

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Prognosis Kanker Payudara

Prognosis dipengaruhi oleh ukuran tumor, metastasis, derajat diferensiasi, dan jenis histopatologi. Menurut Ramli (1994), prognosis kanker payudara ditentukan oleh :

1. *Staging* tumor, nodus, metastasis (TNM) Semakin dini semakin baik prognosisnya.
2. Jenis histopatologi keganasan Karsinoma insitu mempunyai prognosis yang baik di bandingkan dengan karsinoma yang sudah invasif.<sup>6</sup>

#### 2.2. Derajat Diferensiasi

Menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2012, derajat diferensiasi karsinoma payudara diukur menggunakan metode semikualitatif dari Elston dan Ellis. Metode Elston dan Ellis merupakan modifikasi Nottingham dari sistem Bloom-Richardson, yang juga menilai aktivitas mitosis.<sup>7,10</sup>

**Tabel 2.** Skoring Elston dan Ellis

Gambaran Formasi Tubular dan Glandular	Skor
> 75%	1
10-75%	2
< 10%	3

**Tabel 2.** Skoring Elston dan Ellis (lanjutan)

Pleimorfik Inti	Skor
Kecil, sel uniform regular ( $< 1,5$ )	1
Moderat ukuran dan variasinya ( $1,5 - 2$ )	2
Variasi banyak ( $> 2$ ) <sup>7</sup>	3

**Tabel 2.** Skoring Elston dan Ellis (lanjutan)

Jumlah mitosis dalam LPB (400x)	Skor
0 - 5	1
6 - 10	2
$> 11$	3

Interpretasi :

- *Grade I* : diferensiasi baik, total skor 3–5
- *Grade II* : diferensiasi sedang, total skor 6–7
- *Grade III* : diferensiasi buruk, total skor 8–9

Pada sel ganas terjadi perubahan pembelahan nukleus yang cepat dan tidak memberikan waktu kepada sitoplasma untuk mencapai ukuran yang maksimal, sehingga ukuran nukleus dibanding sitoplasma relatif meningkat. Peningkatan konten nukleus DNA cenderung menjadi *polyploid* (*triploid*, *tetraploid*, *hexaploid*, *octaploid*, dst.), memiliki kromatin yang lebih dibandingkan dengan diploid pada sel normal yang disebut sebagai hiperkromasia dan ukuran sel yang besar. Sel ganas membelah secara terus menerus dan memproduksi RNA ribosom pada kadar yang tinggi dengan tujuan menyediakan ribosom yang membentuk sitoplasma, sehingga nukleolus (tempat produksi rRNA) cenderung memiliki ukuran yang lebih besar dibanding normal sel dan

berpindah tempat mendekati membran nukleus untuk meningkatkan emisi rRNA ke ribosom sitoplasma. Karena duplikasi DNA dan meiosis, sel ganas menunjukkan kromosom abnormal yang spesifik, kromosom menjadi terlalu banyak atau terlalu sedikit ( $2n+1$ ,  $2n-1$ ,  $2n+2$ , atau  $2n-2$ ). Perubahan-perubahan nukleus pada tumor tersebut disebabkan oleh tingginya mitosis dibandingkan dengan sel normal.<sup>13</sup>

Gambaran tubular cenderung menghilang pada derajat diferensiasi yang buruk. Hal tersebut disebabkan oleh ikatan antar sel epitel semakin lemah sehingga tidak membentuk pola tubular. Ikatan antar sel pada jaringan dimediasi oleh protein transmembran yang disebut *E-Cadherin*. Fungsi *E-Cadherin* menghilang hampir pada semua kanker epitel, disebabkan oleh inaktivasi gen *E-Cadherin*.<sup>6,7</sup>

