HUBUNGAN ANTARA SUBTIPE KANKER PAYUDARA DENGAN METASTASIS DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK LAMPUNG

(Skripsi)

Oleh

Nurmayeni
1918011002

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2023

HUBUNGAN ANTARA SUBTIPE KANKER PAYUDARA DENGAN METASTASIS DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK LAMPUNG

Oleh

Nurmayeni

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN

Pada

Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2023

Judul Skripsi : **HUBUNGAN ANTARA SUBTIPE KANKER PAYUDARA DENGAN METASTASIS DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK LAMPUNG**

Nama Mahasiswa : Nurmayeni

No. Pokok Mahasiswa : 1918011002

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

MENYETUJUI

Komisi Pembimbing

Dr. dr. Indri Windarti, Sp.PA	**dr. Nurul Islamy, M.Kes., Sp.OG**
NIP 19790128 200604 2 001	NIP 19791002 200501 2 003

MENGETAHUI

Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. Dr. Dyah Wulan S.R.Wardani, SKM., M.Kes

NIP 19720628 199702 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : **Dr. dr. Indri Windarti, Sp.PA**

Sekretaris : **dr. Nurul Islamy, M.Kes., Sp.OG**

Penguji
Bukan Pembimbing : **dr. Agustyas Tjiptaningrum, Sp. PK**

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. Dr. Dyah Wulan S.R.Wardani, SKM., M.Kes
NIP 19720628 199702 2 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **10 Januari 2023**

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama	: Nurmayeni
Nomor Pokok Mahasiswa	: 1918011002
Tempat, Tanggal Lahir	: Muara Bungo, 28 Februari 2001
Alamat	: Perum Puri-Rupi Indah Blok A3 No.02, Sukabumi, Bandar Lampung

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi dengan judul "**HUBUNGAN ANTARA SUBTIPE KANKER PAYUDARA DENGAN METASTASIS DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK LAMPUNG**" adalah benar hasil karya penulis bukan menjiplak hasil karya orang lain. Jika kemudian hari ternyata ada hal yang melanggar ketentuan akademik universitas maka saya bersedia bertanggung jawab dan diberi sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Dengan ini surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya. Atas perhatiannya saya ucapkan terima kasih.

Bandar Lampung, 10 Januari 2023

Penulis,

Nurmayeni

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Muara Bungo pada tanggal 28 Februari 2001 sebagai anak ketiga dari empat bersaudara dari pasangan Bapak Lukman dan Ibu Fristiwi Dayu Hartati. Penulis memiliki 2 kakak yang bernama Ari Rahman Hakim dan Mery Farida. Penulis memiliki 1 adik yang bernama Nisa Aripah. Penulis memiliki riwayat pendidikan sebagai berikut: Sekolah Dasar (SD) di SDN 1 Sukabumi pada tahun 2007, SMPN 5 Bandar Lampung pada tahun 2013, SMAN 5 Bandar Lampung pada tahun 2016. Pada tahun 2019 penulis melanjutkan sarjana di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Penulis diterima sebagai mahasiswi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Penulis aktif pada organisasi Lampung University Medical Research (LUNAR) dan Forum Studi Islam (FSI) sebagai anggota muda pada tahun kepengurusan 2020. Kemudian melanjutkan menjadi sekretaris divisi ilmiah Lunar pada tahun kepengurusan 2021 serta menjadi bendahara Lunar pada tahun berikutnya. Penulis juga pernah menjadi finalis MIDBRAIN 2020 dalam bidang esai ilmiah dan menulis berbagai esai lainnya. Selama menjadi mahasiswa penulis aktif menjadi Asisten Dosen (ASDOS) Fisiologi pada tahun 2021-2022. Penulis juga pernah mengikuti perlombaan olimpiade kardiorespi serta mengikuti lomba menulis essai ilmiah.

Sebuah persembahan untuk Ibu, Ayah, dan Keluarga tercinta

Segala Puji bagi Allah SWT Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat, berkat, hidayah, serta kekuatanNya kepadaku, kedua orang tuaku, keluargaku, dan teman-temanku yang telah mendukung aku selama ini.

Terima kasih sebanyak-banyaknya atas doa, dukungan, kasih sayang, dan pengorbanan yang tidak pernah putus selama ini yang belum bisa dibalas satu persatu, semoga Allah senantiasa membalas semua kebaikan yang telah diberikan.

SANWACANA

Puji syukur penulis sampaikan atas kehadirat Allah SWT, atas rahmat, nikmat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Hubungan Antara Subtipe Kanker Payudara Dengan Metastasis Di Rsud Dr. H. Abdul Moeloek Lampung"

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, dorongan, kritik dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Dyah Wulan SRW, S.K.M., M.Kes. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
2. Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, M.Kes., AIFO. Selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Indri Windarti, Sp. PA. selaku Pembimbing Utama yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta memberikan masukan dan dorongan kepada penulis. Terima kasih atas arahan serta masukan dalam proses penyusunan skripsi ini;
4. dr. Nurul Islamy, M.Kes., Sp.OG. selaku Pembimbing Kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiranserta memberikan masukan dalam proses penyusunan skripsi ini;
5. dr. Agustyas Tjiptaningrum, Sp. PK. selaku Pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu, serta memberikan masukan, kritik dan saran dalam proses penyusunan skripsi ini;
6. dr. Tri Umiana Sholeha, M.Kes. selaku pembimbing akademik yang telah bersedia meluangkan waktu, pikiran dan tenaganya untuk membimbing penulis

serta memberikan masukan pada penulis selama menjalankan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;

7. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama proses perkuliahan;
8. Seluruh staff dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu proses penyusunan skripsi danmembantu penulis selama menjalankan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
9. Seluruh staff bagian Instalasi Rekam Medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung yang telah bersedia membantu penulis dalan mengambil data berupa rekam medis untuk kepentingan penyusunan skripsi ini;
10. Seluruh staff bagian Pendidikan dan Pelatihan (Diklat) RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung yang telah bersedia membantu penulis dalam administrasi pelaksanaan skripsi di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek;
11. Terima kasih kepada kedua orang tua tercinta, untuk ibu dan ayah yaitu Fristiwi Dayu Hartati dan Lukman atas doa, dukungan, semangat, nasihat, perhatian yang sangat berarti dalam proses penyusunan skripsi dan selama menjalani masa studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung ini. Terima kasih telah menjadi orang tua yang sangat baik serta menjadi *support system* terbaik bagi penulis;
12. Kakak, ayuk, dan adik, Ari Rahman Hakim, Mery Farida, Nisa Aripah yang selalu memberikan semangat menyelesaikan studi dan terima kasih atas doa dan dukungannya selama ini
13. Bibi dan Paman, Ibu Nurmayani dan ayah Darmin terima kasih atas doa, dukungan, semangat, nasihat, perhatian yang sangat berarti dalam proses penyusunan skripsi dan selama menjalani masa studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung ini.
14. Sahabat – sahabat sejawat sejak tingkat pertama: Revika, Sekar, Ria, Astri yang selalu memberikan motivasi dan bantuan kepada penulis yang telah menjadi sahabat terbaik selama berada di Fakultas Kedokteran, menjadi teman belajar, pendengar keluh kesah, saling menguatkan selama perkuliahan sejak awal hingga saat ini. Terima kasih atas dukungan, bantuan, dan telah selalu ada selama ini;

15. Terima kasih untuk keluarga besar LUNAR FK UNILA yang telah menjadi teman kerja yang baik dan *supportive* selama di Fakultas Kedokteran serta memberikan dukungan danmotivasi selama ini;
16. Terima kasih untuk teman – teman L19AMENTUM Fakultas Kedokteran Universitas Lampung angkatan 2019 atas dukungan, bantuan, kerja sama yang telah diberikan selama ini dan terima kasih telah menjadi teman seperjuangan selama ini;
17. Semua yang turut serta membantu dan terlibat dalam pelaksanaan penyusunan skripsi yang tidak dapat disebutkan satu per satu;

Peneliti menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan. Peneliti berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi orang banyak dan dapat menambah pengetahuan serta informasi bagi pembaca.

Bandar Lampung, 10 Januari 2023

Penulis

Nurmayeni

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN BREAST CANCER SUBTYPES AND METASTASIS AT DR. H. ABDUL MOELOEK LAMPUNG

By

NURMAYENI

Background: Breast cancer ranks first in terms of the highest number of cancer cases and one of the main causes of death from cancer in Indonesia. Metastases are the cause of death in the majority of breast cancer patients. Breast cancer is a very heterogeneous disease at the molecular level consisting of various subtypes of breast cancer. Breast cancer divided into several subtypes, namely luminal A, luminal B, HER2-enriched, and TNBC. High heterogeneity in breast cancer is considered to play a role in the process of metastasis. This study aims to determine the relationship between breast cancer subtypes and metastases.
Methods: This study used an observational analytic research design with a cross sectional approach. The sample in this study were patients diagnosed with breast cancer in 2013-2021 who underwent immunohistochemical examination (IHK) and had been followed up until 2022. The sample in this study consisted of 81 samples using the simple random sampling technique. The data obtained will be analyzed using the chi-square test.
Results: This study showed that there was a significant relationship between breast cancer subtypes and the incidence of metastases ($p = 0.01$). However, no significant association was found between breast cancer subtypes and the location of metastases ($p=0.39$).
Conclusion: There is a relationship between breast cancer subtypes and the incidence of metastases. However, there is no relationship between breast cancer subtype and metastatic location.

Keywords: Breast Cancer, Metastases, Subtypes

ABSTRAK

HUBUNGAN ANTARA SUBTIPE KANKER PAYUDARA DENGAN METASTASIS DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK LAMPUNG

Oleh

NURMAYENI

Latar Belakang: Kanker payudara menempati peringkat pertama terkait jumlah kasus kanker terbanyak dan menjadi salah satu penyebab kematian utama akibat kanker di Indonesia. Metastasis merupakan panyebab kematian pada sebagian besar pasien kanker payudara. Kanker payudara merupakan penyakit yang sangat heterogen pada tingkat molekuler yang terdiri dari berbagai subtipe kanker payudara. Kanker payudara dibagi menjadi beberapa subtipe yaitu luminal A, luminal B, HER2-*enriched*, dan TNBC. Heterogenitas yang tinggi pada kanker payudara dinilai berperan dalam proses terjadinya metastasis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara subtipe kanker payudara dengan metastasis.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel dalam penelitian ini merupakan pasien yang didiagnosis kanker payudara tahun 2013-2021 yang melakukukan pemeriksaan imunohistokimia (IHK) dan sudah dilakukan *follow up* sampai dengan tahun 2022. Sampel dalam penelitian ini berjumlah 81 sampel dengan teknik pengambilan sampel yaitu *simple random sampling*. Data yang diperoleh akan dianalisis dengan menggunakan uji *chi-square*.

Hasil: Penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara subtipe kanker payudara dengan kejadian metastasis (p= 0,01). Namun, tidak ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara subtipe kanker payudara dengan lokasi metastasis (p= 0,39).

Simpulan: Terdapat hubungan antara subtipe kanker payudara dengan kejadian metastasis. Namun, tidak terdapat hubungan antara subtipe kanker payudara dengan lokasi metastasis.

