

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan neoplasma ganas yang berasal dari sel epitel jaringan payudara, khususnya epitel duktus dan lobulus. Penyakit ini bercirikan adanya proliferasi sel abnormal yang bersifat invasif serta berpotensi menyebar ke jaringan di sekitarnya maupun ke organ lain melalui sistem limfatik dan jalur *hematogen* (Aydiner et al., 2019)

1. Epidemiologi kanker payudara

Kanker payudara merupakan salah satu tantangan kesehatan utama secara global dan menduduki peringkat pertama sebagai jenis keganasan yang paling sering terdiagnosis pada populasi wanita. Penyakit ini dapat dijumpai di hampir seluruh negara, dengan tingkat insidensi dan mortalitas yang bervariasi akibat pengaruh faktor demografis, status sosial ekonomi, serta tingkat akses terhadap fasilitas kesehatan. Walaupun lebih lazim terjadi pada perempuan, kanker payudara juga dapat ditemukan pada laki-laki, meskipun dengan proporsi yang jauh lebih kecil; oleh karena itu, penyakit ini tetap memerlukan perhatian dalam hal diagnosis dan tatalaksana. (CBCN, 2022)

Peningkatan angka kejadian kanker payudara dalam beberapa dekade terakhir tidak hanya mencerminkan peningkatan insidensi yang sebenarnya, tetapi juga dipengaruhi oleh peningkatan kesadaran masyarakat, program skrining, serta kemajuan teknologi diagnostik. Deteksi dini melalui mammografi dan pemeriksaan klinis memungkinkan identifikasi kanker payudara pada stadium awal, yang berkontribusi terhadap peningkatan angka harapan hidup pasien. (CBCN, 2022)

Mayoritas kasus kanker payudara berasal dari *terminal duct lobular unit (TDLU)*, yakni unit fungsional utama dari jaringan payudara. Berdasarkan distribusi usia, risiko penyakit ini meningkat seiring bertambahnya usia, khususnya pascaperiode reproduktif. Meskipun demikian, pada kelompok usia muda, kanker payudara cenderung menunjukkan karakteristik biologis yang lebih agresif dan sering dikaitkan dengan faktor genetik (WHO, 2019)

2. Etiologi dan faktor Risiko

Etiologi karsinoma payudara bersifat multifaktorial yang melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik, hormonal, lingkungan, serta pola hidup. Paparan estrogen, baik yang bersifat *endogenous* maupun *exogenous*, dalam durasi panjang diketahui dapat meningkatkan risiko perkembangan kanker payudara. Selain itu, faktor-faktor reproduktif seperti usia menarche yang muda, *menopause* yang terlambat, *nulliparity* atau tidak pernah melahirkan, serta penggunaan terapi hormonal turut berkontribusi terhadap peningkatan risiko penyakit ini. (Aydiner et al., 2019)

Faktor genetik memiliki peran penting, khususnya pada individu dengan mutasi gen predisposisi seperti BRCA1 dan BRCA2, yang berhubungan dengan peningkatan risiko kanker payudara dan kanker ovarium. Selain itu, faktor gaya hidup seperti obesitas, konsumsi alkohol, dan kurangnya aktivitas fisik juga dilaporkan berkontribusi terhadap peningkatan risiko kanker payudara. (Aydiner et al., 2019)

B. *Invasive Breast Carcinoma of No Special Type*

Invasive breast carcinoma of no special type (IBC-NST) merupakan jenis kanker payudara invasif yang paling sering ditemukan, mencakup sekitar 70–80%

dari seluruh karsinoma payudara invasif. Dalam klasifikasi terbaru World Health Organization (WHO), istilah *invasive ductal carcinoma* tidak lagi digunakan sebagai istilah utama dan digantikan oleh *invasive breast carcinoma of no special type* (IBC-NST). Perubahan terminologi ini mencerminkan pemahaman bahwa sebagian besar karsinoma payudara invasif tidak menunjukkan diferensiasi histologis spesifik yang dapat dimasukkan ke dalam subtipe khusus lainnya. (WHO, 2019)