### 2.3. Usia

Karsinoma duktal invasif pada wanita usia muda ( $\leq 40$  tahun) kebanyakan dijumpai dengan derajat keganasan tinggi (*Grade III*), dengan sifat biologi agresif yang ditunjukkan oleh ukuran tumor kebanyakan  $> 5$  cm, dan metastase ke kelenjar getah bening. Pada wanita usia muda cenderung memiliki derajat diferensiasi yang buruk dan invasi ke kelenjar limfe dan pembuluh darah dibandingkan dengan pasien dengan usia tua. Ditinjau dari subtipe histologi dan stadium, angka harapan hidup (*survival rate*) kanker payudara pada wanita berusia  $< 40$  tahun relatif rendah dibandingkan dengan wanita berusia  $\geq 40$  tahun.<sup>8,9,12</sup>

#### 2.4. Jenis Kelamin

Kejadian kanker payudara sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko. Salah satu yang cukup penting adalah jenis kelamin. Wanita berisiko 100 kali lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki untuk terserang kanker payudara. Berdasarkan penelitian Harrianto dkk di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo tahun 2005, faktor risiko kanker payudara adalah jenis kelamin, dengan perbandingan laki-laki dan wanita sebesar 1:100.<sup>4,14</sup>

#### 2.5. Estrogen Reseptor (ER) dan Progesteron Reseptor (PR)

ER merupakan faktor transkripsi yang diaktifkan oleh hormon estrogen untuk menstimulasi pertumbuhan sel payudara normal dan sebagai faktor prediktif dari respon terhadap terapi hormonal seperti tamoxifen. ER memiliki peran yang penting pada proses karsinogenik dan penghambatannya yang melalui penggunaan estrogen agonis lemah (*Selective Estrogen Receptor Modulator*) atau secara tidak langsung menghambat konversi androgen menjadi estrogen (*aromatase inhibitor*), yang berperan sebagai terapi kanker payudara.<sup>7,15</sup>

Dari pemeriksaan imunohistokimia, ER positif didefinisikan sebagai *positive-staining tumor*  $\geq 1\%$ . Suatu kanker dinyatakan sebagai ER positif apabila kanker tersebut berespon terhadap terapi hormonal. Terapi hormonal merupakan pengobatan dengan cara mengurangi jumlah estrogen di dalam tubuh atau menghambat estrogen berikatan dengan reseptor. Tamoxifen mengikat ER dan menghalangi estrogen-stimulated growth yang secara keseluruhan membuat pasien kanker payudara invasif

dengan ER positif memiliki angka harapan hidup yang lebih panjang dibandingkan dengan pasien dengan ER negatif. Respon terapi aromatase inhibitor juga ditentukan oleh status ER, hanya tumor dengan ER positif yang bisa memberikan respon terapi.<sup>7,16</sup>

Secara umum konsentrasi ER lebih rendah pada wanita premenopause daripada post menopause. Kanker payudara dengan ER negatif cenderung memiliki derajat diferensiasi buruk. Kehadiran ER secara signifikan berhubungan dengan derajat diferensiasi yang rendah, tidak adanya nekrosis, dan usia yang tua. Pemeriksaan imunohistokimia ER akan positif dengan derajat diferensiasi yang rendah pada *Invasive Ductal Carcinoma* (IDC) tidak spesifik. Sedangkan pada IDC dengan derajat diferensiasi yang tinggi, pemeriksaan imunohistokimia ER akan terdesak atau hilang sama sekali akibat amplifikasi reseptor HER-2. Reseptor hormonal berhubungan secara berlawanan dengan adanya *epidermal growth factor receptor*.<sup>10,17</sup>

PR adalah gen yang diregulasi oleh estrogen, karena itu ekspresinya mengindikasikan adanya jalur ER yang sedang aktif. PR diaktivasi oleh hormon progesteron dan menstimulasi pertumbuhan sel tumor. Penilaian ekspresi PR dapat membantu memprediksi respons terhadap terapi hormonal secara lebih akurat. Sejalan dengan hal ini ada beberapa fakta yang menyatakan bahwa tumor-tumor dengan ekspresi PR yang positif mempunyai respons lebih bagus terhadap tamoxifen, baik pada penderita dengan metastase dan sebagai terapi adjuvant. Berdasarkan WHO tahun 2012, ER positif/PR positif merupakan fenotipe yang paling sering ditemukan dan diasosiasikan dengan respon terapi hormonal yang baik, sedangkan ER-negatif/PR-negatif merupakan kombinasi yang tidak responsif terhadap terapi hormonal. PR yang

dideteksi pada ER negatif yang disebabkan oleh kadar ER yang terlalu rendah, atau ER tidak dikenali oleh antibodi tetapi masih mengekspresikan PR. Keberadaan tumor dengan ER negatif dan PR positif masih diperdebatkan.<sup>7,15</sup>