Kata Kunci: Kanker Payudara, Metastasis, Subtipe

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI ..... **vii**
DAFTAR GAMBAR ..... **x**
DAFTAR TABEL ..... **xi**
BAB I PENDAHULUAN **1**
1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Masalah 4
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 Institusi 4
1.4.2 Masyarakat 5
1.4.3 Perkembangan Ilmu Pengetahuan 5

BAB II TINJAUAN PUSTAKA **6**
2.1 Anatomi Payudara 6
2.2 Definisi Kanker Payudara 7
2.3 Faktor Risiko 8
2.4 Patofisiologi 8
2.5 Tanda dan Gejala 8
2.6 Klasifikasi Stadium 9
2.7 Tipe Kanker Payudara Secara Histopatologi 11
2.7.1 *Ductal Carcinoma In situ* (DCIS) 11
2.7.2 *Invasive Ductal Carcinoma* (IDC) 11
2.7.3 *Lobular Carcinoma In Situ* (LCIS) 11
2.7.4 *Invasive Lobular Cancer* (ILC) 12

2.7.5 Triple Negative Breast Cancer 12
2.7.6 *Inflammatory Breast Cancer* (IBC) 12
2.8 Subtipe Molekular Kanker Payudara 13
2.8.1 Luminal A (HR+/HER2-) 13
2.8.2 Luminal B (HR+/HER2+/-) 13
2.8.3 Basal-Like atau TNBC (HR-/HER2-) 13
2.8.4 HER2-*enriched* (HR-/HER2+) 14
2.9 Faktor Prognostik dan Prediktif Kanker Payudara 14
2.9.1 Definisi 14
2.9.2 Faktor Prognostik 14
2.9.3 Faktor Prediktif dan Prognostik 17
2.10 Metastasis 21
2.10.1 Definisi Metastasis 21
2.10.2 Teori Metastasis 21
2.10.3 Mekanisme Metastasis 25
2.10.4 Lokasi Metastasis 28
2.11 Metastasis dan Subtipe Molekular 31
2.11.1 Pola Metastasis 31
2.11.2 Subtipe dan Kejadian Metastasis 32
2.11.3 Subtipe dan Lokasi Metastasis 34
2.12 Kerangka Teori 37
2.13 Kerangka Konsep 38
2.14 Hipotesis Penelitian 38

BAB III METODE PENELITIAN 39
3.1 Desain Penelitian 39
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian 39
3.3 Variabel Penelitian 39
3.3.1 Variabel Bebas 39
3.3.2 Variabel Terikat 39
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian 40
3.4.1 Populasi Penelitian 40
3.4.2 Sampel Penelitian 40
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi 42

3.5.1 Kriteria Inklusi 42
3.5.2 Kriteria Eksklusi 42
3.6 Definisi Operasional 43
3.7 Alur Penelitian 44
3.8 Pengolahan dan Analisis Data 44
3.8.1 Pengolahan Data 44
3.8.2 Analisis Data 45
3.9 Etika Penelitian 45

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 46
4.1 Hasil Penelitian 46
4.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian 46
4.1.2 Subtipe Kanker Payudara 48
4.1.3 Lokasi Metastasis 49
4.1.4 Hubungan Antara Subtipe Kanker Payudara dengan Kejadian Metastasis 49
4.1.5 Hubungan Antara Subtipe Kanker Payudara dengan Lokasi Metastasis .. 50
4.1.6 Kecepatan Metastasis Kanker Payudara 50
4.2 Pembahasan 51
4.2.1 Karakteristik Pasien Kanker Payudara 51
4.2.2 Subtipe Kanker Payudara 53
4.2.3 Lokasi Metastasis 54
4.2.4 Hubungan antara Subtipe Kanker Payudara dengan Kejadian Metastasis 55
4.2.5 Hubungan antara Subtipe Kanker Payudara dengan Lokasi Metastasis ... 56
4.2.6 Kecepatan Metastasis 57
4.3 Keterbatasan penelitian 57

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN 59
5.1 Kesimpulan 59
5.2 Saran 59

DAFTAR PUSTAKA 61
LAMPIRAN 67

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Anatomi Payudara 7
Gambar 2. 2 Mekanisme Metastasis Kanker Payudara 28
Gambar 2. 3 Kerangka Teori 37
Gambar 2. 4 Kerangka Konsep 38
Gambar 3. 1 Alur Penelitian 44

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Kategori T (Tumor) 9
Tabel 2. 2 Kategori Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N) 10
Tabel 2. 3 Kategori Metastasis Jauh (M) 10
Tabel 2. 4 Faktor prognostik dan prediktif 21
Tabel 2. 5 Pola Metastasis Berdasarkan Subtipe 32
Tabel 3. 1 Definisi Operasional 43
Tabel 4. 1 Karakteristik Sampel 47
Tabel 4. 2 Subtipe Kanker Payudara 48
Tabel 4. 3 Lokasi Metastasis 49
Tabel 4. 4 Hubungan Subtipe Kanker Payudara dengan Metastasis 49
Tabel 4. 5 Hubungan Subtipe Kanker Payudara dengan Lokasi Metastasis 50
Tabel 4. 6 Kecepatan Metastasis Kanker Payudara 51

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Dokumentasi Pengambilan Data Penelitian..... 68

Lampiran 2. Surat Persetujuan Etik Penelitian..... 69

Lampiran 3. Surat Izin Penelitian dari Fakultas Kedokteran Universitas Lampung..... 70

Lampiran 4. Surat Izin Penelitian dari RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung 71

Lampiran 5. Data Penelitian..... 72

Lampiran 6. Hasil Uji Statistik..... 76

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan penyakit yang terus berkembang pesat di seluruh dunia dengan tingkat insidensi dan kematian yang tinggi. Peristiwa ini menjadi tanda terjadinya proses penuaan dan pertumbuhan populasi yang berkelanjutan. Kanker menjadi salah satu penyebab rendahnya harapan hidup di setiap negara. Kanker merupakan penyebab kematian pertama atau kedua sebelum usia 70 tahun di 112 dari 183 negara dan menempati urutan ketiga atau keempat di 23 negara lainnya berdasarkan data dari World Health Organization (WHO) pada tahun 2019 (Sung *et al.*, 2021).

Kanker payudara menempati peringkat pertama sebagai jenis kanker tersering pada perempuan di seluruh dunia berdasarkan data GLOBOCAN tahun 2020. Kanker payudara kini telah melampaui kanker paru-paru sebagai penyebab utama insiden kanker secara global pada tahun 2020. Perkiraan jumlah kanker payudara yaitu berkisar 2,3 juta kasus baru, mewakili 11,7% dari semua kasus kanker. Kanker payudara juga menjadi penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia, dengan 685.000 kematian atau 29% dari total kasus kanker payudara. Kanker payudara menyumbang 1 dari 4 kasus kanker dan 1 dari 6 kematian akibat kanker di antara perempuan (Sung *et al*., 2021).

Kanker payudara menempati peringkat pertama terkait jumlah kasus kanker terbanyak dan menjadi salah satu penyumbang kematian utama akibat kanker di Indonesia. Kanker payudara merupakan jenis kanker dengan tingkat kejadian tertinggi di antara semua penduduk berdasarkan data dari Rumah

Sakit Kanker Dharmais pada tahun 2018 (Pangribowo, 2019). Kanker payudara memiliki jumlah kasus baru mencapai 68.585 kasus (16,6%) dari total 396.914 kasus baru kanker. Perkiraan jumlah kematian akibat kanker payudara mencapai lebih dari 22 ribu jiwa atau 32% dari total kasus kanker payudara di Indonesia, hal ini berdasarkan data yang bersumber dari GLOBOCAN pada tahun 2020 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2022).

Metastasis merupakan panyebab kematian pada sebagian besar pasien kanker payudara. Kematian akibat kanker payudara 97-99% disebabkan oleh metastasis di Amerika Serikat. Pasien yang didiagnosis kanker payudara memiliki angka metastasis sebesar 30% dari seluruh penderita kanker (Metavivor, 2022). Pasien dengan kanker payudara yang bermetastasis memiliki tingkat ketahanan hidup 27% jauh lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan kanker payudara lokal yang memiliki angka ketahanan hidup berkisar 99% (American Cancer Society, 2019).

Kanker payudara secara umum dikategorikan menjadi 4 subtipe berdasarkan imunohistokimia dari reseptor hormonnya yaitu *estrogen receptor* (ER) dan *progesterone receptor* (PR), dan *human epidermal growth factor receptor-2* (HER2) (Van Uden *et al*., 2019). Kanker payudara memiliki empat subtipe yaitu Luminal A (ER/PR positif, HER2 negatif dan Ki-67<14%), Luminal B (ER positif dan/atau PR positif , HER2 positif atau negatif, dan Ki-67 > 14%), HER2-*enriched* (ER negatif, PR negatif, dan HER positif), dan Tripel Negative Breast Cancer (TNBC) (ER negatif, PR negatif, dan HER2 negatif) (Chikarmane *et al*., 2015).

Kanker payudara merupakan penyakit yang sangat heterogen pada tingkat molekuler berdasarkan berbagai subtipe kanker payudara. Heterogenesitas ini mencakup perbedaan dalam situs metastasis, jumlah metastasis, serta perbedaan prognosis antara pasien kanker payudara primer dan metastasis dari subtipe yang berbeda (Yang *et al*., 2020). Beberapa studi telah mengeksplorasi

hubungan antara subtipe molekuler kanker payudara dengan metastasis dan angka ketahanan hidup pasien kanker payudara.

Penelitian yang dilakukan oleh Helmi *et al*. (2021) tentang hubungan subtipe kanker payudara dengan kejadian metastasis di Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang didapatkan hasil adanya hubungan antara subtipe kanker payudara dengan kejadian metastasis. Risiko tertinggi terjadinya metastasis terdapat pada pasien kanker payudara dengan subtipe TNBC. Penelitian ini tidak menemukan adanya hubungan antara subtipe kanker payudara dengan lokasi metastasis (Helmi *et al*., 2021). Namun, beberapa penelitian yang dilakukan oleh Akrami *et al.* (2017), Gong *et al.* (2017), dan Wu *et al.* (2017) melaporkan bahwa terdapat hubungan antara subtipe kanker payudara dengan lokasi metastasis. Lokasi metastasis paling umum untuk tipe luminal A dan B menunjukkan preferensi untuk metastasis tulang, sementara tipe HER2+ metastasis hati dan TNBC menunjukkan metastasis otak dan paru-paru (Akrami *et al*., 2017; Gong *et al*., 2017; Wu *et al*., 2017). Tagliabue *et al*. tahun 2021 melakukan penelitian lain dan hasilnya menunjukkan bahwa selain terdapat hubungan antara subtipe kanker payudara dan lokasi metastasis tetapi juga terdapat pengaruh subtipe kanker payudara dengan angka ketahanan hidup dimana pasien dengan luminal A memiliki kelangsungan hidup terbaik, sedangkan kelangsungan hidup paling buruk terdapat pada pasien dengan TNBC (Tagliabue *et al*., 2021).

Pemahaman mengenai hubungan antara subtipe kanker payudara dan metastasis merupakan suatu hal yang penting dikarnakan berkaitan dengan rencana terapi dan prognosis kanker payudara. Sampai saat ini belum pernah dilakukan penelitian mengenai hubungan antara subtipe kanker payudara dengan metastasis di Lampung. Oleh karena itu, maka perlu dilakukan penelitian tentang hubungan subtipe kanker payudara dengan metastasis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara subtipe kanker payudara dengan metastasis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara subtipe kanker payudara dengan kejadian metastasis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung.

1.3.2 Tujuan Khusus

a. Mengetahui distribusi frekuensi subtipe kanker payudara yang ditemukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.
b. Mengetahui distribusi frekuensi lokasi metastasis dari kanker payudara yang ditemukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung.
c. Mengetahui hubungan antara subtipe kanker payudara dengan lokasi metastasis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Institusi

Informasi yang berasal dari penelitian ini dapat menjadi dasar dalam pertimbangan tatalaksana pasien kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung.

1.4.2 Masyarakat

Hasil penelitian ini dapat meningkatkan kewaspadaan masyarakat khususnya pasien kanker payudara mengenai kemungkinan kanker payudara untuk mengalami penyebaran. Hal ini nantinya akan membuat pasien kanker payudara lebih peka terhadap perkembangan penyakitnya sehingga akan mendapatkan penanganan lebih dini.

1.4.3 Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Wawasan yang berasal dari penelitian ini dapat menjadi pengetahuan dasar dan rujukan untuk mengembangkan penelitian lain mengenai kanker payudara.

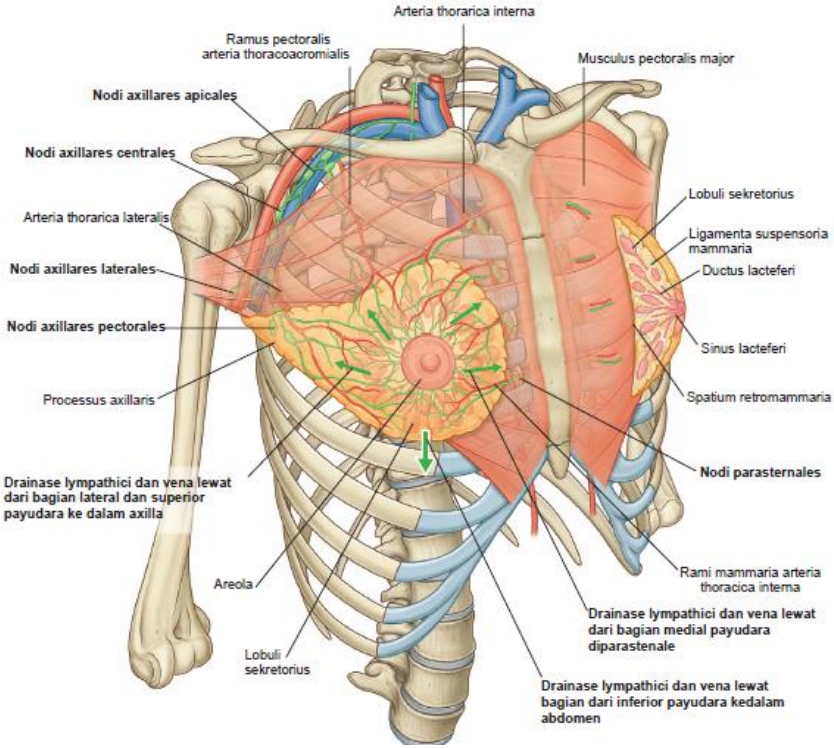
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Payudara

Payudara terdiri dari glandula mammaria, kulit, dan jaringan ikat yang saling terkait. Glandula mammaria sendiri merupakan modifikasi dari glandula sebacea yang terletak di dalam fascia superficialis, anterior dari musculi pectoralis dan dinding anterior thorax. Glandula mammaria terdiri atas duktus dan lobuli sekretorius yang mengumpul dan membentuk 15-20 duktus lactiferus yang masing-masing alirannya menuju putting payudara *(Drake et al*., 2012).

