyak modalitas terapi yang telah digunakan dan memberikan hasil yang baik, terutama jika penanganan dilakukan pada tahap awal perkembangan penyakit. Pada kenyataannya pasien datang berobat setelah penyakit dalam keadaan lanjut dan bahkan telah menyebar ke seluruh tubuh. Berbagai usaha telah dilakukan untuk dapat mendeteksi penyakit ini secara dini, dan berbagai usaha lainnya dikembangkan untuk dapat mendeteksi perjalanan penyakit ini (Keyhani M.,2005).

Kanker payudara adalah kanker dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Beberapa dekade ini telah banyak kemajuan yang telah dicapai dalam penanganan kanker payudara, namun demikian belum bisa menurunkan tingkat insidens, morbiditas dan mortalitas secara signifikan. Berbagai masalah yang ditemukan dalam penanganan kanker payudara yaitu sulit meramalkan hasil akhir dari kanker payudara dan penanganannya. Terkadang sering penanganan dan terapi yang diberikan sudah optimal, tetapi hasilnya tidak seperti yang diharapkan. Beberapa keadaan ditemukan penderita kanker payudara dengan stadium yang sama bila diberikan terapi yang sama bisa memberikan hasil yang berbeda

Kanker payudara merupakan penyakit yang heterogen, saat ini berdasarkan profil ekspresi gen atau dengan pemeriksaan immunohistokimia kanker payudara dapat dibagi menjadi beberapa subtipe, yaitu luminal A, Luminal B, Her2 dan triple negatif. Setiap subtipe mempunyai perbedaan agresivitas dan respon terhadap pengobatan. (Goldhirsch et al, 2011).

Kemajuan dalam bidang biologi molekular saat ini menyebabkan penelitian untuk mencari terapi yang lebih spesifik dan langsung terhadap sel sasaran (target therapy) menjadi sangat berkembang. Demikian pula dengan terapi preventif, serta faktor prediksi prognosis yang semakin banyak diteliti. Tentu saja hal ini dalam upaya mendapatkan hasil pengobatan yang lebih baik serta peningkatan angka harapan hidup bagi penderita.

Pemeriksaan Patologi Anatomi dapat memperlihatkan aktivitas dan gambaran dari agresivitas sel-sel kanker payudara. Dalam menilai temuan histopatologi ini dipakai grading sesuai tingkat diferensiasinya. Penelitian menunjukkan Grading Histopatologi ini berkaitan erat dengan prognosisnya. Kanker payudara berdiferensiasi baik mempunyai prognosis yang lebih baik dibandingkan yang berdiferensiasi buruk. (McPherson et al., 2000)

Saat ini ada beberapa faktor yang digunakan untuk menentukan prognostik pasien kanker payudara. Faktor prognosis secara morfologi berupa ukuran tumor, invasi limfogen, status metastasis dan grading histopathologi; berdasar karakteristik pasien berupa usia, status hormonal, serta berdasar biologi molekular



dari kanker payudara berupa status overekspresi dari gen Human Epidermal growth factor Receptor-2 (HER-2 neu), Estrogen Receptor (ER), Progesteron Receptor (PR), Protein 53 (p53), dan Ki67, yang berperan aktif dalam proliferasi dan differensiasi terhadap progresivitas kanker payudara (Goldhirsch et al., 2011). Ditinjau dari subtype histologi dan stadium, angka harapan hidup (*survival rate*) kanker payudara pada wanita berusia < 40 tahun relatif rendah dibandingkan dengan wanita berusia  $\geq$  40 tahun (Anders et al, 2009)

Telah banyak marker untuk menilai agresivitas sel kanker berupa dengan menghitung proliferasi rate. Salah satu marker prognostik maupun prediktif untuk melihat tingkat proliferasi tersebut adalah ekspresi dari gen Ki-67. Hampir dua dekade terakhir pemeriksaan / study tentang Ki-67 telah banyak dilakukan dan masih tetap menjadi perdebatan dalam menentukan prognosis maupun prediktif terhadap penanganan kanker payudara. Penelitian tentang ki-67 belum banyak dilakukan di Indonesia, atas dasar ini kami tertarik untuk meneliti ekspresi Ki-67 pada penderita kanker payudara di Samarinda.

Penelitian ini untuk melihat berapa besar tingkat ekspresi Ki-67 rata rata pada pasien kanker payudara di Samarinda dan menjawab apakah Ki-67 dapat dipakai sebagai prognosis sekalian sebagai prediktif faktor dalam menentukan pemilihan terapi yang optimal.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

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

1. Berapakah besaran tingkat persentase ekspresi protein Ki-67 pada pasien kanker payudara di RSUD AW Sjahranie Samarinda ?
2. Apakah ada hubungan antara ekspresi protein Ki-67 dengan grading histopatologi pada pasien kanker payudara di RSUD AW Sjahranie Samarinda?
3. Apakah ada hubungan antara ekspresi protein Ki-67 dengan ukuran tumor pada pasien kanker payudara di RSUD AW Sjahranie Samarinda ?
4. Apakah ada hubungan antara ekspresi protein Ki-67 dengan *Disease Free Survival (DFS) dan Overall Survival (OS)* pada pasien kanker payudara di RSUD AW Sjahranie Samarinda ?

