



**MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA**

KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/414/2018
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA
KANKER PAYUDARA

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa penyelenggaraan praktik kedokteran harus dilakukan sesuai dengan standar pelayanan kedokteran yang disusun dalam bentuk Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran dan standar prosedur operasional;
- b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam menyusun standar prosedur operasional perlu mengesahkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran yang disusun oleh organisasi profesi;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Payudara;

- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 116, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4431);

2. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2014 tentang Tenaga Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 298, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5607);
4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 269/Menkes/Per/III/2008 tentang Rekam Medis;
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1438/Menkes/Per/2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 464);
6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2052/Menkes/Per/X/2011 tentang Izin Praktik dan Pelaksanaan Praktik Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 671);
7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2015 Nomor 1508);

Memperhatikan : Surat Ketua Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi Indonesia (PERABOI) Nomor 52/PERABOI PUSAT/IV/16 tanggal 25 April 2017;

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA KANKER PAYUDARA.

KESATU : Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Payudara.

- KEDUA : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Payudara yang selanjutnya disebut PNPK Tata Laksana Kanker Payudara merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.
- KETIGA : PNPK Tata Laksana Kanker Payudara sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.
- KEEMPAT : PNPK Tata Laksana Kanker Payudara sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KELIMA : Kepatuhan terhadap PNPK Tata Laksana Kanker Payudara sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA bertujuan memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KEENAM : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPK Tata Laksana Kanker Payudara dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan pasien, dan dicatat dalam rekam medis.
- KETUJUH : Menteri Kesehatan, Gubernur, dan Bupati/Wali kota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPK Tata Laksana Kanker Payudara dengan melibatkan organisasi profesi.
- KEDELAPAN : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 26 Juli 2018

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/414/2018
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN
KEDOKTERAN TATA LAKSANA KANKER
PAYUDARA

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker payudara (KPD) merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel ductus maupun lobulusnya. Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker terbanyak di Indonesia. Berdasarkan *Pathological Based Registration* di Indonesia, KPD menempati urutan pertama dengan frekuensi relatif sebesar 18,6%. (Data Kanker di Indonesia Tahun 2010, menurut data Histopatologik; Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia (IAPI) dan Yayasan Kanker Indonesia (YKI)). Diperkirakan angka kejadiannya di Indonesia adalah 12/100.000 wanita, sedangkan di Amerika adalah sekitar 92/100.000 wanita dengan mortalitas yang cukup tinggi yaitu 27/100.000 atau 18% dari kematian yang dijumpai pada wanita. Penyakit ini juga dapat diderita pada laki-laki dengan frekuensi sekitar 1%. Di Indonesia, lebih dari 80% kasus ditemukan berada pada stadium yang lanjut, dimana upaya pengobatan sulit dilakukan. Oleh karena itu, perlu pemahaman tentang upaya pencegahan, diagnosis dini, pengobatan kuratif maupun paliatif serta upaya rehabilitasi yang baik, agar pelayanan pada penderita dapat dilakukan secara optimal.

B. Permasalahan

Informasi mengenai kanker payudara masih kurang dipahami oleh sebagian besar wanita usia usia produktif di Indonesia. Hal ini sangat memprihatinkan mengingat kanker payudara merupakan salah satu kanker yang dapat dicegah sejak dini. Rendahnya pengetahuan

mengenai kanker payudara secara umum berhubungan dengan masih tingginya angka kejadian kanker payudara di Indonesia. Pencegahan dan deteksi dini merupakan hal yang krusial dalam penatalaksanaan kanker payudara secara menyeluruh mengingat dampak kanker payudara pada penderita, keluarga, serta pemerintah.

C. Tujuan

1. Menurunkan insidensi dan morbiditas kanker payudara di Indonesia.
2. Membuat pedoman berdasarkan *evidence based medicine* untuk membantu tenaga medis dalam diagnosis dan tata laksana kanker payudara.
3. Mendukung usaha diagnosis dini pada masyarakat umum dan pada kelompok risiko tinggi.
4. Meningkatkan usaha rujukan, pencatatan dan pelaporan yang konsisten.
5. Memberi rekomendasi bagi fasilitas pelayanan kesehatan primer sampai dengan tersier serta penentu kebijakan untuk penyusunan protokol setempat atau Panduan Praktik Klinis (PPK), dengan melakukan adaptasi terhadap Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) ini.

D. Sasaran

1. Seluruh jajaran tenaga kesehatan yang terlibat dalam pengelolaan kanker payudara sesuai dengan relevansi tugas, wewenang, dan kondisi sarana dan prasarana yang tersedia di pelayanan kesehatan masing-masing.
2. Pembuat kebijakan di lingkungan rumah sakit, institusi pendidikan, serta kelompok profesi terkait.
3. Pemerhati untuk layanan dan pengelolaan kanker payudara termasuk pasien dan keluarga.

BAB II METODOLOGI

A. Strategi Penelusuran Bukti

Penelusuran pustaka dilakukan secara elektronik dan secara manual. Penelusuran bukti sekunder berupa uji klinis, meta-analisis, uji kontrol teracak samar (*randomised controlled trial*), telaah sistematis, ataupun pedoman berbasis bukti sistematis dilakukan pada situs *Cochrane Systematic Database Review*, dan termasuk semua istilah-istilah yang ada dalam *Medical Subject Heading* (MeSH). Penelusuran bukti primer dilakukan pada mesin pencari *Pubmed*, *Medline*, dan *Tripdatabase* dengan kata kunci yang sesuai. Penelusuran secara manual dilakukan pada daftar pustaka artikel-artikel *review* serta buku-buku teks yang ditulis 5 tahun terakhir.

B. Pernyataan tentang Telaah Kritis

Seluruh bukti yang diperoleh telah dilakukan telaah kritis oleh dokter spesialis/subspesialis yang kompeten sesuai dengan kepakaran keilmuan masing-masing.

C. Peringkat Bukti (*Level of Evidence*)

Level of evidence ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* yang dimodifikasi untuk keperluan praktis, sehingga peringkat bukti adalah sebagai bukti:

1. IA metaanalisis, uji klinis
2. IB uji klinis yang besar dengan validitas yang baik
3. IC *all or none*
4. II uji klinis tidak terandomisasi
5. III studi observasional (kohort, kasus kontrol)
6. IV konsensus dan pendapat ahli

D. Derajat Rekomendasi

Berdasarkan peringkat itu dapat dibuat rekomendasi sebagai berikut:

1. Rekomendasi A bila berdasar pada bukti level IA, IB atau IC
2. Rekomendasi B bila berdasar atas bukti level II
3. Rekomendasi C bila berdasar atas bukti level III
4. Rekomendasi D bila berdasar atas bukti level IV

BAB III
HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Faktor Risiko

Faktor risiko yang erat kaitannya dengan peningkatan insiden kanker payudara antara lain jenis kelamin wanita, usia > 50 tahun, riwayat keluarga dan genetik (Pembawa mutasi BRCA1, BRCA2, ATM atau TP53 (p53)), riwayat penyakit payudara sebelumnya (DCIS pada payudara yang sama, LCIS, densitas tinggi pada mammografi), riwayat menstruasi dini (<12 tahun) atau menarche lambat (>55 tahun), riwayat reproduksi (tidak memiliki anak dan tidak menyusui), hormonal, obesitas, konsumsi alkohol, riwayat radiasi dinding dada, dan faktor lingkungan.

B. Prevensi dan Skrining

Pencegahan (primer) adalah usaha agar tidak terkena kanker payudara. Pencegahan primer berupa mengurangi atau meniadakan faktor-faktor risiko yang diduga sangat erat kaitannya dengan peningkatan insiden kanker payudara. Pencegahan primer atau supaya tidak terjadinya kanker secara sederhana adalah mengetahui faktor-faktor risiko kanker payudara, seperti yang telah disebutkan diatas, dan berusaha menghindarinya.

Prevensi primer agar tidak terjadi kanker payudara saat ini memang masih sulit, yang bisa dilakukan adalah dengan meniadakan atau memperhatikan beberapa faktor risiko yang erat kaitannya dengan peningkatan insiden kanker payudara seperti berikut:

	RR > 4 risiko sangat tinggi	RR 2 – 3,99 risiko tinggi	RR 1,25 – 1,99 risiko sedang	RR < 0,8 faktor proteksi
Usia, jenis kelamin	Wanita, peningkatan usia (>50 tahun)			

<p>Riwayat keluarga dan genetik</p>	<p>Pembawa mutasi gen BRCA1, BRCA2, ATM atau TP53 (p53)</p>	<p>Dua atau lebih keluarga dekat menderita kanker payudara, pembawa mutasi gen CHEK2</p>	<p>Satu keluarga dekat atau beberapa keluarga jauh menderita kanker payudara</p>	
<p>Kondisi payudara</p>	<p>DCIS pada payudara yang sama. LCIS densitas tinggi pada mammografi</p>	<p>Hiperplasia duktus atipikal</p>	<p>DCIS pada payudara kontralateral. Proliferasi jinak tanpa atypia.</p>	
<p>Riwayat menstruasi dan reproduksi</p>			<p>Menarche dini (<12 tahun). Menopause lambat >55 tahun</p>	<p>Paritas dengan 4 anak atau lebih (vs 1 anak) usia saat melahirkan pertama kali <25 tahun total durasi menyusui >12 bulan</p>

<p>Hormon endogen dan eksogen</p>		<p>Kadar esetrogen tinggi dalam sirkulasi pada wanita pasca menopause</p>	<p>Penggunaan kontrasepsi oral yang lama (dalam 10 tahun terakhir) penggunaan terapi sulih hormon kombinasi</p>	<p>Penggunaan tamoxifen selama lebih dari 5 tahun. Penggunaan raloxifen</p>
<p>Ukuran tubuh dan gaya hidup</p>			<p>IMT >25 kg/m² (vs <21 kg/m²) pada wanita pascamenopause. Konsumsi alkohol lebih dari 3x perhari</p>	<p>Aktivitas fisik 2 jam atau lebih berjalan cepat selama seminggu atau ekuivalen</p>
<p>Riwayat penyakit</p>	<p>Radiasi (pada limfoma Hodgkin) sebelum usia 30 tahun. Riwayat kanker payudara pada payudara kontralateral</p>		<p>Riwayat keganasan pada organ lain (ovarium, tiroid, endometrium, kolon, melanoma). Terapi dengan radiasi pengion dosis tinggi terutama sebelum usia 20 tahun. Paparan dietilstilbestro 1 in utero.</p>	

Lingkungan			Radiasi pengion dosis tinggi terutama sebelum usia 20 tahun	
-------------------	--	--	---	--

Pencegahan sekunder adalah melakukan skrining kanker payudara. Skrining kanker payudara adalah pemeriksaan atau usaha untuk menemukan abnormalitas yang mengarah pada kanker payudara pada seseorang atau kelompok orang yang tidak mempunyai keluhan. Tujuan dari skrining adalah untuk menurunkan angka morbiditas akibat kanker payudara dan angka kematian. Pencegahan sekunder merupakan primadona dalam penanganan kanker secara keseluruhan.

Skrining untuk kanker payudara adalah mendapatkan orang atau kelompok orang yang terdeteksi mempunyai kelainan/abnormalitas yang mungkin kanker payudara dan selanjutnya memerlukan diagnosa konfirmasi. Skrining ditujukan untuk mendapatkan kanker payudara dini sehingga hasil pengobatan menjadi efektif, dengan demikian akan menurunkan kemungkinan kekambuhan, menurunkan mortalitas dan memperbaiki kualitas hidup (level-3). Beberapa tindakan untuk skrining adalah:

1. Periksa Payudara Sendiri (SADARI)

SADARI dilakukan oleh masing-masing wanita, mulai dari usia 20 tahun. SADARI dilakukan setiap bulan, 7-10 hari setelah hari pertama haid terakhir. Cara melakukan SADARI yang benar dapat dilakukan dalam 5 langkah, yaitu:

- a. Dimulai dengan memandang kedua payudara didepan cermin dengan posisi lengan terjantai kebawah dan selanjutnya tangan berkacak pinggang. Lihat dan bandingkan kedua payudara dalam bentuk, ukuran, dan warna kulitnya. Perhatikan kemungkinan-kemungkinan dibawah ini:
 - 1) Dimpling, pembengkakan kulit;
 - 2) Posisi dan bentuk dari puting susu (apakah masuk kedalam atau bengkak);
 - 3) Kulit kemerahan, keriput atau borok, dan bengkak.

- b. Tetap didepan cermin, kemudian mengangkat kedua lengan dan melihat kelainan seperti pada langkah a.
- c. Pada waktu masih ada didepan cermin, lihat dan perhatikan tanda-tanda adanya pengeluaran cairan dari puting susu.
- d. Berikutnya dengan posisi berbaring, rabalah kedua payudara, payudara kiri dengan tangan kanan dan sebaliknya, gunakan bagian dalam (volar/telapak) dari jari ke 2-4. Raba seluruh payudara dengan cara melingkar dari luar kedalam atau dapat juga vertikal dari atas kebawah.
- e. Langkah berikutnya adalah meraba payudara dalam keadaan basah dan licin karena sabun dikamar mandi, rabalah dalam posisi berdiri dan lakukan seperti langkah d.

Upaya promotif melakukan SADARI dapat diajarkan oleh petugas terlatih, mulai dari Tingkat Pelayanan Kesehatan Primer.

2. Periksa Payudara Klinis (SADANIS)

Pemeriksaan klinis payudara dikerjakan oleh petugas kesehatan yang terlatih, mulai dari Tingkat Pelayanan Kesehatan Primer. Pemeriksaan klinis pada payudara dilakukan sekurangnyanya 3 tahun sekali atau apabila ditemukan adanya abnormalitas pada proses SADARI.

Selanjutnya setelah dilakukan pemeriksaan klinis payudara, maka dapat ditentukan apakah memang betul ada kelainan, dan apakah kelainan tersebut termasuk kelainan jinak, ganas, atau perlu pemeriksaan lebih lanjut sehingga membutuhkan rujukan ke Tingkat Pelayanan Kesehatan Sekunder atau Tersier.

Teknis penyelenggaraan dan pemeriksaan SADARI/SADANIS dapat dilihat di buku Penanggulangan Kanker Payudara dan Kanker Leher Rahim, Kementerian Kesehatan RI, Direktorat Pengendalian Penyakit Tidak Menular 2015.

3. Mammografi Skrining

Pemeriksaan Mammografi skrining memegang peranan penting, terutama pada tumor-tumor yang sangat kecil atau *non-palpable*. Sensitifitas bervariasi antara 70-80% dengan spesifisitas antara 80-90%.

*Skrining mammografi bukan termasuk program nasional.

Pencegahan primer pada kanker payudara masih sulit diwujudkan, oleh karena beberapa faktor risiko mempunyai OR/HR yang tidak terlalu tinggi dan masih bertentangan hasilnya

Skrining kanker payudara berupa:

1. Pemeriksaan payudara sendiri (SADARI)
2. Pemeriksaan payudara klinis oleh petugas yang terlatih
3. Mammografi skrining
4. Prevensi dan skrining bertujuan menemukan kemungkinan adanya kanker payudara dalam stadium dini dan diharapkan akan menurunkan mortalitas.

(Rekomendasi C)

C. Kriteria Diagnosis

1. Anamnesis

Pada anamnesis pasien, beberapa keluhan utama terkait yang biasanya digali dari pasien kanker payudara meliputi, ukuran dan letak benjolan payudara, kecepatan benjolannya tumbuh, apakah disertai dengan sakit, reaksi puting susu, apakah ada *nipple discharge* atau krusta, kelainan pada kulit misalnya *dimpling*, *peau d'orange*, ulserasi, atau venektasi, apakah ada benjolan pada ketiak atau edema pada lengan atas.

Selain itu, beberapa keluhan tambahan yang terkait dengan kemungkinan metastasis dari kanker payudara dapat ditanyakan juga misalnya nyeri pada tulang (untuk mencari kemungkinan metastasis pada vertebrae, femur), rasa sesak nafas dan lain sebagainya yang menurut klinisi terkait dengan penyakitnya.

2. Pemeriksaan Fisik

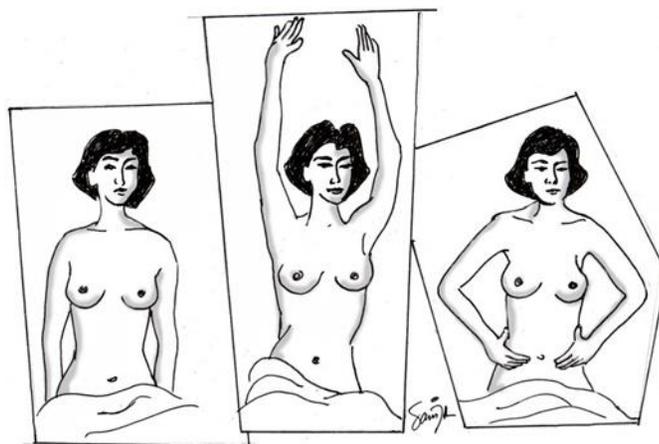
Pemeriksaan fisik dikerjakan setelah anamnesa yang baik dan terstruktur selesai dilakukan. Pemeriksaan fisik ditujukan untuk mendapatkan tanda-tanda kelainan (keganasan) yang diperkirakan melalui anamnesa atau yang langsung didapat.

Pemeriksaan fisik meliputi pemeriksaan status lokalis, regionalis, dan sistemik. Biasanya pemeriksaan fisik dimulai dengan menilai status generalis (tanda vital-pemeriksaan

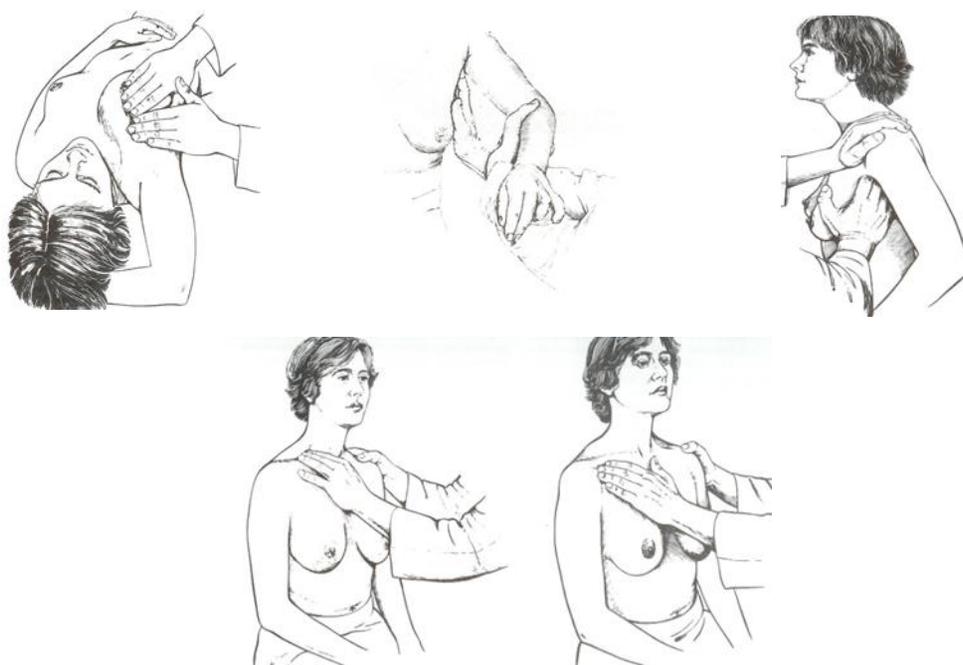
menyeluruh tubuh) untuk mencari kemungkinan adanya metastase dan/atau kelainan medis sekunder.

Selanjutnya dilakukan pemeriksaan untuk menilai status lokalis dan regionalis. Pemeriksaan ini dilakukan secara sistematis, inspeksi, dan palpasi. Inspeksi dilakukan dengan pasien duduk, pakaian atas dan bra dilepas dan posisi lengan di samping, di atas kepala dan bertolak pinggang. Inspeksi pada kedua payudara, aksila, dan sekitar kalvikula yang bertujuan untuk mengidentifikasi tanda tumor primer dan kemungkinan metastasis ke kelenjar getah bening.

Palpasi payudara dilakukan pada pasien dalam posisi terlentang (*supine*), lengan ipsilateral di atas kepala dan punggung diganjal bantal. Kedua payudara di palpasi secara sistematis, dan menyeluruh baik secara sirkular ataupun radial. Palpasi aksila dilakukan dalam posisi pasien duduk dengan lengan pemeriksa menopang lengan pasien. Palpasi juga dilakukan pada infra dan supraklavikula.



Gambar 1. Teknik Melakukan Inspeksi Payudara dan Daerah Sekitarnya dengan Lengan Disamping, Diatas Kepala, dan Bertolak Pinggang.



Gambar 2. Teknik Melakukan Palpasi Parenkim Payudara untuk Identifikasi Tumor Primer dan Palpasi Aksila, Infraklavikula, dan Supraklavikula untuk Identifikasi Pembesaran Getah Bening Regional.

Kemudian dilakukan pencatatan hasil pemeriksaan fisik yang meliputi status generalis (termasuk *Karnofsky Performance Score*), status lokalis payudara kanan atau kiri atau bilateral, status Kelenjar Getah Bening (KGB), dan status pada pemeriksaan daerah yang dicurigai metastasis.

Status lokalis berisi informasi massa tumor, lokasi tumor, ukuran tumor, konsistensi tumor, bentuk dan batas tumor, fiksasi tumor ada atau tidak ke kulit/*m.pectoral*/dinding dada, perubahan kulit seperti kemerahan, *dimpling*, edema/nodul satelit *Peau de orange*, ulserasi, perubahan puting susu/*nipple* (tertarik/erosi/krusta/*discharge*).

Status kelenjar getah bening meliputi status KGB daerah axila, daerah supraclavicular, dan infraclavicular bilateral berisi informasi jumlah, ukuran, konsistensi, terfiksir terhadap sesama atau jaringan sekitarnya.

Status lainnya adalah status pada pemeriksaan daerah yang dicurigai metastasis yang berisi informasi lokasi pemeriksaan misal tulang, hati, paru, otak, disertai informasi keluhan subjektif dari pasien dan objektif hasil pemeriksaan klinisi.

3. Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium yang dianjurkan adalah pemeriksaan darah rutin dan pemeriksaan kimia darah sesuai dengan perkiraan metastasis beserta *tumor marker*. Apabila hasil dari *tumor marker* tinggi, maka perlu diulang untuk *follow up*.

4. Pemeriksaan Radiologik/*Imaging*

a. Mammografi Payudara

Mammografi adalah pencitraan menggunakan sinar X pada jaringan payudara yang dikompresi. Mammogram adalah gambar hasil mammografi. Untuk memperoleh interpretasi hasil pencitraan yang baik, dibutuhkan dua posisi mammogram dengan proyeksi berbeda 45 dan 14 derajat (kraniokaudal dan *mediolateraloblique*). Mammografi dapat bertujuan skrining kanker payudara, diagnosis kanker payudara, dan *follow up/control* dalam pengobatan. Mammografi dikerjakan pada wanita usia diatas 35 tahun, namun karena payudara orang Indonesia lebih padat, maka hasil terbaik mammografi sebaiknya dikerjakan pada usia >40 tahun. Pemeriksaan Mammografi sebaiknya dikerjakan pada hari ke 7-10 dihitung dari hari pertama masa menstruasi, pada masa ini akan mengurangi rasa tidak nyaman pada wanita saat di kompresi dan akan memberi hasil yang optimal.

Untuk standarisasi penilaian dan pelaporan hasil mammografi digunakan BIRADS yang dikembangkan oleh *American College of Radiology*. Dalam sistem BIRADS, mammogram dinilai berdasarkan klasifikasi (deskripsi, klasifikasi, distribusi, dan jumlah), massa (bentuk, margin, densitas), dan distorsi bentuk. Pada kasus khusus, misal adanya KGB intramammaria, dilatasi duktus, asimetri global, dan temuan asosiatif berupa retraksi kulit, retraksi puting, penebalan kulit, penebalan trabekula, lesi kulit, adenopati aksila juga dinilai. (Level 3).

Gambaran mammografi untuk lesi ganas dibagi atas tanda primer dan sekunder. Tanda primer berupa densitas yang meninggi pada tumor, batas tumor yang tidak

teratur oleh karena adanya proses infiltrasi ke jaringan sekitarnya atau batas yang tidak jelas (*komet sign*), gambaran translusen disekitar tumor, gambaran stelata, adanya mikroklasifikasi sesuai kriteria Egan, dan ukuran klinis tumor lebih besar dari radiologis. Untuk tanda sekunder meliputi retraksi kulit atau penebalan kulit, bertambahnya vaskularisasi, perubahan posisi puting, kelenjar getah bening aksila (+), keadaan daerah tumor dan jaringan fibroglandular tidak teratur, kepadatan jaringan sub areolar yang berbentuk utas.

b. USG Payudara

Salah satu kelebihan USG adalah dalam mendeteksi massa kistik. Serupa dengan mammografi, *American College of Radiology* juga menyusun bahasa standar untuk pembacaan dan pelaporan USG sesuai dengan BIRADS. Karakteristik yang dideskripsikan meliputi bentuk massa, margin tumor, orientasi, jenis posterior acoustic, batas lesi, dan pola echo.

Gambaran USG pada benjolan yang harus dicurigai ganas apabila ditemukan tanda-tanda seperti permukaan tidak rata, *taller than wider*, tepi hiperekoik, echo interna heterogen, vaskularisasi meningkat, tidak beraturan, dan masuk kedalam tumor membentuk sudut 90 derajat.

Penggunaan USG untuk tambahan mammografi meningkatkan akurasinya sampai 7,4%. Namun USG tidak dianjurkan untuk digunakan sebagai modalitas skrining oleh karena didasarkan penelitian ternyata USG gagal menunjukkan efikasinya.

c. MRI (*Magnetic Resonance Imaging*)

Walaupun dalam beberapa hal MRI lebih baik daripada mammografi, namun secara umum tidak digunakan sebagai pemeriksaan skrining karena biaya mahal dan memerlukan waktu pemeriksaan yang lama. Akan tetapi MRI dapat dipertimbangkan pada wanita muda dengan payudara yang padat atau pada payudara dengan *implant*, dipertimbangkan

pasien dengan resiko tinggi untuk menderita kanker payudara (Level 3).

d. PET – PET/CT SCAN

Positron Emission Tomography (PET) dan *Positron Emission Tomography/Computed Tomography* (PET/CT) merupakan pemeriksaan atau diagnosa pencitraan untuk kasus residif. Banyak literatur menunjukkan bahwa PET memberikan hasil yang jelas berbeda dengan pencitraan yang konvensional (CT/MRI) dengan sensitivitas 89% VS 79% (OR 1.12, 95% CI 1.04-1.21), sedangkan spesifitas 93% VS 83% (OR 1.12, 95% CI 1.01-1.24) (Level 1). Namun penggunaan PET CT saat ini belum dianjurkan secara rutin bila masih ada alternatif lain dengan hasil tidak berbeda jauh.