Duktus dan lobuli dari glandula mammaria dikelilingi oleh suatu stroma jaringan ikat yang berkembang dengan baik. Duktus dan lobuli dari glandula mammaria memiliki regio tertentu dengan karakteristik yaitu stroma yang memadat, membentuk suatu ligamentum yang jelas yaitu ligamentum suspensoria mammaria yang berhubungan dengan dermis kulit dan menyangga payudara. Payudara memiliki komponen predominan yang berbeda antara wanita yang menyusui dan wanita yang tidak menyusui yaitu wanita yang tidak menyusui, jaringan lemak merupakan komponen predominan payudara, sedangkan pada wanita menyusui jaringan glandula menjadi lebih dominan daripada jaringan lemak sebagai komponen payudara (Drake *et al*., 2012).



Gambar 2. 1 Anatomi Payudara

(Drake *et al*., 2012)

2.2 Definisi Kanker Payudara

Kanker payudara (KPD) didefinisikan sebagai keganasan jaringan payudara yang asalnya dapat dari epitel duktus (85%) maupun lobulusnya (15%). Kanker bertumbuh terbatas pada duktus atau lobulus (in situ) pada tahap awal dan umumnya tidak menimbulkan gejala serta memiliki potensi penyebaran minimal (metastasis). Kanker in situ (stadium 0) ini dapat berkembang dan menyerang jaringan payudara di sekitarnya (kanker payudara invasif) kemudian menyebar ke kelenjar getah bening terdekat (metastasis regional) atau ke organ lain di dalam tubuh (metastasis jauh). Seorang wanita yang menderita kanker payudara dapat meninggal disebabkan oleh metastasis dari kanker payudara yang telah meluas (World Health Organization, 2021).

2.3 Faktor Risiko

Berikut beberapa faktor risiko yang erat kaitannya dengan terjadinya insidensi kanker payudara yaitu:

1. Jenis kelamin perempuan
2. Usia > 50 tahun
3. Riwayat keluarga dan genetik (Pembawa mutasi gen BRCA1, BRCA2, ATM atau TP53 (p53))
4. Memiliki riwayat penyakit payudara sebelumnya (DCIS pada payudara yang sama, LCIS, densitas tinggi pada mamografi)
5. Riwayat menstruasi dini (< 12 tahun)
6. Manarche terlambat (> 55 tahun)
7. Riwayat reproduksi (tidak memiliki anak dan tidak menyusui)
8. Hormonal
9. Obesitas
10. Konsumsi alkohol
11. Riwayat radiasi dinding dada
12. Faktor lingkungan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019).

2.4 Patofisiologi

Kanker payudara terjadi karna adanya kerusakan DNA dan mutasi genetik yang dapat dipengaruhi oleh paparan estrogen. Pewarisan cacat DNA atau gen pro-kanker seperti BRCA1 dan BRCA 2 dapat terjadi. Individu normal memiliki sistem kekebalan yang menyerang sel-sel dengan DNA abnormal atau pertumbuhan abnormal. Namun, mekanisme ini gagal pada individu dengan penyakit kanker payudara yang menyebabkan pertumbuhan dan penyebaran tumor (Fadi & Troy, 2020).

2.5 Tanda dan Gejala

Secara umum, gejala kanker payudara antara lain:

1. Benjolan atau penebalan payudara

2. Perubahan ukuran, bentuk atau penampilan payudara
3. Terdapat lesung, kemerahan, lekukan atau perubahan lain pada kulit
4. Perubahan tampilan putting atau perubahan kulit yang mengelilingi area putting (areola)
5. Keluarnya cairan dari putting yang tidak normal (World Health Organization, 2021).

2.6 Klasifikasi Stadium

Stadium kanker payudara ditentukan berdasarkan Sistem Klasifikasi TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC) Edisi 8, untuk kanker payudara, yaitu:

Tabel 2. 1 Kategori T (Tumor)

Stage	Definisi
TX	Tumor primer tidak bisa diperiksa
T0	Tumor primer tidak terbukti
Tis (DCIS)	*Ductal Carcinoma in situ*
Tis (Paget's)	Penyakit Paget pada I TIDAK terkait dengan karsinoma invasif dan/atau karsinoma in situ (DCIS) pada payudara yang mendasarinya parenkim. Karsinoma pada parenkim payudara yang berhubungan dengan penyakit Paget dikategorikan berdasarkan ukuran dan karakteristik penyakit parenkim, meskipun keberadaan penyakit Paget masih harus diperhatikan
T1	Tumor ≤ 20 mm pada dimensi terbesar
T1mi	Tumor ≤ 1 mm pada dimensi terbesar
T1a	Tumor >1 mm tapi ≤ 5 mm pada dimensi terbesar
T1b	Tumor >5 mm tapi ≤ 10 mm pada dimensi terbesar
T1c	Tumor >10 mm tapi ≤ 20 mm pada dimensi terbesar
T2	Tumor >20 mm tapi ≤ 50 mm pada dimensi terbesar
T3	Tumor >50 mm pada dimensi terbesar
T4	Tumor dengan ukuran berapa pun dengan perluasan langsung ke dinding dada dan/atau ke kulit (ulserasi atau nodul makroskopik); invasi dermis saja tidak memenuhi syarat sebagai T4
T4a	Perluasan ke dinding dada, tidak termasuk otot pectoralis
T4b	Edema (termasuk peau d'orange) atau ulserasi kulit payudara atau satellite skin nodules pada payudara yang sama
T4c	Gabungan T4a dan T4b
T4d	Inflammatory carcinoma

(Koh & Kim, 2019)

Tabel 2. 2 Kategori Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N)

Stage	Definisi
Cnx	KGB regional tak dapat dinilai (mis.: sudah diangkat)
Cn0	Tak ada metastasis KGB regional
c N1	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral level I dan II yang masih dapat digerakkan
Cn2	Metastasis pada kelenjar getah bening aksila tingkat I, II ipsilateral yang secara klinis terfiksasi atau kusut; atau secara klinis terdeteksi kelenjar susu internal ipsilateral tanpa adanya metastasis kelenjar getah bening aksila yang terbukti secara klinis
Cn2a	Metastasis di kelenjar getah bening aksila tingkat I, II ipsilateral yang terfiksasi satu sama lain (matted) atau ke struktur lain
Cn2b	Metastasis hanya pada KGB mamaria interna ipsilateral yang terdeteksi secara klinis dan tanpa adanya bukti klinis level I, II metastasis kelenjar getah bening aksila
Cn3	Metastasis pada kelenjar getah bening infraklavikula (tingkat III aksila) ipsilateral dengan atau tanpa kelenjar getah bening aksila tingkat I, II keterlibatan; atau pada kelenjar getah bening mammae internal ipsilateral yang terdeteksi secara klinis dengan tingkat I, II yang terbukti secara klinis metastasis kelenjar getah bening aksila; atau metastasis di kelenjar getah bening supraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa aksila atau keterlibatan kelenjar getah bening mammae internal
Cn3a	Metastasis pada kelenjar getah bening infraklavikula ipsilateral
Cn3b	Metastasis pada kelenjar getah bening mammae interna ipsilateral dan kelenjar getah bening aksila
Cn3c	Metastasis di kelenjar getah bening supraklavikula ipsilateral

(Koh & Kim, 2019)

Tabel 2. 3 Kategori Metastasis Jauh (M)

Stage	Definisi
M0	Tidak ada bukti klinis atau radiografi metastasis jauh
Cm0 (i+)	Tidak ada bukti klinis atau radiografi dari metastasis jauh, tetapi deposit sel tumor yang terdeteksi secara molekuler atau mikroskopis dalam sirkulasi darah, sumsum tulang, atau jaringan nodal non-regional lainnya yang tidak lebih besar dari 0,2 mm pada pasien tanpa gejala atau tanda metastasis
Cm1	Metastasis jauh terdeteksi dengan cara klinis dan radiografi
Pm1	Setiap metastasis yang terbukti secara histologis di organ jauh; atau jika pada kelenjar non-regional, metastasis lebih besar dari 0,2 mm

(Koh & Kim, 2019)

2.7 Tipe Kanker Payudara Secara Histopatologi

2.7.1 *Ductal Carcinoma In situ* (DCIS)

Ductal Carcinoma In situ (DCIS) adalah kanker non-invasif di mana sel-sel abnormal telah ditemukan di lapisan saluran ASI. Sel-sel atipikal belum menyebar di luar saluran ke jaringan payudara di sekitarnya. Karsinoma duktal in situ adalah kanker yang sangat dini yang dapat diobati, tetapi jika tidak diobati atau tidak terdeteksi, dapat menyebar ke jaringan payudara di sekitarnya (National Breast Cancer Foundation, 2020).

2.7.2 *Invasive Ductal Carcinoma* (IDC)

Invasive Ductal Carcinoma (IDC) adalah kanker invasif di mana sel-sel kanker abnormal yang mulai terbentuk di saluran susu telah menyebar di luar saluran ke bagian lain dari jaringan payudara. Sel kanker invasif juga dapat menyebar ke bagian lain dari tubuh. Hal ini juga kadang-kadang disebut karsinoma duktal infiltratif (National Breast Cancer Foundation, 2020).

2.7.3 *Lobular Carcinoma In Situ* (LCIS)

Lobular Carcinoma In Situ (LCIS) suatu kondisi di mana sel-sel abnormal ditemukan di lobulus payudara. Sel-sel atipikal belum menyebar di luar lobulus ke jaringan payudara di sekitarnya. LCIS sangat mungkin diobati dan jarang menjadi kanker invasif. Namun, jika terdapat LCIS di satu payudara meningkatkan risiko terkena kanker payudara di kedua payudara (National Breast Cancer Foundation, 2020).

2.7.4 *Invasive Lobular Cancer* (ILC)

Invasive Lobular Cancer (ILC) merupakan kanker payudara invasif yang dimulai di lobulus (kelenjar susu) payudara dan menyebar ke jaringan normal di sekitarnya. Hal ini juga dapat menyebar melalui darah dan sistem getah bening ke bagian lain dari tubuh. Kanker payudara lobular invasif adalah jenis kanker payudara kedua yang paling umum. Lebih dari 10% kanker payudara invasif adalah karsinoma lobular invasif (National Breast Cancer Foundation, 2020).

2.7.5 Triple Negative Breast Cancer

Triple Negative Breast Cancer merupakan subtipe kanker yang tidak memiliki tiga jenis reseptor paling umum yang diketahui memicu sebagian besar pertumbuhan kanker payudara. Sel kanker payudara dengan karkateristik ini telah diuji negatif untuk hormon epidermal growth factor receptor 2 (HER-2), reseptor estrogen (ER), dan reseptor progesteron (PR) (National Breast Cancer Foundation, 2020).

2.7.6 *Inflammatory Breast Cancer* (IBC)

Inflammatory Breast Cancer (IBC) adalah kanker payudara yang agresif dan tumbuh cepat di mana sel-sel kanker menyusup ke kulit dan pembuluh getah bening payudara. IBC seringkali tidak menghasilkan tumor atau benjolan yang berbeda jelas yang dapat dirasakan dan diisolasi di dalam payudara. Namun ketika pembuluh limfa tersumbat oleh sel kanker payudara, gejala mulai muncul (National Breast Cancer Foundation, 2020).

2.8 Subtipe Molekular Kanker Payudara

Subtipe molekular kanker payudara ditentukan berdasarkan analisis ekspresi gen. Namun, subtipe molekular kanker payudara dapat diperkirakan menggunakan metode rutin untuk evaluasi klinis marker biologis (ER, PR, HER2, dan lainnya). Berdasarkan hal tersebut, terdapat 4 subtipe utama kanker payudara yaitu:

2.8.1 Luminal A (HR+/HER2-)

Luminal A merupakan subtipe kanker payudara yang paling sering dan cenderung bertumbuh lambat dan kurang agresif jika dibandingkan dengan subtipe lain. Luminal A berkaitan dengan prognosis yang paling baik karna subtipe ini umumnya responsif terhadap terapi hormonal (American Cancer Society, 2019).