IBC-NST merupakan jenis karsinoma payudara invasif yang secara morfologis tidak tergolong ke dalam subtipe-subtipe spesifik, misalnya karsinoma lobular invasif, tubular, musinosa (*mucinous*), atau *cribriform*. Diagnosis ditegakkan setelah seluruh kemungkinan subtipe khusus tersebut disingkirkan melalui pemeriksaan histopatologi yang dilakukan oleh dokter spesialis patologi anatomi. (WHO, 2019)

C. Pemeriksaan Histopatologi Kanker Payudara

Pemeriksaan histopatologi adalah pemeriksaan jaringan tubuh secara mikroskopis untuk menilai perubahan struktur dan morfologi sel serta jaringan yang berkaitan dengan suatu penyakit. Pada kanker payudara, pemeriksaan histopatologi merupakan standar emas (*gold standard*) dalam menegakkan diagnosis, karena memungkinkan identifikasi langsung terhadap karakteristik morfologis sel tumor, pola pertumbuhan, serta hubungan sel tumor dengan jaringan sekitarnya. (WHO, 2019)

Pemeriksaan histopatologi merupakan dasar utama dalam klasifikasi kanker payudara, baik untuk menentukan jenis histologis, derajat diferensiasi, maupun untuk membedakan lesi jinak, lesi preinvasif, dan kanker invasif. Dengan demikian,

pemeriksaan ini memegang peranan yang krusial dalam praktik atologi Anatomi serta dalam tata laksana pasien dengan kanker payudara. (WHO, 2019)

1. Proses pemeriksaan histopatologi

Pemeriksaan histopatologi kanker payudara dilakukan melalui serangkaian tahapan yang sistematis, dimulai dari pengambilan jaringan hingga evaluasi mikroskopis preparat yang telah diwarnai.

a. Pengambilan dan fiksasi jaringan

Pengambilan jaringan dapat dilakukan melalui biopsi inti (*core biopsy*), biopsi eksisi, atau spesimen operasi. Jaringan yang diambil harus segera difiksasi menggunakan larutan formalin *buffer* 10% untuk mencegah autolisis dan degradasi jaringan. Fiksasi bertujuan untuk mempertahankan struktur morfologi sel dan jaringan agar tetap mendekati kondisi *in vivo*. (WHO, 2019)

Kualitas fiksasi sangat memengaruhi hasil pemeriksaan histopatologi dan pemeriksaan lanjutan seperti imunohistokimia. Fiksasi yang tidak adekuat dapat menyebabkan distorsi morfologi jaringan dan menurunkan kualitas interpretasi mikroskopis. (WHO, 2019; Kemenkes RI, 2019)

b. Pemrosesan jaringan

Setelah proses fiksasi, jaringan selanjutnya diproses melalui tahap dehidrasi menggunakan larutan alkohol bertingkat, dilanjutkan dengan *clearing* menggunakan *Xylo*, dan infiltrasi parafin. Jaringan yang telah terinfiltrasi parafin kemudian dibentuk menjadi blok parafin untuk memudahkan pemotongan. (Aydiner et al., 2019)

Pemotongan jaringan dilakukan dengan menggunakan *mikrotom* pada ketebalan 3–5 mikrometer. Selanjutnya, irisan jaringan tersebut ditempelkan pada

kaca objek dan disiapkan untuk proses pewarnaan. Tahapan pemrosesan jaringan ini bertujuan untuk menghasilkan preparat yang tipis, rata, dan representatif untuk evaluasi mikroskopis. (Aydiner et al., 2019)

c. Pewarnaan *Hematoksilin-Eosin* (HE)