## **2.6. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2/neu)**

HER-2/neu merupakan onkogen yang mengkode glikoprotein transmembrane dengan aktivitas tirosin kinase yang dikenal sebagai p185 yang termasuk famili *epidermal growth factor receptors*, terletak pada kromosom 17q21. Gen HER-2 bertugas untuk memproduksi protein HER-2. Protein HER-2 merupakan reseptor pada sel payudara. Pada keadaan normal, reseptor HER-2 mengontrol pertumbuhan, pembelahan, dan perbaikan sel. Tetapi sekitar 25% dari kasus kanker payudara, gen HER-2 bisa menjadi abnormal dan berduplikasi (*amplification HER-2 gene*). Amplifikasi gen HER-2 memerintahkan sel payudara terlalu banyak menghasilkan reseptor (overekspresi protein HER2). Ketika hal ini terjadi, overekspresi HER2 memerintahkan sel payudara untuk tumbuh dan membelah secara tidak terkontrol. Hal tersebut bisa berkembang menjadi kanker payudara.<sup>10,15</sup>

Kanker payudara dengan amplifikasi gen HER-2 atau overekspresi protein HER 2 dinyatakan sebagai HER-2 positif. HER-2 positif cenderung tumbuh lebih cepat dan metastasis dibandingkan dengan kanker payudara dengan HER-2 negatif. Berdasarkan penelitian Maru tahun 2005, ekspresi HER-2 yang berlebihan dilaporkan pada 20-25% pada karsinoma invasif. Insidensi ekspresi HER-2 lebih tinggi pada wanita berusia muda. Ekspresi HER-2 yang berlebihan memiliki hubungan yang bermakna dengan

status kelenjar limfe dan bisa digunakan sebagai pertanda klinik tumor agresif pada wanita usia  $\leq 30$ . Kanker payudara dengan overekspresi HER-2 memiliki prediksi yang baik terhadap respon terapi trastuzumab, tetapi tidak memiliki prediksi yang baik untuk kemoterapi atau kelangsungan hidup.<sup>10,11,16</sup>

Tiga mekanisme sel penyebab prognosis buruk pada overekspresi HER-2 yaitu overekspresi HER meningkatkan properti sel - sel kanker metastasis seperti angioinvasi dan angiogenesis, menyebabkan resistensi terhadap terapi yang menyebabkan respon buruk terhadap terapi, hal ini juga berhubungan dengan absennya respon hormon estrogen dan progesteron pada HER-2 positif, dan proliferasi yang tinggi dengan karakteristik persentase tinggi pada *S-phase* yang berhubungan dengan ukuran tumor. Overekspresi HER-2 ditemukan hampir pada semua kasus dengan derajat diferensiasi tinggi (*Ductal Carcinoma Insitu*) DCIS, pada 20-30% IDC, dan persentase yang lebih rendah pada ILC. HER-2 memiliki korelasi yang sangat kuat dengan tumor derajat diferensiasi tinggi, kurangnya ER dan meningkatnya level *S-phase*, *MIB-1* dan *KI-67*. Amplifikasi HER-2 berkorelasi secara berlawanan dengan ekspresi estrogen dan progesteron.<sup>10,18</sup>

## **2.7. Ki-67**

Indeks *Ki-67* yang tinggi ( $\geq 20\%$ ) berkorelasi secara signifikan dengan ukuran tumor yang besar, usia muda, kelenjar limfe positif, derajat diferensiasi tinggi, ER/PR negatif, overekspresi tumor protein p53 dan HER-2 positif. Persentase tumor dengan kadar *Ki-67* yang tinggi berbanding lurus dengan kecepatan membelah sel Tumor