2.8.2 Luminal B (HR+/HER2+/-)

Subtipe ini dicirikan secara klinis dengan adanya HER2 yang selalu positif, tetapi baru-baru ini tipe luminal B didefinisikan sebagai subtipe yang sangat positif untuk protein Ki67 (indikator sejumlah besar sel yang aktif membelah) dan/atau HER2. Kanker payudara luminal B cenderung memiliki tingkat yang lebih tinggi daripada luminal A dan dengan demikian dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk (American Cancer Society, 2019).

2.8.3 Basal-Like atau TNBC (HR-/HER2-)

Kanker ini juga disebut tripel negatif karna ER-, PR-, HER2-. Mayoritas (sekitar 75%) dari TNBC merupakan subtipe *basal-like* yang ditentukan oleh profil ekspresi gen. Kanker payudara tripel negatif memiliki prognosis yang lebih buruk daripada subtipe lainnya, sebagian karena kemajuan pengobatan yang tertinggal di belakang subtipe molekuler lainnya (American Cancer Society,

2019). Subtipe ini memiliki insidensi kejadian metastasis yang tertinggi dibandingkan dengan subtipe yang lain. TNBC memiliki prognosis buruk yang tidak tergantung pada keterlibatan kelenjar getah bening dan stadium tumor (Chikarmane *et al*., 2015).

2.8.4 HER2-*enriched* (HR-/HER2+)

Subtipe ini memiliki prognosis terburuk di masa lalu. Namun, meluasnya penggunaan terapi bertarget untuk kanker HER2+ telah secara substansial meningkatkan hasil pengobatan pada pasien dengan subtipe ini (American Cancer Society, 2019).

2.9 Faktor Prognostik dan Prediktif Kanker Payudara

2.9.1 Definisi

Faktor prognostik merupakan faktor yang mampu memberikan informasi tentang hasil klinis pada saat diagnosis, terlepas dari terapi. Faktor prognostik ini umumnya merupakan indikator pertumbuhan, invasi dan potensi metastasis. Sedangkan, faktor prediktif dapat memberikan informasi mengenai kemungkinan respons terhadap modalitas terapeutik yang diberikan. Sehingga faktor prediktif dapat digunakan untuk mengidentifikasi terapi yang paling sesuai untuk diberikan kepada pasien (Nicolini *et al*., 2018).

2.9.2 Faktor Prognostik

1. Keterlibatan kelenjar getah bening

   Keterlibatan kelenjar getah bening merupakan faktor prognostik yang sangat penting untuk kanker payudara. Status nodal termasuk jumlah kelenjar limfa yang positif mempengaruhi prognosis penyakit dalam hal kesembuhan dan kelangsungan hidup secara keseluruhan (Takalkar & Advani, 2018). Terdapat

hubungan langsung antara jumlah metastasis kelenjar getah bening aksila dan risiko metastasis dan hubungan ini tidak tergantung pada ukuran tumor. Baru-baru ini diterbitkan investigasi multicenter dilakukan di Kanada, status kelenjar getah bening (node-negatif vs node-positif /jumlah node yang dibedah) ditemukan sebagai prediktor signifikan dari kekambuhan lokal, kekambuhan regional, metastasis jauh, kelangsungan hidup spesifik kanker payudara dan kelangsungan hidup secara keseluruhan. Studi ini manfaat prognostik status kelenjar getah bening tidak tergantung pada ukuran tumor, tingkat tumor, jenis operasi dilakukan, kemoterapi yang diberikan dan usia pasien (Fung *et al*., 2017).

2. Ukuran Tumor

Ukuran tumor dapat menjadi faktor prognostik untuk kekambuhan, metastasis jauh, dan kelangsungan hidup. Saat diagnosis, jika ukuran tumor besar, kemungkinannya lebih besar untuk kambuh sehingga prognosisnya kurang baik (Takalkar dan Advani, 2018). Kemungkinan pembentukan metastasis meningkat dengan meningkatnya ukuran tumor, terlepas dari jumlah metastasis kelenjar getah bening. Pasien dengan ukuran tumor <1 cm dilaporkan memiliki kelangsungan hidup 5 tahun secara keseluruhan mendekati 100%, dibandingkan dengan 89% untuk pasien dengan ukuran tumor 1-3 cm dan 86% untuk pasien dengan ukuran tumor 3-5 cm (Nicolini *et al*., 2018).

3. *Grade* Tumor

Grade histologis tumor adalah penilaian subjektif yang berdasarkan derajat diferensiasi dan terdiri dari pembentukkan tubulus, pleomorfisme inti, dan aktivitas mitosis. Tumor *grade* rendah cenderung memiliki perilaku yang kurang agresif,

sementara tumor *grade* tinggi berkembang secara agresif. *grade* tumor adalah faktor prognostik yang kuat yang dengan sendirinya bertindak sebagai tanda tangan molekuler dan jika dianalisis dengan benar dapat menambah informasi yang lebih unggul dibandingkan dengan metode molekuler komersial yang ada pada saat ini (Takalkar & Advani, 2018).

4. Usia Saat Diagnosis

Kanker payudara pada wanita muda dengan usia kurang dari 35 tahun memiliki prognosis buruk karena sifat tumor yang agresif. Sedangkan wanita yang lebih tua dengan kanker payudara memiliki prognosis yang lebih baik. Usia telah dilaporkan menjadi faktor prognostik independen di antara wanita dengan usia lebih dari 35 tahun serta menunjukkan angka 10 tahun bebas kekambuhan yang buruk (Takalkar & Advani, 2018).

5. Tingkat Proliferasi Tumor

Ki-67 adalah non-histone nuklir antigen protein yang diekspresikan hanya oleh sel-sel dalam fase proliferatif pada siklus sel (fase G1, S, G2 dan M). Ki-67 umumnya dinyatakan sebagai persentase sel tumor yang diwarnai secara positif oleh antibodi dengan pewarnaan nuklir. Tingkat proliferasi tumor adalah prediktor dari agresivitas, terutama pada tumor ER positif. Ki67 menjadi nilai prognostik pada kanker payudara menunjukkan korelasi signifikan statistik yang kuat dengan hasil klinis. Pewarnaan Ki67 berguna sebagai penanda prognostik dan secara teknis pemeriksaan laboratoriumnya lebih mudah. Ki-67 berkorelasi kuat dengan grade nuklir, usia dan tingkat mitosis tumor (Takalkar & Advani, 2018).

2.9.3 Faktor Prediktif dan Prognostik

1. Status *Hormone Receptor* (HR)

   Reseptor hormon yaitu *Estrogen Receptor* (ER) dan *Progesteron Receptor* (PR) dapat menjadi faktor prognostik sekaligus faktor prediktif bagi kanker payudara. Tumor dengan reseptor hormon positif seringkali kurang agresif, stadium rendah dan memiliki risiko rendah untuk metastasis dan kambuh. Sehingga tumor jenis ini memiliki prognosis yang baik (Takalkar & Advani, 2018).

   Pasien yang memiliki fitur kanker positif untuk ER, terapi endokrin harus diberikan atau setidaknya dalam pertimbangan. Di sisi lain, jika ER tidak ada, terapi endokrin harus ditahan. Alasan untuk menggunakan ER sebagai penanda prediktif untuk terapi endokrin didasarkan pada pengamatan yang dibuat beberapa dekade yang lalu bahwa pertumbuhan setidaknya beberapa kanker payudara bergantung pada estrogen, terutama estradiol. Estrogen dipercaya dapat merangsang pertumbuhan sel kanker payudara dengan cara berasosiasi dengan elemen pengatur dalam genom, sehingga meningkatkan transkripsi gen seperti MYC dan cyclin D (CCND1) (Carroll, 2016). Estrogen merangsang pertumbuhan tumor melalui pengikatan dan pengaktifan ER sehingga timbul hipotesis bahwa tingkat reseptor ini pada kanker payudara akan berkorelasi dengan manfaat dari terapi antiestrogenik (Nicolini *et al*., 2018).

   Penggunaan utama ER saat ini adalah mengidentifikasi pasien dengan kanker payudara dini untuk pengobatan adjuvant dengan obat-obatan seperti modulator reseptor estrogen selektif (tamoxifen), inhibitor aromatase (AI) (anastrozole, letrozole atau exemestane), agonis LH-RH (leuprolide, goserelin), dan

ooforektomi. Semua terapi ini menargetkan ER, mencegahnya dari merangsang proliferasi kanker payudara. Oleh karena itu, penggunaannya dibatasi untuk pasien dengan kanker ER-positif (Carroll, 2016).

Progesteron Receptor (PR) umumnya diukur secara bersamaan dengan ER. Alasan utama untuk mengukur PR bersama ER didasarkan pada pengamatan bahwa PR diinduksi oleh estrogen. Sementara ER dapat merangsang ekspresi PR, PR saat terdapat progesteron telah terbukti berinteraksi dengan mengubah lokasi di mana ER mengikat kromatin. Pengikatan kromatin yang diubah dari ER menghasilkan sakelar dalam mengatur gen yang terlibat dalam proliferasi hingga memodulasi gen yang terkait dengan penghentian siklus sel, apoptosis dan diferensiasi. Temuan ini bersama dengan hipotesis reseptor "fungsional" dapat menjelaskan pernyataan bahwa PR pada kanker payudara ER-positif dikaitkan dengan hasil yang baik (Nicolini *et al*., 2018).

2. HER2

Amplifikasi proto-onkogen HER-2 yang mengkode tirosin kinase glikoprotein memainkan peran penting dalam patogenesis kanker payudara. Ekspresi berlebihnya dikaitkan dengan *Disease Free Survival* (DFS) yang buruk pada pasien dengan kasus kanker payudara positif nodus aksila. Kanker payudara HER2 positif bersifat agresif dan menyebar dengan cepat dibandingkan untuk jenis tumor negatif HER2 (Takalkar & Advani, 2018). Ekspresi berlebihan HER2 mendorong pertumbuhan tumor dengan konstitutif mengaktifkan jalur pensinyalan MAPK dan PI3K / AKT yang pada gilirannya meningkatkan proliferasi sel, invasi dan metastasis. Mekanisme

lebih lanjut dimana ekspresi berlebih HER2 dapat mempromosikan onkogenesis atau perkembangan tumor adalah dengan merusak membran sel, deformasi ini dapat mengakibatkan sel menjadi kurang melekat pada matriks ekstraseluler sekitar atau sel tetangga dan dengan demikian lebih mungkin untuk memperoleh fenotipe invasif (Nicolini *et al*., 2018).

HER2 awalnya diusulkan sebagai biomarker prognostik untuk payudara, namun kegunaannya saat ini terutama untuk memprediksi respons terhadap terapi anti-HER2 dalam pengaturan tahap neoadjuvant, adjuvant, dan lanjut (Nicolini et al., 2018). Amplifikasi/ ekspresi berlebih gen HER2 tampaknya diperlukan untuk respon terhadap terapi. Oleh karena itu, saat ini hanya pasien dengan HER2-positif yang dapat menerima terapi anti-HER2. Terapi anti-HER2 yang tersedia yaitu trastuzumab telah diselidiki merupakan jenis terapi yang paling detail dan disetujui untuk pengobatan kanker payudara di tahap neoadjuvant, adjuvant, dan lanjut (Dent *et al*., 2013).

3. Oncotype DX

Oncotype DX adalah salah satu penanda multigen yang paling banyak divalidasi dan paling banyak digunakan untuk memprediksi hasil pada kanker payudara. Oncotype DX menggunakan RT-PCR, dengan mengukur ekspresi 21 gen pada tingkat Mrna. Dari 21 gen ini, 16 terkait dengan kanker dan 5 digunakan sebagai gen referensi atau kontrol. Hasil pengukuran 21 gen ini yaitu ekspresi relatif 16 gen terkait kanker ke 5 gen referensi berikutnya skor yang dikenal sebagai skor kekambuhan (SK) dihitung. SK adalah variabel kontinu yang membagi pasien menjadi 3 subkelompok yang menunjukkan perbedaan risiko kekambuhan penyakit, yaitu risiko rendah

(<18), risiko menengah (18-30) dan risiko tinggi (≥30). Oncotype DX memiliki 2 kegunaan utama pada kanker payudara yaitu memprediksi kemungkinan kekambuhan penyakit dan mengidentifikasi mereka yang mungkin mendapat manfaat dari kemoterapi ajuvan (Nicolini *et al*., 2018).

4. MammaPrint

MammaPrint, seperti Oncotype DX, telah divalidasi secara ekstensif untuk memprediksi kemungkinan kekambuhan dan memandu pengambilan keputusan pengobatan pada pasien dengan kanker payudara. Tes ini menggunakan microarray untuk mengukur ekspresi 70 gen yang terlibat dalam semua ciri utama kanker. Pasien kanker payudara dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu risiko rendah risiko tinggi untuk kekambuhan penyakit berdasarkan tingkat ekspresi gen (Nicolini *et al*., 2018).

