

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Payudara

1. Definisi kanker payudara

Kanker payudara adalah suatu neoplasma ganas yang berasal dari sel epitel jaringan payudara, terutama dari duktus laktiferus (adalah cabang dari duktuli yang terdiri dari 15-25 duktus laktiferus) dan lobulus (adalah kumpulan dari alveolus yang berkumpul menjadi 15-20 lobus (yaitu kumpulan beberapa lobulus) pada tiap payudara), yang ditandai oleh pertumbuhan sel yang tidak terkontrol, kemampuan menginvasi jaringan sekitarnya, serta potensi untuk bermetastasis ke organ lain melalui sistem limfatik dan hematogen. Transformasi sel normal menjadi sel kanker payudara terjadi akibat akumulasi perubahan genetik dan epigenetik yang mengganggu regulasi siklus sel, mekanisme apoptosis, serta diferensiasi sel normal. Secara histopatologis, kanker payudara menunjukkan variasi morfologi yang luas, mencerminkan heterogenitas biologis tumor, dan menjadi dasar penting dalam klasifikasi, penentuan derajat keganasan, serta prognosis penyakit (*World Health Organization, 2019; 2022*).

Kanker payudara merupakan jenis kanker paling sering ditemukan pada perempuan dan menjadi salah satu penyebab utama kematian akibat kanker secara global. Dari sudut pandang patologi, kanker payudara umumnya diklasifikasikan berdasarkan tipe histologisnya, dengan karsinoma duktal invasif sebagai tipe yang paling sering dijumpai, diikuti oleh karsinoma lobular invasif. Diagnosis kanker

payudara ditegakkan melalui pemeriksaan histopatologis jaringan tumor yang diperoleh dari biopsi, yang merupakan standar emas untuk memastikan sifat keganasan, tipe histologis, serta karakteristik biologis tumor yang berperan penting dalam penentuan terapi dan prognosis pasien *WHO Classification of Breast Tumours* (2019 / 2022).

Selain itu, kanker payudara juga dipandang sebagai penyakit dengan karakteristik molekuler yang kompleks. Perkembangan kanker payudara dipengaruhi oleh interaksi antara faktor hormonal, genetik, dan lingkungan, yang menyebabkan sel tumor memiliki kemampuan proliferasi yang meningkat, resistensi terhadap apoptosis (proses kematian sel yang terjadi secara alami, teratur, dan terstruktur untuk membuang sel yang rusak, tanpa menyebabkan peradangan pada jaringan sekitar), serta potensi invasi dan metastasis. Oleh karena itu, pemahaman mengenai definisi kanker payudara tidak hanya terbatas pada gambaran morfologis, tetapi juga mencakup aspek biologis dan molekuler yang mendasari perilaku klinis penyakit tersebut (*Harbeck et al., 2019*).

Perilaku klinis kanker payudara, seperti kecepatan pertumbuhan tumor, kemampuan invasi, respons terhadap terapi, dan prognosis pasien, ditentukan oleh berbagai aspek biologis dan molekuler yang mendasari perkembangan penyakit tersebut. Salah satu aspek biologis utama adalah aktivitas proliferasi sel, yaitu kemampuan sel tumor untuk membelah secara cepat dan tidak terkontrol. Aktivitas proliferasi (proses pertumbuhan dan penambahan jumlah sel jaringan secara cepat dan berulang melalui pembelahan sel (mitosis)) yang tinggi mencerminkan agresivitas tumor dan berhubungan dengan derajat histopatologis yang lebih tinggi

serta prognosis yang lebih buruk. Penanda proliferasi seperti Ki-67 digunakan secara luas untuk menilai tingkat aktivitas pembelahan sel tumor dan memberikan gambaran biologis mengenai keganasan kanker payudara (*Penault-Llorca et al., 2017; Nielsen et al., 2021*).