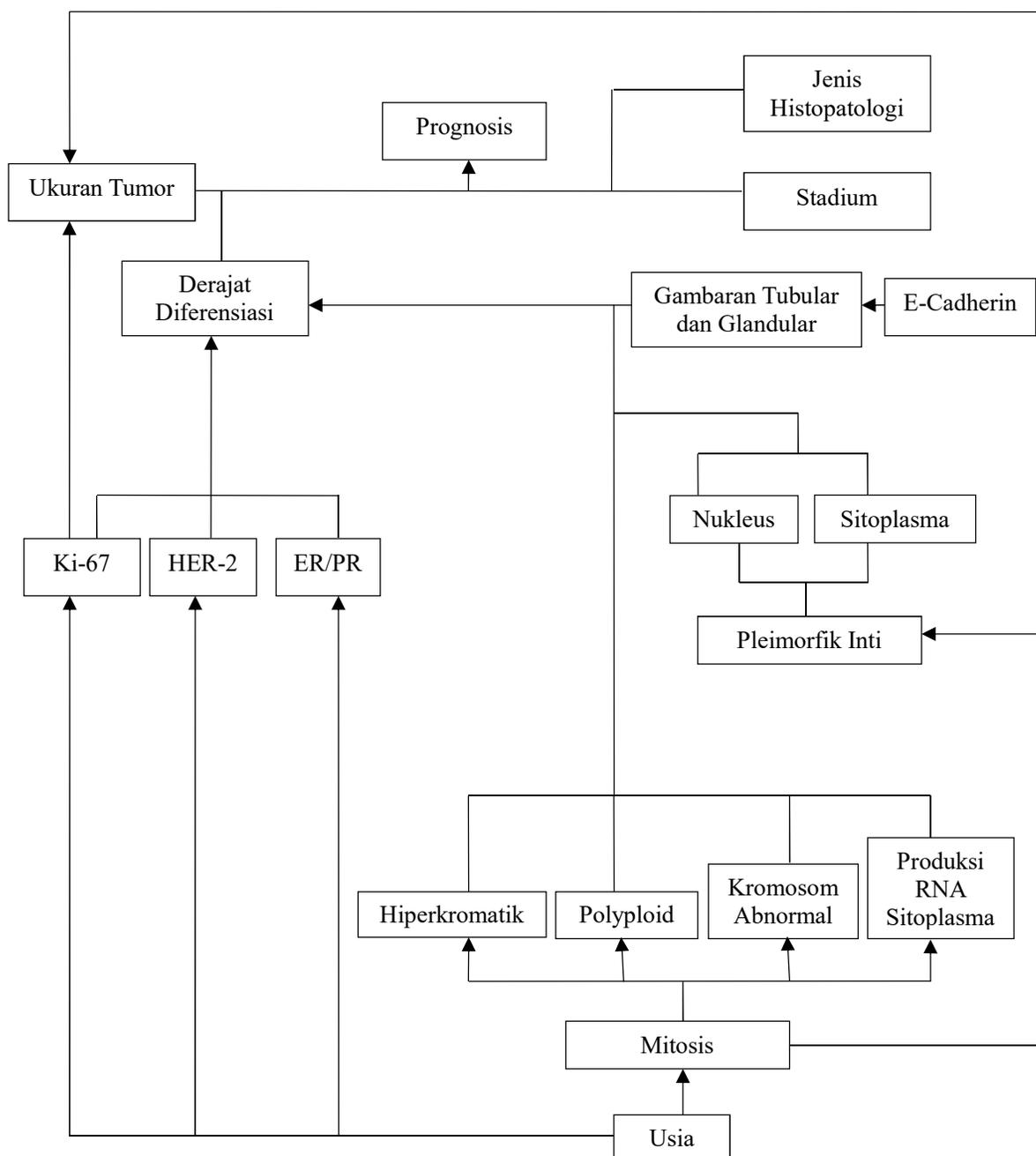
payudara dengan jenis DCIS, *lobular carcinoma* dan *musinus* memiliki kadar *Ki-67* yang lebih rendah dibandingkan dengan *ductal carcinoma*. Kanker payudara dengan kadar *Ki-67* yang tinggi ( $> 13.25\%$ ) diasosiasikan dengan prognosis yang buruk dibandingkan dengan tumor dengan kadar *Ki-67* yang rendah.<sup>16,19</sup>