5. Diagnosis Sentinel Node

Biopsi kelenjar sentinel (*Sentinel lymph node biopsy*) adalah mengangkat kelenjar getah bening aksila sentinel sewaktu operasi. Kelenjar getah bening sentinel adalah kelenjar getah bening yang pertama kali menerima aliran limfatik dari tumor, menandakan mulainya terjadi penyebaran dari tumor primer. Biopsi kelenjar getah bening sentinel dilakukan menggunakan *blue dye*, radiocolloid, maupun kombinasi keduanya. Bahan radioaktif dan/atau *blue dye* disuntikkan disekitar tumor, bahan tersebut mengalir mengikuti aliran getah bening menuju ke kelenjar getah bening (sentinel). Ahli bedah akan mengangkat kelenjar getah bening tersebut dan meminta ahli patologi untuk melakukan pemeriksaan histopatologi. Bila tidak ditemukan sel kanker pada kelenjar getah bening tersebut, maka tidak perlu dilakukan diseksi kelenjar aksila. Teknologi ideal adalah menggunakan teknik kombinasi *blue dye* dan radiocolloid. Perbandingan rerata identifikasi kelenjar sentinel antara *blue dye* dan teknik kombinasi adalah 83% VS 92%. Namun biopsi kelenjar sentinel dapat dimodifikasi menggunakan teknik *blue dye* saja dengan isosulfan *blue* ataupun *methylene blue*. *Methylene blue* sebagai teknik tunggal dapat mengidentifikasi 90% kelenjar sentinel. Studi awal yang dilakukan RS Dharmais memperoleh identifikasi sebesar

95%. Jika pada akhir studi ini diperoleh angka identifikasi sekitar 905 maka methylene blue sebagai teknik tunggal untuk identifikasi kelenjar sentinel dapat menjadi alternatif untuk rumah sakit di Indonesia yang tidak memiliki fasilitas radiocolloid.

6. Pemeriksaan Patologi Anatomi

Pemeriksaan Patologi Anatomi pada kanker payudara meliputi pemeriksaan sitologi yaitu penilaian kelainan morfologi sel payudara, pemeriksaan histopatologi merupakan penilaian morfologi biopsi jaringan tumor dilakukan dengan proses potong beku dan blok paraffin, pemeriksaan molekuler berupa immunohistokimia, in situ hibridisasi dan *gene array*. Untuk pemeriksaan *gene array* saat ini belum tersedia di Indonesia, hanya dilakukan pada penelitian untuk penilaian resistensi terhadap obat anti kanker dan risiko rekurensi.

Massa yang teraba adalah gambaran klinis tersering dari karsinoma payudara invasif. Selain itu dapat dijumpai retraksi kulit, inversi puting (*nipple*), *nipple discharge* dan dapat pula terdapat perubahan ukuran dan tekstur kulit payudara. Meskipun jarang, pasien dapat datang karena pembesaran kelenjar getah bening aksilla tanpa kelainan di payudara.

Mengingat gejala klinis yang ditemukan pada kanker payudara dapat pula ditemukan pada kelainan payudara yang jinak, maka untuk menetapkan diagnosis pasti (*definitive*) digunakan *triple diagnostic* yaitu evaluasi dengan pencitraan, *core-biopsy* atau pemeriksaan sitologi biopsi jarum halus dan pemeriksaan histopatologi jaringan.

a. Sitologi dengan Biopsi Jarum Halus, Biopsi Apus, dan Analisa Cairan

Biopsi jarum halus, biopsi apus dan analisa cairan akan menghasilkan penilaian sitologi. Biopsi jarum halus atau yang lebih dikenal dengan FNAB dapat dikerjakan secara rawat jalan (*ambulatory*). Menggunakan jarum kecil (*fine*) no G 23-25, bisa dikerjakan dengan memakai alat khusus atau tanpa alat khusus. Pemeriksaan sitologi didapat dengan Analisa cairan kista atau *nipple discharge, imprint*, selain biopsi jarum halus/FNAB. Pemeriksaan sitologi merupakan bagian dari

triple diagnostic untuk tumor payudara yang teraba atau pada tumor yang tidak teraba dengan bantuan penuntun pencitraan. Yang bisa diperoleh dari pemeriksaan sitologi adalah bantuan penentuan jinak/ganas, dan mungkin dapat juga sebagai bahan pemeriksaan ER dan PgR, tetapi tidak untuk pemeriksaan HER2Neu.

1) *Tru-cut Biopsy* atau *Core Biopsy*

Tru-cut biopsy atau *core biopsy* merupakan salah satu cara pengambilan spesimen yang dapat dipakai untuk pemeriksaan histopatologi. *Tru-cut Biopsy* atau *Core Biopsy* dikerjakan dengan memakai alat khusus dan jarum khusus no G12-16. Secara prinsip, spesimen yang diperoleh dengan *core biopsy* sama sahnya dengan pemeriksaan biopsi insisi. Spesimen yang diperoleh selanjutnya diproses sesuai standar persiapan dan pembuatan blok paraffin dan pembuatan slaid dengan pulasan Hematoxyllin Eosin (H&E).

2) Biopsi Terbuka atau Biopsi Insisi dan Spesimen Operasi

Biopsi terbuka atau biopsi insisi dan spesimen operasi merupakan cara lain pengambilan spesimen untuk pemeriksaan histopatologi yaitu penilaian morfologi dengan menggunakan irisan pisau bedah untuk mengambil sebagian jaringan tumor (biopsi insisi) atau seluruh tumor (operasi), dengan bius lokal atau bius umum. Jaringan biopsi dapat diperiksa dengan proses cepat yang dikenal sebagai pemeriksaan potong beku atau *Vries Coupe* (VC) atau *Frozen Section* yang dilakukan intra operasi. Sebelum dilakukan pemeriksaan potong beku, dapat dilakukan penilaian sitologi menggunakan teknik *imprint* dari potongan jaringan tumor yang segar. Pemeriksaan sitologi *imprint* memberikan tambahan penilaian morfologi sel untuk melihat adanya sel jinak atau ganas intra operasi.

Spesimen dari pemeriksaan potong beku atau biopsi terbuka dilanjutkan dengan proses persiapan pembuatan blok paraffin. Proses pembuatan blok paraffin

disesuaikan dengan klasifikasi laboratorium patologi anatomik, dari sederhana menggunakan jalan tangan hingga proses otomatis menggunakan *tissue processor* hingga terbentuk blok paraffin. Proses penyediaan slaid dengan *embedding station* hingga pulasan H&E. Unsur penting dalam persiapan pembuatan blok paraffin adalah kecepatan jaringan dimasukkan ke dalam cairan fiksasi, *Neutral Buffer Formalin 10%* (NBF 10%). Saat jaringan dikeluarkan dari tubuh sampai dengan dimasukkan ke dalam cairan fiksasi NBF 10% disebut sebagai *golden period*, maksimal 30 menit. Proses perisapan pemeriksaan histopatologi sangat menentukan mutu blok paraffin agar dapat digunakan untuk pemeriksaan morfologi, immunohistokimia, maupun molekuler. Standar persiapan pemeriksaan menggunakan cairan fiksasi *Neutral Buffer Formalin 10%*.

Jaringan yang akan diperiksa harus terendam seluruhnya dalam cairan fiksasi NBF 10%, dengan perbandingan volume 1:5-10x. Lama fiksasi bergantung besarnya jaringan yang akan diperiksa, berkisar 3 jam sampai dengan 36 jam. Setelah proses fiksasi, dilakukan pemotongan sampling jaringan. Sampling jaringan diproses untuk pembuatan blok paraffin. Selanjutnya, blok paraffin dipotong dengan mikrotom untuk menghasilkan sediaan slaid yang dipulas dengan H&E hingga siap dibaca oleh dokter spesialis patologi anatomik.

Pada pemotongan jaringan payudara dari tindakan mastektomi, dilakukan dengan potongan yang menilai massa tumor, puting, sampling ke empat kwadran, kelenjar getah bening intra payudara, dan batas sayatan. Sehingga dapat digunakan untuk penilaian staging dan grading. Pemeriksaan histopatologi dari blok paraffin merupakan baku emas untuk penentuan jinak atau ganasnya suatu jaringan tumor dan bisa dilanjutkan untuk pemeriksaan molekuler, yaitu pemeriksaan immunohistokimia.

Rekomendasi:

1. Pemeriksaan Patologi Anatomi pada kanker payudara meliputi pemeriksaan sitologi yaitu penilaian kelainan morfologi sel payudara, pemeriksaan histopatologi merupakan penilaian morfologi biopsi jaringan tumor dilakukan dengan proses potong beku dan blok paraffin, pemeriksaan molekuler berupa imunohistokimia, in situ hibridisasi dan *gene array*.
2. Pemeriksaan histopatologi dari blok paraffin merupakan baku emas untuk penentuan jinak atau ganasnya suatu jaringan tumor dan bisa dilanjutkan untuk pemeriksaan molekuler yaitu pemeriksaan imunohistokimia.
3. Untuk pemeriksaan sitologi, pengambilan sampel dilakukan dengan cara biopsi jarum halus, biopsi apus dan analisa cairan.
4. Pengambilan spesimen untuk pemeriksaan histopatologi dapat dilakukan dengan *tru-cut biopsy* atau *core biopsy*, biopsi terbuka atau insisi, dan operasi pengangkatan payudara (mastektomi).
5. Terdapat tiga petanda biologi molekuler (*molecular biomarkers*) yang secara rutin diperiksa dalam penatalaksanaan karsinoma payudara invasif, yaitu Estrogen Reseptor (ER), Progesteron Reseptor (PR) dan HER2

(Rekomendasi A)

3) Grading Histologik Tumor

Karsinoma invasif *No Special Type* (NST) dan karsinoma payudara invasif lainnya dilakukan grading berdasarkan penilaian pembentukan tubul/kelenjar, pleomorfisme inti dan jumlah mitosis. Penetapan histologik tumor grading menggunakan metoda Patey & Sarff, Blood & Richardson yang dimodifikasi oleh Elston

& Ellis. Terdapat hubungan bermakna antara *grading* histologik dan kesintasan (*survival*) pasien karsinoma payudara. *Grade* adalah faktor prognostik utama yang wajib dilaporkan dalam pelaporan hasil pemeriksaan histopatologi karsinoma payudara. Nilai *grading* adalah komponen kunci dalam penetapan *clinical decision-making tools* seperti *Nottingham Prognostic Index* dan *Adjuvant! Online*. Ini adalah program online yang dapat membantu tenaga kesehatan dan pasien dengan kanker awal untuk mendiskusikan risiko dan keuntungan untuk mendapatkan pilihan terapi setelah pembedahan. Alat bantu ini menetapkan risiko luaran negatif (angka kematian akibat kanker atau relaps) tanpa terapi sistemik *adjuvant* dan memperhitungkan pengurangan risiko ini dengan berbagai pilihan terapi.

Dalam penetapan *grading* histologi, dilakukan dengan metode semi kuantitatif dengan penilaian terhadap 3 karakteristik tumor yang dievaluasi yaitu pembentukan tubul/kelenjar, pleomorfisme inti dan jumlah mitosis. Sistem skoring numerik 1 sampai 3 digunakan untuk memastikan setiap faktor masing-masing dinilai.

Penilaian	Skor
1. Pembentukan tubul dan kelenjar	
a. Mayoritas tumor (>75%)	1
b. Derajat sedang (10 – 75%)	2
c. Sedikit atau tidak ada (<10%)	3
2. Pleomorfisme Inti	
a. Kecil, regular, uniform	1
b. Agak membesar menurut jumlah dan variabilitas	2
c. Variasi Besar	3
3. Jumlah mitosis	
Menurut area lapang pandang mikroskop	1-3

Grading Final	
Jumlah Skor Pembentukan Kelenjar, Pleomorfisme Inti, dan Jumlah Mitosis	Total Skor
Grade 1	3-5
Grade 2	6 atau 7
Grade 3	9 atau 9

Tabel. Metode semi kuantitatif untuk penetapan grade histotogik tumor payudara

4) Staging Histologik

Sistem yang paling umum digunakan untuk staging karsinoma payudara adalah sistem TNM yang dipublikasi oleh *American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC)*. Kriteria terbaru menurut edisi 7. Sistem mencakup informasi mengenai luasnya kanker dari lokasi primer (Tumor atau T), kelenjar getah bening regional (Nodes atau N), dan penyebaran metastasis jauh (Metastasis atau M). T, N, dan M dikombinasi untuk membuat 5 stages (stage 0, I, II, III, dan IV).

a) Staging Tumor

Kegunaan staging tumor untuk pasien dalam penetapan pilihan penatalaksanaan penyakit lokal, juga untuk menetapkan kegunaan terapi sistemik. Sedangkan untuk populasi pasien, staging diperlukan untuk pengelompokkan pasien dengan gejala yang mirip untuk uji obat, kepentingan epidemiologi dan penelitian lainnya. Penetapan staging, baik sebelum dan sesudah terapi memberikan informasi prognostik yang penting.

b) Invasi Limfatik dan Vaskuler

Invasi limfatik (disebut juga sebagai *lymphovascular invasion, angiolymphatic invasion, vascular invasion* atau LVI) adalah temuan adanya karsinoma di dalam pembuluh darah kecil di luar massa tumor,

tersering pada daerah tepi suatu karsinoma invasif (*peritumoral LVI*).

c) Status Kelenjar Getah Bening

Status kelenjar getah bening adalah faktor prognostik tunggal paling penting untuk hampir semua karsinoma payudara. Metastasis kelenjar getah bening sangat berkorelasi dengan ukuran tumor, *multi focal*, *multi centric*. Kesintasan bebas penyakit (*disease-free survival*) dan kesintasan secara keseluruhan berkurang dengan temuan setiap kelenjar getah bening yang positif. Rasio kelenjar getah bening positif – negatif juga memberikan informasi prognostik dan dapat disesuaikan bila terdapat perbedaan jumlah kelenjar getah bening dari temuan bedah dan patologik yang menyebabkan variasi jumlah kelenjar getah bening yang dievaluasi. Kelenjar getah bening yang positif adalah petanda penyebaran jauh, mengingat pengambilan kelenjar getah bening dengan operasi tidak tampak memberikan pengaruh besar terhadap kesintasan.

Kanker bermuara pada satu atau dua kelenjar getah bening sentinel di aksila atau jarang ke kelenjar getah bening lain. Jika kanker tidak terdeteksi pada kelenjar getah bening sentinel, <10% pasien akan mengalami keterlibatan kelenjar getah bening. Kelenjar getah bening intrapayudara jarang merupakan kelenjar getah bening sentinel. Meskipun demikian, jika telah terjadi penyebaran tetap disertakan dalam kelenjar getah bening aksila untuk penetapan staging. Biopsi kelenjar getah bening sentinel telah terbukti penting untuk membedakan tingkat morbiditas pasien dengan kelenjar getah bening positif dan negatif.

Pada kondisi prabedah atau terapi neoadjuvant, temuan metastasis pada kelenjar getah bening berukuran kecil merupakan indikasi

respons inkomplet terhadap terapi sistemik dan mempunyai makna yang sama dengan metastasis pada kelenjar getah bening yang ukurannya besar. Respons komplet pada metastasis kelenjar getah bening yang telah diketahui sebelum operasi lebih bernilai prediktif pada hasil keseluruhan dibandingkan dengan respons pada karsinoma primer. Maka untuk mendapatkan informasi yang terbanyak, lebih diharapkan untuk menetapkan/mencari kelenjar getah bening yang positif sebelum terapi dengan pemeriksaan sitologi FNAB atau *core biopsy* dibandingkan biopsi terbuka.

Rekomendasi:

1. Staging untuk kanker payudara berdasar sistem TNM yang berdasarkan AJCC (yang terbaru menurut edisi 7). Sistem mencakup informasi mengenai luasnya kanker dari lokasi primer (Tumor atau T), kelenjar getah bening regional (Nodes atau N) dan penyebaran metastasis jauh (Metastasis atau M). T, N, dan M dikombinasi untuk membuat 5 stages (stage 0, I, II, III, dan IV).
2. Staging histologik meliputi: staging tumor, invasi limfatik dan vaskuler, status kelenjar getah bening.

(Rekomendasi A)

Kelenjar getah bening negatif merupakan faktor prognostik yang sangat tidak pasti, 10-30% pasien tetap mengalami metastasis jauh. Pada beberapa kasus, kanker akan menyebar ke kelompok kelenjar getah bening lain yang tidak secara rutin di evaluasi, seperti kelenjar mammary interna. Terdapat pula sekelompok kecil kanker yang bermetastasis secara hematogen tanpa keterlibatan kelenjar getah bening.

b. Pemeriksaan Molekuler

Pemeriksaan molekuler semakin maju seiring dengan perkembangan terapi antikanker yang bersifat *targeted* terapi. Terdapat tiga petanda biologi molekuler (*molecular biomarkers*) yang secara rutin diperiksa dalam penatalaksanaan karsinoma payudara invasif, yaitu Esterogen Reseptor (ER), Progesteron Reseptor (PR) dan HER2. Ketiganya adalah target dan/atau indikator efektifitas terapi. Penilaian ketiga biomarker ini sangat wajib dan penting. Setiap laboratorium patologi anatomi pada RS rujukan tersier bertanggungjawab untuk menilai secara akurat dan reproduisibel. Pemeriksaan molekuler di Indonesia dilakukan dengan metode immunohistokimia dan hibridisasi in situ.

1) Pemeriksaan Immunohistokimia

Pemeriksaan Immunohistokimia (IHK) adalah metode pemeriksaan menggunakan antibodi sebagai *probe* untuk mendeteksi antigen dalam potongan jaringan (*tissue sections*) ataupun bentuk preparasi sel lainnya (sitologi atau *cell block*). Pemeriksaan IHK merupakan pemeriksaan yang sensitif, spesifik, mudah, dan dapat dilakukan rutin pada sediaan histopatologi, terutama jaringan yang diproses dengan blok paraffin (spesimen *core biopsy*, biopsi insisi, spesimen operasi), dan dapat juga dari apusan sitologi atau *cell block*. Sediaan yang dipulas IHK diperiksa secara mikroskopik untuk menetapkan proporsi dan intensitas sel yang positif. Pemeriksaan IHK merupakan standar dalam menentukan prediksi respons erapi sistemik dan prognosis. Pemeriksaan IHK yang standar dikerjakan untuk kanker payudara adalah:

- a) Reseptor hormonal yaitu Reseptor Estrogen (ER);
- b) Reseptor hormonal progesteron (PR);
- c) HER2; dan
- d) Ki-67.

a) Reseptor Estrogen (ER)

Dengan pemeriksaan IHC ER, 80% karsinoma payudara invasif akan mengekspresikan ER pada inti sel kanker, dengan proporsi bervariasi dari <1% sampai 100% sel positif. Hasil dinyatakan positif apabila >1% inti sel terwarnai (baik dengan intensitas lemah, sedang, ataupun kuat). Berbagai penelitian menyatakan ER adalah faktor prediktif kuat terhadap terapi hormonal seperti tamoxifen, sehingga ini menjadi dasar pemeriksaan rutin dilakukan. Tamoxifen mengikat ER dan menghalangi pertumbuhan sel kanker yang distimulasi estrogen. Hasilnya secara nyata memperpanjang lama bebas penyakit dan secara keseluruhan kesintasan lebih banyak pada pasien dengan karsinoma payudara invasif ER positif dibandingkan dengan pasien dengan ER negatif. Respon klinik terhadap terapi hormonal yang lebih baru golongan *aromatase inhibitor* (yang mensupresi produksi estrogen) juga bergantung dari status ER, dimana hanya tumor yang positif ER yang akan berespons. Status ER positif, meskipun sangat rendah tetap bermakna nyata dibandingkan ER negatif. Maka dianjurkan penetapan sebagai “ER-positif” dimulai sejak $\geq 1\%$ positif terpulsa ER. Laboratorium wajib melakukan konfirmasi jika mendapatkan hasil ER “negatif”, seperti pada kasus ER – negatif karsinoma tubular, tumor dengan grade histologik rendah dan menilai kembali implementasi program jaminan mutu laboratorium secara komprehensif.

b) Reseptor Progesteron (PR)

Pemeriksaan PR juga direkomendasi untuk secara rutin diperiksa pada karsinoma payudara invasif. Telah diketahui ER meregulasi ekspresi PR, sehingga jika didapatkan ekspresi PR, maka merupakan indikasi bahwa terdapat jalur estrogen-

ER yang utuh dan fungsional. Jika terekspresi, PR diaktivasi oleh hormon progesteron, yang juga menstimulasi pertumbuhan sel tumor. Seperti ER, 60-70% sel kanker payudara invasif akan mengekspresikan PR di inti sel, dengan proporsi intensitas bervariasi dari 0% sampai 100% sel positif.

Terdapat hubungan langsung antara tingkat ekspresi dan respons terhadap terapi hormonal, bahkan pada tumor dengan kadar sangat rendah ($\geq 1\%$ sel positif) mempunyai kesempatan nyata untuk berespons. Meskipun ekspresi PR sangat berhubungan dengan ER, terdapat 4 fenotip kombinasi ekspresi ER-PR. Masing-masing kombinasi berkaitan nyata dengan perbedaan laju respons terhadap terapi hormonal.

Fenotip ER positif/PR positif ditemukan tersering, berkaitan dengan laju respons terapi terbaik (60%). ER negatif/PR negatif merupakan kombinasi tersering kedua (25%) dan tumor ini sangat tidak berespons terhadap terapi hormonal. Kedua kombinasi lainnya berkaitan dengan laju respons intermediet meskipun saat ini masih diperdebatkan apakah ER negatif/PR positif benar-benar ada.

c) HER2

Gen HER2 (nomenklatur standar, ERBB2), berlokasi di kromosom 17, mengkode faktor pertumbuhan pada permukaan sel epitel payudara normal. Gen diamplifikasi pada sekitar 15% tumor pada pasien dengan kanker payudara primer dan amplifikasi berkaitan dengan peningkatan ekspresi protein. Frekuensi ekspresi HER2 pada karsinoma payudara invasif lebih sering dilaporkan pada beberapa tahun lalu, yaitu masa sebelum deteksi dini dengan mammografi banyak dikenal. Hal ini terjadi pemeriksaan HER2 yang terlambat

menyebabkan semakin banyak perubahan genetik yang terakumulasi seiring pertumbuhan tumor.

Pemeriksaan status (c-erbB-2, HER2/neu) saat ini telah direkomendasikan untuk karsinoma payudara invasif. Untuk kasus karsinoma *ductal invasive in situ* (DCIS) tidak dilakukan evaluasi untuk HER2. Bahan pemeriksaan untuk pemeriksaan HER2 harus berasal dari blok paraffin jaringan yang difiksasi dengan NBF 10% dan tidak dapat dilakukan dari apusan sitologi. Hasil ini dinyatakan HER2 positif pada HER2 +3, sedangkan HER2 +2 memerlukan pemeriksaan lanjutan berupa hibridisasi in situ.

2) Pemeriksaan Hibridisasi in situ

Pemeriksaan status HER2 dengan *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH) diperlukan untuk melengkapi hasil pemeriksaan IHC. Metode kromogenik lain untuk hibridisasi in situ (CISH) semakin populer, karena hanya menggunakan mikroskop cahaya biasa. CISH dapat menetapkan secara akurat jumlah (kuantitatif) copy gen. Berbagai panduan telah merekomendasikan pemeriksaan akurat untuk HER2 dan sangat penting untuk laboratorium patologi anatomik yang melakukan untuk mengikut standard dan prinsip pemeriksaan yang baku.

Hubungan antara status HER2 dan keluaran klinik kompleks dan bervariasi. Penelitian terbaru menyatakan kanker payudara invasif dengan HER2 positif berespons menguntungkan pada terapi obat antibodi spesifik target terhadap protein HER2 (trastuzumab dan lapatinib). Alasan utama menetapkan status HER2 saat ini adalah mengidentifikasi calon penerima terapi *targeted therapy*. Tumor dengan HER2 positif dinyatakan sebagai tumor yang memperlihatkan pulasan circumferensial kuat (3+) dalam >30% sel dengan IHC dan/atau amplifikasi gen HER2 atau tumor yang memperlihatkan secara moderat pulasan membrane sirkumferensial (2+) dan HER2 gen

terdeteksi dengan hibridisasi in situ. Tumor dengan HER2 positif ini menunjukkan respon terbaik terhadap terapi target HER2 dalam berbagai kondisi klinis. Tumor yang memperlihatkan sedikit atau sama sekali tidak ada ekspresi protein dengan IHC (dinyatakan dengan 0 atau +1 pulasan) hampir selalu mempunyai jumlah kopi gen HER2 yang normal dengan pemeriksaan hibridisasi in situ dan dilaporkan sebagai HER2 negatif.

c. Subtipe Kanker Payudara Invasif

Penyakit kanker payudara dahulu diperkirakan merupakan sebuah penyakit yang tunggal, tetapi berbagai penelitian secara diagnostik dan prognosis membuktikan terdapat beberapa subtype kanker payudara yang dijumpai pada laju perkembangan penyakit yang berbeda, pada kelompok populasi yang berbeda, juga perbedaan respons terhadap berbagai pengobatan. Ada yang kurang agresif, hingga sangat agresif, dan mempunyai berbagai waktu kesintasan yang berbeda. Terdapat 3 kelompok dasar, yaitu:

- 1) Lokasi origin tumor (karsinoma ductal atau lobular);
- 2) Kedalaman tumor in situ atau invasif. Tumor in situ, bila berada dalam dinding kelenjar atau invasif (melewati dinding); dan
- 3) Status reproduksi (pre-menopause dan post menopause).

Usia saat diagnosis ditegakkan juga diamati, umumnya usia 50 tahun dikelompokkan dalam status post-menopause. Jika tumor invasif, jumlah dan lokasi kelenjar getah bening yang terlibat diamati, sebagai informasi apakah kanker telah bermetastasis melewati payudara dan sistem kelenjar getah bening. Faktor ini merupakan dasar penggolongan staging TNM.

Berdasarkan jumlah petanda biologik (protein yang ditemukan dalam sel yang berhubungan dengan mekanisme yang mendasari kanker payudara), klasifikasi kanker payudara, penggolongan subtype kanker payudara invasif terbagi menjadi:

- 1) Luminal A;
- 2) Luminal B;
- 3) *Triple negative/basal-like*; dan
- 4) Tipe HER2 *over expression*.

Penggolongan sub tipe ini juga dijumpai pada *Ductal Carcinoma In Situ* (DCIS). Beberapa karakteristik termasuk status reseptor hormon, status HER2 dan laju proliferasi dapat digunakan secara kasar untuk mengelompokkan keempat sub tipe utama ini.