## **1.3 TUJUAN PENELITIAN**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui hubungan antara ekspresi protein Ki-67 dengan grading histopatologi , ukuran tumor, *Disease Free Survival (DFS) dan Overall Survival (OS)* pada pasien kanker payudara di Samarinda

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Diketahui besaran tingkat persentase ekspresi protein Ki-67 pada pasien kanker payudara di RSUD AW Sjahranie Samarinda
2. Diketahui hubungan antara ekspresi protein Ki-67 dengan grading histopatologi pada pasien kanker payudara di RSUD AW Sjahranie Samarinda
3. Diketahui hubungan antara ekspresi protein Ki-67 dengan ukuran tumor pada pasien kanker payudara di RSUD AW Sjahranie Samarinda.
4. Diketahui hubungan antara ekspresi protein Ki-67 dengan Disease Free Survival (DFS) dan Overall Survival (OS) pada pasien kanker payudara di RSUD AW Sjahranie Samarinda

## **1.4 MANFAAT PENELITIAN**

### **1.4.1 Manfaat Bagi Pengetahuan**

Sebagai informasi ilmiah atau bukti empiris tentang Ki-67 sebagai prediktif/prognostik faktor pada Kanker Payudara

#### **1.4.2 Manfaat Bagi Klinisi**

Memberikan informasi data ilmiah tentang hubungan ekspresi Ki-67 dengan grading histopatologi , ukuran tumor, *Disease Free Survival (DFS)* dan *Overall Survival (OS)* pada kanker payudara .Sehingga hal ini dapat dipakai sebagai faktor prognosis maupun faktor prediktif dalam perencanaan terapi pada pasien kanker payudara

#### **1.5. HIPOTESIS PENELITIAN**

1. Terdapat hubungan antara ekspresi Ki-67 yang tinggi dengan grading histopatologi pada pasien kanker payudara.
2. Terdapat hubungan antara ekspresi Ki-67 yg tinggi dengan perbandingan ukuran tumor pasien kanker payudara
3. Terdapat hubungan antara ekspresi Ki-67 yg tinggi dengan *Disease Free Survival (DFS)* dan *Overall Survival (OS)* pada pasien kanker payudara

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 KANKER PAYUDARA**

##### **2.1.1 Definisi**

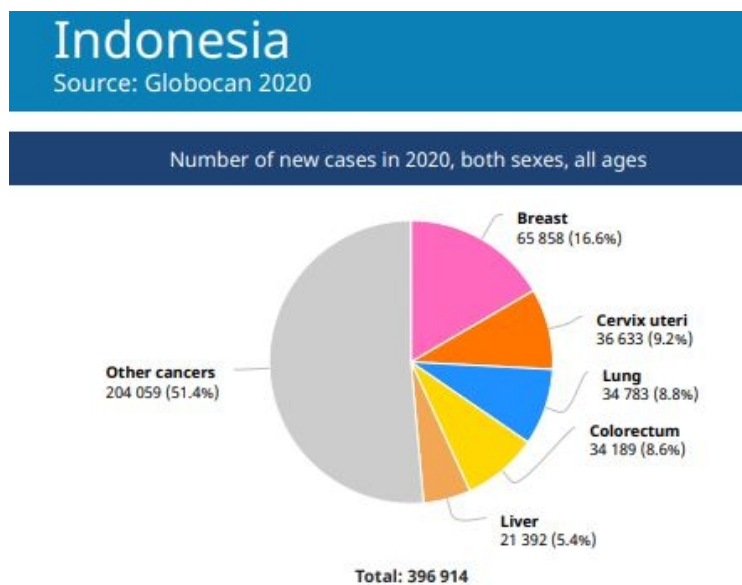
Kanker payudara adalah suatu bentuk keganasan pada payudara yang dapat terjadi pada sistem duktal dan sistem lobular serta dapat menyebar secara infiltratif, melalui aliran limfe maupun melalui aliran darah (Desen, 2008).

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Kanker Payudara adalah salah satu keganasan yang mengancam nyawa. Sekitar 12-13% wanita mengalami kanker payudara dalam hidupnya. Para ahli di Amerika Serikat memperkirakan pada tahun 2013, terdapat 174.480 kasus baru dan pada laki-laki dalam tahun yang sama terdapat  $\pm$  2.030 kasus baru. Meskipun kanker payudara pada laki-laki adalah jarang, tetapi insiden pertahunnya diperkirakan makin meningkat (Bland KI, 2009; ACS,2018).

Kanker payudara adalah kanker paling umum kedua di dunia dan sejauh ini merupakan kanker yang paling sering pada wanita dengan perkiraan 1,67 juta kasus kanker baru didiagnosis pada tahun 2012 (25% dari semua kanker). Kanker payudara menempati urutan sebagai penyebab kelima kematian akibat kanker

secara keseluruhan (522.000 kematian) dan merupakan penyebab kematian akibat kanker yang paling sering pada wanita di daerah yang kurang berkembang (324.000 kematian, 14.3% dari total), dan penyebab kedua kematian akibat kanker di daerah yang lebih maju (198.000 kematian, 15.4%) setelah kanker paru-paru. Berdasar data dari WHO tahun 2012, insiden kanker payudara di Indonesia sebesar 48.998 atau tingkat insiden sebesar 40.3 kasus per 100.000 penduduk per tahun, dengan tingkat kematian sebesar 19.750 kasus atau 16.6 kasus kematian per 100.000 kasus per tahun (IARC, 2020).