5. *Urokinase-Type Plasminogen Activator* (Upa) dan *Plasminogen Activator Inhibitor Type 1* (PAI-1)

Pengukuran Upa dan PAI-1 berbeda dengan Oncotype DX dan MammaPrint, pengukuran Upa dan PAI-1 lebih sederhana dan kurang mahal. Tes ini melibatkan pengukuran 2 protein dengan ELISA menggunakan ekstrak segar atau beku dari kanker payudara. Pasien yang memiliki dua protein ini dalam konsentrasi tinggi memiliki hasil yang jauh lebih buruk dibandingkan pasien yang memiliki kadar protein rendah. Upa dan PAI-1 telah terbukti mengurangi pemberian kemoterapi ajuvan dan hemat biaya. Pengukuran Upa dan PAI-1 sekarang banyak direkomendasikan untuk menentukan prognosis dan tpengambilan keputusan terapi, terutama pada pasien kanker payudara kelenjar getah bening-negatif (Nicolini *et al*., 2018).

Tabel 2. 4 Faktor prognostik dan prediktif

Kategori Biomarker	Prognosis		Prediktif Untuk	
	Lebih Buruk	Lebih Baik	Respon	*Resistance*
Kelenjar Getah Bening (N)	Positif	Negatif	NA	NA
Ukuran Tumor (T)	>2 cm	≤2 cm	NA	NA
GradeTumor (G)	2-3	1	NA	NA
ER	Negatif	Positif	Positif	Negatif
PR	Negatif	Positif	Positif	Negatif
Ki67	>25%	<10%	NA	NA
HER2	Positif	Negatif	Positif	Negatif
Oncotype DX SK	>30	<18	>30 (CT)	<18 (CT)
MammaPrint	Risiko Tinggi	Risiko Rendah	Risiko Tinggi (CT)	Risiko rendah (CT)
Tes Upa dan PAI	Tinggi	Rendah	NA	NA

Keterangan: NA (not applicable/ tidak dapat diterapkan); CT (kemoterapi); SK (skor kekambuhan
(Nicolini *et al*., 2018)

2.10 Metastasis

2.10.1 Definisi Metastasis

Metastasis pada kanker payudara juga diklasifikasikan sebagai stadium 4 kanker payudara yang merupakan stadium paling lanjut dari kanker payudara. Metastasis mengacu pada sel-sel kanker yang telah menyebar ke area tubuh yang baru (National Breast Cancer Foundation, 2020).

2.10.2 Teori Metastasis

Seed and soil theory dan *metastatic organotropism* merupakan dua jenis hipotesis yang menjelaskan proses terjadinya metastasis jauh dari kanker payudara.

1. Seed and Soil Theory

Steven Paget mengusulkan "*seed and soil*" sebuah teori metastasis, yang didasarkan pada analisis 735 kasus kanker payudara yang fatal

dan lengkap dengan laporan otopsi disertai banyak kasus kanker lainnya dari literatur. Penemuannya diterbitkan di Lancet pada tahun 1889. Dia berpendapat bahwa distribusi metastasis tidak mungkin karena suatu kebetulan: "*seed* (benih)" mengacu pada sel tumor tertentu dengan potensi metastasis, dan "*soil* (tanah)" adalah setiap organ atau jaringan yang menyediakan lingkungan untuk pertumbuhan benih. Paget menduga bahwa penyebaran sel-sel metastasis bersifat organ spesifik dan tidak hanya berdasarkan anatomi dan interaksi yang terlibat antara sel kanker dan organ pejamu. Dia menyimpulkan bahwa metastasis berkembang hanya ketika seed dan soil bersifat kompatibel. Konsep ini bertentangan dengan hipotesis mekanistik yang berlaku dimana Rudolf Virchow yang menganggap metastasis sebagai penangkapan emboli sel tumor di dalam pembuluh darah (Akhtar *et al*., 2019).

2. Metastatic Organotropism

Sejalan dengan *seed and soil theory* di atas, teori "*metastatic organotropism*" menjelaskan bahwa distribusi metastasis jauh ke organ tertentu merupakan proses non-acak yang diatur oleh beberapa faktor seperti subtipe kanker, fitur molekuler sel kanker, lingkungan mikro imun host, serta cross-talk dan interaksi dengan sel lokal. Selain itu, metastasis organotropik didorong oleh hambatan yang berbeda dari organ inang, termasuk fungsi spesifik organ dan batasan tentang bagaimana sel kanker menembus penghalang untuk melakukan ekstravasasi ke organ jauh yang berbeda (Chen *et al*., 2018).

Mekanisme metastatic organotropism menyatakan bahwa terdapat beberapa faktor yang menentukan metastasis organotropik kanker payudara yaitu:

1) *Subtype-dependent metastasis organotropism*

IDCs (Invasive Ductal Carcinomas) cenderung bermetastasis ke paru-paru, kelenjar getah bening jauh dan sistem saraf pusat (SSP), sedangkan ILC (Invasive Lobular Carcinoma) memiliki tiga kali lebih banyak metastasis di peritoneum, saluran pencernaan, dan ovarium. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* melakukan penelitian yang hasilnya menunjukkan bahwa semua subtipe rentan terhadap metastasis tulang, terutama subtipe HR + /HER2 + (luminal-HER2). Subtipe HR- / HER2 + (HER2-*enriched*) memiliki kemungkinan metastasis otak yang lebih tinggi dibandingkan dengan HR + / HER2-(luminal A dan luminal B) subtipe. Subtipe yang HER2-*enriched* juga memiliki lebih banyak metastasis hati dibandingkan dengan subtipe HER2. Pasien dengan kanker payudara TN terutama menunjukkan metastasis paru (Chen *et al*., 2018).

2) Perubahan genetik dan fitur ekspresi gen dari metastasis organotropik

Selama perkembangan dan progresi tumor, sel-sel kanker mengakumulasi mutasi genetik, yang dapat menyatu menjadi gen dan jalur yang berganti-ganti. Sebuah studi evolusi genomik skala besar baru-baru ini pada pasien dengan metastasis kanker payudara dan kekambuhan lokal menunjukkan beban mutasi yang lebih tinggi pada metastasis daripada tumor primer, seperti inaktivasi Switch/sukrosa yang tidak dapat difermentasi, dan transduser dan aktivator Janus kinase 2-signal. Jalur transkripsi 3 (JAK2-STAT3) (Chen *et al*., 2018).

3) Exosomes dan microRNAs (miRs) dalam organotropic metastasis

Eksosom adalah vesikel kecil yang terikat membran (30-100 nm) yang mengandung biomolekul fungsional (termasuk protein, RNA, DNA, dan lipid) yang dapat ditransfer secara horizontal ke sel penerima. Bukti menunjukkan bahwa eksosom memainkan peran penting dalam metastasis organ-spesifik, misalnya, eksosom yang diturunkan dari astrosit otak dapat mendorong pertumbuhan sel kanker metastatik otak dengan mentransfer PTEN-targeting miR-19a ke sel kanker ini (Chen *et al*., 2018).

Sel-sel kanker mengeluarkan jumlah eksosom jauh lebih tinggi dibandingkan dengan sel normal. Eksosom telah terbukti terlibat dalam induksi apoptosis sel T sitotoksik, ekspansi dan fungsi sel T regulator (sel Treg), induksi polarisasi M2 makrofag, penghambatan sitotoksisitas sel NK, penghambatan diferensiasi sel dendritik, ekspansi dan aktivasi myeloid-derived suppressor cells dan mobilisasi dari neutrofil. Eksosom yang dikeluarkan di bawah kondisi hipoksia dapat merangsang angiogenesis melalui interaksi dengan sel endotel. Eksosom berkontribusi dalam metastasis tumor dengan meningkatkan migrasi dan invasi sel tumor, remodeling matriks ekstraseluler dan membentuk premetastatic niche (Akhtar *et al.*, 2019).

MiRNA adalah RNA noncoding kecil yang memainkan peran sentral sebagai pengatur utama ekspresi gen di berbagai jalur pensinyalan terkait kanker. Peran miRNA dalam metastasis pertama kali dilaporkan oleh kelompok Weinberg. Mereka menemukan bahwa overekspresi miR-10b pada tumor payudara non-metastasis dapat memulai invasi dan metastasis yang kuat dengan meningkatkan ekspresi gen pro-metastasis RHOC (Ras homolog gene family, member C). Studi terbaru menunjukkan bahwa miRs mengatur metastasis organotropik dengan memprogram ulang pre-metastatic

niche (PMN), menargetkan lingkungan mikro inang dan mengatur fungsi sel induk kanker (Chen *et al*., 2018).

4) *Circulating Tumor Cells* (CTCs) pada organotropism metastasis

Sel tumor yang menyebar dalam sirkulasi darah, atau CTC (Circulating Tumor Cell), dianggap sebagai "benih (seed) metastasis". CTC ini harus memperoleh kapasitas untuk menjajah organ yang jauh untuk dapat bermetastasis. Metastasis organotropik sel kanker diatur oleh kelangsungan hidup CTC dalam sirkulasi darah, kemampuan CTC untuk menempel pada endotel, pola aliran darah dan arsitektur vaskular fisik dari situs metastasis, dan lingkungan mikro dari "soil" untuk mendukung pertumbuhan tumor sekunder (Chen *et al*., 2018).

5) Sistem Imun pada Organotropism Metastasis

Sistem imun berkontribusi pada setiap kaskade metastasis dengan terlibat dalam pembentukan PMN di situs tertentu. Interaksi antara sel imun, lingkungan inang, dan sel tumor sangat penting untuk pembentukan metastasis spesifik organ (Chen *et al*., 2018).

2.10.3 Mekanisme Metastasis

Metastasis kanker biasanya terjadi melalui satu atau lebih dari cara-cara berikut:

- **Sel-sel kanker menyerang sel-sel sehat di dekatnya**. Ketika sel sehat diambil alih, sel tersebut juga dapat mereplikasi lebih banyak sel abnormal.
- **Sel kanker menembus ke dalam sistem peredaran darah atau getah bening**. Sel kanker berjalan melalui dinding pembuluh getah bening atau pembuluh darah terdekat. Pada karsinoma

payudara dan keganasan epitelial lainnya, metastasis limfogen adalah rute utama penyebaran sel kanker

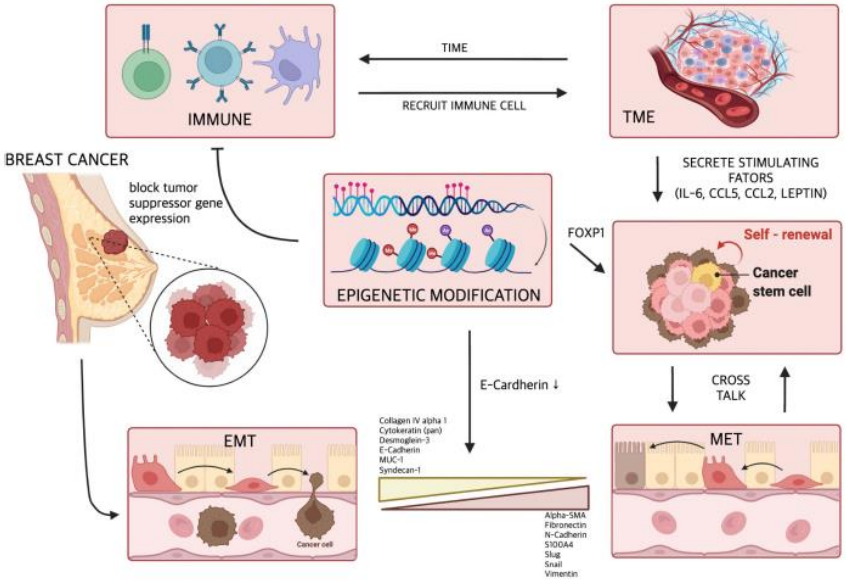
- **Migrasi melalui sirkulasi**. Sel kanker dibawa oleh sistem getah bening dan aliran darah ke bagian lain dari tubuh.
- **Sel kanker bersarang di kapiler**. Sel-sel kanker berhenti bergerak karena mereka bersarang di kapiler di lokasi yang jauh dan membelah dan bermigrasi ke jaringan sekitarnya.
- **Tumor kecil baru tumbuh**. Sel kanker membentuk tumor kecil di lokasi baru (disebut mikrometastasis.) (National Breast Cancer Foundation, 2020).