- 1) Luminal A

Sub tipe Luminal A dan B keduanya tergolong tumor yang ER dan PR positif dan keduanya tergolong *low grade*. Kurang dari 15% tumor Luminal A mempunyai mutasi gen P53. Tumor Luminal A tumbuh sangat lambat dan mempunyai prognosis terbaik, waktu kesintasan relatif tinggi dan laju rekurensi rendah. Terapi pilihan termasuk terapi hormonal.

- 2) Luminal B

Tumor Luminal B juga positif terhadap ER dan PR serta tergolong *low grade*, hanya tumor tumbuh lebih cepat. Terapi pilihan termasuk terapi hormonal. Tumor Luminal B memberi ekspresi positif tinggi untuk Ki67 yang menandakan tingginya jumlah sel kanker yang aktif membelah. Tumor ini dapat dijumpai HER2 positif.

Wanita dengan tumor Luminal B sering terdiagnosa pada usia muda dibandingkan dengan tumor Luminal A. Dibandingkan dengan tumor Luminal A, cenderung mempunyai prognosis lebih buruk, termasuk tumor grade lebih buruk, ukuran tumor lebih besar, dan keterlibatan kelenjar getah bening. Sekitar 30% tumor Luminal B mengandung mutasi gen p53. Wanita dengan tumor Luminal B masih mempunyai laju kesintasan yang relatif tinggi, tetapi tidak setinggi mereka dengan tumor Luminal A.

3) *Triple Negative/Basal-Like*

Subtipe basal dikenal pula sebagai kanker "*triple negative*", karena sel tidak berekspresi terhadap ketiga petanda biologik utama, yaitu Reseptor ER, PR, dan HER2. Hampir semua tumor *triple negative* merupakan basal-like dan hampir semua tumor *basal-like* adalah *triple negative*. Meskipun subtipe basal hanya dijumpai pada 15% kanker payudara, subtipe ini mempunyai sifat agresif, tidak respons terhadap terapi dan mempunyai prognosis buruk. Penelitian di Amerika, didapatkan kanker subtipe *basal-type* banyak didiagnosis pada wanita Afro-Amerika dibandingkan Eropa-Amerika. Penelitian lain mendapatkan lebih banyak dijumpai pada wanita Hispanik dibandingkan dengan wanita kulit putih.

Hampir semua kanker payudara terkait gen BRCA-1 adalah *triple negative* dan *basal-like*. Tumor *triple negative/basal-like* tumor kebanyakan agresif dan mempunyai prognosis lebih buruk (sekurangnya dalam waktu 5 tahun sejak diagnosis) dibandingkan subtipe Luminal A dan B (subtipe ER positif). Meskipun demikian, setelah 5 tahun perbedaan ini semakin berkurang. Meskipun *triple negative/basal-like tumor* bersifat agresif, tumor dapat diterapi baik dengan kombinasi pembedahan, radiasi, dan kemoterapi. Tumor tidak dapat diobati dengan terapi hormon, contohnya trastuzumab karena ER negatif dan HER2 negatif. Penelitian untuk terapi di masa depan termasuk target terapi terhadap *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), aBcrystallin, dan reseptor androgen.

4) Tipe HER2 *over expression*

Pada tumor HER2 *over expression*, sel tumor mempunyai kopi gen HER2 dan memproduksi lebih banyak protein *growth-enhancing*. Tumor cenderung tumbuh lebih cepat tetapi memberikan respons terhadap terapi target dengan reseptor hormon seperti trastuzumab.

d. Hubungan Subtipe Kanker, Faktor Risiko dan Genomik

Subtipe kanker yang berbeda dapat berhubungan dengan faktor risiko yang berbeda. Insidens kanker payudara Luminal B dapat meningkat pada wanita yang bertambah berat badannya secara nyata setelah usia 18 tahun.

Status menopause dan penggunaan Terapi Sulih Hormon (*Hormone Replacement Therapy/HRT*) berhubungan dengan insidens meningkat kanker subtipe HER *over expression*. Di sisi lain, wanita premenopause yang secara nyata gemuk atau obese meningkatkan risiko untuk kanker *triple negative* dan risiko kanker subtipe luminal berkurang.

Beberapa mutasi gen telah dikaitkan dengan kanker payudara (*Breast Cancer gene*) BRCA1, BRCA2, p53, ChEK2, ATM, dan PALB2. Berbagai penelitian genetik masih dilangsungkan. Mutasi yang diturunkan diketahui meningkatkan risiko kanker payudara jarang dijumpai pada populasi umum. Dijumpai di antara penderita kanker payudara yang terdiagnosis di Amerika Serikat hanya sekitar 5-10%.

1) Mutasi gen BRCA1 dan BRCA2

Mutasi gen BRCA1 dan BRCA2 adalah mutasi gen yang paling dikenal berhubungan dengan risiko kanker payudara. Mutasi gen BRCA1/2 dapat diturunkan dari orang tua yang mengakibatkan risiko kanker payudara pada wanita dan pria. Orang yang mempunyai mutasi gen BRCA1/2 disebut BRCA1/2 *carrier* (penyandang gen BRCA1/2). Mutasi ini jarang dijumpai pada populasi umum, tetapi menurut *National Cancer Institute* prevalensi dari kelompok etnik Yahudi Askenzi pria dan wanita, sekitar 1 dari 40 orang mempunyai mutasi BRCA1/2.

Wanita dengan mutasi gen BRCA1/2 meningkatkan risiko terjadi kanker payudara. Tetapi risiko tidak akan terjadi 100%. Banyak wanita dengan mutasi BRCA1/2 tidak mendapat kanker payudara.

Wanita dengan mutasi gen BRCA1 meningkatkan risiko mendapat kanker payudara subtipe *triple negative*.

Wanita dengan mutasi gen BRCA2 meningkatkan risiko mendapat kanker payudara subtipe reseptor ER positif.

Mutasi BRCA1/2 juga meningkatkan terjadinya kanker payudara *second primary* (tumor payudara kedua yang tidak berhubungan dengan kanker yang pertama). Tumor ini lebih banyak terjadi pada payudara kontralateral dibandingkan pada sisi payudara yang sama (ipsilateral) tempat tumbuh kanker payudara sebelumnya.

Penyandang gen BRCA1/2, mempunyai kans terjadi kanker payudara kontralateral dalam 10 tahun setelah diagnosis kanker pertama adalah 10-30% dibandingkan 5-10% penyintas kanker payudara tanpa mutasi BRCA1/2. Risiko semur hidup untuk kanker payudara primer kedua adalah 40-65% untuk penyandang gen BRCA1/2.

Mutasi BRCA1/2 juga meningkatkan risiko wanita untuk mendapat kanker ovarium. Pada populasi umum, risiko kanker ovarium adalah kurang dari 2%. Tetapi pada penyandang BRCA1 risiko seumur hidup kanker ovarium hingga usia 70 tahun adalah 35-70%. Sedangkan bagi penyandang BRCA2, risiko adalah 10-30%. Penyandang gen BRCA1/2 dapat mengurangi risiko kedua kanker, kanker payudara dan kanker ovarium dengan tindakan pembedahan pengangkatan ovarium (*prophylactic oophorectomy*).

Rekomendasi:

1. Pemeriksaan IHK merupakan standar dalam menentukan subtipe kanker payudara invasif dan berperan dalam membantu menentukan prediksi respons terapi sistemik dan prognosis. Pemeriksaan IHK yang standar dikerjakan untuk kanker payudara adalah: Estrogen Receptor, Progesteron Reseptor, HER2, Ki67.
2. Penggolongan subtipe kanker payudara invasive adalah Luminal A, Luminal B, *triple negative*, dan HER2 *over expression*.
3. Mutasi gen BRCA1 dan BRCA2 adalah mutasi gen yang paling dikenal berhubungan dengan *resiko* kanker payudara.

(Rekomendasi A)

e. Kanker payudara pada pria

Pria dapat mempunyai mutasi gen BRCA1/2 dan dapat menurunkannya pada anak-anaknya. Pada pria, risiko kanker payudara pada kelompok *non-carrier* adalah 1 diantara 1000, pada penyandang mutasi gen BRCA2 adalah 65 diantara 1000. 40% kanker payudara pada pria dapat berhubungan dengan mutasi gen BRCA2. Hal ini menandakan bahwa pria yang terkena kanker payudara lebih sering mempunyai mutasi gen yang diturunkan dibandingkan wanita yang mendapat kanker payudara. Sampai saat ini belum jelas hubungan antara mutasi gen BRCA1 pada pria. Selain risiko terhadap kanker payudara, pria dengan mutasi gen BRCA2 juga mempunyai risiko terhadap kanker prostat.

f. Rekomendasi

Saat ini penetapan diagnosis kanker payudara sudah tidak bisa hanya berdasarkan gambaran morfologi, patologi, anatomi saja. Subtipe kanker payudara seharusnya dibagi menurut gambaran profil genetik, tetapi dalam praktik sehari-hari dipakai pendekatan pemeriksaan immunohistokimia seperti pada tabel di bawah ini:

Subtipe Intrinsik	Definisi patologi klinis dengan pendekatan	Notes
Luminal A	<p>Luminal A like</p> <p>ER dan PR positif</p> <p>HER2 negatif</p> <p>Ki-67 "low"</p> <p>Risiko rekurensi "low" berdasarkan multi-gene-expression-assay (jika tersedia)</p>	<p>Cut-point antara nilai 'high' dan 'low' untuk Ki67 bervariasi antara laboratorium.</p> <p>Ki67<14% berkorelasi dengan ekspresi gen dengan definisi luminal A berbasis pada hasil dalam referensi tunggal laboratorium. Demikian pula, nilai PR dapat membedakan 'luminal A-like' dan 'luminal B-like' menurut Prat et al. yang menggunakan cut point PR \geq 20% yang berkorelasi sangat baik dengan subtipe Luminal A. Program jaminan kualitas laboratorium sangat penting untuk melaporkan hasil ini</p>
Luminal B	<p>Luminal B like (HER2 negatif)</p> <p>ER positif</p> <p>HER2 negatif</p> <p>Dan sekurang-kurangnya 1 dari:</p> <p>Ki-67 "high"</p> <p>PR "negatif atau low"</p> <p>Risiko rekurensi "high" berdasarkan multi-gene-expression-assay (jika tersedia)</p>	<p>'Luminal B-like' terdiri dari kasus-kasus luminal yang tidak memiliki karakteristik yang disebutkan di atas untuk subtipe 'luminal A-like'. Dengan demikian, baik nilai Ki-67 tinggi atau nilai PR rendah (lihat di atas) dapat digunakan untuk membedakan antara 'luminal A-like' dan 'luminal B-like (HER2 negatif)'</p>

	Luminal B like (HER2 positif) ER positif HER2 over ekspresi atau ter-amplifikasi Apapun hasil Ki-67 Apapun hasil PR	
Erb-B2 overexpression	HER2 positive (non-luminal) HER2 over ekspresi atau ter-amplifikasi ER dan PR absen	
Basal like	Triple negative (ductal) ER dan PR absen HER2 negatif	Ada 80% tumpang tindih 80% antara 'triple-negative' dan subtipe intrinsik 'basal like'. Beberapa kasus dengan pewarnaan ER low-positif dapat berkelompok dengan subtipe nonluminal pada analisis ekspresi gen. 'Triple negatif' juga mencakup beberapa jenis histologis khusus seperti adenoid kistik karsinoma

Mayoritas Panel menetapkan bahwa ambang batas $\geq 20\%$ adalah indikasi dari status Ki-67 'high'.

Source: St Gallen 2013

REKOMENDASI:

1. Diagnosis pada kanker meliputi: diagnosis utama, diagnosis sekunder, diagnosis komplikasi, dan diagnosis patologi. (rekomendasi c)
2. Diagnosis utama diawali dengan diagnosis klinis dan diteruskan dengan diagnosis pencitraan. (rekomendasi c)
3. Mammografi bertujuan untuk skrining, diagnosis komfirmatif dan diagnosis pada waktu kontrol. (rekomendasi c)
4. Diagnosis sentinel node hanya dikerjakan pada fasilitas kesehatan yang mempunyai sarana dan ahlinya.

D. Stadium

Stadium kanker payudara ditentukan berdasarkan Sistem Klasifikasi TNM *American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2010*, Edisi 7, untuk Kanker Payudara.

Kategori T (Tumor)

TX Tumor primer tidak bisa diperiksa

T0 Tumor primer tidak terbukti

Tis Karsinoma in situ

Tis (DCIS) = *Ductal Carcinoma In Situ*

Tis (LCIS) = *Lobular Carcinoma In Situ*

Tis (Paget's) = *paget's disease* pada puting payudara tanpa tumor

T1 Tumor 2 cm atau kurang pada dimensi terbesar

T1mic	Mikroinvasi 0.1 cm atau kurang pada dimensi terbesar
T1a	Tumor lebih dari 0.1 cm tetapi tidak lebih dari 0.5 cm pada dimensi terbesar
T1c	Tumor lebih dari 1 cm tetapi tidak lebih dari 2 cm pada dimensi terbesar
T2	Tumor lebih dari 2 cm tetapi tidak lebih dari 5 cm pada dimensi terbesar
T3	Tumor berukuran lebih dari 5 cm pada dimensi terbesar
T4	Tumor berukuran apapun dengan ekstensi langsung ke dinding dada/kulit
T4a	Ekstensi ke dinding dada, tidak termasuk otot pectoralis
T4b	Edema (termasuk <i>peau d'orange</i>) atau ulserasi kulit payudara atau <i>satellite skin nodules</i> pada payudara yang sama
T4c	Gabungan T4a dan T4b
T4d	<i>Inflammatory carcinoma</i>

Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N)

Nx	KGB regional tak dapat dinilai (misal: sudah diangkat)
N0	Tak ada metastasis KGB regional
N1	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral level I dan II yang masih dapat digerakkan
pN1mi	Mikrometastasis >0,2 mm <2 mm
pN1a	1-3 KGB aksila
pN1b	KGB mamaria interna dengan metastasis mikro melalui sentinel node biopsi tetapi tidak terlihat secara klinis
pN1c	T1-3 KGB aksila dan KGB mamaria interna dengan metastasis mikro melalui sentinel node biopsi tetapi tidak terlihat secara klinis
N2	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral yang terfiksir atau <i>matted</i> atau KGB mamaria interna yang terdeteksi secara klinis* jika tidak terdapat metastasis KGB aksila secara klinis
N2a	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral yang terfiksir satu sama lain (<i>matted</i>) atau terfiksir pada struktur lain
pN2a	4-9 KGB aksila

- N2b Metastasis hanya pada KGB mamaria interna yang terdeteksi secara klinis* dan jika tidak teradpat metastasis KGB aksila secara klinis
- pN2b KGB mamaria interna, terlihat secara klinis tanpa KGB aksila
- N3 Metastasis pada KGB infraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila, atau pada KGB mamaria interna yang terdeteksi secara klinis* dan jika terdapat metastasis KGB aksila secara klinis, atau metastasis pada KGB supraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila atau mamaria interna
- N3a Metastasis pada KGB infraklavikula ipsilateral
- pN3a >10 KGB aksila atau infraklavikula
- N3b Metastasis pada KGB mamaria interna ipsilateral dan KGB aksila
- pN3b KGB mamaria interna, terlihat secara klinis, dengan KGB aksila atau >3 KGB aksila dan mamaria interna dengan metastasis mikro melalui sentinel node biopsi namun tidak terlihat secara klinis
- N3c Metastasis pada KGB supraklavikula ipsilateral
- pN3c KGB supraklavikula

*Terdeteksi secara klinis maksudnya terdeteksi pada pemeriksaan *imaging* (tidak termasuk lymphoscintigraphy) atau pada pemeriksaan fisis atau terlihat jelas pada pemeriksaan patologis

Metastasis Jauh (M)

- Mx Metastasis jauh tak dapat dinilai
- M0 Tak ada metastasis jauh
- M1 Terdapat metastasis jauh

Pengelompokkan Stadium

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	NO	MO
Stadium IA	T1	NO	MO
Stadium IB	T0	N1mic	MO
	T1	N1mic	MO
Stadium IIA	T0	N1	MO
	T1	N1	MO
	T2	NO	MO
Stadium IIB	T2	N1	MO
	T3	NO	MO
Stadium IIIA	T0	N2	MO
	T1	N2	MO
	T2	N2	MO
	T3	N1-N2	MO
Stadium IIIB	T4	N1-N2	MO
Stadium IIIC	Semua T	N3	MO
Stadium IV	Semua T	Semua N	M1

Rekomendasi:

1. Penetapan stadium harus dikerjakan sebelum dilakukan pengobatan.
2. Penetapan stadium berdasarkan AJCC dan UICC.
3. Penetapan stadium berguna untuk:
 - a. Penetapan diagnosis;
 - b. Penetapan strategi terapi;
 - c. Prakiraan prognosa;
 - d. Penetapan tindak lanjut setelah terapi (*follow up*);
 - e. Pengumpulan data epidemiologis dalam registrasi kanker (standarisasi); dan
 - f. Penilaian beban dan mutu layanan suatu institusi kesehatan.

(Rekomendasi C)

E. Pengobatan

Terapi pada kanker payudara harus didahului dengan diagnosa yang lengkap dan akurat (termasuk penetapan stadium). Diagnosa dan terapi pada kanker payudara haruslah dilakukan dengan pendekatan humanis dan komprehensif. Guna dapat mengerti keseluruhan akan terapi pada kanker payudara dan mempermudah memaknainya, maka perlu dimengerti istilah-istilah yang berhubungan dengan terapi, yaitu terapi pada kanker yang akan dibagi sebagai berikut:

1. Menurut Tujuannya

Tujuan dari terapi kanker pada umumnya dibagi menjadi dua, yaitu tujuan kuratif dan tujuan paliatif. Pada tujuan kuratif, harapan terapi yang diberikan akan menghasilkan “kesembuhan” dan dengan demikian akan memperpanjang survival. Pada tujuan paliatif dan simptomatik, terapi yang diberikan akan memperbaiki keadaan umum penderita dengan sedikit harapan memperpanjang survival.

2. Menurut Jenis

Jenis terapi kanker umumnya dibagi menjadi primer, sekunder, dan terapi komplikasi. Pada terapi primer diberikan terapi dengan fokus pada kanker sebagai penyakit primernya (dapat berupa terapi utama-adjuvan/neoadjuvan). Pada terapi sekunder diberikan terapi atas penyakit sekundernya (penyakit lain selain penyakit primer kanker tersebut yang mungkin akan dapat mempengaruhi prognosa atau mempengaruhi jalannya terapi primer). Terapi komplikasi, yaitu terapi khusus terhadap komplikasi yang terjadi akibat penyakit primernya (kanker). Misalnya platting pada fraktur tulang panjang akibat metastase, aspirasi pleural effusion metastase.

3. Menurut Sifatnya

Terapi menurut sifatnya dibagi menjadi terapi primer, terapi adjuvan, terapi neoadjuvan, dan terapi paliatif.

4. Menurut Moda Terapi

Berdasarkan moda terapi dibagi menjadi terapi lokal regional atau terapi sistemik. Contoh terapi lokal dan regional adalah operasi dan terapi radiasi. Contoh terapi sistemik adalah terapi hormonal, terapi kemo, terapi target, terapi immuno, dan komplementer.

5. Menurut Strategi Pemberian Terapi

Berdasarkan strategi pemberian terapi dibagi menjadi berurutan atau bersamaan. Terapi berurutan atau *sequential* adalah pemberian masing-masing moda terapi secara bergantian atau berurutan. Terapi bersamaan atau *combined* adalah pemberian masing-masing moda terapi diberikan secara bersamaan, sepanjang tidak menimbulkan *adverse event* yang tidak bisa diterima. Contoh:

Diagnosa primer: kanker payudara kanan quadrant lateral atas stadium II

Diagnosa sekunder: Hipertensi

Diagnosa komplikasi: -

Diagnosa patologi: *Infiltrating Ductal Carcinoma*

Tujuan terapi: kuratif (karena stadium II)

Jenis terapi utama: mastektomi radikal modifikasi

Jenis terapi adjuvan: terapi kemo dan radiasi

Terapi sekunder: kontrol hipertensi

Strategi pemberian terapi pada kasus ini adalah regulasi atau control terhadap hipertensi, kemudian melakukan terapi operasi atas kankernya, dan selanjutnya secara *sequential* memberikan terapi kemo dan terapi hormonal (bersamaan).

Terapi pada kanker payudara sangat ditentukan luasnya penyakit atau stadium dan ekspresi dari agen biomolekuler atau biomolekuler-signaling. Terapi pada kanker payudara selain mempunyai efek terapi yang diharapkan, juga mempunyai beberapa efek yang tak diinginkan (*adverse effect*), sehingga sebelum memberikan terapi haruslah dipertimbangkan untung ruginya dan harus dikomunikasikan dengan pasien dan keluarga. Selain itu juga harus dipertimbangkan mengenai faktor usia, *co-morbid*, *evidence-based*, *cost effective*, dan kapan menghentikan seri pengobatan sistemik termasuk isu yang ramai dibicarakan.

6. Menurut Moda Terapi

Dibagi dalam terapi lokal, regional, dan terapi sistemik. Terapi lokal dan regional terdiri dari pembedahan dan radioterapi. Sedangkan terapi sistemik berupa terapi hormon, terapi kemo,

terapi target, terapi immuno, terapi komplementer, dan terapi genetika.

a. Pembedahan

Pembedahan merupakan terapi yang paling awal dikenal untuk pengobatan kanker payudara. Pembedahan pada kanker payudara bervariasi menurut luasnya jaringan yang diambil dengan tetapi berpatokan pada kaidah onkologi. Terapi pembedahan yang umumnya dikenal adalah terapi atas masalah lokal dan regional (mastektomi, *breast conserving surgery*, diseksi aksila dan terapi terhadap rekurensi lokal/regional). Terapi pembedahan dengan tujuan terapi hormonal berefek sistemik (ovariektomi, adrenaektomi, dsb), terapi terhadap tumor residif dan metastase, dan terapi rekonstruksi yaitu terapi memperbaiki kosmetik atas terapi lokal/regional, dapat dilakukan pada saat bersamaan (*immediate*) atau setelah beberapa waktu (*delay*).

Jenis pembedahan pada kanker payudara meliputi mastektomi, mastektomi radikal modifikasi (MRM), mastektomi radikal klasik (*classic radical mastectomy*), mastektomi dengan teknik onkoplasti, mastektomi simple, mastektomi subkutan (*Nipple-Skin-Sparing Mastectomy*), *Breast Conserving Therapy* (BCT), dan Salingo Ovariektomi Bilateral (SOB).

Mastektomi Radikal Modifikasi (MRM) adalah tindakan pengangkatan tumor payudara dan seluruh payudara termasuk kompleks puting-areola, disertai diseksi kelenjar getah bening aksilaris level I sampai level II secara *en bloc*. Indikasi MRM antara lain kanker payudara stadium I, II, IIIA dan IIIB. Bila diperlukan pada stadium IIIB, dapat dilakukan setelah terapi neoajuvan untuk pengecilan tumor.

Mastektomi Radikal Klasik (*Classic Radical Mastectomy*) adalah tindakan pengangkatan payudara, kompleks puting-areola, otot pektoralis mayor dan minor, serta kelenjar getah bening aksilaris level I, II, III secara *en bloc*. Jenis tindakan ini merupakan tindakan operasi yang pertama kali dikenal oleh Halsted untuk kanker payudara, namun dengan makin meningkatnya pengetahuan biologis dan makin kecilnya

tumor yang ditemukan, maka makin berkembang operasi-operasi yang lebih minimal. Indikasi mastektomi radikal klasik antara lain kanker payudara stadium IIIB yang masih *operable*, dan tumor dengan infiltrasi ke muskulus pectoralis major.

Mastektomi dengan teknik onkoplasti adalah rekonstruksi bedah yang dapat dipertimbangkan pada institusi yang mampu ataupun ahli bedah yang kompeten dalam hal rekonstruksi payudara tanpa meninggalkan prinsip bedah onkologi. Rekonstruksi dapat dilakukan dengan menggunakan jaringan autolog seperti *Latissimus Dorsi* (LD) flap atau *Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous* (TRAM) flap, atau dengan prosthesis seperti silikon. Rekonstruksi dapat dikerjakan satu tahap ataupun dua tahap, misal dengan menggunakan tissue expander sebelumnya.

Mastektomi simpel adalah pengangkatan seluruh payudara beserta kompleks puting aerolar, tanpa diseksi kelenjar getah bening aksila. Indikasi mastektomi simpel antara lain tumor phyllodes besar, keganasan payudara stadium lanjut dengan tujuan paliatif menghilangkan tumor, penyakit Paget tanpa massa tumor, dan DCIS.

Mastektomi subkutan adalah pengangkatan seluruh jaringan payudara, dengan preservasi kulit dan kompleks puting-areola, dengan atau tanpa diseksi mastektomi profilaktik, dan prosedur onkoplasti.

Breast Conserving Therapy (BCT) secara klasik meliputi *Breast Conserving Surgery* (BCS) dan Radioterapi (*whole breast* dan *tumor site*). BCS adalah pembedahan atas tumor payudara dengan mempertahankan bentuk (*cosmetic*) payudara, dibarengi atau tanpa dibarengi dengan rekonstruksi. Tindakan yang dilakukan adalah lumpektomi atau kuadrantektomi disertai diseksi kelenjar getah bening aksila level 1 dan level 2. Tujuan utama dari BCT adalah eradikasi tumor secara onkologis dengan mempertahankan bentuk payudara dan fungsi sensasi. BCT merupakan salah satu pilihan terapi lokal kanker payudara stadium awal.

Beberapa penelitian RCT menunjukkan DFS dan OS yang sama antara BCT dan mastektomi. Namun pada *follow up* 20 tahun rekurensi lokal pada BCT lebih tinggi dibandingkan mastektomi tanpa ada perbedaan dalam OS. Sehingga pilihan BCT harus didiskusikan terutama pada pasien kanker payudara usia muda. Secara umum, BCT merupakan pilihan pembedahan yang aman pada pasien kanker payudara stadium awal dengan syarat tertentu. Tambahan radioterapi pada BCS dikatakan memberikan hasil yang lebih baik. Indikasi BCT antara lain kanker payudara stadium I dan II, kanker payudara stadium III dengan respon parsial setelah terapi neoajuvan. Kontra indikasi BCT meliputi kanker payudara yang multisentris, terutama multisentris yang lebih dari 1 kwadran dari payudara, kanker payudara dengan kehamilan, penyakit vaskuler dan kolagen (relatif), tumor di kuadran sentral (relatif). Syarat dari BCT adalah terjangkaunya sarana mammografi, potong beku, dan radioterapi, proporsi antara ukuran tumor dan ukuran payudara yang memadai, pilihan pasien dan sudah dilakukan diskusi yang mendalam, dilakukan oleh dokter bedah yang kompeten dan mempunyai tim yang berpengalaman (Spesialis Bedah Konsultan Onkologi).