**Gambar 1.** Insiden kasus Kanker di Indonesia tahun 2020 (IARC 2020)

Indonesia										
Source: Globocan										
Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site										
Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop.
Breast	65 858	1	16.6	4.83	22 430	2	9.6	1.78	201 143	0
Cervix uteri	36 633	2	9.2	2.69	21 003	3	9.0	1.73	92 930	0
Lung	34 783	3	8.8	1.54	30 843	1	13.2	1.39	37 663	0
Liver	21 392	4	5.4	0.92	20 920	4	8.9	0.91	22 530	0
Nasopharynx	19 943	5	5.0	0.75	13 399	5	5.7	0.56	54 670	0
Colon	17 368	6	4.4	0.74	9 444	8	4.0	0.38	39 217	0
Non-Hodgkin lymphoma	16 125	7	4.1	0.66	9 024	9	3.8	0.38	43 175	0
Rectum	16 059	8	4.0	0.68	8 342	10	3.6	0.35	39 268	0
Leukaemia	14 979	9	3.8	0.52	11 530	6	4.9	0.42	41 701	0
Ovary	14 896	10	3.8	1.09	9 581	7	4.1	0.77	37 533	0
Prostate	13 563	11	3.4	1.47	4 863	13	2.1	0.38	42 772	0
Thyroid	13 114	12	3.3	0.49	2 224	19	0.95	0.07	38 650	0

**Gambar 2.** Insiden Kanker Payudara di Indonesia Tahun 2020 (IARC 2020)

### 2.1.3 Faktor Resiko

Menurut Moningkey dan Kodim, penyebab spesifik kanker payudara masih belum diketahui, tetapi terdapat banyak faktor yang diperkirakan mempunyai pengaruh terhadap terjadinya kanker payudara diantaranya :

#### 1. Faktor reproduksi:

Karakteristik reproduktif yang berhubungan dengan resiko terjadinya kanker payudara adalah nuliparitas, menarche pada umur muda, menopause pada umur lebih tua, dan kehamilan pertama pada umur tua. Resiko utama kanker payudara adalah bertambahnya umur. Diperkirakan, periode antara terjadinya haid

pertama dengan umur saat kehamilan pertama merupakan *window of initiation* perkembangan kanker payudara. Secara anatomi dan fungsional, payudara akan mengalami atrofi dengan bertambahnya umur. Kurang dari 25% kanker payudara terjadi pada masa sebelum menopause sehingga diperkirakan awal terjadinya tumor terjadi jauh sebelum terjadinya perubahan klinis (McPherson et al., 2000).

## 2. Penggunaan hormon:

Hormon eksogen berhubungan dengan terjadinya kanker payudara. Berbagai penelitian menyatakan bahwa terdapat peningkatan kanker payudara yang bermakna pada para pengguna terapi estrogen replacement. Suatu meta analisis menyatakan bahwa walaupun tidak terdapat resiko kanker payudara pada pengguna kontrasepsi oral, wanita yang menggunakan obat ini untuk waktu yang lama mempunyai resiko tinggi untuk mengalami kanker ini sebelum menopause (McPherson et al., 2000).

## 3. Penyakit fibrokistik:

Pada wanita dengan adenosis, fibroadenoma, dan fibrosis, tidak ada peningkatan resiko terjadinya kanker payudara. Pada hiperplasia dan papiloma, resiko sedikit meningkat 1,5 sampai 2 kali. Sedangkan pada hiperplasia atipik, resiko meningkat hingga 5 kali (Davis et al., 2014; McPherson et al., 2000).

## 4. Obesitas:

Terdapat hubungan yang positif antara berat badan dan bentuk tubuh dengan kanker payudara pada wanita pasca menopause. Variasi terhadap



kekerapan kanker ini di negara-negara barat dan bukan barat serta perubahan kekerapan sesudah migrasi menunjukkan bahwa terdapat pengaruh diet terhadap terjadinya keganasan ini (McPherson et al., 2000).

#### 5. Konsumsi lemak:

Konsumsi lemak diperkirakan sebagai suatu faktor resiko terjadinya kanker payudara. Willet dkk. melakukan studi prospektif selama 8 tahun tentang konsumsi lemak dan serat dalam hubungannya dengan resiko kanker payudara pada wanita umur 34 sampai 59 tahun (McPherson et al., 2000).

#### 6. Radiasi:

Paparan dengan radiasi ionisasi selama atau sesudah pubertas meningkatkan terjadinya resiko kanker payudara. Dari beberapa penelitian yang dilakukan disimpulkan bahwa resiko kanker radiasi berhubungan secara linier dengan dosis dan umur saat terjadinya paparan (McPherson et al., 2000).

#### 7. Riwayat keluarga dan faktor genetik:

Riwayat keluarga merupakan komponen yang penting dalam riwayat penderita yang akan dilaksanakan skrining untuk kanker payudara. Terdapat peningkatan resiko keganasan ini pada wanita yang keluarganya menderita kanker payudara. Pada studi genetik ditemukan bahwa kanker payudara berhubungan dengan gen tertentu. Apabila terdapat BRCA 1, yaitu suatu gen kerentanan terhadap kanker payudara, probabilitas untuk terjadi kanker payudara sebesar 60% pada umur 50 tahun dan sebesar 85% pada umur 70 tahun (Box B. A. &

Russel C. A, 2004).

## 8. Usia

Insiden kanker payudara meningkat sesuai umur, menjadi 2 kalinya setiap bertambah 10 tahun sampai menopause, kemudian akan menurun secara drastis. Jika dibandingkan dengan kanker paru, insiden kanker payudara lebih banyak pada umur muda (McPherson et al., 2000).

### **2.1.4 PATOFISIOLOGI**

Kanker payudara merupakan penyakit genetik, akibat akumulasi kelainan genetik dalam jaringan. Pada penderita kanker payudara yang baru terdiagnosa dapat ditemukan adanya mutasi. Mutasi ini dapat melibatkan sedikitnya 4-6 gen regulator utama, yang berada di kromosom sel kanker payudara. Gen-gen ini berperan menjaga keseimbangan fisiologis antara proliferasi, apoptosis dan diferensiasi (Nagahata et al, 2002; Kenemans et al, 2004).