Pewarnaan HE merupakan pewarnaan rutin yang digunakan dalam pemeriksaan histopatologi kanker payudara. Hematoksilin mewarnai inti sel menjadi biru keunguan, sehingga memungkinkan penilaian karakteristik nukleus seperti ukuran, bentuk, kromatin, dan tingkat pleomorfisme nukleus. Eosin mewarnai sitoplasma dan jaringan ikat menjadi merah muda hingga merah, sehingga membantu dalam evaluasi struktur jaringan dan hubungan antar sel secara keseluruhan. (Aydiner et al., 2019)

Pewarnaan HE memungkinkan penilaian berbagai parameter penting dalam diagnosis kanker payudara, seperti penentuan tipe histologis tumor, pola pertumbuhan sel tumor, invasi ke jaringan sekitar, serta menjadi dasar utama dalam penilaian grading histopatologi menggunakan sistem NHG. (WHO, 2019)

D. Grading Histopatologi Kanker Payudara

Grading histopatologi dalam kanker payudara berbeda dengan *staging*. Namun kedua hal tersebut merupakan dua konsep penting dalam penilaian kanker payudara yang memiliki fungsi berbeda namun saling melengkapi. Staging merupakan penilaian tingkat penyebaran kanker dalam tubuh. Sistem yang digunakan dalam *staging* adalah *TNM* (*Tumour, Node, Metastasis*), yang menilai ukuran tumor primer, keterlibatan kelenjar getah bening regional, serta keberadaan metastasis jauh. Berdasarkan kombinasi ketiga komponen tersebut, keganasan

diklasifikasikan ke dalam stadium 0 hingga IV. Proses *staging* ini memiliki peranan penting dalam menentukan prognosis dan strategi terapi pasien. (WHO, 2019)

Grading histopatologi merupakan sistem penilaian mikroskopis yang digunakan untuk menentukan tingkat diferensiasi dan agresivitas biologis suatu tumor berdasarkan gambaran morfologi sel dan jaringan. Pada kanker payudara, grading histopatologi mencerminkan sejauh mana sel tumor menyerupai jaringan payudara normal, baik dari segi struktur maupun karakteristik seluler. Semakin rendah tingkat diferensiasi sel tumor, semakin tinggi derajat keganasan dan agresivitas tumor tersebut (Aydiner et al., 2019). Grading histopatologi memiliki peran penting karena berkorelasi erat dengan agresivitas tumor, risiko metastasis, dan prognosis pasien. Tumor dengan grade tinggi umumnya menunjukkan pertumbuhan lebih agresif dan respons yang berbeda terhadap terapi dibandingkan tumor dengan grade rendah. (WHO, 2019)

Berbeda dengan penentuan tipe histologis yang berfokus pada klasifikasi morfologi tumor, grading histopatologi menilai derajat keganasan tumor secara kuantitatif. Oleh karena itu, grading histopatologi sering digunakan bersamaan dengan parameter klinikopatologis lainnya untuk memprediksi perjalanan penyakit dan klinis pasien kanker payudara. (WHO, 2019)

1. Sistem Grading *Nottingham Histologic Grading System* (NHG)

Sistem grading histopatologi yang paling luas digunakan pada kanker payudara invasif adalah *Nottingham Histologic Grading System* (NHG), yang juga dikenal sebagai sistem *Elston–Ellis*. Sistem ini merupakan pengembangan dari sistem *Bloom–Richardson* dan telah diadopsi secara internasional karena validitas dan reproduibilitasnya yang baik. WHO merekomendasikan penggunaan sistem

NHG sebagai standar penilaian grading histopatologi kanker payudara invasif. (WHO, 2019)

Sistem NHG menilai tiga parameter morfologi utama, yaitu pembentukan tubulus, pleomorfisme nukleus, dan jumlah mitosis. Masing-masing parameter diberi skor 1 hingga 3, kemudian dijumlahkan untuk menentukan derajat grading histopatologi. (WHO, 2019)

a. Pembentukan tubulus

Pembentukan tubulus menggambarkan kemampuan sel tumor dalam membentuk struktur tubular yang menyerupai duktus payudara normal. Parameter ini mencerminkan tingkat diferensiasi struktural tumor. Tumor dengan pembentukan tubulus yang baik menunjukkan diferensiasi yang lebih tinggi dan biasanya memiliki perilaku biologis yang kurang agresif. Penilaian pembentukan tubulus dilakukan dengan memperkirakan persentase area tumor yang membentuk struktur tubular:

- 1) Skor 1 diberikan apabila pembentukan tubulus $>75\%$
- 2) Skor 2 diberikan apabila pembentukan tubulus $10-75\%$
- 3) Skor 3 diberikan apabila pembentukan tubulus $<10\%$

Tumor dengan pembentukan tubulus minimal atau tidak ada sama sekali menunjukkan kehilangan diferensiasi yang signifikan dan sering dikaitkan dengan grading histopatologi tinggi. (WHO, 2019)

b. Pleomorfisme nukleus

Pleomorfisme nukleus menilai variasi ukuran, bentuk, dan karakter inti sel tumor dibandingkan dengan sel epitel payudara normal. Parameter ini mencerminkan tingkat ketidakstabilan genetik dan keganasan sel tumor. (Aydiner et al., 2019)

Pada pleomorfisme nukleus ringan, inti sel relatif seragam dengan sedikit variasi ukuran dan bentuk. Sebaliknya, pada pleomorfisme berat, inti sel menunjukkan variasi ukuran yang mencolok, bentuk tidak teratur, hiperkromasia, dan nukleolus yang menonjol. Skor pleomorfisme nukleus diberikan sebagai berikut:

- a) Skor 1: pleomorfisme ringan
- b) Skor 2: pleomorfisme sedang
- c) Skor 3: pleomorfisme berat

Pleomorfisme inti yang tinggi kerap berhubungan dengan perilaku tumor yang lebih agresif serta luaran prognosis yang lebih buruk. (Aydiner et al., 2019)

c. Jumlah mitosis

Jumlah mitosis mencerminkan aktivitas proliferasi sel tumor dan dinilai dengan menghitung jumlah figur mitosis pada area tertentu di bawah mikroskop. Parameter ini menunjukkan kecepatan pertumbuhan tumor dan potensi agresivitas biologisnya. Penilaian mitosis dilakukan dengan menghitung jumlah mitosis per luas lapang pandang mikroskopik, dengan batas skor yang disesuaikan dengan jenis mikroskop yang digunakan. Semakin tinggi jumlah mitosis, semakin tinggi skor yang diberikan, dan semakin agresif perilaku tumor tersebut. (WHO, 2019)

Tabel 1.
Metode Penilaian Grading Histopatologi Tumor Payudara
Sistem *Nottingham Histologic Grading*

Kriteria	Skor
Pembentukan tubulus/kelenjar	
>75%	1
10–75%	2
<10%	3
Pleomorfisme inti	
Inti kecil, seragam	1
Variasi sedang	2
Variasi jelas	3
Jumlah mitosis (sesuai luas lapang pandang mikroskop)	
Jumlah mitosis rendah	1
Jumlah mitosis sedang	2
Jumlah mitosis tinggi	3
Total skor → <i>Grade 1</i>	3–5
Total skor → <i>Grade 2</i>	6–7
Total skor → <i>Grade 3</i>	8–9

Sumber : WHO. 2019

Berdasarkan jumlah skor dari ketiga parameter sistem NHG, kanker payudara diklasifikasikan menjadi tiga derajat grading histopatologi, yaitu Grade 1, Grade 2, dan Grade 3.

a. Grade 1 (derajat rendah)

Grade 1 atau derajat rendah mencerminkan tumor dengan diferensiasi baik. Tumor ini umumnya memiliki pembentukan tubulus yang dominan, pleomorfisme nukleus ringan, serta aktivitas mitosis yang rendah. Secara klinis, kanker payudara dengan derajat 1 (*grade 1*) cenderung menunjukkan pertumbuhan yang lambat dan memiliki prognosis yang lebih baik apabila dibandingkan dengan tumor berderajat lebih tinggi. (Aydiner et al., 2019)

b. Grade 2 (derajat sedang)