Rekomendasi

1. Mastektomi dikerjakan pada stadium I, II dan III bisa berbentuk mastektomi radikal modifikasi ataupun yang klasik.
(Rekomendasi B)
2. BCT sebaiknya dikerjakan oleh ahli bedah konsultan yang berpengalaman dan mempunyai tim yang berpengalaman juga dan yang memiliki fasilitas pemeriksaan potong beku dan fasilitas mammografi dan radiasi (yang memenuhi syarat BCT).
(Rekomendasi B)
3. Rekonstruksi payudara dapat dilakukan bersamaan dengan mastektomi (*immediate*) atau tertunda (*delayed*).
4. Teknik rekonstruksi tergantung kemampuan ahli bedah.

Salfingo Ovariektomi Bilateral (SOB) adalah pengangkatan kedua ovarium dengan atau tanpa pengangkatan tuba falopi baik dilakukan secara terbuka ataupun per-laparoskopi. Tindakan ini boleh dilakukan oleh spesialis bedah umum atau Spesialis Konsultan Bedah Onkologi, dengan ketentuan tak ada lesi primer di organ kandungan. Indikasi SOB adalah karsinoma payudara stadium IV premenopausal dengan reseptor hormonal positif. Stadium IV dengan reseptor hormonal negatif dapat dilakukan dalam konteks penelitian klinis dan harus mendapatkan *ethical clearance* dari lembaga yang berwenang.

Rekomendasi

SOB dikerjakan pada kanker dengan hormonal positif.

Metastasektomi adalah pengangkatan tumor metastasis pada kanker payudara. Tindakan ini memang masih terjadi kontroversi diantara para ahli, namun dikatakan metastektomi mempunyai angka harapan hidup yang lebih panjang bila memenuhi indikasi dan syarat tertentu. Tindakan ini dilakukan pada kanker payudara dengan metastasis kulit, paru, hati, dan payudara kontralateral. Pada metastasis otak, metastektomi memiliki manfaat klinis yang masih kontroversi. Indikasi metastektomi yaitu tumor metastasis tunggal pada satu organ atau terdapat gejala dan tanda akibat desakan terhadap organ sekitar. Syarat metastektomi yaitu keadaan umum cukup baik (status performa baik skor WHO >3), estimasi kesintasan lebih dari 6 bulan, masa bebas penyakit > 36 bulan.

Rekomendasi

Tindakan metastasektomi dikerjakan apabila diyakini lebih baik dibandingkan bila tidak dilakukan apa-apa atau tindakan lain.

Tingkat bukti, level 3, Rekomendasi C

b. Terapi Radiasi

Radioterapi merupakan salah satu modalitas penting dalam tata laksana kanker payudara. Radioterapi dalam tata laksana kanker payudara dapat diberikan sebagai terapi kuratif ajuvan dan paliatif.

1) Radioterapi Kuratif Ajuvan

Tata laksana utama pada kanker payudara adalah terapi bedah. Terapi bedah dapat digolongkan menjadi 2 yaitu pembedahan konservasi payudara (*Breast Conservation Surgery/BCS*) dan mastektomi radikal termodifikasi (*Modified Radical Mastectomy/MRM*). Yang dimaksud dengan BCS adalah eksisi luas disertai diseksi Kelenjar Getah Bening (KGB) aksila level I dan II, sedangkan MRM adalah pengangkatan payudara seluruhnya dengan preservasi otot pektoralis mayor dan minor, dan juga disertai pengangkatan KGB aksila level I dan II.

a) Radioterapi pasca BCS (Radioterapi Seluruh Payudara)

(1) Indikasi/tujuan

Radioterapi seluruh payudara pada pasca BCS diberikan pada semua kasus kanker payudara (*ESMO Level 1, grade A*). Hal ini disebabkan radioterapi pada BCS meningkatkan kontrol lokal dan mengurangi angka kematian karena kanker payudara dan memiliki kesintasan yang sama dengan pasien kanker payudara stadium dini yang ditatalaksana dengan MRM. Radioterapi seluruh payudara dapat diabaikan pada pasien kanker payudara pasca BCS berusia > 70 tahun dengan syarat reseptor estrogen +, klinis N0, dan T1 yang mendapat terapi hormonal. (*ESMO Level 2, grade B, NCCN kategori 1*).

(2) Target Radiasi

Pendefinisian target radiasi untuk radioterapi 2 dimensi menggunakan prinsip penanda tulang dan batas-batas anatomi. Batas-batas lapangan radiasi pada kanker payudara dengan teknik 2 dimensi meliputi batas medial garis mid sternalis, batas lateral garis mid aksilaris atau minimal 2 cm dari payudara yang dapat teraba, batas superior

caput clavícula atau pada sela iga ke-2, batas inferior 2 cm dari lipatan *infra mammary*, batas dalam 2-2.5 cm dari tulang iga sisi luar ke arah paru, batas luar 2 cm dari penanda di kulit. Pendefinisian target radiasi untuk radioterapi 3 dimensi harus berdasarkan terminologi *International Commission on Radiation Units and Measurements – 50 (ICRU-50)* yaitu *Gross Tumor Volume (GTV)*, *Clinical Target Volume (CTV)*, dan *Planning Target Volume (PTV)*.

(a) GTV: tidak ada, karena pascaoperasi radikal atau eksisi luas.

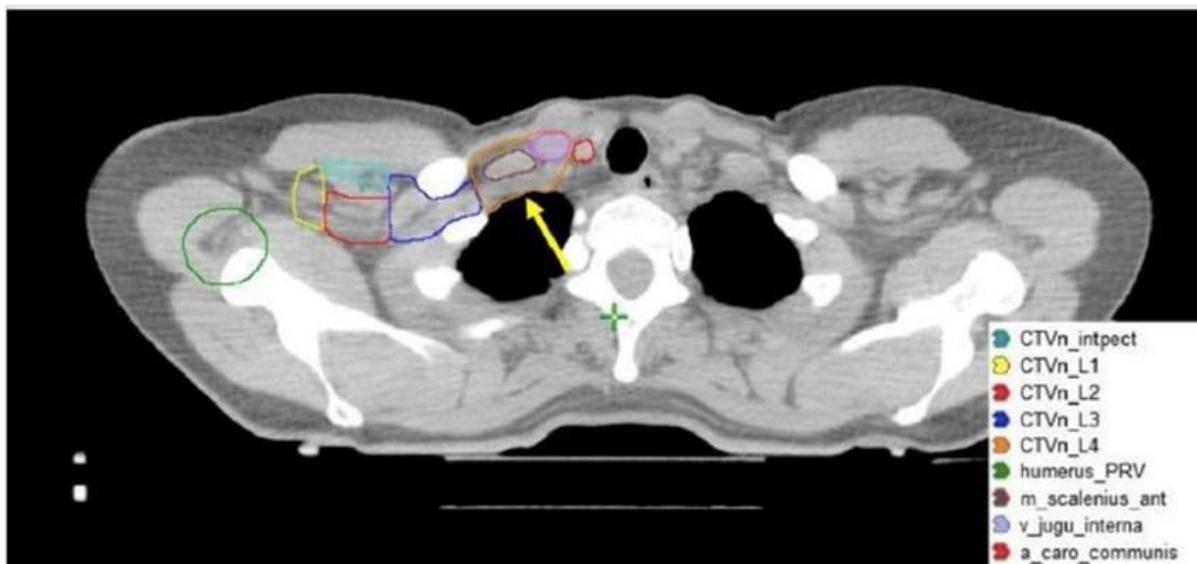
(b) CTV: berdasarkan *ESTRO consensus guideline on target volume definition for elective radiation therapy for early stage breast cancer* (Radiother Oncol 2015).

(c) PTV: 0.5-1 cm tergantung metode immobilisasi dan verifikasi posisi yang digunakan.

Table 1
ESTRO delineation guidelines for the CTV of lymph node regions, breast and postmastectomy thoracic wall for elective irradiation in breast cancer (see figures).

Borders per region	Axilla level 1 CTVn_L1	Axilla level 2 CTVn_L2	Axilla level 3 CTVn_L3	Lymph node level 4 CTVn_L4	Internal mammary chain CTVn_IMN	Interpectoral nodes CTVn_interpectoralis	Residual breast CTVp_breast	Thoracic wall CTVp_thoracic wall
Cranial	Medial: 5 mm cranial to the axillary vein Lateral: max up to 1 cm below the edge of the humeral head, 5 mm around the axillary vein	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein)	Includes the cranial extent of the subclavian artery (i.e. 5 mm cranial of subclavian vein)	Includes the cranial extent of the subclavian artery (i.e. 5 mm cranial of subclavian vein)	Caudal limit of CTVn_L4	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein)	Upper border of palpable/visible breast tissue; maximally up to the inferior edge of the sterno-clavicular joint	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast; maximally up to the inferior edge of the sterno-clavicular joint
Caudal	To the level of rib 4 – 5, taking also into account the visible effects of the sentinel lymph node biopsy	The caudal border of the minor pectoral muscle. If appropriate: top of surgical ALND	5 mm caudal to the subclavian vein. If appropriate: top of surgical ALND	Includes the subclavian vein with 5 mm margin, thus connecting to the cranial border of CTVn_IMN	Cranial side of the 4th rib (in selected cases 5th rib, see text)	Level 2's caudal limit	Most caudal CT slice with visible breast	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast
Ventral	Pectoralis major & minor muscles	Minor pectoral muscle	Major pectoral muscle	Sternocleidomastoid muscle, dorsal edge of the clavicle	Ventral limit of the vascular area	Major pectoral muscle	5 mm under skin surface	5 mm under skin surface
Dorsal	Cranially up to the thoraco-dorsal vessels, and more caudally up to an imaginary line between the anterior edge of the latissimus dorsi muscle and the intercostal muscles	Up to 5 mm dorsal of axillary vein or to costae and intercostal muscles	Up to 5 mm dorsal of subclavian vein or to costae and intercostal muscles	Pleura	Pleura	Minor pectoral muscle	Major pectoral muscle or costae and intercostal muscles where no muscle	Major pectoral muscle or costae and intercostal muscles where no muscle
Medial	Level 2, the interpectoral level and the thoracic wall	Medial edge of minor pectoral muscle	Junction of subclavian and internal jugular veins -> level 4	Including the jugular vein without margin; excluding the thyroid gland and the common carotid artery	5 mm from the internal mammary vein (artery in cranial part up to and including first intercostal space)	Medial edge of minor pectoral muscle	Lateral to the medial perforating mammarian vessels; maximally to the edge of the sternal bone	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast
Lateral	Cranially up to an imaginary line between the major pectoral and deltoid muscles, and further caudal up to a line between the major pectoral and latissimus dorsi muscles	Lateral edge of minor pectoral muscle	Medial side of the minor pectoral muscle	Includes the anterior scalene muscles and connects to the medial border of CTVn_L3	5 mm from the internal mammary vein (artery in cranial part up to and including first intercostal space)	Lateral edge of minor pectoral muscle	Lateral breast fold; anterior to the lateral thoracic artery	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast. Usually anterior to the mid-axillary line

ALND = axillary lymph node dissection.



*Catatan:

Radiasi regional adalah radiasi supraklavikula (CTV_L4) dan infraklavikula (CTV_L3) diberikan apabila pada diseksi KGB aksilla yang adekuat ditemukan KGB aksilla yang mengandung massa tumor ≥ 4 (*NCCN kategori 2A*), KGB aksilla yang mengandung massa tumor 1-3 (*NCCN kategori 2B*). Radiasi aksilla (CTV_L1 dan CTV_L2) diberikan hanya pada KGB aksilla yang positif sudah dijumpai perluasan ekstra kapsular atau terdapat massa tumor (GTV) pada daerah aksilla.

Radioterapi pada KGB mammae interna dapat diberikan jika secara klinis dan radiologi ditemukan keterlibatan KGB mammae interna, namun terdapat data baru yang menyatakan KGB mammae interna dapat disinari secara elektif pada keterlibatan KGB aksilla dan tumor yang berlokasi disentromedial karena akan meningkatkan hasil pengobatan termasuk kesintasan. Namun radioterapi mammae interna ini harus diberikan dengan teknik radioterapi yang lebih terkini.

(3) Dosis Radiasi

Dosis radioterapi seluruh payudara adalah:

- (a) 25 fraksi x 2 Gy diikuti booster tumor bed 5-8 fraksi x 2 Gy (regimen konvensional). [booster tumor bed (*ESMO Level 1, grade A*)]
- (b) 16 fraksi x 2.65 Gy (tanpa booster) (regimen hiofraksinasi Wheelan)
- (c) 15 fraksi x 2.68 (booster 5 fraksi x 2 Gy) (regimen hipofraksinasi START B). (*ESMO Level 1, grade B*).

Dosis radioterapi pada daerah supraklavikula (bila ada indikasi) adalah 25 fraksi x 2 Gy. Radioterapi pada kanker payudara diberikan 1 fraksi per hari, 5 hari per minggu.

(4) Teknik Radiasi Eksterna

Teknik yang diperbolehkan dengan pengaturan berkas tangensial adalah teknik 2 dimensi dengan bantuan *treatment planning system* [pesawat Cobalt-60 dan LINAC], teknik konformal 3 dimensi (*3 dimensional conformal radiotherapy/3D-CRT*) [LINAC], atau teknik *field-in-field* (FIF) [LINAC]. Untuk teknik 2 dimensi, verifikasi posisi harus dilakukan setiap fraksi dengan *Electronic Portal Image Devices* (EPID) untuk fraksi pertama, diikuti dengan setiap 5 fraksi. Untuk 3D-CRT dan FIF, verifikasi posisi harus dilakukan setiap fraksi dengan *Electronic Portal Image Devices* (EPID) untuk 3 fraksi pertama, diikuti dengan setiap 5 fraksi.

b) Radioterapi pasca mastektomi (Radioterapi Dinding Dada)

(1) Indikasi/tujuan

Radioterapi dinding dada pada pasca MRM diberikan pada:

- (a) Tumor T3-4 (*ESMO Level 2, grade B*).
- (b) KGB aksilla yang diangkat ≥ 4 yang mengandung sel tumor dari sediaan diseksi aksilla yang adekuat (*ESMO Level 2, grade B*).
- (c) Batas sayatan positif atau dekat dengan tumor.
- (d) KGB aksilla yang diangkat 1-3 yang mengandung sel tumor dari sediaan diseksi aksilla yang adekuat dengan faktor risiko kekambuhan, antara lain derajat tinggi (diferensiasi jelek) atau invasi limfo vaskuler.

Radioterapi dinding dada pada pasca MRM diberikan karena dapat menurunkan kekambuhan dan kematian karena kanker payudara (*level 2 evidence*).

(2) Target Radiasi

Pendefinisian target radiasi untuk radioterapi 2 dimensi menggunakan prinsip penanda tulang dan batas-batas anatomi. Batas-batas lapangan radiasi pada kanker payudara dengan teknik 2 dimensi meliputi batas medial garis mid sternalis, batas lateral garis mid aksilaris atau minimal 2 cm dari payudara yang dapat teraba, batas superior caput clavícula atau pada sela iga ke-2, batas inferior 2 cm dari lipatan *infra mammary*, batas dalam: 2-2.5 cm dari tulang iga sisi luar ke arah paru, batas luar: 2 cm dari penanda di kulit. Pendefinisian target radiasi untuk radioterapi 3 dimensi harus berdasarkan Pendefinisian target radiasi untuk radioterapi 3 dimensi harus berdasarkan terminologi *International Commission on Radiation Units and Measurements – 50 (ICRU-50)* yaitu *Gross Tumor Volume (GTV)*, *Clinical Target Volume (CTV)*, dan *Planning Target Volume (PTV)*.

- (a) GTV: tidak ada, karena pasca operasi radikal atau eksisi luas.
- (b) CTV: berdasarkan *ESTRO consensus guideline on target volume definition for elective radiation therapy for early stage breast cancer* (Radiother Oncol 2015).
- (c) PTV: 0.5-1 cm tergantung metode immobilisasi dan verifikasi posisi yang digunakan.

(3) Dosis Radiasi

Dosis radioterapi seluruh payudara adalah 25 fraksi x 2 Gy tanpa booster atau booster skar operasi 5-8 fraksi x 2 Gy (regimen konvensional) diberikan pada batas sayatan positif atau dekat.

Dosis radioterapi pada daerah supraklavikula (bila ada indikasi) adalah 25 fraksi x 2 Gy. Radioterapi pada kanker payudara diberikan 1 fraksi per hari, 5 hari per minggu.

(4) Teknik Radiasi Eksterna

Teknik yang diperbolehkan dengan pengaturan berkas tangensial adalah teknik 2 dimensi dengan bantuan *treatment planning system* [pesawat Cobalt-60 dan LINAC], teknik konformal 3 dimensi (*3 dimensional conformal radiotherapy/3D-CRT*) [LINAC], teknik *field-in-field* (FIF) [LINAC], atau teknik lapangan langsung dengan electron (dinding dada tipis) [LINAC].

Untuk teknik 2 dimensi, verifikasi posisi harus dilakukan setiap fraksi dengan *Electronic Portal Image Devices* (EPID) untuk fraksi pertama, diikuti dengan setiap 5 fraksi. Untuk 3D-CRT dan FIF, verifikasi posisi harus dilakukan setiap fraksi dengan *Electronic Portal Image Devices* (EPID) untuk 3 fraksi pertama, diikuti dengan setiap 5 fraksi.

2) Radioterapi Paliatif

Radioterapi paliatif diberikan pada kanker payudara yang bermetastasis ke tulang dan menimbulkan rasa nyeri, metastasis otak, kanker payudara inoperable yang disertai ulkus berdarah dan berbau, dan kanker payudara inoperable setelah kemoterapi dosis penuh.

Tujuan paliatif diberikan untuk meredakan gejala sehingga meningkatkan kualitas hidup pasien. Radioterapi pada tata laksana metastasis tulang merupakan salah satu modalitas terapi selain immobilisasi dengan korset atau tindakan bedah, bisfosfonat, terapi hormonal, terapi target donosumumab, terapi radionuklir, dan kemoterapi.

a) Indikasi/Tujuan

Radioterapi pada metastasis tulang dapat diberikan atas indikasi nyeri, ancaman fraktur kompresi yang sudah distabilisasi, dan bila menghambat kekambuhan pascaoperasi reseksi.

b) Target Radiasi

Target radiasi dapat dibagi menjadi 2 yaitu, radioterapi konvensional 2 dimensi yang menggunakan penanda tulang (*bony landmark*) dan radioterapi konformal 3 dimensi yang menggunakan terminologi *International Commission on Radiation Units and Measurements – 50 (ICRU-50)*, yaitu *Gross Tumor Volume (GTV)*, *Clinical Target Volume (CTV)*, dan *Planning Target Volume (PTV)*.

Radioterapi konvensional mendefinisikan target radiasi dari lesi yang menyerap radiofarmaka disertai nyeri kemudian memberikan jarak 1 ruas vertebrae ke atas dan ke bawah. Untuk batas lateral, diberikan jarak 0.5 cm dari pedikel dan vertebrae. Radioterapi 3D-CRT pada metastasis tulang:

- (1) GTV: Lesi osteolitik atau osteoblastik dan juga massa jaringan lunak.
- (2) CTV: Korpus, pedikel, lamina dari vertebrae yang terlibat, disertai jaringan lunak yang terlibat dan diberi jarak 0.5 cm, tanpa memasukkan usus dan lemak.
- (3) PTV: 0.5-1 cm tergantung metode immobilisasi dan verifikasi posisi yang digunakan.

c) Dosis

Beberapa pilihan dosis yang diberikan pada radioterapi paliatif adalah 1 fraksi x 8 Gy, 5 fraksi x 4 Gy, 10 fraksi x 3 Gy, dan 15 fraksi x 2.5 Gy.

Dari beberapa skema dosis fraksinasi di atas, tidak terdapat perbedaan dalam hal kurangnya rasa nyeri, yang berbeda adalah dengan dosis yang lebih pendek 1 x 8 Gy atau 5 x 4 Gy memiliki peluang lebih besar untuk reiradiasi. Namun fraksi pendek mungkin lebih nyaman untuk pasien. Reiradiasi masih dapat diberikan pada lokasi yang sama, dengan syarat tidak melewati dosis toleransi medulla spinalis, yaitu 47 Gy dengan ekuivalen 2 Gy. (*evidence level 2*). Untuk reiradiasi pada lokasi yang sama, maka organ sehat akan mengalami perbaikan, sehingga dosis akumulatif pada lokasi tersebut akan berkurang dengan berjalannya waktu. Asumsi yang dapat diterima adalah dosis akumulasi radiasi akan berkurang 25% dalam rentang 6 bulan pascaradioterapi pertama dan akan berkurang menjadi 50% dalam rentang 1 tahun.

Yang perlu diperhatikan dalam radioterapi paliatif pada vertebrae adalah batasan dosis untuk medulla spinalis dan organ sekitar. Organ sekitar yang perlu diperhatikan adalah ginjal, terutama bila diberikan pengaturan berkas sinar yang kompleks. Untuk dosis toleransi jaringan sehat dapat mengacu kepada pedoman *Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic* (QUANTEC).

d) Teknik Radioterapi Eksterna

Teknik yang diperbolehkan meliputi radioterapi konvensional 2 dimensi atau radioterapi konformal 3 dimensi atau *Stereotactic Body Radiotherapy* (SBRT).

SBRT biasanya diberikan pada kasus oligo metastasis dengan lesi tunggal pada vertebrae atau maksimal 2 ruas. Dosis yang diberikan adalah 16 Gy dalam fraksi tunggal. Kriteria untuk dilakukan SBRT dapat dilihat di bawah ini.

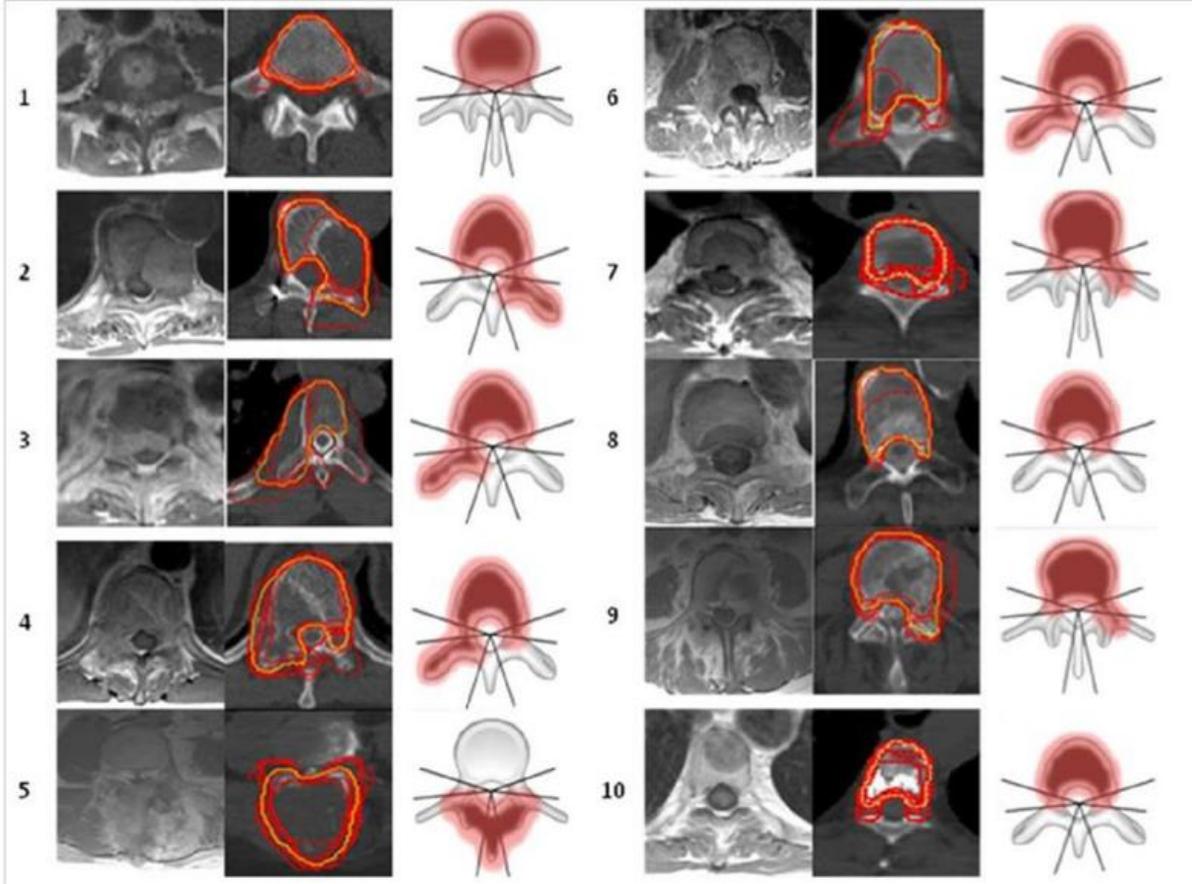
Characteristic	Inclusion	Exclusion
Radiographic	<ol style="list-style-type: none"> 1) Spinal or paraspinal metastasis by MRI (50, 51) 2) No more than 2 consecutive or 3 noncontiguous spine segments involved (50–53) 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Spinal MRI cannot be completed for any reason (50, 51) 2) Epidural compression of spinal cord or cauda equina 3) Spinal canal compromise >25% (58) 4) Unstable spine requiring surgical stabilization (50, 51, 54, 57) 5) Tumor location within 5 mm of spinal cord or cauda equina (50, 51) (relative*)
Patient	<ol style="list-style-type: none"> 1) Age ≥ 18 y (50, 54) 2) KPS of ≥ 40–50 (50, 51, 54, 55) 3) Medically inoperable (or patient refused surgery) (50, 51) 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Active connective tissue disease (50) 2) Worsening or progressive neurologic deficit (50–52, 57) 3) Inability to lie flat on table for SBRT (50–52) 4) Patient in hospice or with <3-month life expectancy
Tumor	<ol style="list-style-type: none"> 1) Histologic proof of malignancy (50, 51, 56) 2) Biopsy of spine lesion if first suspected metastasis 3) Oligometastatic or bone only metastatic disease (50) 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Radiosensitive histology such as MM⁵⁰⁻⁵² 2) Extrapinal disease not eligible for further treatment⁵¹
Previous treatment	<p>Any of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Previous EBRT <45-Gy total dose 2) Failure of previous surgery to that spinal level (50–52) 3) Presence of gross residual disease after surgery 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Previous SBRT to same level 2) Systemic radionuclide delivery within 30 days before SBRT (50–52) 3) EBRT within 90 days before SBRT (50–52) 4) Chemotherapy within 30 days of SBRT (50–53)

Pedoman deliniasi pada SBRT adalah sebagai berikut:

Table 4 Summary of contouring guidelines for GTV, CTV, and PTV in spinal stereotactic radiosurgery

Target volume	Guidelines
GTV	<ul style="list-style-type: none"> • Contour gross tumor using all available imaging • Include epidural and paraspinal components of tumor
CTV	<ul style="list-style-type: none"> • Include abnormal marrow signal suspicious for microscopic invasion • Include bony CTV expansion to account for subclinical spread • Should contain GTV • Circumferential CTVs encircling the cord should be avoided except in rare instances where the vertebral body, bilateral pedicles/lamina, and spinous process are all involved or when there is extensive metastatic disease along the circumference of the epidural space without spinal cord compression
PTV	<ul style="list-style-type: none"> • Uniform expansion around CTV • CTV to PTV margin ≤ 3 mm • Modified at dural margin and adjacent critical structures to allow spacing at discretion of the treating physician unless GTV compromised • Never overlaps with cord • Should contain entire GTV and CTV

Abbreviations: CTV = clinical target volume; GTV = gross tumor volume; PTV = planning target volume.