Proses tumorogenesis pada kanker payudara dapat dijelaskan melalui model multi-step progression, yaitu transformasi sel-sel normal menjadi sel atipik dan karsinoma insitu. Karsinoma insitu dapat berkembang menjadi karsinoma invasif, dan sel-sel kanker dapat menyebar melalui pembuluh limfa atau pembuluh darah ke organ-organ lainnya. Di tiap tahapan proses ini, terjadi perubahan genetik yang bervariasi menyebabkan perubahan fungsi gen dalam hal mengkode protein yang berperan dalam perkembangan kanker (Devita et al., 2008; Kenemans et al, 2004)

Gen yang terlibat dalam proses karsinogenesis :

### 1. Onkogen.

Onkogen mengkode protein yang menyebabkan pertumbuhan sel. Bila gen ini mengandung DNA normal maka disebut proto-onkogen. Adanya mutasi atau amplifikasi gen dapat mengaktifkan onkogen, dan sel yang terkena mutasi dapat menghasilkan sejumlah besar protein normal atau protein yang mengalami kelainan. Proses ini menyebabkan transformasi sel menjadi sel kanker (Nagahata et al, 2002). Onkogen yang penting dalam perkembangan kanker antara lain :

#### A. C-myc

Gen c-myc berlokasi di kromosom 8p24.3, dan akan mengkode factor transkripsi yang berperan dalam ekspresi protein (Nagahata et al, 2002). Terjadi amplifikasi gen c-myc sebesar 28% dari 279 penderita kanker payudara di Jepang, dan secara signifikan berhubungan dengan resiko kekambuhan dan kematian (Deming et al, 2000).

#### B. ErbB2

Gen ErbB2 berlokasi di kromosom 17q22.1 dan mengkode protein HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2). HER-2 merupakan reseptor EGF2 yang menggunakan jalur tirosin kinase yang terdapat di sel. Fungsinya adalah meregulasi pertumbuhan sel. Jika terjadi overekspresi HER-2, maka reseptor HER-2 juga akan banyak ditemukan. Kondisi ini menimbulkan peningkatan pertumbuhan sel dan reproduksi, serta

munculnya sel-sel kanker payudara yang agresif (Nagahata et al, 2002)

## 2. Gen tumor suppressor

Gen ini berfungsi mengendalikan proliferasi atau diferensiasi sel. Pertumbuhan sel yang tidak normal dapat terjadi bila 1 atau beberapa gen ini mengalami mutasi (Nagahata et al, 2002). Gen ini antara lain :

### A. BRCA1 dan BRCA2

Mutasi kedua gen ini dijumpai di sebagian besar kasus kanker payudara terkait riwayat keluarga. Gen BRCA1 berlokasi di kromosom 17q21, dan berperan menjaga stabilitas genomic dan juga apoptosis (Kenemans et al, 2004). Wooster et al di tahun 1995 menemukan gen BRCA2 yang berlokasi di kromosom 13q12-13. Gen ini mengkode beberapa protein yang terlibat dalam kontrol siklus sel, transkripsi, dan reparasi DNA (Kerr and Ashworth, 2001).

### B. p53

Gen p53 mengkode protein yaitu protein p53 yang berperan di sejumlah proses seluler yaitu transkripsi gen, reparasi DNA, siklus sel, stabilitas genomik, dan apoptosis. Gen tumor suppressor p53 (TP53) terletak di kromosom 17p13.1, sangat sering ditemukan mengalami mutasi pada kanker payudara, terutama sporadis (Lerebours and Lidereau, 2002). Diperkirakan 40% kanker payudara terjadi salah satunya akibat mutasi gen p53.

### C. TPM1

Gen TPM1 terletak di kromosom 15q22.2, berperan menjaga pertumbuhan normal sel epitel payudara. Pada kanker payudara, terjadi penurunan ekspresi TPM1 (Lerebours and Lidereau, 2002).

### D. PDCD4

Gen PDCD4 terletak di kromosom 10q24. Fungsinya antara lain menekan proliferasi sel dan invasi sel, menekan transformasi neoplastik, menghambat pertumbuhan sel tumor. Ditemukan penurunan ekspresi PDCD4 pada kanker payudara ketika dibandingkan dengan jaringan payudara normal (Lerebours and Lidereau, 2002).

## 3. Gen apoptosis

Ketidakseimbangan antara pertumbuhan sel dengan kematian sel dapat menyebabkan kanker. Sel yang seharusnya dimatikan, tidak menerima sinyal yang seharusnya. Apoptosis tidak berlangsung normal atau bahkan dihambat (Kenemans et al, 2004). Gangguan regulasi apoptosis antara lain akibat ketidakseimbangan antara protein pro-apoptosis (Bax, Bak, Bid, Bim) dengan protein anti-apoptosis (Bcl- 2, Bcl-xL, Mcl-1) (Kenemans et al, 2004).

#### 4. Gen reseptor steroid

ER $\alpha$  yang berasal dari gen reseptor estrogen  $\alpha$  (ER $\alpha$ ), merupakan reseptor faktor pertumbuhan penting yang terlibat dalam proses karsinogenesis dan berada di kromosom 6q25.1 (Kenemans et al, 2004).

Reseptor ini termasuk anggota dari NR (Nuclear Receptor) Superfamily, dan berperan memperlancar efek hormon estrogen di berbagai proses fisiologis seperti regulasi pertumbuhan, diferensiasi, dan homeostasis. Reseptor estrogen mengatur ekspresi gen baik melalui mekanisme dependen maupun independen estrogen, sehingga mengaktifkan transkripsi gen. Proses ini selanjutnya dapat menyebabkan sel berproliferasi (Kenemans et al, 2004). Sementara itu secara patologis, estrogen dan reseptornya memiliki peranan sangat penting dalam Pembentukan dan perkembangan kanker payudara. ER $\alpha$  mengatur sejumlah gen (sebagai faktor transkripsi), yang akan berinteraksi dengan estrogen response elements (ERE) di sekuensi DNA. Overekspresi reseptor estrogen sering ditemukan pada kanker payudara stadium awal (Kenemans et al, 2004).