Grade 2 atau derajat sedang menunjukkan karakteristik antara grade 1 dan grade 3. Tumor dengan grade ini memiliki diferensiasi sedang, variasi nukleus yang

lebih jelas, serta aktivitas mitosis yang meningkat. Grade 2 sering dianggap sebagai kelompok heterogen dengan variasi perilaku biologis dan prognosis yang cukup luas. (WHO, 2019)

c. Grade 3 (derajat tinggi)

Grade 3 atau derajat tinggi menunjukkan tumor dengan diferensiasi buruk. Tumor ini ditandai oleh minimnya pembentukan tubulus, pleomorfisme nukleus berat, dan jumlah mitosis yang tinggi. Kanker payudara grade 3 bersifat agresif, memiliki risiko metastasis yang lebih besar, dan sering berhubungan dengan prognosis yang kurang baik. (Aydiner et al., 2019)

E. Pemeriksaan Imunohistokimia (IHK) pada Kanker Payudara

Imunohistokimia (IHK) adalah metode pemeriksaan histopatologi lanjutan yang digunakan untuk mendeteksi ekspresi protein spesifik dalam jaringan menggunakan antibodi yang berikatan secara selektif dengan antigen target. Pemeriksaan ini memungkinkan identifikasi karakter biologis tumor yang tidak dapat dinilai hanya dengan pewarnaan rutin hematoksin-eosin (HE). Dalam kanker payudara, IHK berperan penting dalam menentukan status biologis tumor yang berkaitan dengan prognosis dan pilihan terapi. (WHO, 2019)

IHK merupakan bagian integral dari diagnosis kanker payudara modern, khususnya untuk penilaian ekspresi reseptor hormon dan HER2 yang menjadi standar internasional dalam evaluasi semua kasus kanker payudara invasif. (WHO, 2019). Pemeriksaan IHK ER, PR, dan HER2 merupakan pemeriksaan wajib dalam penatalaksanaan kanker payudara, karena hasilnya menentukan strategi terapi sistemik yang akan diberikan kepada pasien. (Kemenkes RI, 2019)

1. Prinsip dasar pemeriksaan IHK

Prinsip dasar pemeriksaan IHK adalah reaksi spesifik antara antigen yang terdapat dalam jaringan dengan antibodi yang sesuai. Jaringan tumor yang telah difiksasi dalam formalin dan diproses menjadi blok parafin dipotong tipis dan ditempatkan pada kaca objek. Setelah proses deparafinisasi dan rehidrasi, dilakukan antigen retrieval untuk membuka epitop antigen yang terdenaturasi selama fiksasi. (Aydiner et al., 2019)

Antibodi primer kemudian diaplikasikan untuk mengikat antigen target, diikuti antibodi sekunder yang terkonjugasi dengan enzim atau sistem polimer. Reaksi enzimatik menghasilkan endapan warna yang dapat diamati secara mikroskopis pada lokasi antigen berada. Proses ini memungkinkan visualisasi ekspresi protein dalam konteks morfologi jaringan. (Aydiner et al., 2019)

Kualitas hasil IHK sangat dipengaruhi oleh tahapan pra-analitik, seperti waktu fiksasi, jenis fiksatif, serta ketebalan potongan jaringan. Oleh karena itu, standarisasi prosedur imunohistokimia di laboratorium Patologi Anatomi sangat penting untuk menjamin akurasi dan reproduibilitas hasil. (WHO, 2019)

2. Penanda imunohistokimia pada kanker payudara

a. *Estrogen Receptor* (ER)