Selain proliferasi, perubahan genetik merupakan aspek molekuler fundamental dalam patogenesis kanker payudara. Akumulasi mutasi gen yang mengatur siklus sel, perbaikan *DNA*, dan apoptosis, seperti mutasi pada gen *TP53* (Tumor Protein p53, gen penekan tumor (*tumor suppressor gene*) yang bertindak sebagai "penjaga genom" dengan mencegah sel yang DNA-nya rusak berkembang menjadi kanker), *BRCA1* (*BReast CAncer gene 1*, gen penekan tumor yang berfungsi memperbaiki kerusakan DNA dan menjaga stabilitas genom), dan *BRCA2* (*Breast CAncer gene 2*, gen supresor tumor manusia yang berfungsi memperbaiki kerusakan DNA dan melindungi tubuh dari pertumbuhan sel kanker), menyebabkan hilangnya kontrol pertumbuhan sel dan meningkatkan ketidakstabilan genom. Ketidakstabilan genom ini memungkinkan sel kanker berkembang menjadi lebih agresif, resisten terhadap terapi, serta memiliki potensi metastasis yang lebih tinggi, sehingga sangat memengaruhi perjalanan klinis penyakit (*Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Aster, Jon C., 2021*).

Aspek molekuler lain yang berperan penting adalah ekspresi reseptor hormonal dan reseptor pertumbuhan pada sel kanker payudara. Ekspresi reseptor *estrogen (ER)* dan *progesteron (PR)* berkaitan dengan respons tumor terhadap terapi hormonal dan umumnya menunjukkan *prognosis* yang lebih baik. Sebaliknya, *overekspresi human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)* berhubungan

dengan pertumbuhan tumor yang lebih cepat dan perilaku klinis yang lebih agresif apabila tidak ditangani secara spesifik. Kombinasi ekspresi ER, PR, HER2, dan indeks proliferasi Ki-67 digunakan untuk mengelompokkan kanker payudara ke dalam sub tipe molekuler yang memiliki implikasi klinis dan terapeutik yang berbeda (*Untch M., et al. (2019)*).

Selain itu, kemampuan invasi dan metastasis sel kanker merupakan aspek biologis penting yang menentukan luaran klinis kanker payudara. Proses ini melibatkan perubahan molekuler yang memungkinkan sel tumor menembus membran basal, bermigrasi melalui jaringan sekitarnya, dan menyebar ke organ jauh melalui sistem limfatik maupun hematogen. Mekanisme tersebut dipengaruhi oleh perubahan adhesi sel, degradasi matriks ekstraseluler oleh enzim seperti matrix metalloproteinase (MMP), serta interaksi kompleks antara sel tumor dan tumor microenvironment, yang secara keseluruhan berkontribusi terhadap agresivitas dan stadium klinis penyakit (*Hanahan, 2022; Lambert et al., 2017; Winkler et al., 2020*).

Dengan demikian, perilaku klinis kanker payudara merupakan hasil interaksi kompleks antara aspek biologis dan molekuler, termasuk aktivitas proliferasi sel, perubahan genetik, ekspresi reseptor hormonal dan faktor pertumbuhan, serta kemampuan invasi dan metastasis. Pemahaman terhadap aspek-aspek ini sangat penting dalam menentukan derajat keganasan, pilihan terapi, dan prognosis pasien kanker payudara.

2. Epidemiologi kanker payudara

Kanker payudara merupakan kanker dengan insidensi tertinggi pada perempuan di seluruh dunia dan menjadi salah satu penyebab utama kematian akibat kanker. Menurut data *Global Cancer Observatory* yang dikeluarkan oleh *International Agency for Research on Cancer*, pada tahun 2020 terdapat sekitar 2,3 juta kasus baru kanker payudara secara global, yang menyumbang sekitar 11,7% dari seluruh kasus kanker baru, serta menyebabkan lebih dari 685.000 kematian di seluruh dunia. Data tersebut menunjukkan bahwa kanker payudara telah melampaui kanker paru sebagai kanker paling sering didiagnosis pada perempuan secara global (*International Agency for Research on Cancer, 2020*).

Distribusi epidemiologi kanker payudara menunjukkan variasi yang signifikan antar wilayah geografis. Negara-negara maju seperti Amerika Utara, Eropa Barat, dan Australia memiliki angka insidensi yang tinggi, yang sebagian besar dipengaruhi oleh gaya hidup, faktor reproduksi, serta sistem deteksi dini yang lebih baik. Namun demikian, lebih dari separuh kasus kanker payudara secara absolut terjadi di negara berkembang, khususnya di kawasan Asia, akibat jumlah populasi yang besar serta meningkatnya transisi epidemiologi dan gaya hidup modern (*World Health Organization, 2022*).