#### 5. Gen invasi dan perlekatan sel

Dalam proses penyebaran sel-sel kanker, melibatkan sejumlah gen yang berperan untuk invasi, perlekatan sel, dan angiogenesis. Gen tersebut antara lain uPA, cathepsin D dan B, collagenase I-IV, N-CAM, integrins, ECadherin, FGF, dan APF (Kenemans et al, 2004).

## 6. Faktor Pertumbuhan.

Faktor ini juga berperan dalam proliferasi dan pertumbuhan kanker payudara, antara lain EGF dan TGF $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$ ). Kelompok TGF- $\beta$  (dan BMP) penting dalam proses biologis antara lain pada perkembangan dan homeostasis jaringan. TGF- $\beta$  khususnya memiliki peranan dalam regulasi proliferasi sel epitel payudara, perkembangan dan fungsi kelenjar payudara. Serta sebagai regulator penting untuk proliferasi sel, perlekatan sel, motilitas dan matriks ekstraseluler. TGF- $\beta$  merupakan sitokin yang disekresi, dan dapat memacu pertumbuhan epitel normal. Di sisi lain, TGF- $\beta$  juga termasuk factor yang berperan dalam proliferasi dan pertumbuhan kanker payudara, sehingga ikut berkontribusi terhadap proses karsinogenesis payudara. Disebutkan bahwa TGF- $\beta$  memiliki peran ganda yaitu dapat menekan pertumbuhan tumor atau memperantarai invasi dan metastasis sel kanker (Pardali and Moustakas, 2007)

Kanker terjadi bila ada perubahan proto-onkogen menjadi onkogen dan perubahan pada tumor suppressor gen. Ekspresi proto-onkogen dalam keadaan normal diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan sel normal. Aktivitas ini dikontrol oleh tumor suppressor gen. Aktivasi proto-onkogen menjadi onkogen dapat terjadi melalui perubahan structural dalam gen, translokasi kromosom, amplifikasi gen atau mutasi beberapa elemen yang dalam keadaan normal berfungsi mengontrol ekspresi gen yang bersangkutan. Bila terjadi mutasi proto-onkogen, merangsang ekspresi tumor suppressor gen / anti onkogen menginduksi

terhentinya siklus sel atau menginduksi terjadinya apoptosis. Apabila fungsi tumor suppressor gen ini yang berfungsi sebagai surveillance ini terganggu akibat mutasi atau delesi/hilang, maka sel tersebut rentan untuk menjadi ganas. Adapun gen-gen yang berperan dengan pertumbuhan dan perkembangan kanker payudara yang sudah banyak dilaporkan adalah HER-2/neu, p53, ER/PR, Ki67, yang merupakan faktor prognosis dan juga sebagai faktor prediktif (Redig A. J. & McAllister, 2013; Hamdani, 2004).

### **2.1.5 GAMBARAN PATOLOGI KANKER PAYUDARA**

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

1. Non-invasif karsinoma
  - a) Non-invasif duktal karsinoma
  - b) Lobular karsinoma in situ
2. Invasif Karsinoma
  - a) Invasif duktal karsinoma
  - b) Papilobular karsinoma
  - c) Solid-tubular karsinoma
  - d) Scirrhus karsinoma
  - e) Special types
  - f) Mucinous karsinoma
  - g) Medulare karsinoma
  - h) Invasif lobular karsinoma



- i) Adenoid cystic karsinoma
- j) karsinoma sel squamos
- k) karsinoma sel spindel
- l) Apocrin karsinoma
- m) Karsinoma dengan metaplasia kartilago atau osseus metaplasia
- n) Tubular karsinoma
- o) Sekreteri karsinoma

### 3. Paget's Disease.

## GRADING HISTOPATOLOGI

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

#### 1. Formasi tubular

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

Nilai 2 bila formasi tubular 10-75% dari tumor

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

#### 2. Bentuk nukleus

Nilai 1 bila ukuran/bentuk nucleus variasi minimal

Nilai 2 bila ukuran /bentuk nucleus variasi sedang

Nilai 3 bila ukuran/bentuk variasi nucleus sangat bervariasi

### 3. Jumlah mitosis

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

Nilai 1: 0-9/LPB

Nilai 2: 10-19/LPB

Nilai 3:  $\geq 20$ /LPB

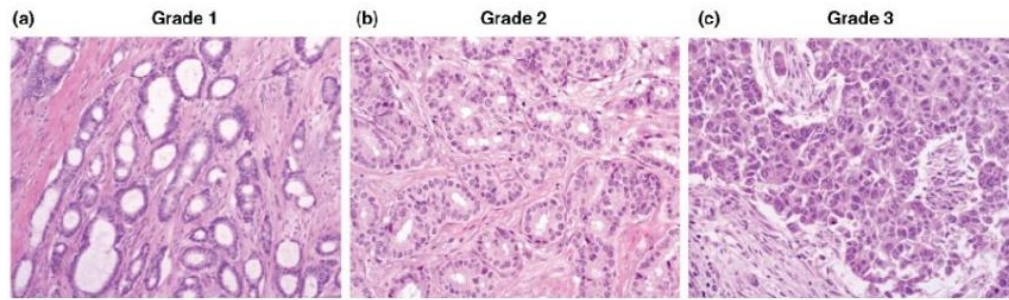
### **Penilaian :**

Nilai 3-5: Diferensiasi baik ( low grade )

Nilai 6-7: Diferensiasi sedang ( moderate grade )

Nilai 8-9: Diferensiasi buruk ( high grade )

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



**Figure 1. Histological grade of breast cancer as assessed by the Nottingham Grading System. (a)** A well-differentiated tumor (grade 1) that demonstrates high homology to the normal breast terminal duct lobular unit, tubule formation (>75%), a mild degree of nuclear pleomorphism, and low mitotic count. **(b)** A moderately differentiated tumor (grade 2). **(c)** A poorly differentiated (grade 3) tumor with a marked degree of cellular pleomorphism and frequent mitoses and no tubule formation (<10%).