Reseptor estrogen (ER) adalah protein nuklir yang berperan dalam regulasi pertumbuhan dan diferensiasi sel payudara. Ekspresi ER pada kanker payudara menunjukkan bahwa pertumbuhan tumor dipengaruhi oleh hormon estrogen. Tumor dengan ER positif umumnya memiliki prognosis yang lebih baik dan respons yang baik terhadap terapi hormonal (WHO, 2019; Aydiner et al., 2019; Kemenkes RI, 2019). ER merupakan salah satu faktor prognostik dan prediktif terpenting dalam

kanker payudara dan harus dinilai pada semua kasus kanker payudara invasif. (Aydiner et al., 2019)

b. *Progesterone Receptor (PR)*

Reseptor progesteron (PR) merupakan penanda yang mencerminkan aktivitas jalur estrogen di dalam sel tumor. Ekspresi PR sering ditemukan bersamaan dengan ER dan memberikan informasi tambahan mengenai respons tumor terhadap terapi endokrin (WHO, 2019; Aydiner et al., 2019; Kemenkes RI, 2019). Kanker payudara dengan ER dan PR positif umumnya menunjukkan perilaku biologis yang lebih lambat yang ditandai oleh laju pertumbuhan yang lebih lambat dan respons yang baik terhadap terapi hormonal, dibandingkan tumor dengan reseptor hormon negatif, sehingga memiliki prognosis yang lebih baik. (WHO, 2019)

c. *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)*

HER2 merupakan reseptor faktor pertumbuhan yang berperan dalam proliferasi dan diferensiasi sel. Overekspresi HER2 ditemukan pada sebagian kasus kanker payudara dan berkaitan dengan sifat tumor yang lebih agresif, tingkat proliferasi tinggi, serta prognosis yang lebih buruk. Penilaian HER2 diklasifikasikan menjadi skor 0, 1+, 2+, dan 3+. Skor 0 dan 1+ dinyatakan sebagai HER2 negatif, skor 2+ termasuk kategori equivocal sehingga memerlukan pemeriksaan lanjutan menggunakan fluorescence in situ hybridization (FISH), sedangkan skor 3+ diklasifikasikan sebagai HER2 positif. (WHO, 2019)

Pemeriksaan HER2 sangat penting karena memiliki implikasi terapeutik yang signifikan. Tumor dengan HER2 positif berpotensi mendapatkan manfaat dari terapi target anti-HER2, seperti trastuzumab. Oleh karena itu, penilaian HER2 menjadi bagian standar dalam pemeriksaan IHC kanker payudara. (Setiawan, 2023)

d. Indeks Ki-67

Ki-67 merupakan penanda proliferasi sel yang mencerminkan aktivitas pembelahan sel tumor. Penilaian Ki-67 dilakukan dengan menghitung persentase inti sel tumor yang menunjukkan pewarnaan positif pada pemeriksaan imunohistokimia. Nilai Ki-67 yang tinggi menunjukkan tingkat proliferasi sel yang meningkat dan sering berhubungan dengan grading histopatologi yang lebih tinggi serta perilaku tumor yang lebih agresif. (Aydiner et al., 2019)

Ki-67 digunakan sebagai parameter tambahan dalam pengelompokan sub tipe molekular kanker payudara, khususnya untuk membedakan sub tipe luminal A dan luminal B, karena kedua sub tipe tersebut memiliki perbedaan tingkat proliferasi dan kesembuhan pasien. (WHO, 2019)

Artikel yang dipublikasikan pada *EMJ Oncology* (2022), menyarankan penggunaan cut-off Ki-67 $\geq 20\%$ karena memberikan klasifikasi sub tipe luminal yang lebih baik dibandingkan cut-off 14%, terutama melalui peningkatan sensitivitas dalam membedakan Luminal A dan Luminal B. (Escala-Cornejo et al., 2022)

3. Interpretasi hasil pemeriksaan IHK

Interpretasi hasil IHK dilakukan secara semikuantitatif dengan menilai intensitas pewarnaan dan proporsi sel tumor yang terwarnai. Untuk reseptor hormon estrogen (ER) dan progesteron (PR), hasil dinyatakan positif apabila terdapat pewarnaan pada inti sel tumor sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan. Penilaian HER2 dilakukan berdasarkan skor imunohistokimia yang diklasifikasikan menjadi negatif, equivocal, dan positif, dan pada hasil equivocal dianjurkan pemeriksaan lanjutan untuk memastikan status HER2. (WHO, 2019)