### **2.8. Mitotic Activity Index (MAI)**

Tingginya MAI, *phosphohistone 3* (PPH3), *cyclin B1*, *Ki67*, dan *cyclin A* memiliki hubungan yang bermakna dengan usia muda, ukuran tumor yang besar, ER negatif, HER-2 positif, dan derajat diferensiasi yang tinggi.<sup>20</sup>

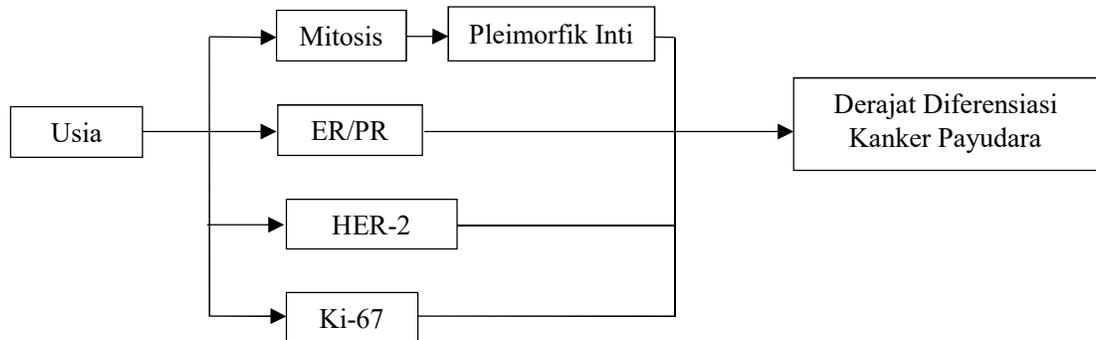
## 2.9. Kerangka Teori

Bedasarkan tinjauan pustaka di atas, maka dapat digambarkan teori sebagai berikut :



**Gambar 1.** Kerangka Teori

## 2.10. Kerangka Konsep



**Gambar 2.** Kerangka Konsep

Peneliti meneliti variabel usia dan derajat diferensiasi. Variabel ER/PR, HER-2, *Ki-67*, dan mitosis ditulis dalam kerangka teori dan kerangka konsep untuk menegakkan hipotesis. Variabel ER,PR dan HER-2 didata dalam penelitian sebagai variabel perancu.

Kanker payudara dengan ER negatif cenderung memiliki derajat diferensiasi buruk. Secara umum konsentrasi ER lebih rendah pada wanita premenopause daripada post menopause. Kehadiran ER secara signifikan berhubungan dengan derajat diferensiasi yang rendah, tidak adanya nekrosis, dan usia yang tua.<sup>10</sup>

Insidensi ekspresi HER-2 lebih tinggi pada wanita berusia muda. Overekspresi HER-2 ditemukan hampir pada semua kasus dengan derajat diferensiasi tinggi (*Ductal Carcinoma Insitu*) DCIS, pada 20-30% *Invasive Ductal Carcinoma* (IDC), dan persentase yang lebih rendah pada *Invasive Lobular Carcinoma* (ILC). Indeks *Ki-67* yang tinggi ( $\geq 20\%$ ) berkorelasi secara signifikan dengan ukuran tumor yang besar,

usia muda, kelenjar limfe positif,derajat diferensiasi tinggi, ER/PR negatif, overekspresi tumor protein p53 dan HER-2 positif.<sup>10,11,19</sup>

### **2.11. Hipotesis**

Usia memiliki hubungan terhadap derajat diferensiasi kanker payudara. Pada usia  $< 40$  tahun, persentase derajat diferensiasi buruk (*Grade III*) lebih banyak dibanding derajat diferensiasi baik (*Grade I*). Pada usia  $\geq 40$  tahun, persentase derajat diferensiasi baik (*Grade I*) lebih banyak dibanding derajat diferensiasi buruk (*Grade III*).