**Gambar 3.** Gradasi Histopatologis berdasarkan *Nottingham Modification of Bloom Richardson System* (Rakha et al, 2010)

### 2.1.6 GAMBARAN KLINIS

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

#### 2.1.6.1 Massa tumor

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

### **2.1.6.2 Perubahan kulit**

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

### **2.1.6.3 Perubahan Papila Mammae**

1. Retraksi, distorsi papila mammae: umumnya akibat tumor menginvasi jaringan sub papilar.
2. Sekret papilar (umumnya sanguineus): sering karena karsinoma papilar dalam duktus yang besar atau tumor mengenai duktus besar.

3. Perubahan eksematoid: merupakan manifestasi spesifik dari penyakit Paget. Klinis tampak areola, papila mammae tererosi, berkrusta, sekret, deskuamasi, sangat mirip eksim (Desen, 2008; Manuaba, 2010).

#### **2.1.6.4 Pembesaran Kelenjar Limfe Regional**

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

#### **2.1.6.5 Metastase**

Kanker payudara yang telah mengalami metastase, yaitu kanker telah menyebar diluar tempat asalnya, hal ini menyebabkan timbulnya gejala-gejala sesuai lokasi munculnya metastase tersebut. Lokasi tersering dari metastase kanker payudara adalah tulang, hati, paru dan otak (Desen W, 2008; Manuaba, 2010)

### 2.1.7 Stadium Klinis

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

TNM merupakan singkatan dari "T" yaitu *Tumor size* atau ukuran tumor , "N" yaitu Node atau kelenjar getah bening regional dan "M" yaitu metastasis atau penyebaran jauh. Ketiga faktor T, N, M dinilai baik secara klinis sebelum dilakukan operasi, juga sesudah operasi dan dilakukan pemeriksaan histopatologi (PA). Pada kanker payudara, penilaian TNM sebagai berikut (*Compton et al., 2012*)

### **T = ukuran tumor primer**

Ukuran T secara klinis , radiologis dan mikroskopis adalah sama. Nilai T dalam cm, nilai paling kecil dibulatkan ke angka 0,1 cm.

Tx : Tumor primer tidak dapat dinilai.

T0 : Tidak terdapat tumor primer.

Tis : Karsinoma in situ.

Tis (DCIS) : Ductal carcinoma in situ.

Tis (LCIS) : Lobular carcinoma in situ.

Tis (Paget) : Penyakit Paget pada puting tanpa adanya tumor.

T1 : Tumor dengan ukuran diameter terbesarnya 2 cm atau kurang.

T1mic : Adanya mikroinvasi ukuran 0,1 cm atau kurang.

T1a : Tumor dengan ukuran lebih dari 0,1 cm sampai 0,5 cm.

T1b : Tumor dengan ukuran lebih dari 0,5 cm sampai 1 cm.

T1c : Tumor dengan ukuran lebih dari 1 cm sampai 2 cm.

T2 : Tumor dengan ukuran diameter terbesarnya lebih dari 2 cm - 5 cm.

T3 : Tumor dengan ukuran diameter terbesar lebih dari 5 cm.

T4 : Ukuran tumor berapapun dengan ekstensi langsung ke dinding dada atau kulit. *Yang termasuk Dinding dada adalah iga, otot interkostalis, dan serratus anterior tapi tidak termasuk otot pektoralis.*

T4a : Ekstensi ke dinding dada (tidak termasuk otot pektoralis).

T4b : Edema (termasuk *peau d'orange*), ulserasi, nodul satelit pada kulit yang terbatas pada 1 payudara.

T4c : Infiltrasi baik pada dinding dada maupun kulit

T4d : Mastitis karsinomatosa.

**N = Kelenjar getah bening regional**

*Klinis :*

Nx : Kgb regional tidak bisa dinilai (telah diangkat sebelumnya).

N0 : Tidak terdapat metastasis kgb.

N1 : Metastasis ke kgb aksila ipsilateral yang mobile.

N2 : Metastasis ke kgb aksila ipsilateral terfiksir, berkonglomerasi, atau adanya pembesaran kgb mamaria interna ipsilateral tanpa adanya metastasis ke kgb aksila.

N2a : Metastasis pada kgb aksila terfiksir atau berkonglomerasi atau melekat ke struktur lain.

N2b : Metastasis hanya pada kgb mamaria interna ipsilateral secara klinis dan tidak terdapat metastasis pada kgb aksila.

N3 : Metastasis pada kgb infraklavikular ipsilateral dengan atau tanpa metastasis kgb aksila atau klinis terdapat metastasis pada kgb mamaria interna dan metastasis pada kgb aksila; atau metastasis pada kgb supraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa metastasis pada kgb aksila / mamaria interna.

N3a : Metastasis ke kgb infraklavikular ipsilateral.

N3b : Metastasis ke kgb mamaria interna dan kgb aksila.

N3c : Metastasis ke kgb supraklavikula.

**M : metastasis jauh.**

Mx : Metastasis jauh belum dapat dinilai



M0 : Tidak terdapat metastasis jauh.

M1 : Terdapat metastasis jauh.