Hasil pemeriksaan IHC tidak boleh diinterpretasikan secara terpisah, melainkan harus dikorelasikan dengan gambaran histopatologi dan grading histopatologi tumor. Integrasi antara temuan morfologis dan biologis ini diperlukan untuk memperoleh gambaran biologis kanker payudara yang komprehensif, serta menjadi dasar dalam penentuan sub tipe molekular dan strategi terapi yang tepat bagi pasien. (WHO, 2019; Kemenkes RI, 2019)

F. Subtipe Molekuler Kanker Payudara

Subtipe molekuler kanker payudara ditentukan berdasarkan ekspresi penanda-penanda imunohistokimia, yakni *ER* (reseptor estrogen), *PR* (reseptor progesteron), *HER2*, serta indeks proliferasi Ki-67. Pendekatan ini digunakan secara luas karena mampu merepresentasikan karakter biologis tumor, memprediksi respons terapi, serta memperkirakan prognosis pasien kanker payudara. (WHO, 2019)

Berikut merupakan subtipe molekuler kanker payudara:

1. Luminal A

Subtipe luminal A ditandai oleh ER positif, PR positif, HER2 negatif, serta indeks Ki-67 rendah. Subtipe ini merupakan subtipe yang paling sering ditemukan pada kanker payudara. Secara histopatologis, tumor luminal A umumnya menunjukkan diferensiasi yang baik, aktivitas mitosis rendah, dan sering berkaitan dengan grading histopatologi derajat rendah. (WHO, 2019; Aydiner et al., 2019)

Subtipe luminal A memiliki pertumbuhan yang lambat, bersifat kurang agresif, jarang mengalami kekambuhan, dan menunjukkan respons yang baik terhadap terapi hormonal, sehingga memiliki prognosis yang paling baik dibandingkan subtipe molekular lainnya. (Setiawan, 2023)

2. Luminal B

Subtipe luminal B ditandai oleh ER positif, dengan salah satu atau kombinasi dari PR rendah atau negatif, HER2 positif atau negatif, dan Ki-67 tinggi. Dibandingkan luminal A, subtipe ini menunjukkan tingkat proliferasi yang lebih tinggi dan diferensiasi yang lebih rendah. Secara klinis, kanker payudara subtipe luminal B memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan luminal A dan sering memerlukan kombinasi terapi hormonal dan kemoterapi. Secara histopatologis, subtipe ini lebih sering ditemukan pada tumor dengan grading histopatologi sedang hingga tinggi (Grade 2–3). (WHO, 2019)

3. HER2-enriched

Sekitar 15–20% kanker payudara menunjukkan overekspresi HER2, yang secara histopatologis sering berkaitan dengan grading histopatologi tinggi (Grade 3), pleomorfisme nukleus berat, dan aktivitas mitosis yang meningkat. Kondisi ini menjadikan HER2-enriched sebagai subtipe dengan prognosis yang lebih buruk apabila tidak mendapatkan terapi yang sesuai. (WHO, 2019)

Nurcahyanti dan Kusmardi (2024) menegaskan bahwa pemeriksaan imunohistokimia HER2 memiliki peran sentral dalam diagnostik dan penentuan terapi kanker payudara, karena hasil HER2 positif menjadi dasar utama pemberian terapi target anti-HER2 seperti trastuzumab dan pertuzumab. Terapi target ini terbukti mampu meningkatkan kesembuhan pasien meskipun subtipe HER2-enriched secara biologis bersifat agresif. (Nurcahyanti & Kusmardi, 2024)