Secara mikroskopis proses terjadinya metastasis pada kanker payudara melibatkan beberapa komponen yang kompleks. EMT (Epithelial-mesenchymal transition) adalah proses di mana sel-sel dengan karakteristik epitel diubah menjadi sel mesenkim, salah satu mekanisme utama yang terlibat dalam metastasis kanker. Selama EMT, sel kanker memperoleh kemampuan untuk bermigrasi dan menjadi aktif saat proses metastasis. Program EMT mengubah sel epidermis dengan ikatan antar sel yang kuat menjadi sel mesenkim yang bermigrasi sehingga sel kanker dapat menyerang daerah lain. Sel kanker bermigrasi melalui pembuluh darah dan pembuluh limfatik mencapai jaringan lain dan menjalani proses MET (Mesenchymal-Epithelial transition), proses kebalikan dari EMT, di mana sel diubah kembali menjadi sel epitel dengan ikatan erat di tempat yang jauh (Park *et al*., 2022).

Studi saat ini telah menunjukkan bahwa sel dengan karakteristik sel induk, mampu memperbarui diri dan diferensiasi menjadi tipe sel lain, memberikan kontribusi signifikan terhadap tumor inisiasi, progresi, dan metastasis. Selain itu, tumor adalah penyakit heterogen dan terdiri dari banyak sel lain selain sel tumor di sekitarnya. Interaksi dengan sel-sel ini yang membentuk tumor di sekitarnya

menghasilkan proliferasi kanker dan metastasis. Sinyal seluler dan periferal ini secara kolektif disebut sebagai TME (*Tumor microenvironment*), terdiri dari zat non-seluler seperti ECM (*Extraceluller matrix*) dan sitokin dan komponen seluler seperti *cancer-assosiated fibroblast* (CAF), sel, sel endotel, dan adiposit. Komponen fungsi TME yang beragam ini dalam inisiasi kanker, perkembangan, metastasis, dan resistensi pengobatan (Park *et al*., 2022).

Perubahan epigenetik juga berkaitan erat dengan metastasis kanker payudara. Epigenetik secara formal didefinisikan sebagai perubahan yang diwariskan dalam ekspresi gen atau stabilitas kromosom. Mekanisme epigenetik merupakan mekanisme yang diperlukan untuk perkembangan normal dan pemeliharaan jaringan spesifik ekspresi gen pada manusia. Namun, proses ini dideregulasi pada kanker. Meskipun keadaan epigenetik ‘seimbang’ dalam sel normal, mereka dapat diubah dalam berbagai cara dalam sel kanker. Abnormalitas epigenetik pada kanker payudara dapat menggeser status seluler dari normal hingga ganas, yang mengarah ke inisiasi, perkembangan, dan metastasis tumor (Park *et al*., 2022).



Gambar 2. 2 Mekanisme Metastasis Kanker Payudara

(Park *et al*., 2022)

2.10.4 Lokasi Metastasis

Bagian tubuh yang paling umum menjadi lokasi metastasis kanker payudara adalah tulang, paru-paru, otak, dan hati.

1. **Metastasis Tulang**

   Sel kanker payudara metastatik cenderung menyebar ke tulang daripada ke bagian tubuh lainnya. Pasien yang menderita kanker payudara stadium IV sebagian besar mengalami metastasis tulang. Metastasis tulang pada kanker payudara umumnya menyerang tulang rusuk, tulang belakang, panggul, dan tulang panjang di lengan dan kaki (Sheng *et al*., 2022).

   Rasa sakit yang tiba-tiba muncul dan terlihat adalah gejala paling umum dari kanker payudara yang telah menyebar ke tulang. Rasa sakit dapat datang dan pergi pada awalnya tetapi bisa menjadi konstan seiring waktu. Sulit untuk membedakan antara nyeri

metastasis tulang dan nyeri artritis atau ketegangan olahraga. Jika rasa sakit terasa sama buruknya atau bahkan lebih buruk saat beristirahat atau berbaring, itu bisa menjadi pertanda adanya masalah (Sheng *et al*., 2022).

Komplikasi dari metastasis tulang biasa disebut *skeletal-related events* (SREs) mencakup hal berikut:

- Sakit parah yang tiba-tiba dan ketidakmampuan untuk bergerak, yang bisa menjadi tanda patah tulang.
- Nyeri di punggung atau leher, mati rasa atau kelemahan di area tubuh, atau kesulitan buang air kecil atau buang air besar. Adanya kemungkinan tanda kompresi tulang belakang, yang dapat terjadi ketika vertebra yang retak menekan saraf sumsum tulang belakang yang mengontrol berbagai fungsi organ tubuh.
- Kelelahan, kelemahan, mual, kehilangan nafsu makan, atau dehidrasi, yang dapat menunjukkan kadar kalsium yang sangat tinggi dalam darah karena kerusakan tulang *(*Sheng *et al*., 2022).

2. Metastasis Paru-Paru

Pasien kanker payudara yang mengalami metastasis ke paru dan tulang berkisar 60% dari total seluruh pasien yang didiagnosis kanker payudara. Subtipe TNBC memiliki kemungkinan yang lebih besar daripada jenis kanker payudara lainnya untuk bermetastasis ke paru-paru (Sheng *et al*., 2022)**.**

Ketika kanker payudara menyebar ke paru-paru, seringkali tidak menimbulkan gejala. Namun, biasanya ditemukan tumor pada tes pencitraan yang dilakukan sebagai bagian dari tindak lanjut pengobatan, seperti CT scan dada. Tetapi terkadang metastasis

paru-paru memang menimbulkan gejala. Beberapa gejala tersebut seperti rasa sakit atau ketidaknyamanan di paru-paru, sesak napas, mengi, batuk terus-menerus, batuk darah dan lendir (Sheng *et al*., 2022).

3. Metastasis Hati

Pasien kanker payudara yang mengalami metastasis ke hati berkisar 50% dari total seluruh pasien yang didiagnosis kanker payudara, dan pada 5% hingga 12% dari pasien-pasien ini menjadikan metastasis hati menjadi situs utama kekambuhan kanker payudara (Sheng *et al*., 2022).

Penyebaran kanker payudara ke hati, seringkali tidak menimbulkan gejala, namun dalam beberapa kasus metastasis hati dapat menimbulkan gejala. Beberapa gejala tersebut seperti rasa sakit atau ketidaknyamanan di bagian tengah perut, kelelahan dan kelemahan, penurunan berat badan atau nafsu makan yang buruk, demam, kembung, bengkak di kaki, warna kuning pada kulit atau bagian putih mata (Sheng *et al*., 2022).

Tes fungsi hati dapat digunakan untuk mengetahui tanda-tanda metastasis hati. Selain tes fungsi hati, tes pencitraan dapat digunakan untuk mendiagnosis metastasis hati, termasuk MRI, CT scan, ultrasound, atau PET scan atau menggunakan gabungan PET scan dan CT scan. Selain itu, biopsi juga dapat dilakukan untuk mengkonfirmasi metastasis hati (Sheng *et al*., 2022).

4. Metastasis Otak

Pasien kanker payudara yang mengalami metastasis ke otak berkisar 10-15% dari total seluruh pasien yang didiagnosis kanker payudara stadium IV. Risiko metastasis otak biasanya paling

tinggi untuk orang dengan subtipe kanker payudara yang lebih agresif, seperti kanker payudara HER2-positif atau triple-negatif. Bagi kebanyakan orang dengan kanker payudara metastatik yang telah menyebar ke otak, kanker payudara telah menyebar ke bagian lain dari tubuh, seperti tulang, paru-paru, atau hati. Tetapi untuk sekitar 17% orang dengan metastasis otak, kanker payudara hanya menyebar ke otak (Sheng *et al*., 2022).

Gejala kanker payudara yang telah menyebar ke otak dapat meliputi sakit kepala, perubahan indera yang dikendalikan oleh otak seperti bicara cadel, penglihatan kabur, masalah keseimbangan, pusing, atau hal lain yang tampaknya tidak biasa, masalah memori, perubahan suasana hati atau kepribadian, kejang, stroke, yang berarti suplai darah ke otak terputus; gejalanya bisa termasuk kelemahan tiba-tiba atau mati rasa di satu sisi tubuh, sakit kepala, kesulitan berbicara, perubahan penglihatan, pusing, atau kehilangan keseimbangan (Sheng *et al*., 2022).

2.11 Metastasis dan Subtipe Molekular

2.11.1 Pola Metastasis

Pola metastasis pada tiap subtipe molekular berbeda dengan satu dan lainnya, sebagaimana tabel berikut:

Tabel 2. 5 Pola Metastasis Berdasarkan Subtipe

Subtipe	Fitur Klinis	Pola Metastatis
ER/PR postitif	• Wanita tua (post-menopause) • Tumor *grade* rendah	• Insidensi metastasis terendah • metastasis berkembang terlambat • Kecenderungan tertinggi untuk metastasis tulang di antara semua subtipe • Metastasis tulang dapat berkembang lebih dari 10-20 tahun setelah diagnosis awal
HER2 positif	• Wanita yang lebih muda • Kanker payudara multifokal/multisentris	• Metastasis berkembang dalam <5 tahun • Metastasis hati lebih sering terjadi daripada subtipe hormonal • Metastasis SSP berkembang pada mereka yang diobati dengan trastuzumab; terkait dengan stabilisasi penyakit
TNBC	• Wanita muda • Prognosis terburuk	• Insidensi metastasi tertinggi • Metastasis berkembang lebih awal: dalam <0,5 tahun • Metastasis paru-paru dan otak lebih umum daripada hati dan metastasis tulang

(Chikarmane *et al*., 2015)

2.11.2 Subtipe dan Kejadian Metastasis

Teori seed and soil menyatakan bahwa terjadinya metastasis berdasarkan interaksi kompatibel antara *seed* (sel kanker) dan *soil* (lingkungan sel target). TME sendiri merupakan ekosistem yang mengelilingi tumor di dalam tubuh. Kecenderungan metastasis suatu subtipe bergantung pada kondisi TME seperti pada subtipe TNBC yang memiliki insidensi metastasis tertinggi. TME sangat diperlukan untuk inisiasi dan perkembangan metastasis. Induksi proliferasi,

angiogenesis, penghambatan apoptosis, penekanan sistem kekebalan, dan penghindaran pengawasan kekebalan secara intrinsik terkait dengan TME. TME pada TNBC sangat khas. TME bersifat sangat kompleks dan heterogen. Proliferasi sel kanker yang cepat menginduksi hipoksia, dengan konsekuensi pemrograman ulang sel kanker di TME. Sel tumor dan Sel TME disekitarnya terus beradaptasi dengan kondisi baru dan mempromosikan pertumbuhan tumor (Yu & Di, 2017). Komunikasi timbal balik antara sel kanker dan sel stroma serta sel-sel kekebalan menginduksi perubahan komponen seluler TME, yang menjadi predisposisi sel kanker untuk bermetastasis. Interaksi antara sel-sel ini di TME memelihara beberapa peristiwa biologis yang mendukung pertumbuhan kanker, invasi, angiogenesis, dan metastasis (Willumsen *et al*., 2018).

TME diatur oleh perkembangan dan modifikasi genetik serta jalur lainnya, faktor pertumbuhan dan kemokin, eksosom, regulator epigenetik dan mikroRNA di TNBC. F-box protein (FBXO10), Delta-like 4 ligand (DLL4), fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2), transforming growth factor receptor 2 (TGFR2) dan megakaryoblastic leukemia 1 (MKL1) adalah pengubah genetik potensial yang dapat memengaruhi risiko metastasis TNBC melalui TME non-ganas (Deepak *et al*., 2020).

Teori *metastatic organotropism* menjelaskan bahwa eksosom dan microRNAs memiliki peran dalam proses metastasis dan hal ini juga dapat dikaitkan dengan subtipe kanker payudara dalam proses terjadinya metastasis. Studi lain baru-baru ini oleh Kia *et al*., (2019) telah membuktikan bahwa eksosom turunan garis sel TNBC dapat mengubah ekspresi target miRNA dalam sel kanker payudara penerima. Ozawa *et al*., (2018) menemukan bahwa eksosom turunan TNBC meningkat proliferasi dan menginduksi resistensi doxorubicin pada non-tumorigenic sel payudara. Eksosom dari

pasien TNBC secara signifikan meningkatkan invasi dalam sel penerima (Deepak *et al*., 2020).