Setelah masing-masing faktor T, N, M didapatkan, ketiga faktor tersebut, kemudian digabung dan didapatkan stadium Kanker Payudara Sebagai berikut :

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

### **2.1.8 Penatalaksanaan**

Penatalaksanaan kanker payudara harus digunakan secara kombinasi. Terhadap setiap kasus kanker payudara harus ditentukan strategi penanganan yang menyeluruh, strategi yang menyeluruh akan langsung berpengaruh pada hasil terapi.

Modalitas terapi dari kanker payudara adalah pembedahan, radioterapi, kemoterapi, terapi hormonal, serta terapi biologis atau imunoterapi (Desen, 2008; Manuaba, 2010). Beberapa pengobatan kanker payudara penerapannya sangat banyak tergantung pada stadium klinik penyakit yaitu :

**Mastektomi** adalah operasi pengangkatan payudara. Ada 3 jenis mastektomi :

- Modified Radical Mastectomy, yaitu operasi pengangkatan jaringan tumor beserta seluruh jaringan payudara dan kelenjar di aksila dengan mempertahankan otot pektoralis.
- Simple Mastectomy, yaitu operasi pengangkatan seluruh jaringan tumor beserta seluruh jaringan payudara tanpa pengangkatan kelenjar di aksila.
- Radikal Mastectomy, yaitu operasi pengangkatan jaringan tumor beserta seluruh jaringan payudara dan kelenjar di aksila sekaligus otot pektoralis (Desen, 2008; Manuaba, 2010).

### **Radiasi**

Penyinaran/ radiasi adalah proses penyinaran pada daerah yang terkena kanker dengan menggunakan sinar X dan sinar gamma yang bertujuan membunuh sel kanker yang masih tersisa di payudara setelah operasi. Efek pengobatan ini

tubuh menjadi lemah, nafsu makan berkurang, warna kulit di sekitar payudara menjadi menghitam dan kering (Desen, 2008; Manuaba, 2010).

## **Kemoterapi**

Kemoterapi adalah proses pemberian obat-obatan anti kanker dalam bentuk kapsul atau melalui infus yang bertujuan membunuh sel kanker. Tidak hanya sel kanker pada payudara, tapi juga di seluruh tubuh. Efek dari kemoterapi adalah pasien mengalami mual dan muntah serta rambut rontok karena pengaruh obat-obatan yang diberikan pada saat kemoterapi (Desen, 2008; Manuaba, 2010)

## **2.2 Ki67**

Ki67 adalah protein yang ditemukan di dalam inti sel yang berhubungan dengan proses proliferasi sel, ditemukan oleh Gerdes et al. Pada awal tahun 1980, di Universitas Kiel, Jerman. Angka 67 adalah urutan nomor kloning dari sebanyak 96 piringan yang telah diberi label dalam penelitian pada universitas tersebut. Antigen ini diambil dari tubuh tikus yang telah disuntik dengan antigen inti yang berasal dari cell line yang diturunkan dari limfoma Hodgkin manusia (Yerushalmi et al., 2010).

Ki-67 merupakan protein inti non histon yang mempunyai dua isoform dengan berat molekul 359kD dan 320kD, sedangkan gen ini terletak pada kromosom 110q25, Protein ini ditemukan terutama pada korteks nukleolus dan pada komponen fibrin yang padat di nukleolus selama fase interfase. Selama proses mitosis kromosom - kromosom tersebut mengumpul ke arah tepi

(Yerushalmi et al., 2010; Urruticoechea et al., 2005).

Pewarnaan monoclonal antibody Ki-67 secara Immunohistochemistry pertama kali pada jaringan tanpa fiksasi. Cattoretti pada tahun 1992 melakukan pewarnaan Ki-67 pada jaringan yang telah di blok dengan paraffin dengan menggunakan antibody MIB-1 dan MIB-3. MIB-1 adalah monoclonal antibody yang banyak digunakan untuk melihat ekspresi Ki-67. Ekspresi Ki-67 berdasarkan pada perkiraan persentase sel yg positif setelah pewarnaan dengan antibody. Perhitungan ekspresi Ki-67 dari hasil pewarnaan dengan monoclonal antibody menunjukkan variasi dalam hal perhitungan persentase. Penilaian Kadar Ki-67 bervariasi dalam menentukan “cut off point” dinilai lemah / negative bila pewarnaan pada 100 lapangan pandang didapatkan ekspresi  $\leq 5\%$ . Moderate bila ekspresi Ki-67 antara 6-19% perlapang pandang dan kadar yang tinggi bila  $\geq 20\%$ -40% pewarnaan pada inti dan 10% pewarnaan pada sitoplasma. Variasi lain dijumpai Kelompok ekspresi  $\leq 20\%$  ( low), 20-50% (moderate) dan  $\geq 50\%$  ( high ). Peneliti lain membagi  $\leq 15\%$  (low), 16-30% (moderate) dan  $\geq 30\%$  (high) dan  $\leq 10\%$  (low), 10-40 % ( Moderate )  $\geq 40\%$  (high ). ( Nishimura R, et al, 2010)

Ki67 sangat penting untuk menunjukkan proliferasi sel, karena *down regulation* dari Ki67 menggunakan nukleotida antisense yang mencegah proliferasi. Sel Ki67 dikontrol ketat dan diatur, yang menggambarkan peranan penting dalam proliferasi sel. Bridger et al menduga peran Ki67 dalam mengatur DNA, berdasarkan lokalisasinya di luar nukleolus pada masa siklus G1 awal, bersama dengan sentromer dan DNA satelit. Ki67 juga diketahui berikatan dengan DNA. Mac-Callum juga menduga peranan struktural Ki67 dalam

nukleolus, berdasarkan kemampuannya berinteraksi dengan protein lain dan berikatan dengan RNA dan DNA, mereka juga menduga bahwa Ki67 merupakan faktor penting dalam sintesis ribosom selama pembelahan sel. Penelitian lebih lanjut harus dilakukan untuk menjelaskan peran Ki67 dalam proliferasi sel dan tumorigenesis. Ekspresi Ki67 biasanya diperkirakan sebagai persentasi sel tumor yang positif pewarnaan dengan antibodi, dengan pewarnaan inti menjadi kriteria yang paling umum dari indeks proliferasi. Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa Ki67 adalah faktor prognostik dalam berbagai jenis tumor ganas (Taneja et al., 2010).