Di kawasan Asia, kanker payudara merupakan kanker paling umum pada perempuan dan menunjukkan karakteristik epidemiologi yang berbeda dibandingkan negara Barat. Beberapa negara Asia melaporkan puncak kejadian kanker payudara pada usia yang lebih muda, yaitu sekitar 40–50 tahun, dibandingkan negara Barat yang umumnya terjadi pada usia di atas 50 tahun.

Perbedaan ini diduga berkaitan dengan faktor genetik, hormonal, lingkungan, serta variasi pola reproduksi dan gaya hidup (*Paluch-Shimon et al., 2020*).

Di Indonesia, kanker payudara merupakan kanker dengan jumlah kasus tertinggi pada perempuan. Berdasarkan data *GLOBOCAN* tahun 2020, angka insidensi kanker payudara di Indonesia mencapai sekitar 42,1 per 100.000 perempuan, dengan angka kematian sekitar 16,6 per 100.000 perempuan. Kanker payudara menyumbang proporsi terbesar dari seluruh kasus kanker pada perempuan di Indonesia dan menjadi masalah kesehatan masyarakat yang signifikan (*International Agency for Research on Cancer, 2020*). Tingginya angka kematian di Indonesia berkaitan dengan keterlambatan diagnosis, rendahnya cakupan skrining, serta sebagian besar pasien datang pada stadium lanjut.

Secara temporal, tren epidemiologi menunjukkan bahwa insidensi kanker payudara terus meningkat dari waktu ke waktu, baik di negara maju maupun berkembang. Peningkatan ini dipengaruhi oleh penambahan usia harapan hidup, perubahan gaya hidup seperti obesitas dan kurang aktivitas fisik, serta peningkatan paparan faktor risiko hormonal. Di sisi lain, penurunan mortalitas mulai terlihat di beberapa negara maju akibat peningkatan deteksi dini dan kemajuan terapi, namun tren tersebut belum terlihat secara konsisten di negara berkembang (*World Health Organization, 2022*).

3. Usia dan kanker payudara

Usia merupakan salah satu faktor epidemiologis terpenting yang berhubungan dengan kejadian dan karakteristik biologis kanker payudara. Risiko terjadinya kanker payudara meningkat seiring bertambahnya usia, yang berkaitan dengan

akumulasi perubahan genetik, paparan hormonal jangka panjang, serta proses penuaan seluler. Sebagian besar kasus kanker payudara ditemukan pada perempuan usia di atas 40 tahun, dengan insidensi yang terus meningkat hingga usia lanjut. Peningkatan risiko ini dipengaruhi oleh lamanya paparan estrogen endogen sepanjang hidup serta penurunan kemampuan mekanisme perbaikan DNA pada sel payudara seiring bertambahnya usia (*Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Aster, Jon C., 2021*).

Selain berpengaruh terhadap angka kejadian, usia juga berkaitan dengan perilaku biologis dan klinis kanker payudara. Kanker payudara pada usia muda cenderung menunjukkan karakteristik yang lebih agresif, seperti derajat histopatologis yang lebih tinggi, indeks proliferasi yang meningkat, serta ekspresi penanda proliferasi seperti Ki-67 yang lebih tinggi dibandingkan pada pasien usia lanjut. Penelitian yang dilakukan oleh *Paluch-Shimon et al., 2020* menunjukkan bahwa pasien usia muda memiliki proporsi tumor dengan karakteristik biologis agresif yang lebih tinggi, yang berdampak pada prognosis yang kurang baik.

Perbedaan karakteristik kanker payudara berdasarkan kelompok usia menunjukkan bahwa usia tidak hanya berperan sebagai faktor risiko terjadinya penyakit, tetapi juga memengaruhi profil molekuler, derajat keganasan, dan respons terhadap terapi. Oleh karena itu, usia sering digunakan sebagai salah satu karakteristik responden dalam penelitian kanker payudara untuk menggambarkan distribusi kasus serta variasi karakteristik klinikopatologis pada populasi penelitian. (*Paluch-Shimon et al., 2020*).

4. Faktor risiko kanker payudara

Faktor risiko kanker payudara terdiri dari berbagai komponen yang bersifat non-modifikasi (tidak dapat diubah) dan modifikasi (dapat diubah melalui gaya hidup dan pencegahan). Faktor non-modifikasi yang paling kuat adalah usia lanjut, di mana risiko kanker payudara meningkat secara signifikan seiring bertambahnya usia, serta riwayat keluarga dan predisposisi genetik. Wanita dengan riwayat kanker payudara pada anggota keluarga tingkat pertama memiliki peluang lebih tinggi terkena penyakit ini dibandingkan yang tidak, dan mutasi pada gen seperti BRCA1 dan BRCA2 dikaitkan dengan risiko yang jauh lebih besar terhadap kejadian kanker payudara sepanjang hidup (*National Institutes of Health, 2025*).

Selain itu, faktor reproduksi dan hormonal juga memainkan peran penting; kejadian menarche (menstruasi atau haid) dini, menopause terlambat, penggunaan terapi hormonal dan kontrasepsi hormonal dalam jangka panjang, serta nuliparitas (belum pernah melahirkan) dapat meningkatkan paparan estrogen endogen yang berhubungan dengan risiko kanker payudara (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2019; PMC, 2024*).

Di sisi lain, faktor modifikasi yang berperan terhadap risiko kanker payudara meliputi obesitas, konsumsi alkohol, rendahnya aktivitas fisik, serta paparan radiasi. Obesitas berkaitan dengan peningkatan kadar estrogen dari jaringan adiposa dan inflamasi kronis yang dapat memicu proliferasi sel kanker, sedangkan konsumsi alkohol telah diklasifikasikan sebagai faktor yang meningkatkan risiko kanker payudara melalui mekanisme hormon dan metabolit toksik. Pola diet tinggi lemak dan gaya hidup sedentari juga diduga berkontribusi pada peningkatan

kejadian kanker payudara, meskipun bukti spesifiknya masih terus dikaji dalam berbagai penelitian epidemiologi (*Harbeck et al.*, 2019).

Selain itu, Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa faktor reproduksi, khususnya riwayat menyusui dan paritas tinggi, memiliki efek protektif terhadap risiko kanker payudara. Studi kohort besar yang dilakukan oleh *Fortner, Renée T., Sisti, Julia, Chai, Boyang, Collins, Laura C., Rosner, Bernard, Hankinson, Susan E., Tamimi, Rulla M., and Eliassen, A. Heather (2019) dalam Nurses' Health Studies* melaporkan bahwa perempuan yang pernah menyusui memiliki risiko lebih rendah terhadap kanker payudara, terutama pada subtype tertentu, dibandingkan perempuan yang tidak pernah menyusui. Selain itu, meta-analisis yang dilakukan oleh *Fortner et al., 2019; Collaborative Group, 2019* juga menunjukkan bahwa menyusui berhubungan dengan penurunan risiko kanker payudara secara keseluruhan. Efek protektif ini diduga berkaitan dengan penurunan paparan estrogen selama masa menyusui, akibat supresi ovulasi dan menstruasi, serta terjadinya diferensiasi sel epitel payudara setelah kehamilan dan laktasi, yang membuat sel payudara lebih resisten terhadap transformasi keganasan.

B. Histopatologis Kanker Payudara

1. Definisi pemeriksaan histopatologis

Pemeriksaan histopatologis merupakan metode diagnostik yang dilakukan dengan cara mengevaluasi perubahan morfologi jaringan secara mikroskopis untuk menegakkan diagnosis penyakit, menentukan derajat keparahan, serta menilai karakter biologis suatu lesi. Pemeriksaan ini dilakukan melalui proses pengambilan

jaringan (biopsi atau reseksi), fiksasi, pemrosesan jaringan, pemotongan tipis, pewarnaan umumnya menggunakan hematoksilin dan eosin serta pengamatan di bawah mikroskop. Dalam konteks keganasan, pemeriksaan histopatologis berperan sebagai gold standard untuk diagnosis kanker karena mampu menilai arsitektur jaringan, atipia sel, aktivitas mitosis, pola pertumbuhan tumor, serta hubungan tumor dengan jaringan sekitarnya (*Kumar; Vinay; Abbas, Abul K.; Aster; Jon C., 2021*).

Pada kanker payudara, pemeriksaan histopatologis tidak hanya berfungsi untuk menegakkan diagnosis, tetapi juga untuk menentukan derajat histopatologis (grading) yang mencerminkan tingkat keganasan tumor. Penilaian derajat histopatologis umumnya didasarkan pada sistem penilaian seperti Nottingham Histologic Grading System, yang mengevaluasi pembentukan tubulus, pleomorfisme inti, dan jumlah mitosis. Hasil pemeriksaan histopatologis memiliki peran penting dalam menentukan prognosis dan menjadi dasar dalam pengambilan keputusan terapi, termasuk pemilihan terapi adjuvan dan evaluasi risiko kekambuhan (*WHO Classification of Breast Tumours, 2019 / 2022*).