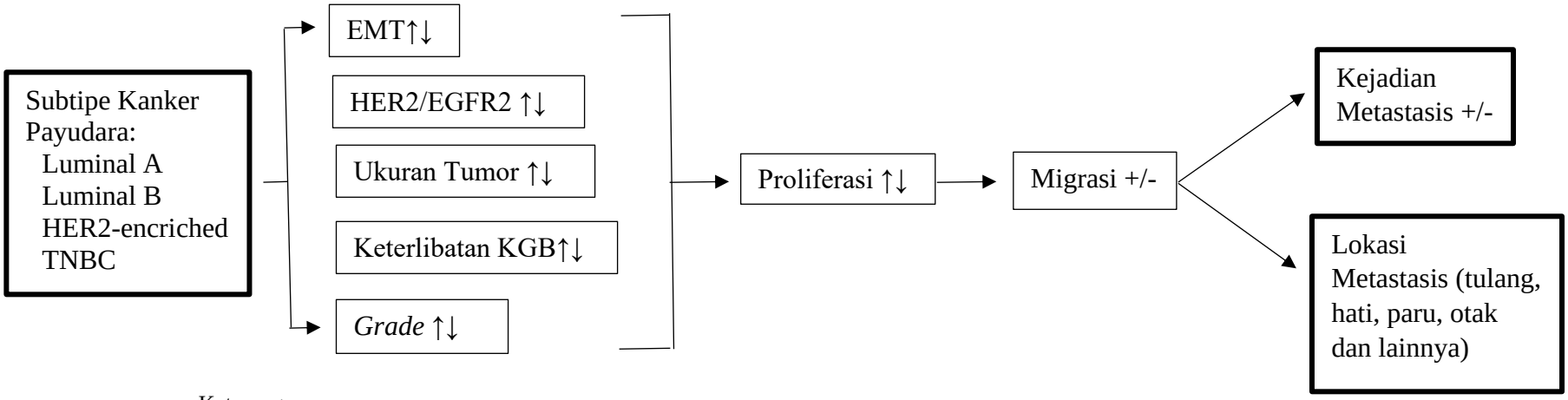
2.11.3 Subtipe dan Lokasi Metastasis

Pola diferensial metastasis dan kelangsungan hidup pada subtipe kanker payudara yang berbeda kemungkinan disebabkan oleh profil ekspresi gen dan protein yang berbeda. Sihto *et al.* (2011) menemukan bahwa kanker dengan subtipe luminal A lebih cenderung bermetastasis ke tulang, HER2+ ke paru-paru dan hati, dan TNBC ke hati dan otak (Sihto *et al*., 2011). Pada analisis lebih lanjut, mereka mencatat bahwa terdapat ekspresi protein berbeda berdasarkan situs preferensial metastasis. Kanker dengan metastasis tulang menunjukkan reseptor estrogen dan ekspresi berlebihan SNAI1, kanker dengan metastasis hati menunjukkan ekspresi berlebihan SNAI1, dan kanker dengan metastasis paru menunjukkan ekspresi berlebih protein EGFR, CK5 dan HER2 (Sihto *et al*., 2011).

Mekanisme dimana tumor kaya HER2 cenderung meningkatkan risiko metastasis hati masih harus dijelaskan. CXCR4 telah terbukti terlibat dalam mempromosikan invasi sel-sel ini ke organ internal, dan HER2 yang diaktifkan dapat meningkatkan ekspresi dan fungsi CXCR4. Metastasis otak paling sering dikaitkan dengan ekspresi nestin, prominin-1, atau CK-5 yang tinggi, tetapi ER atau PR yang diekspresikan rendah. Demikian pula, jalur WNT dikaitkan dengan pasien yang kambuh ke otak. Hasilnya menunjukkan bahwa pensinyalan WNT / -catenin aktif berkontribusi pada tumor payudara basal yang bermetastasis ke otak (Wu *et al*., 2017).

2.12 Kerangka Teori

Berikut merupakan kerangka teori dalam penelitian ini



Keterangan:

= variabel diteliti

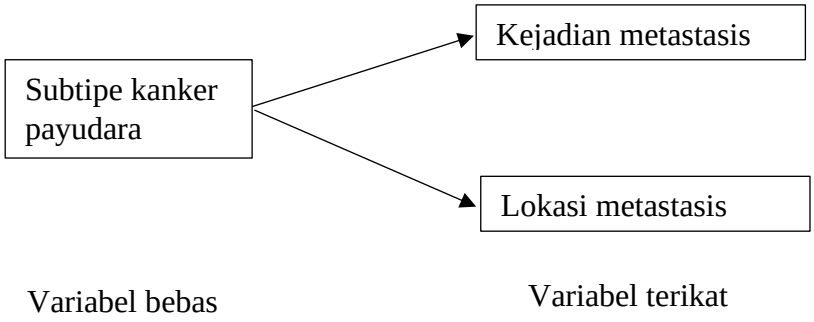
= variabel tidak diteliti

EMT = *Epithelial-mesenchymal transition*
HER2 = *Human Epidermal Growth Factor-2*
EGFR2 = *Epidermal Growth Factor Receptor-2*

Gambar 2. 3 Kerangka Teori

2.13 Kerangka Konsep

Berikut merupakan kerangka konsep dalam penelitian ini



Gambar 2. 4 Kerangka Konsep

2.14 Hipotesis Penelitian

H0: tidak terdapat hubungan subtipe kanker payudara dengan kejadian metastasis

H1: terdapat hubungan subtipe kanker payudara dengan kejadian metastasis.

H0: tidak terdapat hubungan antara subtipe kanker payudara dengan lokasi metastasis

H1: terdapat hubungan antara subtipe kanker payudara dengan lokasi metastasis

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Desain penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah penelitian analitik observasional. Pendekatan yang digunakan yaitu *cross sectional*. Cross sectional adalah jenis penelitian obsevasional yang menganalisis data variabel yang dikumpulkan pada satu titik waktu tertentu.

3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di bagian rekam medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung. Waktu penelitian dimulai pada bulan Oktober-Desember 2022

3.3 Variabel Penelitian

3.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas (*independent variable*) yaitu variabel yang apabila berubah akan menyebabkan perubahan pada variabel lain. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kanker payudar dengan subtipe luminal A, luminal B, HR2-*enriched*, dan TNBC.

3.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat (*dependent variable*) yaitu variabel yang berubah akibat perubahan variabel bebas. Variabel terikat dalam penelitian

ini adalah status metastasis kanker payudara pada saat dilakukan *follow up*.

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1 Populasi Penelitian

3.4.1.1 Populasi Target

Populasi target peneliti adalah pasien yang didiagnosis kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung.

3.4.1.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau yang digunakan oleh peneliti adalah pasien yang didiagnosis kanker payudara dengan metastasis dan tanpa metastasis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan oleh peneliti.

3.4.2 Sampel Penelitian

3.3.2.1 Teknik Pengambilan Sampel

Teknik sampling yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Simple random sampling*. *Simple random sampling* adalah teknik pengambilan sampel dari anggota populasi yang dilakukan secara acak tanpa memperhatikan strata yang ada dalam populasi itu.

3.3.2.2 Besar Sampel

Perhitungan besar sampel dalam penelitian ini menggunakan rumus besar sampel penelitian analitik kategorik tidak berpasangan, yaitu:

$$n=\left(\frac{Z\propto\sqrt{2PQ}+Z\beta\sqrt{P1Q1+P2Q2}}{P1-P2}\right)^2$$

$$=\left(\frac{1{,}96\sqrt{2(0{,}33)(0{,}67)}+0{,}84\sqrt{(0{,}43)(0{,}57)+(0{,}23)(0{,}77)}}{0{,}43-0{,}23}\right)^2$$

$$=\left(\frac{1{,}3+0{,}5}{0{,}2}\right)^2 = 81 \text{ sampel}$$

Sehingga total besar sampel keseluruhan adalah 81 sampel.

Keterangan:

n	= Besar sampel
Zα	= Deviat baku alfa, kesalahan tipe 1 (α) ditetapkan oleh peneliti sebesar 5% dengan hipotesis satu arah sehingga Zα sebesar 1,96
Zβ	= Deviat baku beta, kesalahan tipe 2 (β) ditetapkan oleh peneliti sebesar 20% sehingga Zβ sebesar 0,84
P_2	= Proporsi pada kelompok yang sudah diketahui nilainya (kelompok kontrol) yaitu sebesar 0,23 pada penelitian sebelumnya (Jamnasi *et al*., 2016)
Q_2	= 1 – P_2
P_1	= Proporsi pada kelompok yang nilainya merupakan judgement peneliti (kelompok kasus)
Q_1	= 1 – P_1
$P_1 – P_2$	= Selisih proporsi minimal yang dianggap bermakna yang ditetapkan peneliti sebesar 0,2.
P	= Proporsi total = $(P_1 + P_2)/2$
Q	= 1 – P

3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.5.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien yang didiagnosis kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung periode tahun 2019-2020
2. Pada pasien telah dilakukan pemeriksaan imunohistokimia (IHK) kanker payudara
3. Pasien yang mengalami metastasis dan tidak metastasis

3.5.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien yang hasil pemeriksaan IHK tidak lengkap
2. Pasien dengan hasil pemeriksaan IHK menunjukkan hasil HER2 2+ atau *borderline*

3.6 Definisi Operasional

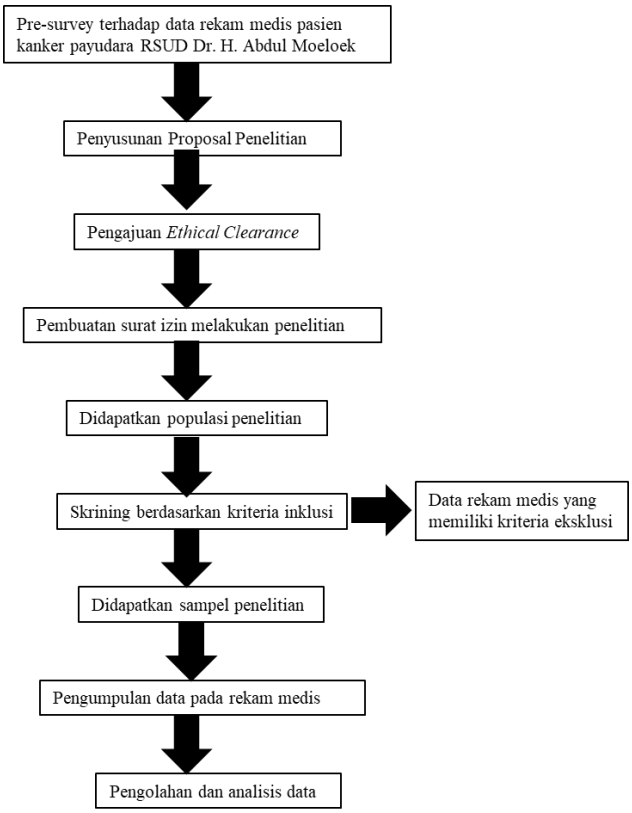
Berikut merupakan definisi operasional dalam penelitian ini

Tabel 3. 1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
Subtipe Kanker payudara	Subtipe molekular kanker payudara ditentukan berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia (IHK) (Akrami *et al*., 2017)	Pemeriksaan IHK secara manual dan perhitungan hasil ekspresi ER, PR, HER2, Ki-67 menggunakan mikroskop	Analisis hasil IHK pasien dalam rekam medik • ER dan PR Positif jika ditemukan dalam persentase 1-100% • HER2 negatif (<2+ atau positif 10%) Borderline (2+) Positive (>2+) • Ki-67 dalam persentase 1-100%	1. Luminal A (ER/PR+, HER2-, Ki-67<20%) 2. Luminal B (ER/PR+. HER2+/-, Ki-67>20%) 3. HER2-*enriched* (ER/PR-, HER2+) 4. TNBC (ER/PR-, HER2-)	Nominal
Metastasis	Metastasis mengacu pada sel-sel kanker yang telah menyebar ke area tubuh yang baru (Park *et al*., 2022).	CT-scan, rontgen thoraks, bone scan, MRI	Hasil pemeriksaan penunjang yang telah dibaca dan disimpulkan oleh DPJP serta dinyatakan dalam rekam medis berupa metastasis (+) atau (-)	1. Non-Metastasis yaitu jika tidak terdapat organ yang terkena penyebaran dari kanker payudara. 2. Metastasis, yaitu terdapat organ yang terkena penyebaran dari kanker payudara meliputi otak dibuktikan dengan hasil CT scan kepala, paru dengan Rongent Thoraks/CT scan thorak, hepar dengan USG Abdomen/CT scan abdomen, tulang dengan Bone Scan, Rongen atau CT scan/MRI tulang belakang dan organ lain tidak termasuk KGB.	Nominal

3.7 Alur Penelitian

Berikut merupakan alur dalam penelitian ini



Gambar 3. 1 Alur Penelitian

3.8 Pengolahan dan Analisis Data

3.8.1 Pengolahan Data

Data yang telah diperoleh dari rekam medis akan diubah ke dalam bentuk tabel, kemudian data diolah menggunakan program software statistik pada komputer. Proses pengolahan data dilakukan dalam beberapa langkah berikut:

1. *Editting*, untuk memeriksa seluruh data yang telah diperoleh dari rekam medis apakah telah lengkap dan valid.