Interpretasi hasil HER2 harus dilakukan secara cermat melalui penilaian intensitas dan distribusi pewarnaan membran sel tumor, karena kesalahan interpretasi dapat berdampak langsung pada pemilihan terapi. Oleh karena itu,

integrasi antara gambaran histopatologi, grading histopatologi, dan hasil imunohistokimia HER2 sangat penting dalam praktik Patologi Anatomi untuk menentukan sub tipe molekular dan strategi penatalaksanaan pasien kanker payudara. (Nurcahyanti & Kusmardi, 2024)

4. *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC)

Triple Negative Breast Cancer (TNBC) merupakan sub tipe kanker payudara yang tidak mengekspresikan estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), maupun human epidermal growth factor receptor-2 (HER2). Sub tipe ini menunjukkan karakter biologis yang agresif, ditandai dengan tingkat proliferasi sel yang tinggi dan kecenderungan metastasis yang lebih besar dibandingkan sub tipe molekular lainnya. (WHO, 2019)

TNBC lebih sering dijumpai pada pasien dengan usia lebih muda dan kerap berhubungan dengan kelainan genetik tertentu. Secara histopatologis, TNBC umumnya memiliki grading histopatologi derajat tinggi (grade 3), pleomorfisme nukleus berat, serta aktivitas mitosis yang tinggi. Karena tidak mengekspresikan reseptor hormon maupun HER2, sub tipe ini tidak responsif terhadap terapi hormonal maupun terapi target anti-HER2, sehingga pilihan terapinya relatif terbatas dan prognosisnya cenderung kurang baik. (WHO, 2019; Aydiner et al., 2019)

Tabel 2.
Klasifikasi Subtipe Molekuler Kanker Payudara

Subtipe Molekuler	Kriteria Imunohistokimia
Luminal A	ER positif, PR positif, HER2 negatif, indeks proliferasi Ki-67 rendah
Luminal B	ER positif, HER2 negatif atau (3+), Ki-67 tinggi dan PR negatif/positif rendah
HER2-Enriched (non-luminal)	HER2 (3+), ER negatif, PR negatif
TNBC	ER negatif, PR negatif, HER2 negatif

Sumber : WHO, 2019

G. Hubungan Grading Histopatologi dengan Subtipe Molekuler

Grading histopatologi dan subtipe molekuler merupakan dua parameter penting yang menilai keganasan kanker payudara dari sudut pandang yang berbeda namun saling berkaitan. Grading histopatologi menilai derajat diferensiasi morfologis sel tumor berdasarkan pembentukan tubulus, pleomorfisme nukleus, dan jumlah mitosis, sedangkan subtipe molekuler mencerminkan karakter biologis tumor berdasarkan ekspresi reseptor hormon, HER2, dan indeks proliferasi Ki-67 yang diperiksa melalui imunohistokimia. Dengan demikian, grading histopatologi dapat dipandang sebagai manifestasi morfologis dari perubahan biologis dan molekuler yang mendasari subtipe molekuler kanker payudara. (WHO, 2019)

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Muhammad Furqan pada pasien kanker payudara di RSUP Haji Adam Malik Medan periode 2016–2018, ditemukan bahwa terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara grading histopatologi dan subtipe molekuler kanker payudara dengan nilai $p = 0,045$ ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan derajat histopatologi cenderung berkaitan dengan perbedaan distribusi subtipe molekuler. (Furqan & Pohan, 2020)

Selain itu, sub tipe luminal B memiliki aktivitas proliferasi yang lebih tinggi dibandingkan luminal A dan lebih sering ditemukan pada tumor dengan grading histopatologi derajat sedang hingga tinggi. Hal ini mencerminkan sifat biologis yang lebih agresif dan heterogen dibandingkan sub tipe luminal A. Sub tipe HER2-*enriched* dan TNBC umumnya berhubungan dengan grading histopatologi derajat tinggi (grade 3). Kedua sub tipe ini sering menunjukkan pleomorfisme nukleus berat, minimnya pembentukan tubulus, serta aktivitas mitosis yang tinggi. (Bethania & Primariadewi, 2022)