Rekomendasi

1. Radioterapi seluruh payudara diberikan pada pasca BCS kecuali pada pasien berusia > 70 tahun dengan syarat Reseptor Estrogen (+), klinis N0, dan T1 yang mendapat terapi hormonal.
(Rekomendasi A)
2. Radioterapi dinding dada pada pasca MRM diberikan pada:
 - a. Tumor T3-T4 (Rekomendasi A).
 - b. KGB aksilla yang diangkat ≥ 4 yang mengandung sel tumor dari sediaan diseksi aksilla yang adekuat (Rekomendasi B).
 - c. Batas sayatan positif atau dekat dengan tumor.
 - d. KGB aksilla yang diangkat 1-3 yang mengandung sel tumor dari sediaan diseksi aksilla yang adekuat dengan faktor resiko kekambuhan, antara lain derajat tinggi atau invasi limfovaskuler.
3. Radioterapi regional adalah radiasi supraklavikula dan infraklavikula yang diberikan apabila pada diseksi KGB aksilla yang adekuat ditemukan KGB aksilla yang mengandung massa tumor ≥ 4 (Rekomendasi A). Sedangkan radiasi aksilla diberikan hanya pada KGB aksilla yang positif dengan perluasan ekstra kapsular serta terdapat massa tumor pada daerah aksilla.
4. Radioterapi paliatif diberikan pada kanker payudara yang:
 - a. bermetastasis ke tulang dan menimbulkan rasa nyeri.
 - b. metastasis otak.
 - c. kanker payudara inoperable yang disertai ulkus berdarah dan berbau.
 - d. kanker payudara inoperable setelah kemoterapi dosis penuh.
(Rekomendasi A)

c. Kemoterapi

Kemoterapi yang diberikan dapat berupa obat tunggal atau berupa gabungan beberapa kombinasi obat kemoterapi. Kemoterapi diberikan secara bertahap, biasanya sebanyak 6 – 8 siklus agar mendapatkan efek yang diharapkan dengan efek samping yang masih dapat diterima. Hasil pemeriksaan immunohistokimia memberikan beberapa pertimbangan penentuan regimen kemoterapi yang akan diberikan.

Beberapa kombinasi kemoterapi yang telah menjadi standar lini pertama (*first line*) adalah:

- 1) CMF
Cyclophosphamide 100 mg/m², hari 1 s/d 14 (oral)
(dapat diganti injeksi cyclophosphamide 500 mg/m², hari 1 dan 8)
Methotrexate 50 mg/m² IV, hari 1 dan 8
Fluoro-uracil 500 mg/m² IV, hari 1 dan 8
Interval 3-4 minggu, 6 siklus
- 2) CAF
Cyclophosphamide 500 mg/m², hari 1
Doxorubin 50 mg/m², hari 1
Fluoro Uracil 500 mg/m², hari 1
Interval 3 minggu/21 hari, 6 siklus
- 3) CEF
Cyclophosphamide 500 mg/m², hari 1
Epirubicin 70 mg/m², hari 1
Fluoro Uracil 500 mg/m², hari 1
Interval 3 minggu/21 hari, 6 siklus

Regimen Kemoterapi lainnya seperti:

- 1) AC
Adriamicin 80 mg/m², hari 1
Cyclophosphamide 600 mg/m², hari 1
Interval 3-4 minggu, 4 siklus
- 2) TA (Kombinasi Taxane – Doxorubicin)
Paclitaxel 170 mg/m², hari 1 Doxorubicin 90 mg/m², hari 1
atau
Docetaxel 90 mg/m², hari 1
Doxorubin 90 mg/m², hari 1
Interval 3 minggu/21 hari, 4 siklus
- 3) ACT TC
Cisplatin 75 mg/m² IV, hari 1
Docetaxel 90 mg/m², hari 1
Interval 3 minggu/21 hari, 6 siklus

Pilihan kemoterapi untuk kelompok HER2 negatif adalah dose dense AC + paclitaxel atau docetaxel cyclophosphamide. Pilihan kemoterapi untuk HER2 positif adalah AC + TH atau TCH.

d. Terapi Hormonal

Pemeriksaan immunohistokimia memegang peranan penting dalam menentukan pilihan kemo atau hormonal sehingga diperlukan validasi pemeriksaan tersebut dengan baik. Terapi hormonal diberikan pada kasus-kasus dengan hormonal positif. Terapi hormonal bisa diberikan pada stadium I sampai IV. Pada kasus kanker dengan luminal A (ER+, PR+, HER2-) pilihan terapi ajuvan utamanya adalah hormonal bukan kemoterapi. Kemoterapi tidak lebih baik dari hormonal terapi. Pilihan terapi tamoxifen sebaiknya didahulukan dibandingkan pemberian aromatase inhibitor apalagi pada pasien yang sudah menopause dan HER2-. Lama pemberian ajuvan hormonal selama 5-10 tahun.

e. Terapi Target

Pemberian terapi anti target hanya diberikan di rumah sakit tipe A/B. pemberian anti-HER2 hanya pada kasus-kasus dengan pemeriksaan IHK yang HER2 positif. Pilihan utama anti-HER2 adalah herceptin, lebih diutamakan pada kasus-kasus yang stadium dini dan yang mempunyai prognosis baik (selama satu tahun setiap 3 minggu). Penggunaan anti VEGF atau m-tor inhibitor belum direkomendasikan.

Rekomendasi

1. Kemoterapi yang diberikan dapat berupa obat tunggal atau berupa gabungan beberapa kombinasi obat kemoterapi, biasanya diberikan secara bertahap sebanyak 6 – 8 siklus agar mendapatkan efek yang diharapkan dengan efek samping yang masih dapat diterima. (Rekomendasi A)
2. Terapi hormonal diberikan pada kasus-kasus dengan hormonal positif, dan diberikan selama 5-10 tahun. (Rekomendasi A)
3. Pemberian anti-Her2 hanya pada kasus-kasus dengan pemeriksaan IHK yang Her2 positif. (Rekomendasi A)

7. Tata Laksana Menurut Stadium

Kanker payudara stadium dini/operabel (stadium I dan II) dapat dilakukan tindakan operasi *Breast Conserving Therapy* (BCT) (apabila memenuhi persyaratan tertentu) ditambah terapi adjuvan operasi yaitu kemoterapi dan atau radioterapi. Kemoterapi adjuvant diberikan bila terdapat histopatologi tumor grade III, TNBC, Ki 67 bertambah kuat, usia muda, emboli lymphatic dan vascular, atau KGB > 3.

Radiasi adjuvant diberikan bila setelah tindakan operasi terbatas (BCT) tepi sayatan dekat/tidak bebas tumor, tumor sentral/medial, KGB (+) > 3 atau dengan ekstensi ekstrakapsuler. Radiasi eksterna diberikan dengan dosis awal 50 Gy. Kemudian diberi booster pada tumor bed 10-20 Gy dan kelenjar 10 Gy.

Indikasi untuk BCT antara lain tumor tidak lebih dari 3 cm, atau atas permintaan pasien, apabila memenuhi persyaratan tidak multiple dan/atau mikrokalsifikasi luas dan/atau terletak sentral, ukuran T dan payudara seimbang untuk tindakan kosmetik, dan bukan *Ductal Carcinoma In Situ* (DCIS) atau *Lobular Carcinoma In Situ* (LCIS). Selain itu, persyaratan lain BCT adalah belum pernah diradiasi dibagian dada, tidak ada *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) atau scleroderma, dan memiliki alat radiasi yang adekuat.

Kanker payudara *locally advanced* (lokal lanjut) secara umum dikelompokkan menjadi operabel (III A) atau inoperabel (III B). Untuk kanker payudara lokal operabel dapat dilakukan mastektomi simpel + radiasi dengan kemoterapi adjuvant dengan/tanpa hormonal, dengan/tanpa terapi target, atau mastektomi radikal modifikasi + radiasi dengan kemoterapi adjuvant, dengan/tanpa hormonal, dengan/tanpa terapi target, atau kemoradiasi preoperasi dilanjutkan dengan atau tanpa BCT atau mastektomi simple, dengan atau tanpa hormonal, dan dengan atau tanpa terapi target.

Untuk kanker payudara lokal lanjut *inoperable* dapat dilakukan radiasi preoperasi dengan atau tanpa operasi + kemoterapi + hormona terapi, atau kemoterapi preoperasi/neoadjuvant dengan atau tanpa operasi + kemoterapi + radiasi + terapi hormonal + dengan atau tanpa terapi target, atau kemoradiasi preoperasi/neoadjuvant dengan atau tanpa operasi,

dengan atau tanpa radiasi adjuvant, dengan atau kemoterapi + dengan atau tanpa terapi target.

Radiasi eksterna pascamastektomi diberikan dengan dosis awal 50 Gy. Kemudian diberi booster pada tumor bed 10-20 Gy dan kelenjar 10 Gy. Pada kanker payudara stadium lanjut prinsip terapi bersifat terapi paliatif, dimana terapi sistemik merupakan terapi primer (kemoterapi dan terapi hormonal), dapat dilakukan locoregional (radiasi dan bedah) apabila diperlukan, dan *Hospice home care*.

8. Dukungan Nutrisi

Saat ini, prevalensi obesitas meningkat di seluruh dunia, dan obesitas diketahui akan meningkatkan risiko kanker, termasuk kanker payudara. Obesitas dapat memengaruhi hasil klinis terapi kanker. Prevalensi kaheksia pada pasien kanker payudara rendah, meskipun demikian, pasien tetap memerlukan tata laksana nutrisi secara adekuat.

a. Skrining

Status gizi merupakan salah satu faktor yang berperan penting pada kualitas hidup pasien kanker. Masalah nutrisi perlu mendapat perhatian serius dalam tata laksana pasien kanker, sehingga harus dilakukan skrining dan diagnosis lebih lanjut. *European Partnership for Action Against Cancer* (EPAAC) dan *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) menyatakan bahwa pasien kanker perlu dilakukan skrining gizi untuk mendeteksi adanya gangguan nutrisi, gangguan asupan makanan, serta penurunan Berat Badan (BB) dan Indeks Massa Tubuh (IMT) sejak dini, yaitu sejak pasien didiagnosis kanker dan diulang sesuai dengan kondisi klinis pasien. Pasien kanker dengan hasil skrining abnormal, perlu dilakukan penilaian objektif dan kuantitatif asupan nutrisi, kapasitas fungsional, dan derajat inflamasi sistemik.

Rekomendasi tingkat A

Syarat pasien kanker yang membutuhkan tata laksana nutrisi:

1. Skrining gizi dilakukan untuk mendeteksi gangguan nutrisi, gangguan asupan nutrisi, serta penurunan BB dan IMT sedini mungkin.
2. Skrining gizi dimulai sejak pasien didiagnosis kanker dan diulang sesuai dengan kondisi klinis pasien.
3. Pada pasien dengan hasil skrining abnormal, perlu dilakukan penilaian objektif dan kuantitatif asupan nutrisi, kapasitas fungsional, dan derajat inflamasi sistemik.
4. Disarankan untuk melakukan skrining rutin pada semua pasien kanker lanjut, baik yang menerima maupun tidak menerima terapi antikanker untuk menilai asupan nutrisi yang tidak adekuat, penurunan berat badan dan IMT yang rendah, dan apabila berisiko, maka dilanjutkan dengan assessmen gizi

b. Diagnosis

Permasalahan nutrisi yang sering dijumpai pada pasien kanker adalah malnutrisi dan kaheksia. Secara umum, *World Health Organization* (WHO) mendefinisikan malnutrisi berdasarkan IMT $<18,5 \text{ kg/m}^2$, namun menurut ESPEN 2015 diagnosis malnutrisi dapat ditegakkan berdasarkan kriteria:

- 1) Pilihan 1: IMT $<18,5 \text{ kg/m}^2$
- 2) Pilihan 2: Penurunan BB yang tidak direncanakan $>10\%$ dalam kurun waktu tertentu atau penurunan berat badan $>5\%$ dalam waktu 3 bulan, disertai dengan salah satu pilihan berikut:
 - a) IMT $<20 \text{ kg/m}^2$ pada usia <70 tahun atau IMT $<22 \text{ kg/m}^2$ pada usia ≥ 70 tahun.
 - b) *Fat Free Mass Index* (FFMI) $<15 \text{ kg/m}^2$ untuk perempuan atau FFMI $<17 \text{ kg/m}^2$ untuk laki-laki.

Selain diagnosis malnutrisi, dapat ditegakkan diagnosis kaheksia apabila tersedia sarana dan prasarana yang memungkinkan. Kaheksia adalah suatu sindrom kehilangan massa otot, dengan ataupun tanpa lipolisis, yang tidak dapat

dipulihkan dengan dukungan nutrisi konvensional, serta dapat menyebabkan gangguan fungsional progresif. Diagnosis kaheksia ditegakkan apabila terdapat penurunan BB \geq 5% dalam waktu \leq bulan atau IMT $<$ 20 kg/m², disertai dengan 3 dari 5 kriteria, yaitu:

- 1) Penurunan kekuatan otot;
- 2) *Fatigue* atau kelelahan;
- 3) Anoreksia;
- 4) Massa lemak tubuh rendah; dan
- 5) Abnormalitas biokimiawi, berupa peningkatan petanda inflamasi (C Reactive Protein (CRP) $>$ 5 mg/L atau IL-6 $>$ 4pg/dL), anemia (Hb $<$ 12 g/dL), penurunan albumin serum ($<$ 3,2 g/dL), yang dapat dilihat pada Box 1.

Kriteria Diagnosis Sindrom Kaheksia

Adanya penurunan BB 5% dalam 12 bulan atau kurang (atau IMT $<$ 20 kg/m). Ditambah 3 dari 5 gejala berikut ini:

1. Berkurangnya kekuatan otot
2. *Fatigue*
3. Anoreksia
4. Indeks massa bebas lemak rendah
5. Laboratorium abnormal:
 - a. Peningkatan petanda inflamasi (IL-6 $>$ 4pg/dL, CRP $>$ 5 mg/L)
 - b. Anemia (Hb $<$ 12g/dL)
 - c. Hipoalbuminemia ($<$ 3,2g/dL)

Box 1. Kriteria diagnosis sindrom kaheksia

Berdasarkan kriteria diagnosis tersebut, dapat dijelaskan beberapa hal berikut ini:

- 1) *Fatigue* diartikan sebagai kelelahan fisik ataupun mental dan ketidakmampuan melakukan aktivitas fisik dengan intensitas dan performa sebaik sebelumnya.
- 2) Anoreksia diartikan sebagai asupan makanan yang kurang baik, ditunjukkan dengan asupan energi kurang

dari 20 kkal/kg BB/hari atau kurang dari 70% dari asupan biasanya atau hilangnya selera makan pasien.

- 3) Indeks massa bebas lemak rendah menunjukkan penurunan massa otot, diketahui dari:
 - a) Hasil pengukuran Lingkar Lengan Atas (LLA) kurang dari persentil 10 menurut umur dan jenis kelamin; atau
 - b) Bila memungkinkan, dilakukan pengukuran indeks otot skeletal dengan *Dual-Energy X-ray Absorptiometry* (DEXA), diperoleh hasil pada laki-laki $<7,25 \text{ kg/m}^2$ dan perempuan $<5,45 \text{ kg/m}^2$.

c. Tata Laksana Nutrisi Umum pada Kanker

Sindrom kaheksia membutuhkan tata laksana multidimensi yang melibatkan pemberian nutrisi optimal, farmakologi, dan aktifitas fisik. Pemberian nutrisi optimal pada pasien kaheksia perlu dilakukan secara individual sesuai dengan kondisi pasien.

- 1) Kebutuhan nutrisi umum pada pasien kanker:
 - a) Kebutuhan Energi
Idealnya, perhitungan kebutuhan energi pada pasien kanker ditentukan dengan kalorimetri indirek. Namun apabila tidak tersedia, penentuan kebutuhan energi pada pasien kanker dapat dilakukan dengan formula standar, misalnya rumus Harris Benedict yang ditambahkan dengan faktor stress dan aktivitas, tergantung dari kondisi dan terapi yang diperoleh pasien saat itu. Penghitungan kebutuhan energi pada pasien kanker juga dapat dilakukan dengan rumus *rule of thumb*.
 - b) Makronutrien
 - (1) Kebutuhan protein: 1.2 2,0 g/kg BB/hari, pemberian protein perlu disesuaikan dengan fungsi ginjal dan hati.
 - (2) Kebutuhan lemak: 25-30% dari kalori total.
 - (3) Kebutuhan karbohidrat: Sisa dari perhitungan protein dan lemak.

Rekomendasi tingkat A

Pemenuhan energi dapat ditingkatkan sesuai dengan kebutuhan dan toleransi pasien.

Pasien ambulatory : 30 - 35 kkal/kg BB/hari
Pasien *bedridden* : 20 - 25 kkal/kg BB/hari
Pasien obesitas : menggunakan berat badan ideal

Direkomendasikan, untuk tujuan praktis, bahwa kebutuhan energi total pasien kanker, jika tidak diukur secara individual, diasumsikan menjadi agak mirip dengan subyek sehat dan berkisar antara 25 - 30 kkal/ kg BB/hari.

Selama menjalani terapi kanker, perlu dipastikan bahwa pasien mendapat nutrisi adekuat.

c) Mikronutrien

Sampai saat ini, pemenuhan mikronutrien untuk pasien kanker hanya berdasarkan empiris saja, karena belum diketahui jumlah pasti kebutuhan mikronutrien untuk pasien kanker. ESPEN menyatakan bahwa suplementasi vitamin dan mineral dapat diberikan sesuai dengan Angka Kecukupan Gizi (AKG).

Direkomendasikan pemberian vitamin dan mineral sebesar satu kali angka kecukupan gizi

Rekomendasi tingkat A

d) Cairan

Kebutuhan cairan pada pasien kanker umumnya bervariasi. Untuk usia kurang dari 55 tahun sebesar 30-40 mL/kgBB/hari. Untuk usia 55-65 tahun sebesar 30 mL/kgBB/hari. Usia lebih dari 65 tahun sebesar 25 mL/kgBB/hari.

Kebutuhan cairan pasien kanker perlu diperhatikan dengan baik, terutama pada pasien kanker yang menjalani radio- dan/atau kemoterapi, karena pasien rentan mengalami dehidrasi. Dengan demikian, kebutuhan cairan dapat berubah, sesuai dengan kondisi klinis pasien.

e) Nutrien Spesifik

(1) *Branched-Chain Amino Acids* (BCAA)

BCAA juga sudah pernah diteliti manfaatnya untuk memperbaiki selera makan pada pasien kanker yang mengalami anoreksia, lewat sebuah penelitian acak berskala kecil dari Cangiano (1996). Penelitian intervensi BCAA pada pasien kanker oleh Le Bricon, menunjukkan bahwa suplementasi BCAA melalui oral sebanyak 3 kali 4,8 g/hari selama 7 dapat meningkatkan kadar BCAA plasma sebanyak 121% dan menurunkan insiden anoreksia pada kelompok BCAA dibandingkan placebo. Selain dari suplementasi, BCAA dapat diperoleh dari bahan makanan sumber dan suplementasi. Bahan makanan sumber yang diketahui banyak mengandung BCAA antara lain putih telur, ikan, ayam, daging sapi, kacang kedelai, tahu, tempe, dan polong-polongan.

(2) Asam Lemak Omega-3

Suplementasi asam lemak omega-3 secara enteral terbukti mampu mempertahankan BB dan memperlambat kecepatan penurunan BB, meskipun tidak menambah BB pasien. Konsumsi harian asam lemak omega-3 yang dianjurkan untuk pasien kanker adalah setara dengan 2 gram asam eikosapentaenoat atau *eicosapentaenoic acid* (EPA). Jika suplementasi tidak memungkinkan untuk diberikan, pasien dapat dianjurkan untuk meningkatkan asupan

bahan makanan sumber asam lemak omega-3, yaitu minyak dari ikan salmon, tuna, kembung, makarel, ikan teri, dan ikan lele.

Pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi berisiko mengalami penurunan BB, disarankan untuk menggunakan suplementasi asam lemak omega-3 atau minyak ikan untuk menstabilkan/meningkatkan selera makan, asupan makanan, massa otot, dan berat badan.

Rekomendasi tingkat D

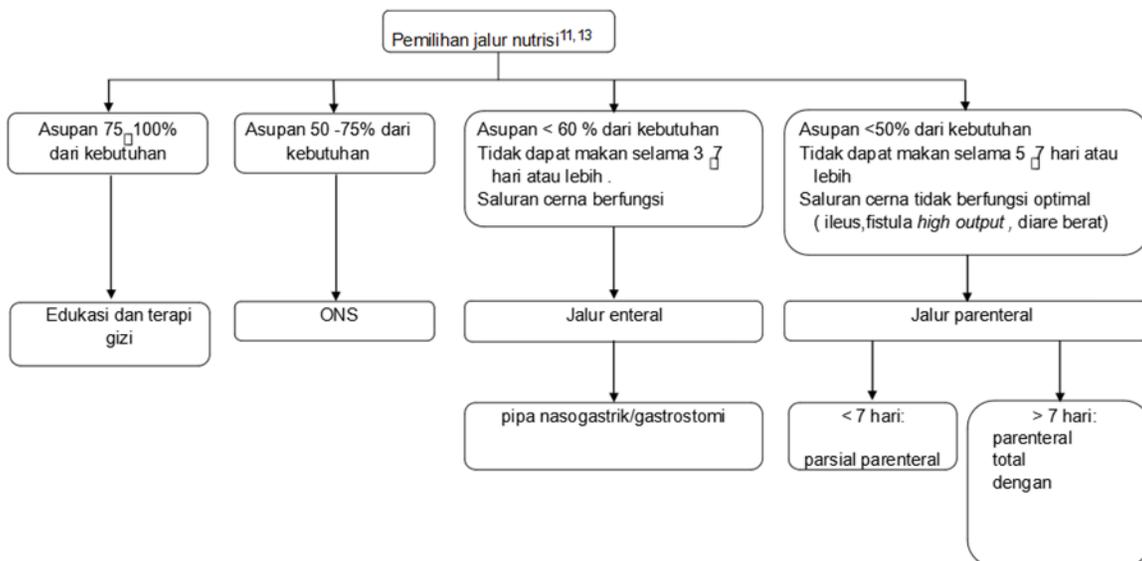
2) Jalur Pemberian Nutrisi

Pilihan pertama pemberian nutrisi melalui jalur oral. Apabila asupan belum adekuat dapat diberikan *Oral Nutritional Supplementation* (ONS) hingga asupan optimal. Bila 5-7 hari asupan kurang dari 60% dari kebutuhan, maka indikasi pemberian enteral. Pemberian enteral jangka pendek (<4-6 minggu) dapat menggunakan pipa nasogastrik (NGT). Pemberian enteral jangka panjang (>4-6 minggu) menggunakan *Percutaneous Endoscopic Gastrostomy* (PEG). Penggunaan pipa nasogastrik tidak memberikan efek terhadap respons tumor maupun efek negatif berkaitan dengan kemoterapi. Pemasangan pipa nasogastrik tidak harus dilakukan rutin, kecuali apabila terdapat ancaman ileus atau asupan nutrisi yang tidak adekuat. Nutrisi parenteral digunakan apabila nutrisi oral dan enteral tidak memenuhi kebutuhan nutrisi pasien, atau bila saluran cerna tidak berfungsi normal, misalnya perdarahan masif saluran cerna, diare berat, obstruksi usus total atau mekanik, malabsorpsi berat.

Pemberian edukasi nutrisi dapat meningkatkan kualitas hidup dan memperlambat toksisitas radiasi pada pasien kanker kolorektal dibandingkan pemberian diet biasa dengan atau tanpa suplemen nutrisi.

1. Direkomendasikan intervensi gizi untuk meningkatkan asupan oral pada pasien kanker yang mampu makan tapi malnutrisi atau berisiko malnutrisi, meliputi saran diet, pengobatan gejala dan gangguan yang menghambat asupan makanan, dan menawarkan ONS.
2. Direkomendasikan pemberian nutrisi enteral jika nutrisi oral tetap tidak memadai meskipun telah dilakukan intervensi gizi, dan pemberian nutrisi parenteral apabila nutrisi enteral tidak cukup atau memungkinkan.
3. Direkomendasikan untuk memberikan edukasi tentang bagaimana mempertahankan fungsi menelan kepada pasien yang menggunakan nutrisi enteral.
4. Nutrisi parenteral tidak dianjurkan secara umum untuk pasien radioterapi, nutrisi parenteral hanya diberikan apabila nutrisi oral dan enteral tidak adekuat atau tidak memungkinkan, misalnya enteritis parah RT, mukositis berat atau obstruktif massa kanker kepala-leher/esofagus.

Rekomendasi tingkat A



3) Farmakoterapi

Pasien kanker yang mengalami anoreksia memerlukan terapi multimodal.

Disarankan untuk mempertimbangkan menggunakan progestin untuk meningkatkan selera makan pasien kanker anorektik untuk jangka pendek, tetapi dengan mempertimbangkan potensi efek samping yang serius.

Rekomendasi tingkat D

a) Progestin

Menurut studi meta analisis MA bermanfaat dalam meningkatkan selera makan dan meningkatkan BB pada kanker kaheksia, namun tidak memberikan efek dalam peningkatan massa otot dan kualitas hidup pasien. Dosis optimal penggunaan MA adalah sebesar 480-800 mg/hari. Penggunaan dimulai dengan dosis kecil, dan ditingkatkan bertahap apabila selama dua minggu tidak memberikan efek optimal.

b) Kortikosteroid

Kortikosteroid merupakan zat oreksigenik yang paling banyak digunakan. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid pada pasien kaheksia dapat meningkatkan selera makan dan kualitas hidup pasien.