2. *Coding*, untuk mengkonversikan data ke dalam kode agar memudahkan dalam menganalisis dan menafsirkan data
3. *Tabulating*, yaitu proses memasukkan data yang sudah dikelompokkan dalam tabel-tabel ke dalam software komputer
4. *Cleaning*, yaitu proses untuk membersihkan dari kesalahan pengisian data karena kesalahan pada waktu proses entry atau tabulasi data.
5. *Processing*, yaitu proses analisis data menggunakan uji statistik yang telah ditentukan

3.8.2 Analisis Data

1. Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui subtipe kanker payudara dan lokasi merastasis kanker payudara yang hasilnya ditampilkan dalam bentuk tabel frekuensi dan persentase.

2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara subtipe kanker payudara dengan kejadian metastasis dan hubungan antara subtipe kanker payudara dengan lokasi metastasis dengan menggunakan uji statistik *chi-square*. Apabila p value < 0,05 maka dapat disimpulkan signifikan. Data akan dianalisis menggunakan program *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS).

3.9 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung No: 4183/UN26.18/PP.05.02.00/2022.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa:

1. Terdapat hubungan antara subtipe kanker payudara dengan kejadian metastasis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
2. Subtipe kanker payudara yang paling sering ditemui pada pasien dengan metastasis yaitu TNBC (71,4%).
3. Lokasi metastasis kanker payudara terbanyak adalah paru (37,9%) disusul oleh hepar (31%), tulang (24,2%), otak (3,4%), lokasi lain (3,4%).
4. Tidak terdapat hubungan antara subtipe kanker payudara dengan lokasi metastasis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

5.2 Saran

5.2.1 Bagi Peneliti Selanjutnya

Penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar dan melibatkan beberapa pusat atau studi berbasis populasi dengan waktu yang lama diperlukan untuk penelitian lebih lanjut.

5.2.2 Bagi Dinas Kesehatan dan Rumah Sakit

a. Rumah sakit diharapkan dapat menjadikan pemeriksaan imunohistokimia (IHK) sebagai pemeriksaan wajib bagi setiap pasien kanker payudara.

b. Rumah sakit diharapkan dapat melakukan *screening* metastasis pada beberapa lokasi tersering lokasi metastasis kanker payudara seperti paru, hati, tulang, dan otak agar dapat diidentifikasi lebih awal.

5.2.3 Bagi masyarakat

a. Masyarakat khususnya pasien kanker payudara dapat lebih waspada mengenai risiko penyebaran kanker payudara yang masih dapat terjadi meskipun telah dilakukan tindakan operasi pengangkatan kanker.
b. Pasien kanker payudara diharapkan dapat lebih patuh mengikuti terapi yang diberikan mengingat risiko metastasis dapat terjadi di semua tahap perjalanan penyakit kanker payudara.

DAFTAR PUSTAKA

Akhtar M, Haider A, Rashid S, Al-Nabet ADMH. 2019. Paget's "seed and Soil" Theory of Cancer Metastasis: An Idea Whose Time has Come. *Advances in Anatomic Pathology*. 26(1): 69–74.

Akrami, M, Tahmasebi S, Zangouri V, Hosseini S, Talei A. 2017. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *Multidisciplinary Cancer Investigation* (abstrak).

American Cancer Society. 2019. *Breast Cancer Fact & Figure 2019-2020*. Atlanta: American Cancer Society.

American Cancer Society. 2021. Understanding A Breast Cancer Diagnosis. Cancer [online]. available at https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-grades.html#:~:text=A low grade number (grade,than a grade 3 cancer. (Diakses: 27 November 2022).

Anwar S, Avanti WS, Nugroho AC, Choridah L, Dwianingsih EK, Harahap WA, *et al*. 2020. Risk factors of distant metastasis after surgery among different breast cancer subtypes: A hospital-based study in Indonesia. World Journal of Surgical Oncology. 18(1): 1–16.

Ayubi CMSH. Al Hasan AH, Damayanti MM. 2020. Karakteristik Penderita Kanker Payudara Berdasarkan Usia , Riwayat Menopause dan Gambaran Histopatologi di RSUD Al- Ihsan Periode Agustus – November 2019. Prosiding Kedokteran. 6(1): 185–8.

Arikunto S. 2012. *Prosedur Penelitian: suatu pendekatan praktik*. Jakarta: Rineka Cipta.

Bethania KA, Rustamadji P. 2022. Hubungan Subtipe Molekular pada Karsinoma Payudara Invasif Hubungan Subtipe Molekular pada Karsinoma Payudara

Invasif dengan Grade, Invasi Limfovaskular dan Metastasis KGB di Departemen Patologi Anatomik FKUI/RSCM Tahun 2019. *Maj Patol Indones*. 31(1): 392–9.

BreastCancer. 2019. BreastCancer [online]. available at: https://www.breastcancer.org/risk/risk-factors/age. (Diakses: 25 November 2022)

Carroll JS. 2016. Eje prize 2016: Mechanisms of oestrogen receptor (ER) gene regulation in breast cancer. *European Journal of Endocrinology*. 175(1): 41–9.

CDC.2022. Breast Cancer. Centers for Disease Control and Prevention [online]. available at: https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/risk_factors.htm#:~:text=The risk for breast cancer,of breast and ovarian cancer. (Diakses: 25 November 2022)

Chen W, Hoffmann AD, Liu H, Liu X. 2018. Organotropism: new insights into molecular mechanisms of breast cancer metastasis. *Npj Precision Oncology*. 2(1):1-12.

Chikarmane SA, Tirumani SH, Howard SA, Jagannathan JP, Dipiro PJ. 2015. Metastatic patterns of breast cancer subtypes: What radiologists should know in the era of personalized cancer medicine. *Clinical Radiology*. 70(1): 1–10.

Deepak KGK, Vempati R., Nagaraju GP, Dasari VR, Nagini S, Rao DN, *et al*. 2020. Tumor microenvironment: Challenges and opportunities in targeting metastasis of triple negative breast cancer. *Pharmacological Research*. 153 (1): 1–13.

Dent S, Oyan B, Honig A, Mano M, Howell S. 2013. HER2-targeted therapy in breast cancer: A systematic review of neoadjuvant trials. *Cancer Treatment Reviews*. 39(6): 622–31.

Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. 2012. Gray's Basic Anatomy. Churchill Living Stone: Elsevier.

Fadi MA, Troy F. 2020. Breast Cancer. *StatPearls [online]*. available at

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/. (Diakses: 15 September 2022)

Gelgel JPP, Christian IS. 2020. Karakteristik kanker payudara wanita di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar tahun 2014-2015. *Jurnal Medika Udayana*. 9(3): 52–7.

Gong Y, Liu YR., Ji P, Hu X, Shao ZM. 2017. Impact of molecular subtypes on metastatic breast cancer patients: A SEER population-based study. *Scientific Reports*. *7*(2): 1–10.

Helmi AF, Khambri D, Rustam R. 2021. The Relationship of Breast Cancer Subtypes with the Event of Metastasis. *Biosecientia Medicina: Journal of Biomedicine & Translational Research*. 1(1): 399–405.

Jamnasi J, Gondhowiardjo S, Djoerban Z, Siregar NC. 2016. Faktor risiko terjadinya metastasis jauh pada pasien kanker payudara. 7(2): 55–9.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2019. Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara (Breast Cancer Treatment Guideline). *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. *4*(4): 1–50.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2022. *Kanker Payudara Paling Banyak di Indonesia, Kemenkes Targetkan Pemerataan Layanan Kesehatan* [online]. Tersedia di: https://www.kemkes.go.id/article/view/22020400002/kanker-payudara-paling-banyak-di-indonesia-kemenkes-targetkan-pemerataan-layanan-kesehatan.html. (Diakses:14 Agustus 2022).

Kia V, Paryan M, Mortazavi Y, Biglari A, Mohammadi-Yeganeh S. 2019. Evaluation of exosomal miR-9 and miR-155 targeting PTEN and DUSP14 in highly metastatic breast cancer and their effect on low metastatic cells. *J. Cell. Biochem*. 120(4): 66–76.

Koh J, Kim MJ. 2019. Introduction of a new staging system of breast cancer for radiologists: An emphasis on the prognostic stage. *Korean Journal of Radiology*. 20(1): 69–82.

Metavivor. 2022. *Metastatic Breast Cancer StatisticsNo Title*. Metastatic Breast Cancer Research, Support and Awareness [online]. available at: https://www.metavivor.org/mbc-prep/metastatic-breast-cancer-statistics/ (Diakses: 14 Agustus 2022).

National Breast Cancer Foundation. 2020. *Breast Cancer*. National Breast Cancer Foundation [online]. available at: https://www.nationalbreastcancer.org/about-breast-cancer/ (Diakses: 14 Agustus 20220.

Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. 2018. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Seminars in Cancer Biology*. 52 (1): 56–73.

NIH. 2020. About the SEER Program. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [online]. available at: https://seer.cancer.gov/about/. (Diakses: 28 November 2022).

Ozawa PMM, Alkhilaiwi F, Cavalli IJ, Malheiros D, Ribeiro EMSF. 2018. Extracellular vesicles from triple-negative breast cancer cells promote proliferation and drug resistance in non-tumorigenic breast cells. *Breast Cancer Res. Treat*. 172 (3): 713–23.

Pangribowo S. 2019. Beban Kanker di Indonesia. *Pusat Data Dan Informasi Kemeterian Kesehatan RI*. Jakarta Selatan: Kementerian Kesehatan RI.

Park M, Kim D, Ko S, Kim A, Mo K, Yoon H. 2022. Breast Cancer Metastasis: Mechanisms and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(1): 68–76.

Prasetyowati, Katharina K. 2014. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian kanker. *Jurnal Kesehatan Metro Sai Wawai* . *VII*(1): 75–84.

Sheng J, Weiss MC, Wojciechowski B, Gupta S. 2022. *Metastatic Breast Cancer* [online]. available at: https://www.breastcancer.org/types/metastatic. (Diakses: 14 Agustus 2020)

Sihto H, Lundin J, Lundin M, Lehtimaki T, Ristimaki A, Holli K, *et al*. 2011. Breast cancer biological subtypes and protein expression predict for the preferential distant metastasis sites: a nationwide cohort study. *Breast Cancer Res.* 13(1): 87.

Soediro R, Nugroho RS, Gondhowiardjo SA, Zubairi D, Poetiray EDC. 2010. Karakteristik subtipe kanker payudara berdasarkan status hormonal dan her-2. *Radioterapi & Onkologi Indoneisa.* 1(2): 43–7.

Soni A, Ren Z, Hameed O, Chanda D, Morgan CJ, Siegal GP, *et al*. 2015. Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases. American Journal of Clinical Pathology, 143(4): 471–8.

Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, *et al*. 2017. Risk factors and preventions of breast cancer. International Journal of Biological Sciences, 13(11): 1387–97.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al*. 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 71(3): 209–49.

Tagliabue G, Fabiano S. Contiero P, Barigelletti G, Castelli M, Mazzoleni G, *et al*. 2021. Molecular subtypes, metastatic pattern and patient age in breast cancer: An analysis of italian network of cancer registries (airtum) data. *Journal of Clinical Medicine.* 10(24): 1–13.

Takalkar UV, Advani S. 2018. Prognostic indicators in breast cancer. *Science Forecast*. 1(1): 1–2.

Van Uden DJP, Van Maaren MC, Strobbe LJA, Bult P, Van Der Hoeven JJ, Siesling S, *et al*. 2019. Metastatic behavior and overall survival according to breast cancer subtypes in stage IV inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Research*. 21(1): 1–9.

Wiguna N, Manuaba I. 2012. Karakteristik pemeriksaan imunohistokimia pada pasien kanker payudara di rsup sanglah periode 2003-2012. *E-Jurnal Medika Udayana.* 3(7): 1–13.

Willumsen N, Thomsen LB, Bager CL, Jensen C, Karsdal MA. 2018. Quantification of altered tissue turnover in a liquid biopsy: a proposed precision medicine tool to assess chronic inflammation and desmoplasia associated with a pro-cancerous niche and response to immuno-therapeutic anti-tumor modalities. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 67(1): 24–5.

World Health Organization. 2021. *Breast cancer [internet]*. available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer. (Diakses: 14 Agustus 2020).

Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, *et al*. 2017. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: A SEER based study. *Oncotarget*. *8*(17): 90–6.

Yang H, Wang R, Zeng F, Zhao J, Peng S, Ma Y, *et al*. 2020. Impact of molecular subtypes on metastatic behavior and overall survival in patients with metastatic breast cancer: A single-center study combined with a large cohort study based on the surveillance, epidemiology and end results database. *Oncology Letters*. 20(4): 1–3.

Yu T, Di G. 2017. Role of tumor microenvironment in triple-negative breast cancer and its prognostic significance. *Chinese Journal of Cancer Research*. 29(3): 237–52.