Selain itu, perkembangan pemeriksaan histopatologis modern juga mencakup pemeriksaan imunohistokimia, yang memungkinkan identifikasi ekspresi protein spesifik pada jaringan tumor, seperti Ki-67, ER, PR, dan HER2. Kombinasi antara evaluasi morfologi jaringan dan analisis imunohistokimia memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai karakter biologis tumor, sehingga pemeriksaan histopatologis tetap menjadi komponen utama dalam diagnosis, klasifikasi, dan penentuan prognosis kanker payudara (*WHO Classification of Breast Tumours, 2019 / 2022*).

2. Derajat histopatologis kanker payudara

Derajat histopatologis kanker payudara merupakan suatu sistem penilaian mikroskopis yang digunakan untuk menilai tingkat keganasan dan diferensiasi sel tumor berdasarkan karakteristik morfologi jaringan. Penilaian ini dilakukan melalui pemeriksaan histopatologis preparat jaringan tumor dan mencerminkan sejauh mana sel kanker menyerupai jaringan payudara normal. Tumor dengan tingkat diferensiasi yang rendah umumnya memiliki derajat histopatologis yang lebih tinggi, yang berkaitan dengan perilaku biologis tumor yang lebih agresif serta prognosis yang lebih buruk (*WHO Classification of Breast Tumours*, 2019).

Sistem penilaian derajat histopatologis yang paling luas digunakan pada kanker payudara adalah *Nottingham Histologic Grading System* (modifikasi dari sistem *Scarff–Bloom–Richardson*). Sistem ini menilai tiga parameter utama, yaitu pembentukan tubulus (ukuran seberapa banyak sel kanker membentuk struktur bulat mirip kelenjar normal. Semakin banyak sel membentuk tubulus (struktur menyerupai kelenjar), semakin rendah derajatnya (kurang agresif), sedangkan lebih sedikit tubulus berarti kanker tumbuh lebih cepat dan lebih agresif), pleomorfisme inti (variasi ukuran dan bentuk inti sel kanker yang tidak normal, menandakan tingkat kelainan genetik, agresivitas tinggi, dan kecepatan pertumbuhan tumor yang cepat), dan jumlah mitosis (indikator seberapa cepat sel kanker membelah), yang masing-masing diberi skor. Total skor dari ketiga parameter tersebut kemudian diklasifikasikan menjadi derajat histopatologis rendah *grade I* (rendah, >75% tubulus, memiliki inti sel kecil, seragam, mirip normal, mitosis 1 – 7 per 10 HPF), *grade II* (sedang, 10%-75% tubulus, menunjukkan pleomorfisme sedang, mitosis 8 – 12 per 10 HPF), dan *grade III* (tinggi, memiliki inti besar, sangat bervariasi, dan

abnormal, $<10\%$ tubulus, ≥ 13 per 10 HPF). Derajat histopatologis ini memiliki nilai prognostik yang kuat karena berkaitan dengan kecepatan pertumbuhan tumor, potensi metastasis, dan angka ketahanan hidup pasien (*WHO Classification of Breast Tumours*, 2019).

Derajat histopatologis kanker payudara juga memiliki hubungan erat dengan karakter biologis dan molekuler tumor, termasuk aktivitas proliferasi sel. Tumor dengan derajat histopatologis tinggi umumnya menunjukkan aktivitas mitosis yang lebih tinggi dan ekspresi penanda proliferasi seperti Ki-67 yang meningkat. Oleh karena itu, derajat histopatologis tidak hanya berfungsi sebagai alat klasifikasi morfologis, tetapi juga sebagai indikator penting dalam menentukan prognosis dan membantu perencanaan terapi pada pasien kanker payudara (*WHO, 2019 / 2022*).

3. Ekspresi Ki-67

Ki-67 merupakan protein nuklear yang berfungsi sebagai penanda proliferasi sel, yang diekspresikan pada fase aktif siklus sel (G1, S, G2, dan M) dan tidak diekspresikan pada fase istirahat (G0). Dalam kanker payudara, ekspresi Ki-67 mencerminkan tingkat aktivitas pembelahan sel tumor dan digunakan secara luas untuk menilai agresivitas biologis tumor. Tingginya ekspresi Ki-67 menunjukkan laju proliferasi sel yang meningkat, yang berkaitan dengan pertumbuhan tumor yang lebih cepat, derajat histopatologis yang lebih tinggi, serta prognosis yang kurang baik (*Nielsen et al., 2021*).

Dalam praktik klinis dan patologis, Ki-67 dinilai melalui pemeriksaan imunohistokimia (IHK) untuk menilai ekspresi protein Ki-67 dilakukan pada preparat jaringan *formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE)* dengan irisan setebal

$\pm 4 \mu\text{m}$ yang kemudian *dideparafinasi*, dilanjutkan dengan antigen retrieval menggunakan citrate buffer pH 6 yang dipanaskan untuk mengungkap epitope Ki-67, diikuti oleh inkubasi dengan antibodi primer anti-Ki-67 dan sistem deteksi berlabel serta *substrat kromogen 3,3'-diaminobenzidin (DAB)* sehingga sel dengan ekspresi Ki-67 tampak berwarna coklat pada inti sel dan kemudian diberi counterstain hematoksin untuk kontras jaringan, preparat diamati dengan mikroskop cahaya untuk menghitung persentase sel tumor dengan pewarnaan inti positif sebagai indeks proliferasi Ki-67. yang kemudian diinterpretasikan menurut konsensus dan literatur dengan pendekatan *cut-off* seperti $\leq 5\%$ untuk proliferasi rendah, $\geq 20\text{--}30\%$ untuk proliferasi tinggi, serta penetapan nilai *cut-off* spesifik sering disesuaikan dengan standar laboratorium masing-masing institusi mengingat variasi metodologis dalam evaluasi IHK. (Wongmaneerung et al. 2025) Penelitian yang dilakukan oleh Penault-Llorca et al., 2017 menegaskan bahwa Ki-67 merupakan penanda penting dalam evaluasi kanker payudara dan merekomendasikan penggunaannya sebagai bagian dari penilaian standar, meskipun dengan perhatian terhadap standar interpretasi dan cut-off nilai.

Selain sebagai penanda proliferasi, Ki-67 juga berperan dalam klasifikasi sub tipe molekuler kanker payudara, khususnya dalam membedakan sub tipe luminal A dan luminal B. Tumor luminal B umumnya menunjukkan ekspresi Ki-67 yang lebih tinggi dibandingkan luminal A dan memiliki perilaku klinis yang lebih agresif serta respons terapi yang berbeda. Oleh karena itu, Ki-67 memiliki peran penting dalam membantu stratifikasi risiko, menentukan strategi terapi, dan memperkirakan prognosis pasien kanker payudara, terutama bila dikombinasikan dengan parameter

histopatologis lain seperti derajat histopatologis dan status reseptor hormon (*Inwald et al., 2021*).

4. Hubungan derajat histopatologis dengan ekspresi Ki-67 pada kanker payudara.

Penelitian klinis dan histopatologis menunjukkan bahwa ekspresi Ki-67 berkorelasi erat dengan derajat histopatologis kanker payudara. Ki-67 merupakan penanda proliferasi sel yang mencerminkan tingkat aktivitas pembelahan sel tumor. Berbagai penelitian melaporkan bahwa ekspresi Ki-67 cenderung lebih tinggi pada tumor dengan derajat histopatologis yang lebih tinggi (Grade III) dibandingkan dengan derajat yang lebih rendah (Grade I dan II). Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi Ki-67 berkaitan dengan aktivitas proliferasi sel tumor yang lebih tinggi dan perilaku biologis tumor yang lebih agresif. Penelitian yang dilakukan oleh *Penault-Llorca et al. (2017)* menunjukkan bahwa ekspresi Ki-67 memiliki hubungan dengan karakteristik klinikopatologi kanker payudara dan dapat digunakan sebagai indikator proliferasi sel tumor.. Tumor dengan diferensiasi yang buruk umumnya menunjukkan indeks proliferasi Ki-67 yang lebih tinggi dibandingkan tumor yang berdiferensiasi baik. Oleh karena itu, kombinasi penilaian derajat histopatologis dan ekspresi Ki-67 dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai karakter biologis tumor serta membantu dalam penentuan prognosis dan strategi terapi pada pasien kanker payudara (*Penault-Llorca et al., 2017; Nielsen et al., 2021*).