Direkomendasikan untuk mempertimbangkan menggunakan kortikosteroid untuk meningkatkan selera makan pasien kanker anorektik untuk jangka pendek, tetapi dengan mempertimbangkan potensi efek samping (misalnya *muscle wasting*).

Rekomendasi tingkat D

c) Siproheptadin

Siproheptadin merupakan antagonis reseptor 5-HT, yang dapat memperbaiki selera makan dan meningkatkan berat badan pasien dengan tumor karsinoid. Efek samping yang sering timbul adalah mengantuk dan pusing. Umumnya digunakan pada pasien anak dengan kaheksia kanker, dan tidak direkomendasikan pada pasien dewasa (Rekomendasi tingkat E).

4) Aktivitas Fisik

Direkomendasikan untuk mempertahankan atau meningkatkan aktivitas fisik pada pasien kanker selama dan setelah pengobatan untuk membantu pembentukan massa otot, fungsi fisik dan metabolisme tubuh (Rekomendasi tingkat A).

d. Tata Laksana Nutrisi Khusus

Pasien kanker payudara dapat mengalami gangguan saluran cerna, berupa nausea dan vomitus akibat tindakan pembedahan serta kemo- dan/atau radioterapi, yang dapat diatasi dengan:

- 1) Edukasi dan terapi gizi
- 2) Medikamentosa (antiemetik)

Antiemetik digunakan sebagai anti mual dan muntah pada pasien kanker tergantung sediaan yang digunakan, misalnya golongan antagonis reseptor serotonin (5HT₃), antihistamin, kortikosteroid, antagonis reseptor neurokinin-1 (NK1), antagonis reseptor dopamine, dan benzodiazepin.

Berikan anti emetik 5HT₃ antagonis (ondansetron) 8 mg atau 0,15 mg/kg BB (i.v) atau 16 mg (p.o). Jika keluhan menetap dapat ditambahkan deksametason. Pertimbangkan pemberian antiemetik IV secara kontinyu jika keluhan masih berlanjut. Penanganan antiemetik dilakukan berdasarkan penyebabnya, yaitu:

Tabel 1. Pemberian Antiemetik Berdasarkan Penyebab

Penyebab	Tata Laksana
Gastroparesis	Metokloperamid 4 x 5-10mg (p.o), diberikan 30 menit sebelum makan
Obstruksi Usus	Pembedahan, Pemasangan NGT atau PEG, Nutrisi Parenteral Total
Obstruksi karena tumor intraabdomen, metastasis hati	Dekompresi, <i>Endoscopic stenting</i> , Pemberian Kortikosteroid, Metokloperamid, Penghambat Pompa Proton
Gastritis	Penghambat pompa proton, H2 antagonis

e. Nutrisi bagi Penyintas Kanker

Para penyintas kanker sebaiknya memiliki BB yang sehat (ideal) dan menerapkan pola makan yang sehat (terutama berbasis tanaman), tinggi buah, sayur dan biji-bijian, serta rendah lemak, daging merah, dan alkohol. Para penyintas perlu diberikan edukasi dan terapi gizi secara berkala, sesuai dengan kondisi pasien. Para penyintas kanker juga dianjurkan untuk melakukan aktivitas fisik sesuai kemampuan masing-masing. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pengendalian BB dan obesitas dapat menurunkan progresi penyakit dan rekurensi serta meningkatkan kualitas hidup pasien kanker payudara.

Direkomendasikan bagi para penyintas kanker untuk terus melakukan aktivitas fisik sesuai kemampuan secara teratur dan menghindari sedentari

Rekomendasi tingkat A

9. Rehabilitasi Medik Pasien Kanker Payudara

Rehabilitasi medik bertujuan untuk pengembalian gangguan kemampuan fungsi dan aktivitas kehidupan sehari-hari serta meningkatkan kualitas hidup pasien dengan cara aman dan efektif, sesuai kemampuan yang ada.

Pendekatan rehabilitasi medik dapat diberikan sedini mungkin sejak sebelum pengobatan definitive diberikan dan dapat dilakukan pada berbagai tahapan dan pengobatan penyakit yang disesuaikan dengan tujuan penanganan rehabilitasi kanker yaitu preventif, restorasi, suportif atau paliatif.

a. Disabilitas pada Pasien Kanker Payudara

1) Keterbatasan Aktifitas

Gangguan mobilitas lengan sisi sakit dapat terjadi akibat keterbatasan lingkup gerak sendi bahu pascaoperasi, pascaradiasi, hendaya pada payudara dan area sekitarnya (ulkus, tumor). Pembengkakan lengan sisi sakit/limfedema, kelemahan otot lengan sisi sakit, nyeri pada pascaoperasi missal *axillary cord syndrome*, ulkus payudara, penekanan pleksus brachialis dengan atau tanpa pembengkakan lengan dapat juga menyebabkan gangguan mobilitas.

Nyeri pada metastasis tulang dan jaringan serta penjarannya, gangguan mobilisasi akibat nyeri, metastasis tulang, cedera medula spinalis dan metastasis otak serta tirah baring lama, gangguan fungsi kardiorespirasi akibat metastasis paru dan efek terapi (fibrosis paru pascakemoradiasi dan kardiomiopati pascakemoterapi), sindrom dekondisi akibat tirah baring lama, gangguan fungsi otak akibat metastasis dan hendaya otak, gangguan berkemih dan defekasi pada hendaya otak dan medulla spinalis, gangguan pemrosesan sensoris pada neuropati pascatindakan operasi, radiasi atau kemoterapi, hendaya otak, dan cedera medulla spinalis, serta gangguan fungsi psiko-sosial-spiritual dapat menyebabkan keterbatasan aktivitas.

- 2) Hambatan Partisipasi
Gangguan aktivitas sehari-hari, gangguan prevokasional dan okupasi, gangguan *leisure*, serta gangguan seksual pada disabilitas dapat menjadi hambatan partisipasi pasien.
- 3) Pemeriksaan/Asesmen
Pemeriksaan yang diperlukan berupa uji fleksibilitas dan lingkup gerak sendi bahu sisi sakit dapat, pengukuran lingkaran lengan, asesmen nyeri, evaluasi ortosis dan alat bantu jalan, uji kemampuan fungsi dan perawatan (*Barthel Index, Karnofsky Performance Scale*), dan pemeriksaan kedokteran fisik dan rehabilitasi komprehensif.
- 4) Pemeriksaan Penunjang
Pemeriksaan penunjang yang dilakukan adalah *bone scan*, spot foto, rontgen thorax, CTScan/MRI (sesuai indikasi), dan limfografi (sesuai indikasi).
- 5) Tujuan Tata Laksana
Tujuan dari rehabilitasi medis pada pasien kanker adalah agar dapat terjadi pengembalian fungsi gerak sendi bahu sisi sakit, minimalisasi lengan bengkak/limfedema, pengontrolan nyeri, proteksi fraktur yang mengancam/*impending* dan cedera medulla spinalis, meningkatkan dan memelihara kebugaran kardiorespirasi, memperbaiki fungsi sensoris dan motorik, mengoptimalkan pengembalian kemampuan mobilisasi, memaksimalkan pengembalian fungsi otak sesuai kondisi, memperbaiki kemampuan aktivitas fungsional, memperbaiki fungsi berkemih dan fungsi defekasi, memelihara dan/atau meningkatkan fungsi psiko-sosial-spiritual, meningkatkan kualitas hidup dengan mengoptimalkan kemampuan aktivitas fungsional.

b. Tata Laksana Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Pasien Kanker Payudara

1) Sebelum Tindakan (Operasi, Kemoterapi, dan Radioterapi)

Rehabilitasi medis sebelum tindakan mencakup upaya promotif, preventif, dan rehabilitatif. Upaya promotif berupa promosi fungsi fisik dan psiko-sosial-spiritual serta kualitas hidup. Upaya preventif dilakukan terhadap keterbatasan atau gangguan fungsi yang dapat timbul. Upaya rehabilitatif yaitu penanganan terhadap keterbatasan atau gangguan fungsi yang sudah ada.

2) Pascatindakan (Operasi, Kemoterapi, dan Radioterapi)

a) Penanggulangan Keluhan Nyeri

Pascatindakan dilakukan penanggulangan keluhan nyeri, karena nyeri yang tidak diatasi dengan baik dan benar dapat menimbulkan disabilitas. Selain itu, juga dilakukan edukasi, farmakoterapi, dan penggunaan modalitas kedokteran fisik dan rehabilitasi. Edukasi pasien untuk ikut serta dalam penanganan nyeri memberi efek baik pada pengontrolan nyeri (LEVEL 1).

Rekomendasi B

Pasien sebaiknya diberi informasi dan instruksi tentang nyeri dan penanganan serta didorong berperan aktif dalam penanganan nyeri.

Terapi medikamentosa sesuai prinsip tata laksana nyeri *World Health Organization* (WHO) (LEVEL 4) dan *WHO analgesic ladder* (LEVEL 2). Terapi non medikamentosa yaitu penggunaan modalitas kedokteran fisik dan rehabilitasi misalnya *Trans Electrical Nerve Stimulation* (TENS) (LEVEL 1).

Mengoptimalkan pengembalian mobilisasi dengan modifikasi aktifitas aman dan nyaman (nyeri terkontrol), dengan atau tanpa alat bantu jalan

dan/atau dengan alat fiksasi eksternal tulang serta dengan pendekatan psikososial spiritual.

Rekomendasi

1. Prinsip pada program pengontrolan nyeri WHO sebaiknya digunakan ketika mengobati pasien kanker (REKOMENDASI D).
2. Pengobatan pasien nyeri kanker sebaiknya dimulai pada tangga WHO sesuai dengan tingkat nyeri (REKOMENDASI B)
3. Asesmen nyeri kronis komprehensif termasuk skirining rutin psikologis (REKOMENDASI B)

Rekomendasi terbaik: penanganan optimal pasien nyeri kanker memerlukan pendekatan multidisiplin.

b) Preventif Terhadap Gangguan Fungsi Yang Dapat Timbul Pascatindakan

Pada tindakan pascaoperasi gangguan fungsi yang mungkin muncul adalah gangguan fungsi gerak lengan, sensasi, nyeri, dan limfedema. Sedangkan pada pascatindakan kemoterapi bisa terjadi gangguan fungsi mobilitas, kardiorespirasi, dan sensasi (*Chemotherapy Induced Polyneuropathy (CIPN)*). Pada tindakan pascaradioterapi dapat timbul nyeri area radiasi, gangguan mobilitas gerak bahu dan lengan sisi sakit pada fibrosis pascaradiasi. Pencegahan yang dapat dilakukan adalah dengan latihan lingkup gerak sendi dini dan peregangan lengan dan bahu sisi radiasi setiap hari sepanjang hidup. Selain itu, juga dilakukan prevensi sindrom dekondisi pada tirah baring lama.

3) Tata Laksana Gangguan Fungsi/Disabilitas

- a) Gangguan Fungsi Atau Keterbatasan Gerak Sendi Bahu Dan Lengan Sisi Sakit, Pada Pascatindakan Operasi Dan Radiasi, Limfedema Atau Cedera Saraf. Latihan gerak lengan dilakukan segera pascaoperasi, kecuali pada operasi dengan

rekonstruksi (LEVEL 1). Mobilisasi sendi bahu dan lengan segera pascaoperasi menurunkan morbiditas payudara pascaoperasi (LEVEL 1).

REKOMENDASI A

1. Terapi fisik pascaoperasi sebaiknya dimulai 1 hari pascaoperasi (LEVEL 1). Penundaan latihan tidak terbukti menguntungkan (LEVEL 1).
2. Latihan peregangan aktif dapat dimulai 1 minggu pascaoperasi atau saat drainase dilepas, dan diteruskan hingga 6-8 minggu atau sampai lingkup gerak sendi penuh tercapai pada sisi lengan operasi.
3. Latihan resistif progresif atau penguatan dapat dimulai dengan beban ringan 1-2 pon dalam 4-6 minggu pascaoperasi.

- b) Pembengkakan Lengan Sisi Sakit atau Lipedema
Penanganan lengan bengkak di rumah dapat dilakukan dengan reduksi lengan bengkak, masase khusus atau *Manual Lymph Drainage*, kompresi eksternal (LEVEL 1) dengan media kompresi garmen dengan balut atau stocking, dan latihan gerak lengan dan pernafasan (LEVEL 1). Disamping itu, juga diatasi komplikasi berupa nyeri, infeksi limforrhoea, dan lain-lain.
- c) Gangguan Fungsi Respirasi pada Metastasis Paru, Fibrosis Paru Pascakemoradiasi dan Efek Tirah Baring Lama
Tata Laksana sesuai gangguan fungsi pada hendaya paru dan jantung misalnya retensi sputum, gangguan pengeluaran riak, kesulitan bernafas dan gangguan penurunan kebugaran.
- d) Gangguan Fungsi Mobilisasi
Nyeri pada kasus dengan metastasis tulang, cedera syaraf, dan medulla spinalis dilakukan tata lakana medikamentosa dan non-medikamentosa dengan modalitas rehabilitasi. Metastasis tulang dengan atau tanpa fraktur patologis dan cedera medulla

spinalis dilakukan tata laksana berupa edukasi pencegahan fraktur patologis, mobilisasi aman dengan alat fiksasi eksternal dan atau dengan alat bantu jalan dengan pembebanan bertahap. Pemilihan alat sesuai lokasi metastasis tulang.

- e) Kelemahan Umum, *Fatigue* dan Tirah Baring Lama dengan Sindrom Dekondisi atau *Impending*

Dilakukan tata laksana sesuai gangguan fungsi dan hendaya yang terjadi. Pencegahan sindrom dekondisi dapat dilakukan dengan latihan pernapasan, lingkup gerak sendi, penguatan otot, dan ketahanan kardiopulmonar, ambilasi dan *Electrical Stimulation* (ESNMES). Pemeliharaan kemampuan fisik dapat dilakukan dengan latihan aerobik bertahap sesuai kemampuan fisik yang ada. Pemeliharaan kestabilan emosi dapat dilakukan, antara lain dengan *Cognitive Behavioral Therapy* (CBT). Pemeliharaan kemampuan beraktivitas dapat dilakukan dengan modifikasi aktivitas hidup.

- f) Gangguan Fungsi pada Metastasis dan Hendaya Otak

Dilakukan tata laksana sesuai *stroke like syndrome* yang terjadi.

- g) Gangguan Sensoris Polineuropati Pascakemoterapi
Dilakukan tata laksana sesuai hendaya sensori motor yang terjadi.

- h) Adaptasi Aktivitas Kehidupan Sehari-hari

- i) Rehabilitasi Prevokasional dan Rehabilitasi Okupasi

- j) Rehabilitasi Medik Paliatif

REKOMENDASI A

1. Edukasi pengenalan dini lengan bengkak perlu diberikan untuk mendapat hasil yang lebih baik bila gangguan ditemukan awal. (LEVEL 1)
2. Perbedaan diameter lengan sisi sakit > 2 cm dibanding sisi sehat merupakan indikasi penanganan limfedema.
3. Pada survivor penderita kanker payudara, latihan dengan peningkatan beban bertahap tidak menimbulkan efek signifikan pada pembengkakan lengan, namun sebaliknya menghasilkan efek penurunan insiden eksaserbasi limfedema, pengurangan gejala, dan peningkatan kekuatan. (LEVEL 1)
4. Latihan dengan beban boleh dimulai bila tidak ada keluhan pada aktivitas tanpa beban di lengan sisi sakit. Pembebanan dimulai antara 0-1 pon (0-0.5 kg), peningkatan bertahap 0,5-1 pon (0.25-0.5 kg) bila tidak ada keluhan. (LEVEL 1)
5. Pasien diinformasikan bahwa limfedema merupakan kondisi yang akan dialami seumur hidup dan gunakan kompresi garmen rutin setiap hari. (LEVEL 1)

10. Sistem Rujukan

Pasien akan dirujuk sesuai indikasi di dalam Tim Kerja dan sesuai dengan tingkat pemberi pelayanan kesehatan.

F. Optimalisasi *Follow Up* Pasien Kanker Payudara

1. Pengertian

Optimalisasi *follow up* adalah suatu strategi pengelolaan penderita (kanker payudara) setelah mendapatkan pengobatan definitif, terutama pengobatan operasi yang diharapkan akan memberikan manfaat yang optimal pada penanganan pasien secara keseluruhan. *Follow up* rutin pada penderita-penderita kanker payudara merupakan beban kerja yang sangat besar di klinik-klinik spesialis RS tersier yang sebenarnya dapat dialihkan atau didelegasikan ke fasilitas kesehatan yang dibawahnya dan berlokasi lebih dekat dengan kediaman penderita. Tetapi agar tidak ada kegamangan pada pelayanan kesehatan dan

penderitanya, maka pelayanan kesehatan harus mengerti prinsip prinsip *follow up* secara benar dan efektif. Bila melakukan *follow up* di RS tersier akan menemukan suasana yang *inconvenience*, *overcrowded*, jarak yang jauh dan dilayani oleh dokter yang paling junior di RS. Karena itu, perlu pemikiran yang mendalam tentang manajemen *follow up* di RS dan perlunya peranan yang lebih besar dari dokter umum atau keluarga yang lebih dekat dari kediaman pasien.

Ada dua strategi dalam sistem *follow up* pada pasien kanker payudara, yaitu *follow up* yang dilakukan secara terjadwal atau rutin dan *follow up* atau kontrol hanya bila ada keluhan. Dibeberapa banyak studi bila pasien kanker payudara yang dini maka keduanya tidak akan berbeda untuk survival. Tetapi di Indonesia, karena kebanyakan kasus dalam stadium yang sudah tinggi dan faktor pendidikan dari pasien dan keluarga yang belum tinggi, maka sistem *follow up* yang dianjurkan adalah yang terjadwal atau rutin. *Follow up* ini juga sangat diperlukan meskipun belum tentu kekambuhan lokal-regional atau jauh, itu dapat disembuhkan tetapi paling tidak akan memperbaiki kualitas hidup dan memberikan dukungan psikologis pada penderita.

Penderita dan keluarga haruslah menjadi partner yang aktif dalam konteks *follow up* ini agar ia ingat akan jadwal *follow up* dan harus segera melaporkan secara dini atau segera (*early*) dan jelas serta lengkap (*prompt*) semua keluhan dan gejala yang diketahuinya.

Ada dua fase didalam sistem *follow up*, yaitu perawatan atau penilaian lanjutan dari penyakitnya setelah mendapat pengobatan dan penilaian penderita secara keseluruhan.

2. Tujuan

Banyak dokter dan penderita menganggap tujuan utama dari *follow up* adalah deteksi akan adanya kekambuhan dan berharap dapat diterapi dengan baik. Memang risiko menderita keganasan yang kedua pada organ yang sama atau organ lain adalah lebih tinggi pada orang yang pernah menderita kanker sebelumnya. Tetapi sebenarnya *follow up* mempunyai tujuan yang lebih luas, mulai dari merawat atau menilai hasil terapi dan mengatasi

komplikasi terapi, mengenali adanya kekambuhan, mengenal adanya kanker baru, membimbing perubahan gaya hidup sehingga menurunkan risiko terjadinya kanker baru, seperti gaya hidup aktif, diet sehat, membatasi penggunaan alkohol, dan memiliki berat badan ideal (20-25 BMI), hingga mengetahui dan selalu menganalisa seluruh keadaan penderita.

3. Pelaksanaan

Hal-hal yang harus di *follow up* adalah menilai secara keseluruhan penderita, dengan pendekatan psikologis terhadap penderita sehingga penderita bisa merasakan pentingnya arti kunjungan kali ini. Hal-hal yang harus ditanyakan adalah perasaan-perasaan umum, seperti nafsu makan, apakah tidurnya terganggu atau tidak, apakah dalam menjalankan pekerjaan sehari-hari ada hambatan dan berat badan. Selain itu, perlu dinilai adanya kekambuhan, kekambuhan secara klinis melalui anamnesa, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, biomarker, dan pencitraan.

Pandya et. al. melaporkan dari 175 penderita dengan kanker payudara yang mengalami kekambuhan, 38% mempunyai keluhan, 18.3% ditemukan pada pemeriksaan diri sendiri oleh penderita, 19.4% ditemukan dengan pemeriksaan oleh dokter, 12% dengan kelainan pada pemeriksaan darah, 5.1% kelainan pada toraks, 1.1% dengan kelainan mammogram. Jelas disini 75% kekambuhan dapat dideteksi secara klinis.

Kekambuhan terbanyak adalah timbulnya "*distant metastase*", keadaan ini sudah sangat jauh menurun setelah diberikannya terapi ajuvan sistemik, terbukti dari beberapa studi. Tempat metastase yang tersering adalah tulang, paru (termasuk pleura), *soft tissue*, liver, CNS dan tempat lain, keadaan ini tidak berubah dengan pemberian terapi ajuvan. Pola kekambuhan untuk stadium I, II, ataupun untuk stadium yang lebih lanjut adalah sama. Pencitraan dapat dilakukan secara periodic dan pada saat didapatkan keluhan. Lihat jadwal pelaksanaan kegiatan *follow up*.

Beberapa petanda tumor untuk kanker payudara sampai saat ini masih dalam penelitian yang mendalam atas kegunaannya

dalam mendeteksi kekambuhan pada penderita-penderita yang simptomatik. Petanda tumor untuk kanker payudara yang mungkin berguna adalah: CEA - Ca 15-3-MSA. Dalam *follow up* juga dinilai dan dirawat hasil dan komplikasi pengobatan, yang dinilai adalah hasil dan komplikasi pembedahan, terapi kemo, terapi radiasi, terapi hormon, dan lain-lain.

Komplikasi yang mungkin terjadi untuk pembedahan adalah infeksi penumpukan seroma-nekrosis flap-edema lengan sehingga perlu mobilisasi dini dan lain-lain. Untuk terapi hormon komplikasi yang sering berupa *hot flashes vaginal discharge* dan menstruasi yang tidak teratur. Kejadian thromboemboli juga merupakan komplikasi yang mungkin terjadi. Penderita yang mendapat pengobatan tamoksifen harus mendapatkan evaluasi ginekologik setiap tahun secara periodik atas kemungkinannya terkena karsinoma endometrial. Sedangkan penderita yang menggunakan aromatase inhibitor dilakukan pemeriksaan *Bone Mineral Densitometry* (BMD) sebelum memulai pengobatan dan diulang secara periodik. Komplikasi kemoterapi dini atau lambat (*late*) juga dinilai.

4. Agenda *Follow Up*

Berikut ini adalah agenda *follow up* yang dianjurkan:

	Tahun pertama (dalam bulan)				Tahun ke 2-5		sesudahnya
					(bulan)		(tahunan)
	3	6	9	12	6	12	
Anamnesa	X	X	X	X	X	X	X
Pemeriksaan fisik	X	X	X	X	X	X	X
Pemeriksaan foto toraks		X		X	X	X	X
Pemeriksaan laboratorium, dan tumor marker		X		X	X	X	X
USG liver				X		X	X
Breast self examination	X	X	X	X	X	X	X
<i>CT Scan</i> kepala	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
PET SCAN WHOLE BODY				X		X	X

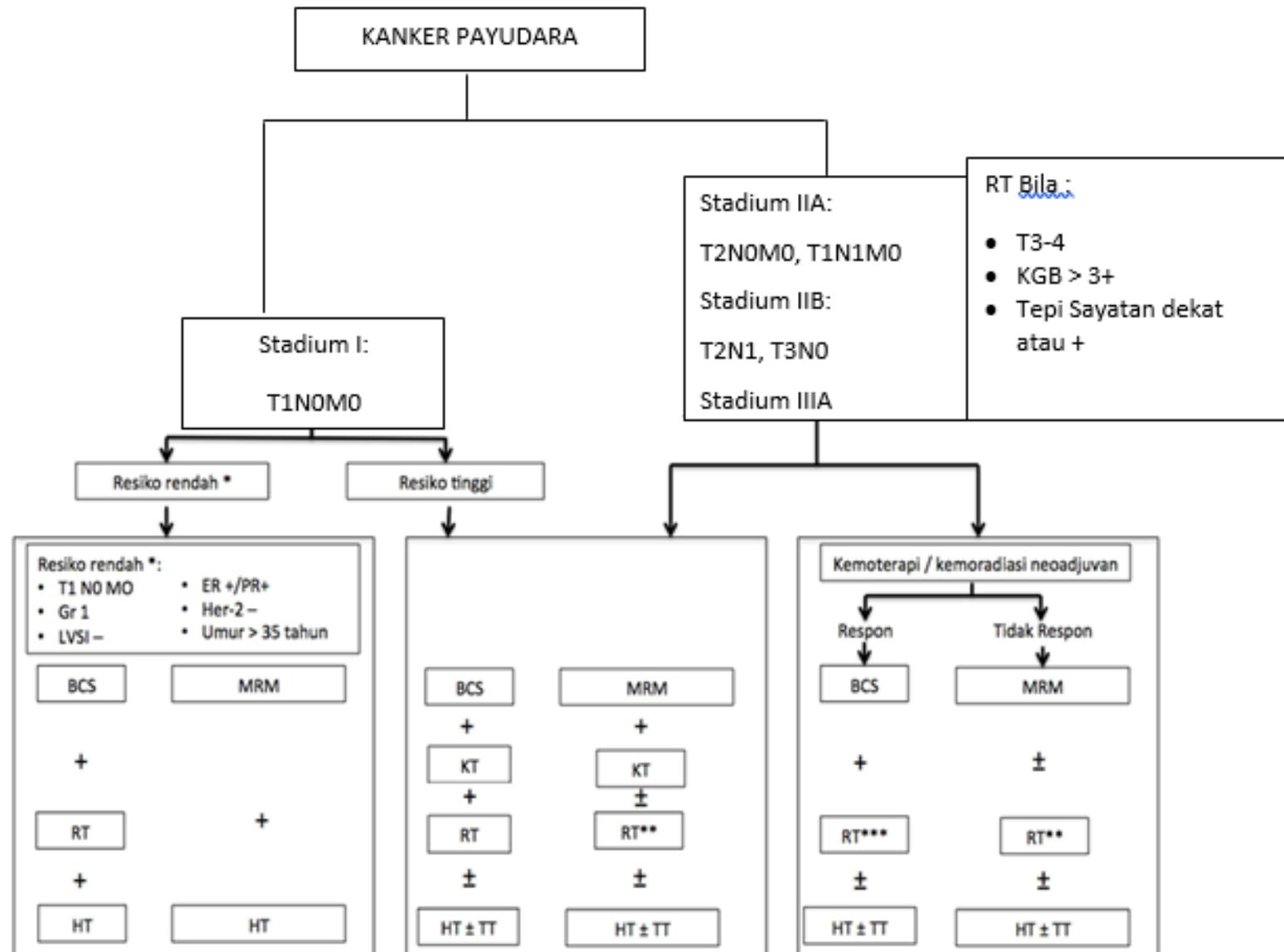
Keterangan:

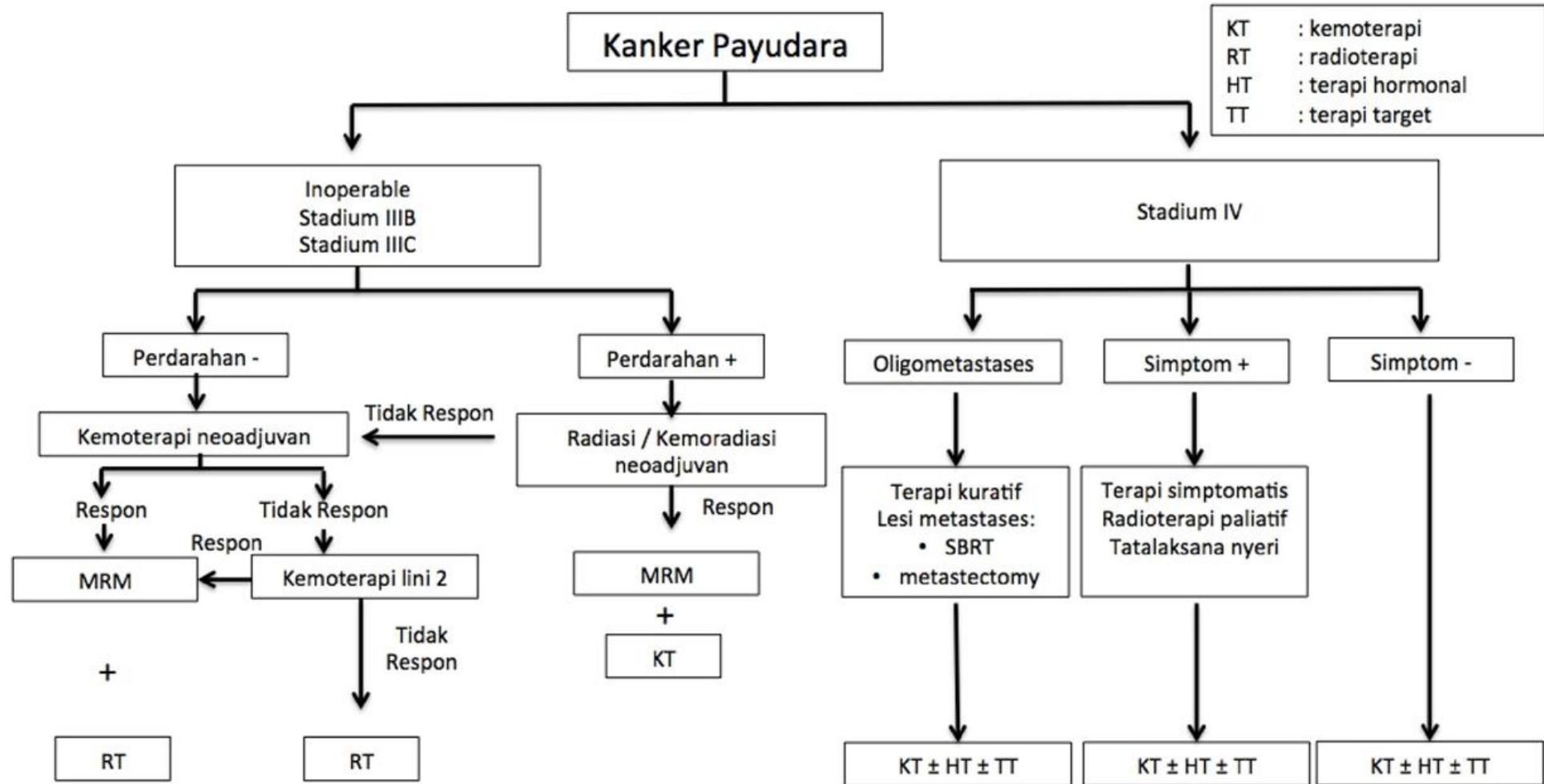
Y: bila ada keluhan

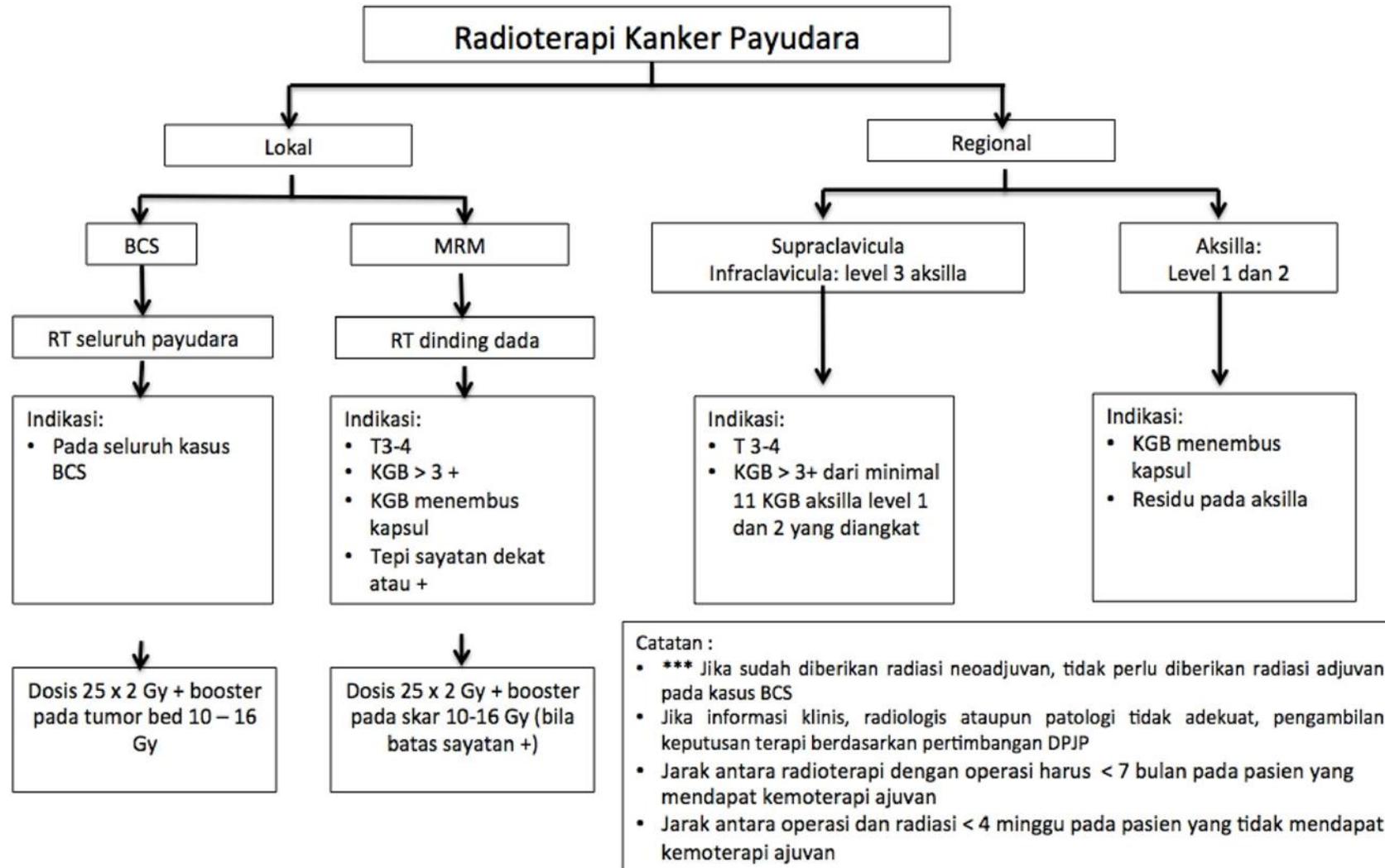
*Pemeriksaan Laboratorium: Darah Perifer Lengkap, Fungsi Liver

**Pemeriksaan Tumor Marker: Ca15.3, CEA, MSA

G. Algoritma Diagnosis dan Tata Laksana







BAB IV REKOMENDASI

A. Pencegahan dan Skrining

Pencegahan primer pada kanker payudara masih sulit diwujudkan oleh karena beberapa faktor risiko mempunyai OR/HR yang tidak terlalu tinggi dan masih bertentangan hasilnya. Skrining kanker payudara berupa:

1. Pemeriksaan payudara sendiri (SADARI);
2. Pemeriksaan payudara klinis oleh petugas yang terlatih;
3. Mammografi skrining; dan
4. Pencegahan dan skrining bertujuan menemukan kemungkinan adanya kanker payudara dalam stadium dini dan diharapkan akan menurunkan mortalitas.

B. Diagnosis

Diagnosis pada kanker meliputi diagnosa utama, diagnosa sekunder, diagnosa komplikasi, dan diagnosa patologi. Diagnosa utama diawali dengan diagnosa klinis dan diteruskan dengan diagnosa pencitraan. Mammografi bertujuan untuk skrining, diagnosa konfirmatif, dan diagnosa pada waktu kontrol.

Diagnosa sentinel node hanya dikerjakan pada fasilitas kesehatan yang mempunyai sarana dan ahlinya. Penetapan stadium harus dikerjakan sebelum dilakukan pengobatan. Penetapan stadium berdasarkan AJCC dan UICC.

C. Tata Laksana

Mastektomi dikerjakan pada stadium I, II, dan III bisa berbentuk mastektomi radikal modifikasi ataupun yang klasik. BCT sebaiknya dikerjakan oleh ahli bedah konsultan yang berpengalaman dan mempunyai tim yang berpengalaman juga dan yang memiliki fasilitas pemeriksaan potong beku dan fasilitas mammografi dan radiasi (yang memenuhi syarat BCT).

Rekonstruksi payudara dapat dilakukan bersamaan dengan mastektomi (*Immediate*) atau tertunda (*delayed*). Teknik rekonstruksi tergantung kemampuan ahli bedah. SOB dikerjakan pada kanker dengan

hormonal positif. Tindakan metastasektomi dikerjakan apabila diyakini lebih baik dibandingkan bila tidak dilakukan apa-apa atau tindakan lain.

Kemoterapi yang diberikan dapat berupa obat tunggal atau berupa gabungan beberapa kombinasi obat kemoterapi. Kemoterapi diberikan secara bertahap, biasanya sebanyak 6 – 8 siklus agar mendapatkan efek yang diharapkan dengan efek samping yang masih dapat diterima. Hasil pemeriksaan immunohistokimia memberikan beberapa pertimbangan penentuan regimen kemoterapi yang akan diberikan. Beberapa kombinasi kemoterapi yang telah menjadi standar.

Pemeriksaan immunohistokimia memegang peranan penting dalam menentukan pilihan kemo atau hormonal sehingga diperlukan validasi pemeriksaan tersebut dengan baik. Terapi hormonal diberikan pada kasus-kasus dengan hormonal positif.

Pada kasus kanker dengan luminal A (ER+, PR+, HER2-) pilihan terapi ajuvan utamanya adalah hormonal, bukan kemoterapi. Kemoterapi tidak lebih baik dari hormonal terapi. Lama pemberian ajuvan hormonal selama 5-10 tahun. Pemberian terapi target hanya diberikan di rumah sakit tipe A atau B. pemberian anti-HER2 hanya pada kasus-kasus dengan pemeriksaan IHK yang HER2 positif. Pilihan utama anti-HER2 adalah herceptin, lebih diutamakan pada kasus-kasus yang stadium dini dan yang mempunyai prognosis baik (selama satu tahun, tiap tiga minggu).

Radioterapi merupakan salah satu modalitas penting dalam tata laksana kanker payudara. Radioterapi dalam tata laksana kanker payudara dapat diberikan sebagai terapi kuratif ajuvan dan paliatif. Radioterapi seluruh payudara pada pasca BCS diberikan pada semua kasus kanker payudara.

Radioterapi seluruh payudara dapat diabaikan pada pasien kanker payudara pasca BCS berusia > 70 tahun dengan syarat yaitu, reseptor estrogen positif, klinis N0, T1 yang mendapat terapi hormonal. Radioterapi dinding dada pada pasca MRM diberikan karena dapat menurunkan kekambuhan dan kematian karena kanker payudara (*level 2 evidence*) radioterapi dinding dada pada pasca MRM diberikan pada:

1. Tumor T3-4 (Rekomendasi B);
2. KGB aksilla yang diangkat ≥ 4 yang mengandung sel tumor dari sediaan diseksi aksilla yang adekuat (Rekomendasi B);
3. Batas sayatan positif atau dekat dengan tumor;

4. KGB aksilla yang diangkat 1-3 yang mengandung sel tumor dari sediaan diseksi aksilla yang adekuat dengan faktor risiko kekambuhan, antara lain derajat tinggi (diferensiasi jelek) atau invasi limfo vaskuler.

Kanker payudara stadium 0 (TIS/TO, NOM0) pilihan terapi definitif pada TO bergantung pada pemeriksaan histopatologi. Lokasi didasarkan pada hasil pemeriksaan radiologik.

Kanker payudara stadium dini/operabel (stadium I dan II) dilakukan tindakan operasi *Breast Conserving Therapy* (BCT) (harus memenuhi persyaratan tertentu) lalu dilanjutkan terapi ajuvan operasi kemoterapi atau radioterapi. Kemoterapi ajuvan bila grade III, TNBC, Ki 67 bertambah kuat, usia muda, emboli lymphatic dan vascular, atau KGB > 3. Radiasi ajuvan bila setelah tindakan operasi terbatas (BCT) tepi sayatan dekat atau tidak bebas tumor, tumor sentral atau medial, atau KGB (+) > 3 atau dengan ekstensi ekstrakapsuler. Radiasi eksterna diberikan dengan dosis awal 50 Gy. Kemudian diberi booster, pada tumor bed 10-20 Gy dan kelenjar 10 Gy.

Indikasi untuk BCT adalah tumor tidak lebih dari 3 cm, atau atas permintaan pasien apabila memenuhi persyaratan tidak multiple dan/atau mikrokalsifikasi luas dan/atau terletak sentral, ukuran T dan payudara seimbang untuk tindakan kosmetik, bukan *Ductal Carcinoma In Situ* (DCIS) atau *Lobular Carcinoma In Situ* (LCIS), belum pernah diradiasi dibagian dada, tidak ada *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) atau scleroderma. Selain itu, BCT hanya bisa dilakukan bila memiliki alat radiasi yang adekuat. Kanker payudara lokal lanjut (*locally advanced*) untuk kasus operabel (III A) pilihan terapi:

1. Mastektomi simple + radiasi dengan kemoterapi ajuvan dengan atau tanpa hormonal, dengan atau tanpa terapi target.
2. Mastektomi radikal modifikasi + radiasi dengan kemoterapi ajuvan, dengan atau tanpa hormonal, dengan atau tanpa terapi target.
3. Kemoradiasi preoperasi dilanjutkan dengan atau tanpa BCT atau mastektomi simple, dengan atau tanpa hormonal, dengan atau tanpa terapi target.

Kanker payudara lokal lanjut (*locally advanced*) untuk kasus inoperabel (III B) pilihan terapi:

1. Radiasi preoperasi dengan atau tanpa operasi + kemoterapi + hormonal terapi.
2. Kemoterapi preoperasi/neoajuvan dengan atau tanpa operasi + kemoterapi + radiasi + terapi hormonal + dengan atau tanpa terapi target.
3. Kemoradiasi preoperasi dengan atau tanpa operasi dengan atau tanpa radiasi ajuvan dengan atau kemoterapo + dengan atau tanpa terapi target.
4. Radiasi eksterna pascamastektomi diberikan dengan dosis awal 50 Gy. Kemudian diberi booster, pada tumor bed 10-20 Gy dan kelenjar 10 Gy.

Prinsip dari penanganan kanker payudara stadium lanjut adalah sifat terapi paliatif, terapi sistemik merupakan terapi primer (kemoterapi dan terapi hormonal), terapi lokoregional (radiasi dan bedah) apabila diperlukan, dan *Hospice home care*.

D. Dukungan Nutrisi

Pasien kanker yang berisiko mengalami masalah nutrisi hendaknya menjalani skrining gizi untuk identifikasi kebutuhan menjalani manajemen gizi. Syarat pasien kanker yang membutuhkan terapi dukungan nutrisi:

1. Mengalami malnutrisi derajat sedang dan berat karena menerima terapi antikanker aktif;
2. Diprediksi mengalami kesulitan menelan makanan dan/atau mengabsorpsi zat gizi <60% dari biasanya dalam waktu 7-10 hari.

Kebutuhan Energi:

1. Pasien ambulatori: 30-35 kkal/kg BB
2. Pasien *bed ridden*: 20-25 kkal/kg BB
3. Pasien obesitas: menggunakan berat badan actual
4. Kebutuhan protein: 1.2-2 g/kgBB/perhari
5. Kebutuhan lemak: 25-30% dari kalori total
6. Kebutuhan Karbohidrat: sisa dari perhitungan protein dan lemak

Jalur Pemberian:

1. Pilihan pertama: Jalur Oral

Bila 10-14 hari asupan kurang dari 60% dari kebutuhan, maka indikasi pemberian enteral.

2. Pemberian enteral jangka pendek (<4-6 minggu)

Menggunakan pipa Nasogastrik (NGT). Penggunaan pipa nasogastrik tidak memberikan efek terhadap respon tumor maupun efek negatif berkaitan dengan kemoterapi.

3. Pemberian enteral jangka panjang (>4-6 minggu)

Menggunakan *Percutaneous Endoscopic Gastrostomy* (PEG)

4. Nutrisi Parenteral

Digunakan apabila nutrisi oral dan enteral tidak memenuhi kebutuhan nutrisi pasien, atau bila saluran cerna tidak berfungsi normal, misalnya perdarahan masif saluran cerna, diare berat, obstruksi usus total atau mekanik, malabsorpsi berat.

Formula enteral untuk memperbaiki imunitas pasien kanker (yang terdiri atas arginin, glutamin, asam nukleat, dan asam lemak esensial) dapat memberi manfaat pada pasien malnutrisi yang menjalani operasi besar terkait kanker.

Suplementasi asam lemak omega-3 dapat membantu menstabilisasi berat badan pada pasien kanker yang mengalami penurunan berat badan *unintentional* dan progresif.

Suplementasi dengan BCAA dapat membantu memberikan suplai energi protein pada pasien kanker, sekaligus membantu memperbaiki nafsu makan.

Manfaat pemberian prebiotik dan probiotik untuk kesehatan cernan pada pasien kanker lebih sekedar untuk menjaga kesehatan saluran cerna. Namun, manfaatnya untuk mencegah karsinogenesis masih belum terbukti.

E. Rehabilitasi Medik

Terapi fisik pascaoperasi sebaiknya dimulai 1 hari pascaoperasi. Penundaan latihan tidak terbukti menguntungkan. Latihan peregangan aktif dapat dimulai 1 minggu pascaoperasi atau saat drainase dilepas, dan diteruskan hingga 6-8 minggu atau sampai lingkup gerak sendi penuh tercapai pada sisi lengan operasi. Latihan resistif progresif atau penguatan

dapat dimulai dengan beban ringan 1-2 pon dalam 4-6 minggu pascaoperasi. Edukasi pengenalan dini lengan bengkak perlu diberikan untuk mendapat hasil yang lebih baik bila gangguan ditemukan awal. Perbedaan diameter lengan sisi sakit > 2 cm dibanding sisi sehat merupakan indikasi penanganan limfedema.

Pada survivor penderita kanker payudara, latihan dengan peningkatan beban bertahap tidak menimbulkan efek signifikan pada pembengkakan lengan, namun sebaliknya, menghasilkan efek penurunan insiden eksaserbasi limfedema, pengurangan gejala, dan peningkatan kekuatan.

Latihan dengan beban boleh dimulai bila tidak ada keluhan pada aktivitas tanpa beban di lengan sisi sakit. Pembebanan dimulai antara 0-1 pon (0-0.5 kg), peningkatan bertahap 0.5-1 pon (0.25-0.5 kg) bila tidak ada keluhan.

Pasien diinformasikan bahwa limfedema merupakan kondisi yang akan dialami seumur hidup dan gunakan kompresi garmen rutin setiap hari. Pasien sebaiknya diberi informasi dan instruksi tentang nyeri dan penanganan serta didorong berperan aktif dalam penanganan nyeri.

Prinsip pada program pengontrolan nyeri WHO sebaiknya digunakan ketika mengobati pasien kanker. Pengobatan pasien nyeri kanker sebaiknya dimulai pada tangga WHO sesuai dengan tingkat nyeri. Asesmen nyeri kronis komprehensif termasuk skrining rutin psikologis. Rekomendasi terbaik adalah penanganan optimal pasien nyeri kanker memerlukan pendekatan multidisiplin.

F. Optimalisasi *Follow Up*

Optimalisasi *follow up* adalah suatu strategi pengelolaan penderita (kanker payudara) setelah mendapatkan pengobatan definitif terutama pengobatan operasi yang diharapkan akan memberikan manfaat yang optimal pada penanganan pasien secara keseluruhan. Agenda *follow up* yang direkomendasikan:

	Tahun pertama (dalam bulan)				Tahun ke 2-5		sesudahnya
					(bulan)		(tahunan)
	3	6	9	12	6	12	
Anamnesa	X	X	X	X	X	X	X
Pemeriksaan fisik	X	X	X	X	X	X	X
Pemeriksaan foto toraks		X		X	X	X	X
Pemeriksaan laboratorium, dan tumor marker		X		X	X	X	X
USG liver				X		X	X
Breast self examination	X	X	X	X	X	X	X
CT Scan kepala	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
PET SCAN WHOLE BODY				X		X	X

Kepustakaan:

1. Suzanna E, Sirait T, Rahayu PS, Shalmont G, Anwar E, Andalusia R et al. Registrasi kanker berbasis rumah sakit di rumah sakit kanker “Dharmais”- pusat kanker nasional, 1993-2007. *Indonesian Journal of Cancer*. 2012;6: 1-12.
2. Sudigdo S. Telaah kritis makalah kedokteran. Dalam: Sudigdo S, Ismail S, editor. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Edisi ke-2. Jakarta: CV Sagung Seto. 2002. Hal. 341-364.
3. *Oxford Center for Evidence-Based Medicine* (March 2009). Diunduh dari: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
4. *Screening in Chronic Diseases*, Baines cj, *The Canadian National Breast Screening Study. Why? What next? And so what? Cancer*. 1995 Nov 15;76(10 Suppl):2107-12.
5. Schmidt.S, et al. *Breast cancer risk assessment: use of complete pedigree information and the effect of misspecified ages at diagnosis of affected relatives*. Springer-Verlag 1998:102:348-356
6. Haryono, Samuel J. 2012. Kanker payudara familial: penelusuran gena predisposisi terwaris dan perhitungan resiko. Disertasi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, 2012
7. Monica Morrow, *Physical Examination of the Breast*. In. Haris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Disease of the Breast*. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2014. 25-28.
8. Senkus E, Kyriakides S, Liorca P, Portmans P, Thompson A, Zackrisson S, Cardoso F. *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up*. *Annals of Oncology*. 2013. 0. 1-17.
9. Kwon DS, Kelly CM, Ching CD. *Invasive Breast Cancer*. In. Feig BW, Ching CD. *The MD Anderson Surgical Oncology Handbook*. Lippicott William and Wilkin Fifth edition. 2012. Page 36.
10. *NCCN Clinical Practice Guidline in Oncology. Breast Cancer*. Version 2012
11. Willet AM, Michell MJ, Lee MJR. *Best Practice Diagnostic Guidlines for Patients Presenting with Breast Symtoms*. RCPG, NHS, ABC, RCP, *Breast Group, Association of Breast Surgery, Breakthrough Breast Cancer, RCN*. November 2010.
12. Online available from: www.nationalbreastcancer.org/clinical-breast-exam.
13. Kim, Theodore, Armando E. Giuliano, and Gary H.Lyman. *Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Carcinoma*:

- A Metaanalysis*. American Cancer Society, 2005. Publish online 2 December 2005 in Willer InterScience.
14. Simmons, Rache M, Sharon M. Rosenbaum Smith, and Michael P. Osborne. *Methylene Blue Dye as an Alternative to Isosulfan Blue Dye for Sentinel Node Localization*. 2001. Blackwell Science Inc. *The Breast Journal*, Volume 7, Number 3, 2001 p.181-183.
 15. Brahma, Bayu, Samuel J. Haryono, Ramadhan, Lenny Sari. *Methylene Blue Dye as A Single Agent in Breast Cancer Sentinel Lymph Node Biopsy: Initial Study of Cancer*. Presented in 19th Asian Congress of Surgery & 1st SingHealth Surgical Congress.2013
 16. Sanders, M. A.; Roland, L.; Sahoo, S. (2010). "Clinical Implications of Subcategorizing BI- RADS 4 Breast Lesions associated with Microcalcification: A Radiology "Pathology Correlation Study". *The Breast Journal*16 (1): 28-31. doi:10.1111/j.1524-4741.2009.00863.x. PMID 19929890. Edit
 17. *American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS Atlas)*. Reston, Va: © American College of Radiology; 2003
 18. Pennant M1, Takwoingi Y, Pennant L, et al *A systematic review of positron emission tomography (PET) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for the diagnosis of breast cancer recurrence.*, *Health Technology Assess.*2010 Oct;14(50):1-103. doi: 10.3310/hta14500.
 19. Goldhirsch1,*E. P. Winer2,A. S. Coates3R. D. Gelber4,M. Piccart-Gebhart5 , B. Thürlimann6 and H.-J. Senn7 Panel members *Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013* *Ann Oncol* (2013) doi: 10.1093/annonc/mdt303 First published online: August 4, 2013.
 20. Edge SB, Compton CC. *The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM*. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471-4. doi: 10.1245/s10434-010-09854.
 21. Veronesi Umberto, C Natale, L Mariani, et.al. *Twenty Year follow up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy For Early Breast Cancer*. *MAssachusetts Medical Society*, October 17, 2002 :. 347.
 22. Fisher B, Stewart A, Bryant J, et al. *Twenty Year Follow-Up a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy Plus*

- Irradiation For The Treatment of Invasive Breast Cancer*. New England Journal of Medicine, Vol 347, No.16. October 17, 2002.
23. Litiere S, Werustky G, Fentiman Ian, et.al. *Breast Conserving Therapy versus Mastectomy for Stage I-II Breast Cancer: 20 Year Follow-Up of the EORTC 10801 phase 3 Randomised Trial*. Lancet Oncol 2012 p. 412-419.
 24. Fisher Bernard, *Role of Science in the treatment of Breast Cancer When Tumor multicentricity is Present*, J Natl Cancer Inst 2011; 103: 1292-1298.
 25. Citron, L. Marc, Donald A. Berry, et.al. *Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741*. Journal Clinical Oncology 21:1431-1439. 2003.
 26. Dang, Chau, Monica Fornier et.al. *The Safety of Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel With Transtuzumab in Her2/neu Overexpressed/Amplified Breast Cancer*. Journal of Clinical Oncology, Vol. 26, No.8, March 10, 2008.
 27. Jones, Stephen, Frankie Ann Holmes, Joyce O'Shaughnessy, et.al. *Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology*. Research Trial 9735. Journal of Clinical Oncology, Vol. 27. No.8, March 10, 2009.
 28. Bedognetti D, Sertoli RM, Pronzato P etal, *Concurrent vs Sequential Adjuvant Chemotherapy and Hormone Therapy in Breast cancer : A Multicentre Randomized Phase III Trial*. JNCI, Vol 103, Issue20, October 2011, 1529-1539.
 29. Burstein, Harold J. Ann Alexis Prestrud, et.al. *American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women with Hormone Receptor Positive Breast Cancer*. Journal of Clinical Oncology, Vol. 28 No.23 August 10, 2010.
 30. Love, Richard R., Nguyen Van Dinh, Tran Tu Quy, et.al. *Survival After Adjuvant Oophorectomy and Tamoxifen in Operable Breast Cancer In Premenopausal Woman*. Journal of Clinical Oncology, Vol. 26. No.2 January 10, 2008.
 31. Fang, Lei, Zeinab Barekari, Bei Zhang, Zhiyong Liu, Xiaoyan Zhong. *Targeted Therapy in Breast Cancer: What's New? The European Journal of Medical Sciences*. Published June 27, 2011.