Pemeriksaan immunostaining terhadap 136 penderita kanker payudara didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar Ki-67 yang tinggi dengan grading histopatologi dan mitotic indeks. Kadar Ki-67 yang tinggi banyak menimbulkan residif lokal pasca operasi mastektomi, sebaliknya keadaan ini tidak menunjukkan adanya hubungan dengan ukuran tumor dan invasi ke kelenjar getah bening regional. ( Molino A et al, 1997).

Pada kanker payudara, kebanyakan penelitian menunjukkan secara jelas, hubungan yang signifikan secara statistik dengan hasil klinis, baik pada analisis univariat dan multivariate. Sebuah hubungan yang kuat telah dicatat antara persentase sel yang positif Ki67 dengan grading inti, usia, dan tingkat mitosis. Beberapa penelitian yang menunjukkan ekspresi Ki67 ditemukan lebih tinggi pada populasi yang lebih muda (Goldhirsch et al., 2011).

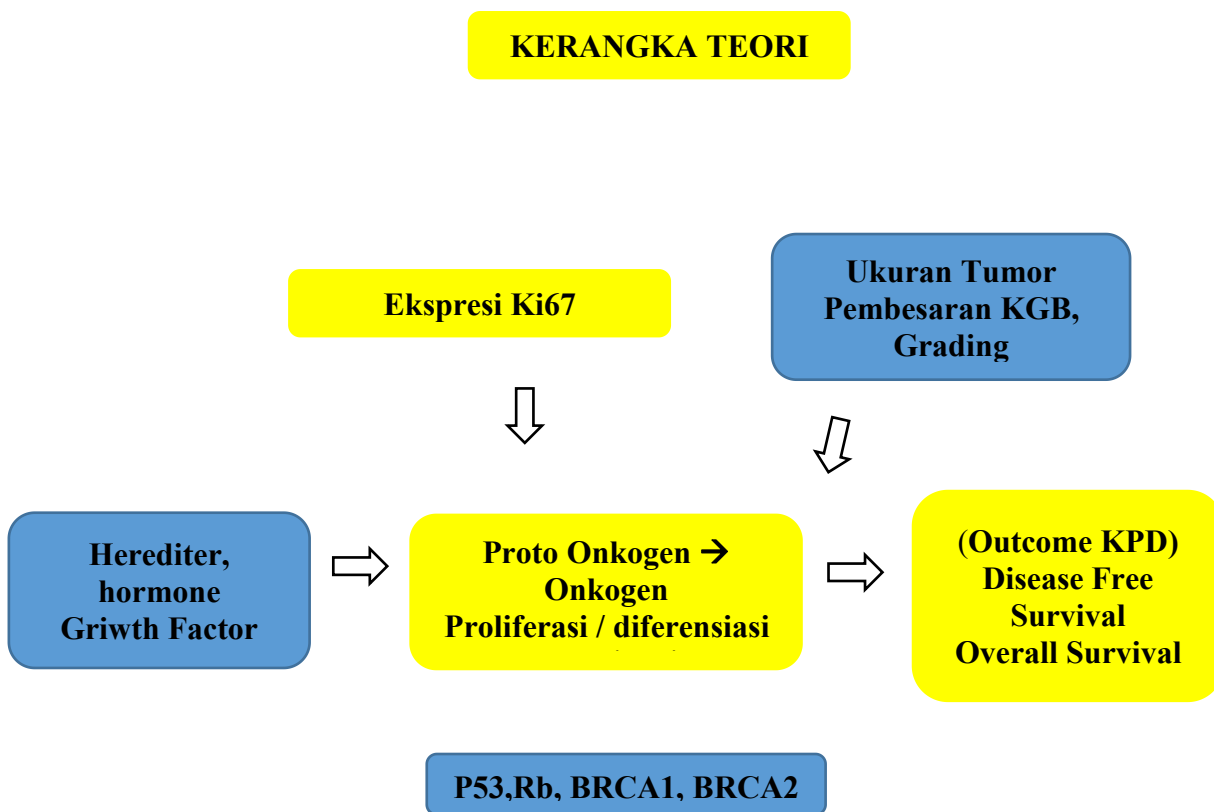
Parameter prognostik kuat untuk menilai progresivitas kanker payudara adalah invasi KGB regional, terutama KGB di aksilla. Pada kasus Kanker

payudara dini, telah dilakukan study secara intensif untuk mencari hubungan antara Ki-67 dengan keterlibatan KGB regional, sehingga hal ini bisa menyingkirkan apakah perlu tidaknya dilakukan deseksi kelenjar di aksilla. Study terhadap 200 kasus masih belum menunjukkan hubungan yang positif antara ekspresi Ki-67 dengan Positif KGB di aksilla, penelitian lain dengan jumlah yang lebih kecil menunjukkan adanya hubungan korelasi positif antara ekspresi Ki-67 dengan KGB aksilla. Hubungan korelasi positif didapatkan antara ekspresi Ki-67 dengan KGB positif yang berhubungan dengan prognosis, dalam hal ini disease free survival maupun overall survival. (Urruticochea et al, 2005).

### BAB III

## KERANGKA PENELITIAN

### 3.1 KERANGKA TEORI



### 3.2 KERANGKA KONSEP