32. Slamon, Dennis, Wolfgang Eiermann, Nicholas Robert, et.al. *Adjuvant Trastuzumab in Her2-Positive Breast Cancer*. The New England Journal of Medicine. Vol.365. No.14, October 6, 2011.
33. Romera, J.Lao, T.J. Puertolas Hernandez et.al. *Update On Adjuvant Hormonal Treatment of Early Breast Cancer*. Springer Health Care, January 27, 2011. Vol. 28 (Suppl.6) p.1-18.
34. Dahabreh, Issa J., Helen Linardou, Fotios Siannis, George Fountzilas, Samuel Murray. *Transtuzumab in the Adjuvant treatment of Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Ramdomized Controlled Trials*. The Oncologist 2008, Vol.13: 620-630.
35. Gennari A, Sormani MP, Prozanto P et al, *HER2 Status and Efficacy of Adjuvant Anthracyclin in Early Breast Cancer : A pooled Analysis of Randomized Trials*. J Natl Cancer Inst 2008;100: 14-20
36. *Early breast cancer trialist'collaborative group. Effects of radiotherapy after breast conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10.801 women in 17 randomised trials*. Lancet Oncol 2011; 378: 1707-1716.
37. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutch M, Fisher ER et al. *Twenty-year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer*. N Eng J Med 2002; 347: 1233-1241.
38. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB et al. *ESTRO consensus guideline on target volume definition for elective radiation therapy for early stage breast cancer*. Radiother Oncol 2015; 114: 3-10.
39. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutger E et al. *Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol 2015; 26(s5): 8-30.
40. Verma V, Vicini F, Tendulkar RD, Khan AJ, WObb J, Bennett SE et al. *The role of internal mammary node radiation as part of modern breast cancer radiotherapy: a systematic review*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016: article in press.
41. *Early breast cancer trialist'collaborative group. Effects of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: metaanalysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials*. Lancet Oncol 2014; 383: 2127-2135.

42. Cox BW, Spratt DE, Lovelock M et al. *International spine radiosurgery consortium consensus guideline for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery*. Int J Rad Oncol Biol Phys 2012; 83: 597-605.
43. Lutz S, Berk L, Chang E et al. *Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence based guideline*. Int J Rad Oncol Biol Phys 2011; 79(4): 965-976.
44. Ryu S, Pugh SL, Gertzen PC. RTOG 0631 *phase 2/3 study of image guided stereotactic radiosurgery for localized (1-3) spine metastases: phase 2 results*. Prac Radiat Oncol 2014; 4: 76-81.
45. Sande TA, Ruenes R, Lund Ja et al. *Long-term follow-up of cancer patients receiving radiotherapy for bone metastases: results from a randomized multicenter trial*. Radiother Oncol 2009; 91: 261-266.
46. Ligibe JA, Alfano CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Burger RA., Chlebowski RT, et al. *American Society of Clinical Oncology Position Statement on Obesity and Cancer*. J Clin Oncol 2014;32:35683574 1
47. August DA, Huhmann MB, *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation*. J Parent Ent Nutr 2009; 33(5): 472500.
48. Arends J. *ESPEN Guidelines: nutrition support in Cancer*. 36th ESPEN Congress 2014.
49. Caderholm T, Bosaeus I, Barrazoni R, Bauer J, Van Gossum A, Sleek S, et al. *Diagnostic criteria for malnutrition-An ESPEN consensus statement*. Clin Nutr 2015;34:335-40
50. Evan WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, et al. *Cachexia: A new definition*. Clin Nutr 2008;27:793-799. 5
51. Fearon K, Strasser F, Anker S, et al. *Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus*. Lancet Oncol 2011;12:48995
52. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition : Non Surgical Oncology*. Clin Nutr 2006;25:245-59.
53. Cohen DA, Sucher KP. *Neoplastic disease*. In: Nelms M, Sucher KP, Lacey K, Roth SL, eds. Nutrition therapy and pathophysiology. 12 ed. Belmont: Wadsworth; 2011:702-74.
54. Grant BL, Hamilton KK. *Medical nutrition therapy for cancer prevention, treatment, and recovery*. In: Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL, eds.

- Krause's food & nutrition therapy. 13 ed. Missouri: Saunders Elsevier; 2013:832-56
55. Cangiano C, Laviano A, Meguid MM, Mulieri M, Conversano L, Preziosa I, et al. *Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients.* J Natl Cancer Inst.1996;88:550-2. 10
 56. T. Le Bricon. *Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients.* Clin Nutr Edinb Scotl 1996;15:337.
 57. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M. *Individualized nutrition intervention is of major benefit of colorectal cancer patients: long-term follow-up of randomized controlled trial of nutritional therapy.* Am J Clin Nutr 2012;96: 1346–53.
 58. Ruiz GV, Lopez-Briz E, Corbonell Sanchis R, Gonzavez Parales JL, Bort-Marti S. *Megesterol acetate for treatment of cancer-cachexia syndrome (review).* The Cochrane Library 2013, issue 3
 59. Arends J. *Nutritional Support in Cancer: Pharmacologic Therapy.* ESPEN Long Life Learning Programme. Available from: llnutrition.com/mod_III/TOPIIC26/m_264.pdf
 60. Tazi E, Errihani H. *Treatment of cachexia in oncology.* Indian J Palliant Care 2010;16:129-37 15
 61. Argiles JM, Oliván M, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. *Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome.* Cancer Manag Res 2010;2:27-38
 62. Radbruch L, Elsner F, Trottenberg P, Strasser F, Baracos V, Fearon K. *Clinical practice guideline on cancer cachexia in advanced cancer patients with a focus on refractory cachexia.* Aachen: Departement of Palliative Medicinen/European Palliative Care Research Collaborative: 2010.
 63. Wisner W, Berger A. *Practical management of chemotherapy-induced nausea and vomiting.* Oncology 2005;19:1-14; Ettinger DS, Kloth DD, Noonan K, et al. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Antiemesis. Version 2:2006
 64. Tulaar ABM, Wahyuni L.K, Nuhonni S.A., et al. *Pedoman Pelayanan Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi pada Disabilitas.* Jakarta: Perdosri; 2015. p.13-7; 339-79. 1
 65. Wahyuni LK, Tulaar ABM. *Pedoman Standar Pengelolaan Disabilitas Berdasarkan Kewenangan Pemberi Pelayanan Kesehatan.* Jakarta: Perdosri; 2014. p. 5-54,148-50,164.

66. Nuhonni, S.A, Indriani, et.al. Panduan Pelayanan Klinis Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi: Disabilitas Pada Kanker. Jakarta: Perdosri; 2014. P. 9-17,21-33
67. Campbell KL, Pusic AL, Zucker DS, McNeely ML, Binkley JM, Cheville AL, et al. *A prospective Model of Care for Breast Cancer Rehabilitation. Function.Cancer.* 2012;118:2300-11.
68. Vargo MM, Smith RG, Stubblefield MD. *Rehabilitation of the cancer patient.* In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer : principles & practice of oncology. 8th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 2879-81. 5
69. Black JF. *Cancer and Rehabilitation.* 2013 March 19. [cited 2014 Sept 10] Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/320261-overview>
70. Vargo MM, Riuta JC, Franklin DJ. *Rehabilitation for patients with cancer diagnosis.* In: Frontera W, DeLisa JA, Gans BM, Walsh NE, Robinson LR, et al, editors. *Delisa's Physical Medicine and Rehabilitation, Principal & Practice.* 5th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 1167
71. Kevorkian CG. *History of cancer rehabilitation.* In: Stubblefield DM, O'dell MW. *Cancer Rehabilitation, Principles and Practice.* New York: Demos Medical Publishing; 2009. p. 8.
72. Stubblefield DM, O'dell M, Tuohy MS. Savodnik A. *Postsurgical rehabilitation in cancer.* In: Stubblefield DM, O'dell MW. *Cancer Rehabilitation, Principles and Practice.* New York: Demos Medical Publishing; 2009. p. 813-23.
73. The British Pain Society. *Cancer pain management.* London: The British Pain Society; 2010. p. 7-8.
74. Scottish Intercollegiate Guideline Network. *Control of pain in adult with cancer.* A National Clinical Guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guideline Network; 2008. p. 14.
75. Silver JK. *Nonpharmacologic pain management in the patient with cancer.* In: Stubblefield DM, O'dell MW. *Cancer Rehabilitation, Principles and Practice.* New York: Demos Medical Publishing; 2009. p. 479-83.
76. McNeely ML, Campbell K, Ospina M, Rowe BH, Dabbs K, Klassen TP, et al. *Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment (review).* The Cochrane Collaboration. JohnWiley & Sons, Ltd; 2010. p. 6-16.

77. Lacomba MT, Sanchez MJ, Goni AZ, Merino DP, Tellez EC, Mogollon EM. *Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomized, single blinded, clinical trial.* BMJ. 2010;340;b5396.
78. Box RC, Reul-Hirce HM, Bullock-Saxton JE, Furnival CM. *Shoulder movement after breast cancer surgery: result of a randomised controlled study of postoperative physiotherapy.* Breast Cancer Res Treat. 2002;75:35-50.
79. Scaffidi M, Vulpiani MC, Vetrano M, Conforti F, Marchetti MR, Bonifacino A, et al. *Early rehabilitation reduces the onset of complications in the upper limb following breast cancer surgery.* Eur J Phys Rehabil Med. 2012;48:601-11.
80. Shamley DR, Barker K, Simonite V, Beardshaw A. *Delayed versus immediate exercise following surgery for breast cancer : a systematic review.* Breast Cancer Res Treat. 2005;90:263-71.
81. Harris SR, Schmitz KH, Campbell KL, McNeely ML. *Clinical practice guidelines for breast cancer rehabilitation.* Cancer. 2012;118:2312-24.
82. National Cancer Institute. *Lymphedema.* 2014 March 18. [cited 2014 July 11]. Available from:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/lymphedema/healthprofessional/page2>.
83. Lymphoedema Framework. *Best practice for the management of lymphoedema.* International consensus. London: Medical Education Partnership; 2006. p. 23.
84. Szuba A, Achalu R, Rockson SG. *Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphedema.* A randomized, prospective study of a role for adjunctive intermittent pneumatic compression. Cancer. 2002;95(11):2260-7.
85. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A, Cheville A, Smith R, Lewis-Grant L, et al. *Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema.* N Engl J Med. 2009;361(7):664-73.
86. Schmitz KH, Troxel AB, Grant LL, Cheville A, Bryan CJ, Gross CR, et al. *Physical activity and lymphedema (The PAL Trial): Assessing the safety of progressive strength training in breast cancer survivors.* Contemp Clinical Trials. 2009;30(3):233-45.

87. National Health Service. *Chronic fatigue syndrome*. 2013. [cited 2015 January 07]. Available from <http://www.nhs.uk/Conditions/Chronic-fatiguesyndrome/Pages/Treatment.aspx>
88. McNeely ML, Campbell K, Ospina M, Rowe BH, Dabbs K, Klassen TP, et al. *Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment*. Cochrane Database Syst Rev. 2010; p. 6-16.
89. National cancer institute <http://m.cancer.gov/topics/factsheets/follow-up-care-after-cancer-treatment> (cited 17/05/2010), diambil 30 agustus 2014.
90. Universitas Twente, NL, <http://www.utwente.nl/mb/htsr/QR%20Code%20%28downloads%29/2011/SMDM%20Chicago%202011/optimization%20breast%20cancer%20follow-up>, optimization of breast cancer follow up, diambil tgl 30 agustus 2014.
91. Pandey M, Thomas BC, SreeRekha P, et al, *Quality of life determinants in women with breast cancer undergoing treatment with curative intent*. World J Surg Oncol. 2005 Sep 27;3:63
92. www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/self-exam/bse_steps.
93. *American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS Atlas)*. Reston, Va: © American College of Radiology; 2003
94. *ACR Practice Guideline for the Performance of Ultrasound-Guided Percutaneous Breast Interventional Procedures* Res. 29; American College of Radiology; 2009
95. Sanders, M. A.; Roland, L.; Sahoo, S. (2010). "Clinical Implications of Subcategorizing BI-RADS 4 Breast Lesions associated with Microcalcification: A Radiology Pathology Correlation Study". *The Breast Journal* (1): 28-31 DOI:10.1111/j.1524-4741.2009.00863.x. PMID 19929890. edit

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

NILA FARID MOELOEK

Format 1.

Pemeriksaan Payudara Sendiri (SADARI)

A. Pengertian

SADARI adalah pemeriksaan payudara yang dikerjakan oleh wanita itu sendiri untuk menemukan kelainan dipayudaranya yang kemungkinan kanker payudara. Sebenarnya maksud dari SADARI adalah agar si wanita itu sendiri mengenal keadaan payudaranya sendiri, sebagai awal dari usaha menemukan kelainan dini yang mungkin mengarah ke kanker payudara.

B. Sasaran

Semua wanita berusia 15 tahun keatas (lebih diatas usia 35 tahun). Lebih diutamakan bila wanita tersebut mempunyai riwayat keluarga yang menderita kanker payudara atau kanker lainnya.

C. Waktu Pelaksanaan

Pemeriksaan dilakukan setiap bulan pada hari ke 7 – 10 setelah hari pertama haid, atau pada tanggal yang sama setiap bulan pada wanita yang telah menopause.

D. Cara Melakukan

Melakukan SADARI yang benar dapat dilakukan dalam 5 langkah, yaitu:

1. Dimulai dengan memandang kedua payudara didepan cermin dengan posisi lengan terjantai kebawah dan selanjutnya tangan berkacak pinggan.
 - a. Lihat dan bandingkan kedua payudara dalam bentuk, ukuran, dan warna kulitnya
 - b. Perhatikan kemungkinan-kemungkinan dibawah ini:
 - 1) *Dimpling* atau pembengkakan kulit;
 - 2) Posisi dan bentuk dari puting susu (apakah masuk kedalam atau bengkak);
 - 3) Kulit kemerahan, keriput, atau borok dan bengkak.
2. Tetap didepan cermin kemudian mengangkat kedua lengan dan melihat kelainan-kelainan seperti pada langkah 1.

3. Pada waktu masih ada didepan cermin, lihat dan perhatikan tanda-tanda adanya pengeluaran cairan dari puting susu.
4. Berikutnya dengan posisi berbaring, rabalah kedua payudara, payudara kiri dengan tangan kanan dan sebaliknya, gunakan bagian dalam (*volar* atau telapak) dari jari ke 2-4. Raba seluruh payudara dengan cara melingkar dari luar kedalam atau dapat juga vertikal dari atas kebawah.
5. Langkah berikutnya adalah meraba payudara dalam keadaan basah dan licin karena sabun dikamar mandi, rabalah dalam posisi berdiri dan lakukan seperti langkah 4.

Dapat juga secara sistematis dilakukan seperti dibawah ini:

1. Melihat
 - a. Lakukan didepan cermin dengan posisi berdiri dan tanggalkan baju atau blus atas;
 - b. Lakukan dengan lengan terjuntai kebawah dan dengan lengan berkacak pinggang;
 - c. Lihat kedua payudara, ketiak, dan perhatikan keadaan kulit payudara.
2. Meraba
 - a. Lakukan dengan tetap berdiri didepan cermin, bergantian tangan kanan untuk memeriksa payudara kiri dan sebaliknya;
 - b. Pada waktu meraba gunakan bagian dalam jari II s/d V;
 - c. Lakukan secara teratur payudara kiri diraba dengan tangan kanan dan sebaliknya, lakukan diseluruh payudara;
 - d. Pada waktu selesai meraba payudara, maka raba juga ketiaknya.
3. Menilai Puting Susu
 - a. Meraba puting susu dilakukan pada bagian akhir dari meraba payudara dengan cara memijit puting susu dan melihat apakah ada keluar cairan (*nipple discharge*).
 - b. Lihat bagian dalam bra (cap-nya) apakah ada flek bekas keluar cairan dari puting susu.

4. Bila Ditemukan Kelainan, Dianjurkan Untuk:
 - a. Jangan panik.
 - b. Berilah tanda atau diingat tempat adanya kelainan dan itu akan dilakukan pada evaluasi pada bulan berikutnya.
 - c. Bila pada bulan berikutnya tetap ditemukan kelainan ditempat yang sama, maka menjadi keharusan untuk memeriksakan pada dokter atau bidan yang terlatih.



Format 2.

Standar Pelaporan Pencitraan Pada Payudara

Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS)

Hasil pembacaan pencitraan pada payudara dinyatakan dalam suatu deskripsi standar disebut BI-RADS, yang merupakan singkatan dari Breast Imaging-Reporting and Data System. Ini adalah suatu standar untuk penilaian kualitas yang awalnya hanya dipakai untuk pemeriksaan mammografi, tetapi akhir-akhir ini juga dipakai untuk MRI dan Ultrasonografi payudara. Standar penilaian kualitas bacaan pencitraan ini dihasilkan oleh banyak kelompok pakar, tetapi dipublikasikan dan menjadi patokan dari *The American College of Radiology* (ACR). Cara penilaian ini dimaksudkan sebagai laporan yang terstandar dan digunakan oleh para professional dan dapat dikomunikasikan dengan pasien, keluarga dan ahli bedah karena juga disertai anjuran tindakan yang perlu dilakukan. Standar pelaporan pencitraan pada payudara:

KATEGORI BI-RADS	PENILAIAN	REKOMENDASI TINDAK LANJUT
0	Diperlukan pemeriksaan tambahan dan/atau pemeriksaan terdahulu sebelum penilaian dilakukan (<i>Incomplete</i>)	Penambahan pemeriksaan dan/atau pemeriksaan sebelumnya untuk perbandingan
1	Negatif (<i>Negative</i>)	Dianjurkan untuk skrining bila diatas usia 40 tahun
2	Temuan jinak (<i>Benign finding(s)</i>)	Dianjurkan untuk skrining bila di atas usia 40 tahun
3	Indeterminate/ kemungkinan temuan jinak (<i>Probably benign</i>)	<i>follow up</i> 6 bulan

4	Dicurigai adanya kelainan yang harus diobservasi (<i>Suspicious abnormality</i>) <ul style="list-style-type: none">• 4A: <i>low suspicion for malignancy</i>• 4B: <i>intermediate suspicion of malignancy</i>• 4C: <i>moderate concern, but not classic for malignancy</i>	Dianjurkan untuk biopsi
5	Sangat dicurigai ganas (<i>Highly suggestive of malignancy</i>)	Biopsi atau biopsi eksisi
6	Telah terbukti ganas dengan <i>biopsy</i> (<i>Known biopsy – proven malignancy</i>)	Tindak lanjut sesuai dengan temuan

Format 3.

Penanganan Jaringan (*Tissue Handling*) dan Laporan Pemeriksaan Histopatologi Standar

Diagnosis histopatologi dan sitopatologi merupakan interpretasi pemeriksaan histopatologi dan sitopatologi. Diagnosis histopatologi masih merupakan diagnosis pasti (standar baku) untuk kanker payudara. Ketepatan diagnosis histopatologi dan sitopatologi tergantung kepada:

1. Penanganan dan pengolahan bahan pemeriksaan yang baik sehingga dapat diinterpretasi serta dapat dikembangkan lebih lanjut untuk pemeriksaan molekuler dan genetik.
2. Kompetensi dokter spesialis Patologi Anatomi.

Penanganan bahan pemeriksaan yang baik dan benar merupakan tugas bersama antara RS, klinisi dan sentra diagnostik patologi anatomi. Mutu diagnosis histopatologi sangat erat hubungannya dengan penanganan bahan pemeriksaan atau jaringan. Tahapan proses ini terdiri dari tahap preanalitik, analitik, dan post analitik. Tahap preanalitik dimulai sejak jaringan diambil atau dipisahkan dari tubuh pasien hingga mencapai laboratorium patologi. Tahap analitik adalah pemrosesan dan pemeriksaan makroskopik dan mikroskopik di laboratorium patologi, sedangkan tahap post analitik adalah tahap penulisan laporan ahli patologi sampai diterima oleh pasien atau dokter yang mengirim. Hal-hal yang harus dilakukan dalam tahap preanalitik adalah:

1. Kelengkapan identitas pasien dan keterangan klinik yang relevan
 - a. Administrasi
Pengisian formulir pengantar tentang pasien yang mencakup identitas-keluhan atau pemeriksaan PA yang lalu-diagnosis klinik, pemeriksaan penunjang-tanggal dan jam terlepasnya jaringan dari tubuh-sumber pembiayaan.
 - b. Cara mendapatkan bahan
Keterangan tentang cara memperoleh bahan pemeriksaan yaitu melalui operasi, biopsy, aspirasi atau kerokan, dan lain-lain.
 - c. Lokasi bahan
Ditentukan lokasi dan bila ada permintaan khusus, misalnya batas sayatan atau radikalitas operasi.

d. Kondisi lesi

Berupa bentuk benjolan, ukuran, konsistensi, terfiksir dan warna saat dilakukan operasi.

2. Penanganan jaringan pasca biopsi atau operasi

- a. Persiapan wadah yang besarnya sesuai dengan jaringan yang akan dikirim untuk pemeriksaan. Wadah harus cukup besar sehingga tidak menyebabkan distorsi jaringan.
- b. Isi wadah dengan cairan fiksasi yaitu NBF 10% sehingga jaringan terendam seluruhnya (volume cairan fiksasi yang optimal adalah 10 kali volume jaringan, minimal 2 kali volume jaringan).
- c. Jika jaringan berukuran besar (misal mastektomi) lakukan irisan sejajar pada tumor dari sisi posterior (fascia), jangan mengiris kulit, kira-kira 1 cm agar seluruh jaringan terpapar formalin. Irisan harus sedemikian rupa sehingga masih dapat dengan mudah dilakukan rekonstruksi oleh spesialis PA.
- d. Masukkan sesegera mungkin jaringan segar bahan operasi atau biopsi ke dalam wadah formalin (maksimum 20 sampai 30 menit setelah jaringan diambil dari pasien). Waktu saat jaringan terlepas dari pasien dan waktu saat jaringan dimasukkan dalam cairan fiksasi didokumentasikan dalam formulir permintaan pemeriksaan patologi (*tissue journey*).
- e. Beri label identitas pasien dan jenis jaringan yang diambil agar tidak tertukar.
- f. Segera dikirim ke laboratorium patologi anatomi disertai formulir pengantar yang telah diisi lengkap.

Fiksasi jaringan merupakan langkah yang penting karena sangat mempengaruhi langkah selanjutnya dalam pengolahan jaringan. Fiksasi harus dilakukan sesegera mungkin setelah jaringan diambil. Fiksasi bertujuan untuk mencegah terjadinya autolisis dan mempertahankan komponen jaringan atau sel. Fiksasi yang optimum adalah dengan NBF 10% dengan pH sekitar 7. Cara pembuatan cairan fiksasi tersebut adalah sebagai berikut:

- | | |
|---------------------------------------|----------|
| 1. Larutan formaldehide 40% | 100 cc |
| 2. Aquadest | 900 cc |
| 3. Sodium dihidrogen fosfatmonohidrat | 4 gram |
| 4. Disodium hidrogen fosfat anhidrat | 6,5 gram |

Waktu fiksasi jaringan dalam formalin dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan IHK. Waktu fiksasi dalam NBF yang direkomendasi untuk spesimen eksisi tumor payudara adalah 6 sampai 72 jam. Standar laporan histopatologi atas spesimen jaringan mastektomi adalah sebagai berikut:

A. Gambaran Makroskopis

Gambaran makroskopis adalah laporan pengukuran atau dimensi dari seluruh spesimen, keterangan tentang tumor (jumlah dan ukuran), hubungan tumor dengan jaringan sekitar kulit dan otot bila ada.

B. Gambaran Mikroskopis

1. Tipe Histologi (*invasive breast carcinoma NOS, Medullary, invasive Lobular carcinoma* dan lain-lain).
2. Karsinoma In Situ (tipe dan *grading, VNPI score*).
3. Komponen intraduktal ekstensif (*Extensive Intraductal Component - EIC*).
4. Ukuran dari komponen karsinoma invasif.
5. Nekrosis dan Kalsifikasi.
6. Invasi pembuluh limfe dan pembuluh darah.
7. Gambaran lainnya yang penting (contoh: penyakit Paget).
8. Status kelenjar getah bening pada yang dilakukan diseksi atau sentinel node (jumlah total, jumlah nodal dengan metastasis positif, invasi ekstrakapsul). Setiap kelenjar getah bening yang diambil harus dilakukan pemeriksaan histopatologi.
9. Status batas sayatan operasi dalam lima dimensi.
10. Grading histologi (*Nottingham grading system*).

C. Kesimpulan

Kesimpulan adalah resume dari pemeriksaan makroskopis dan mikroskopis, disertai stadium patologi (misal: pT3N2). Juga harus dijelaskan apakah ada kelanjutan pemeriksaan (immunohistokimia dan lain-lain) yang sudah atau belum dilakukan.

Sistem Grading Histopatologi yang paling banyak digunakan di USA adalah Scarff-Bloom-Richardson (SBR). Di Eropa sistem ini kemudian dimodifikasi oleh Elston-Ellis menjadi *Nottingham Grading System* yang akhirnya menjadi populer di Eropa juga USA. Kriteria grading ditentukan berdasarkan: *Tubular formation, mitotic count dan nuclear pleomorphism*.

Dalam sistem ini, kanker payudara diklasifikasikan menjadi:

1. Well Differentiated (I) jika total skor 3 – 5;
2. Intermediate Grade (II) jika total skor 6 – 7; dan
3. High Grade (III) jika total skor 8 – 9.

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK