

Imunopatogenesis Karsinoma Mamae

Donaliazarti¹

¹Laboratorium RSUD Tuanku Imam Bonjol, Lubuk Sikaping, Pasaman, Sumbar
E-mail : donaliazarti@gmail.com

Abstract

Malignant tumors that originate in the breast tissue are breast cancer. Breast cancer is the most common cancer in women and is the main cause of death in women between 40 and 59 years of age. Risk points for developing mammary carcinoma include age, gender, ethnicity, hormones, previous history of cancer, environmental exposures, diet, and inflammation. Breast cancer can have different characteristics even though it arises from the same cell type. Based on the presence or absence of ER, breast cancer is divided into ER-breast cancer and ER+ breast cancer. The change of normal cells into cancer is a complex process and consists of at least two phases, namely initiation and promotion. Cancer-related genes are divided into three categories: oncogenes, tumor suppressor genes, and genes that regulate apoptosis. Mutations in these genes can cause normal breast cells to become cancerous. The immune system acts as immunosurveillance needed to recognize and destroy abnormal cells before they develop into tumors or kill them if they have already grown. A new paradigm on the interaction of the immune system and tumor cells developed the immunoeediting hypothesis. The immunoeediting process consists of three phases: elimination, equilibrium and escape. Immunopathogenesis of breast cancer needs to be known as a basis for the development of future management.

Keywords— *Gene, breast cancer, mutation, immune system*

Abstrak

Tumor ganas yang berasal dari jaringan payudara disebut karsinoma mammae. Karsinoma mammae adalah kanker yang paling umum pada wanita dan merupakan penyebab utama kematian pada wanita usia antara 40 sampai 59 tahun. Faktor risiko untuk menderita karsinoma mammae di antaranya usia, jenis kelamin, etnis, hormon, riwayat menderita kanker sebelumnya, paparan lingkungan, diet, dan inflamasi. Karsinoma mammae dapat memiliki karakteristik berbeda walaupun berasal dari jenis sel yang sama. Berdasarkan ada tidaknya ER, maka karsinoma mammae dibagi atas karsinoma mammae ER- dan karsinoma mammae ER+. Perubahan sel normal menjadi kanker merupakan proses yang kompleks dan minimal terdiri dari dua fase yaitu inisiasi dan promosi. Gen yang berhubungan dengan kanker dibagi menjadi tiga kategori yaitu onkogen, gen supresor tumor, dan gen yang mengatur apoptosis. Mutasi pada gen tersebut dapat menyebabkan sel payudara normal menjadi kanker. Sistem imun berperan sebagai *immunosurveillance* yang dibutuhkan untuk mengenal dan menghancurkan sel-sel abnormal sebelum berkembang menjadi tumor atau membunuhnya jika tumor itu sudah tumbuh. Paradigma baru tentang interaksi sistem imun dan sel tumor mengembangkan hipotesis *immunoeediting*. Proses *immunoeediting* terdiri atas tiga fase yaitu eliminasi, ekuilibrium, dan *escape*. Imunopatogenesis karsinoma mammae perlu diketahui sebagai dasar untuk pengembangan tatalaksana dikemudian hari.

Katakunci — Gen, karsinoma mammae, mutasi, sistem imun

I. PENDAHULUAN

Tumor ganas yang berasal dari jaringan payudara disebut karsinoma mammae. Sel kanker yang disebut tumor ganas memiliki kemampuan untuk menginvasi jaringan sekitar, atau menyebar ke bagian lain dalam tubuh. Sel tubuh yang tumbuh secara tidak normal disebut kanker. Sel kanker tidak mati, bahkan terus membelah untuk membuat sel baru.¹

Karsinoma mammae adalah kanker yang paling umum pada wanita dan merupakan penyebab utama kematian pada wanita usia antara 40 sampai 59 tahun. Kemungkinan wanita mengalami karsinoma mammae sepanjang hidupnya adalah satu banding enam.² Data International Agency for Research on Cancer (IARC) tahun 2012 menyebutkan bahwa karsinoma mammae merupakan penyakit kanker dengan persentase kasus baru tertinggi yaitu sebesar 43,3%. Persentase kematian akibat karsinoma mammae adalah sebesar 12,9%.³

Karsinoma mammae merupakan kanker kedua paling banyak setelah kanker kulit di Amerika Serikat (Meisner *et al.*, 2008). Pada tahun 2007, diperkirakan sebanyak 180.000 wanita didiagnosis karsinoma mammae di Amerika Serikat dan sekitar 41.000 meninggal; saat ini terdapat lebih dari 2 juta wanita di Amerika Serikat yang hidup dengan riwayat karsinoma mammae (Sturgeon *et al.*, 2009).

Data Riset Kesehatan Dasar 2013 (Badan Litbang Kementerian Kesehatan RI) dan Data Penduduk Sasaran (Pusdatin Kementerian Kesehatan RI) menunjukkan bahwa karsinoma mammae merupakan kanker kedua terbanyak yang mengenai wanita Indonesia pada tahun 2013 yaitu sebesar 61.682 orang. Daerah di Indonesia yang memiliki jumlah penderita karsinoma mammae terbanyak adalah propinsi D.I Yogyakarta (4.325 wanita) sedangkan jumlah penderita karsinoma mammae di

Sumatera Barat adalah sebesar 2.285 wanita.³

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. FAKTOR RISIKO KARSINOMA MAMMAE

Sejumlah faktor dapat memengaruhi risiko untuk menderita karsinoma mammae. Faktor risiko tersebut bervariasi mulai dari gaya hidup, karakteristik personal sampai paparan lingkungan. Beberapa faktor dapat dimodifikasi, tetapi faktor lain seperti usia dan jenis kelamin tidak dapat diubah.⁴

Usia dan Jenis Kelamin

Karsinoma mammae 100 kali lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria dan meningkat seiring usia.² Kemungkinan berkembangnya karsinoma mammae pada usia ≤ 39 tahun adalah 1 dalam 210, pada usia 40 – 60 tahun adalah 1 dalam 25 dan pada usia ≥ 70 tahun adalah 1 dalam 15.⁵

Hormon

Wanita yang terpapar lama dengan estrogen memiliki risiko lebih tinggi mengalami karsinoma mammae seperti *menarche* pada usia lebih muda, menopause pada usia lebih tua, penggunaan terapi hormon jangka panjang pada post menopause, dan penggunaan kontrasepsi hormonal.^{2,4}

Riwayat Menderita Kanker Sebelumnya

Wanita dengan riwayat pernah mengalami kanker endometrium, kanker ovarium, tumor jinak mammae memiliki risiko lebih besar mengalami karsinoma mammae.^{2,5} Wanita dengan riwayat keluarga menderita karsinoma mammae, memiliki risiko dua sampai tiga kali lebih besar mengalami karsinoma mammae dibandingkan mereka yang tidak. Adanya riwayat keluarga ini menunjukkan bahwa mereka memiliki gaya hidup/ paparan lingkungan yang sama atau adanya mutasi genetik seperti BRCA 1 dan BRCA 2.^{4,5}

Etnis

Kejadian karsinoma mammae di Amerika lebih sering terjadi pada wanita kulit putih. Perbedaan ini disebabkan oleh gaya hidup, status sosial serta perbedaan subtipe reseptor estrogen dan progesteron antar etnis. Wanita Afrika Amerika lebih banyak menderita tumor dengan reseptor hormon negatif sehingga menyebabkan tingginya angka mortalitas.²

Paparan Lingkungan

Sejumlah zat kimia diperkirakan berhubungan dengan karsinoma mammae, di antaranya xenoestrogen (dietilstilbesterol, polivinil klorida, dieldrin), pestisida organoklorin (DDT dan *polychlorinated biphenyls*), pelarut yang digunakan di berbagai industri, polisiklik aromatik hidrokarbon, dan etil oksida.⁶ Paparan radiasi juga meningkatkan risiko menderita karsinoma mammae.⁴

Diet

Wanita dengan konsumsi daging merah atau lemak yang tinggi memiliki risiko 20-30% lebih tinggi mengalami karsinoma mammae. Makanan yang mengandung sayuran dan buah-buahan dapat menurunkan risiko menderita karsinoma mammae sedangkan minuman beralkohol menyebabkan hal sebaliknya.^{2,4,6}

Inflamasi

Sejumlah penelitian selama 15 tahun terakhir menyebutkan suatu hipotesis bahwa inflamasi kronik merupakan patofisiologi yang mungkin untuk karsinoma mammae. Paparan senyawa proinflamasi dan toksin diperkirakan menjadi penyebab kerusakan genom yang melibatkan *tumor suppressor gene p53*.⁶

B. KLASIFIKASI KARSINOMA MAMMAE

Beberapa jenis karsinoma mammae memiliki reseptor hormon yaitu reseptor estrogen/*estrogen receptor* (ER) dan reseptor progesteron/*progesteron receptor* (PR).

Karsinoma mammae dapat memiliki karakteristik berbeda walaupun berasal dari jenis sel yang sama.⁴ (NBOCC, 2009). Berdasarkan ada tidaknya ER, maka karsinoma mammae dibagi atas karsinoma mammae ER- dan karsinoma mammae ER+.^{2,2} Klasifikasi ini berhubungan dengan prognosis dan respons terhadap pengobatan.⁴

Karsinoma Mammae dengan *Estrogen Receptor* (ER)+

Karsinoma mammae jenis ini terdiri dari dua subtipe yaitu luminal A dan luminal B. Kedua subtipe tersebut memiliki kemiripan ekspresi gen dengan epitel lumen mammae, yang terutama mengekspresikan sitokeratin luminal 8 dan 18. Subtipe ini merupakan karsinoma mammae paling umum. Ciri subtipe luminal A adalah memiliki ekspresi yang tinggi untuk gen berhubungan dengan ER; memiliki ekspresi yang rendah untuk kelompok gen HER-2 dan gen yang berperan dalam proliferasi; serta memiliki prognosis paling baik. Ciri subtipe luminal B adalah memiliki ekspresi yang rendah untuk gen berhubungan dengan ER; memiliki ekspresi kelompok gen HER-2 yang bervariasi; memiliki ekspresi yang tinggi untuk gen yang berperan dalam proliferasi; serta memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan luminal A dan kemungkinan rekurensi yang tinggi.^{2,4}

Karsinoma Mammae dengan *Estrogen Receptor* (ER)-

Karsinoma mammae jenis ini terdiri dari dua subtipe yaitu HER-2 *enriched* dan *basal-like*. Ciri subtipe HER-2-*enriched* adalah memiliki ekspresi yang tinggi untuk kelompok gen HER-2 dan gen yang berperan dalam proliferasi; serta memiliki ekspresi yang rendah untuk gen luminal. Ciri subtipe *basal like* adalah memiliki ekspresi yang rendah untuk gen HER-2 dan luminal, disebut juga sebagai *triple negative*.^{2,4}

C. PATOGENESIS

Perubahan sel normal menjadi kanker merupakan proses yang kompleks. Proses tersebut minimal terdiri dari dua tahap yaitu inisiasi dan promosi. Pada tahap inisiasi terjadi perubahan pada genom tapi belum menyebabkan transformasi maligna sedangkan pada tahap promosi terjadi pembelahan sel dan terjadi transformasi maligna.⁷

Gen yang berhubungan dengan kanker dibagi menjadi tiga kategori. Kategori pertama adalah gen yang menginduksi proliferasi sel atau onkogen. Onkogen yang berperan dalam karsinoma mammae di antaranya HER-2, Ras, PI3K, Akt, EIF 4E, *cyclin D1*, *cyclin E*, c-myc, dan c-fos. Protein tersebut memiliki berbagai fungsi di antaranya sebagai reseptor faktor pertumbuhan, transduksi sinyal, dan faktor transkripsi. Kategori kedua adalah gen supresor tumor; gen ini mengode protein yang berfungsi menghambat proliferasi sel berlebihan. Gen supresor tumor yang berperan dalam karsinoma mammae di antaranya p53, p27, BRCA-1, BRCA-2, CHK2, ATM, PTEN, dan Rb. Kategori ketiga adalah gen yang mengatur apoptosis sel seperti bcl-2 yang berperan menghambat apoptosis.^{7,8}

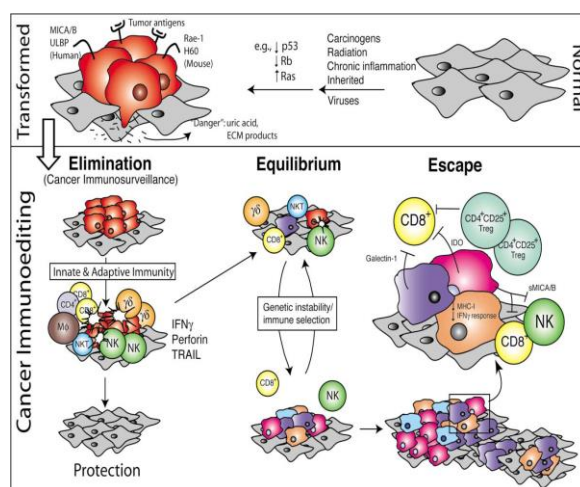
Mutasi *deoxyribonucleic acid* (DNA) yang mengakibatkan aktivasi onkogen atau menonaktifkan gen supresor tumor; dapat menyebabkan sel kelenjar mammae normal menjadi kanker. Mutasi gen yang terjadi dapat diturunkan ataupun didapat. Mutasi gen yang diturunkan pada karsinoma mammae umumnya terjadi pada gen BRCA (BRCA 1 dan BRCA 2). Mutasi gen didapat lebih banyak terjadi dibandingkan mutasi diturunkan dan dapat disebabkan oleh radiasi atau senyawa kimia. Sebagian besar kanker memiliki beberapa mutasi gen didapat^{8,9} Sejumlah mutasi tersebut akan menyebabkan terbentuknya sel abnormal dan akan berinteraksi dengan sistem imun tubuh.¹⁰

Mekanisme epigenetik juga merupakan mekanisme penting dalam perkembangan

kanker dan telah menjadi perhatian besar dalam sepuluh tahun terakhir. Perubahan epigenetik adalah perubahan fungsi gen atau gangguan transkripsi gen yang tidak disebabkan perubahan sekuens DNA tetapi berdasarkan variasi struktur kromatin. Salah satu contoh variasi struktur kromatin adalah metilasi DNA dan modifikasi histon. Metilasi DNA pada regio promotor salah satu gen supresor tumor menyebabkan penurunan fungsi gen yang bersangkutan. Perubahan epigenetik ini bersifat reversibel tetapi tetap stabil selama pembelahan sel sehingga pembelahan ini dapat diwariskan.¹⁰

Immunoediting

Sistem imun berperan sebagai *immunosurveillance* yaitu sistem imun dibutuhkan untuk mengenal dan menghancurkan sel-sel abnormal sebelum berkembang menjadi tumor atau membunuhnya jika tumor itu sudah tumbuh.⁷ Hipotesis saat ini menunjukkan bahwa *immunosurveillance* hanya menunjukkan salah satu aspek hubungan kompleks antara sistem imun dan tumor. Paradigma baru tentang interaksi sistem imun dan tumor mengembangkan hipotesis *immunoediting*. Proses *immunoediting* terdiri atas tiga fase yaitu eliminasi, ekuilibrium, dan *escape*.¹¹

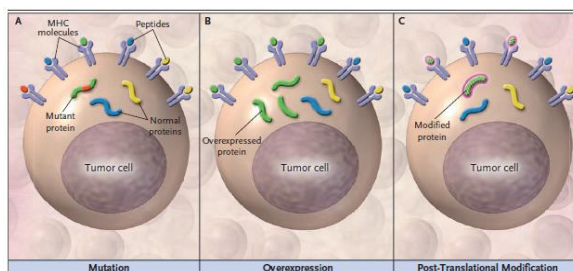


Gambar 1. Tiga Fase Immunoediting¹¹

Fase Eliminasi

Fase eliminasi dari *immunoediting* sebenarnya merupakan proses yang sama dengan konsep asli *immunosurveillance* yaitu sel tumor yang tumbuh berhasil dikenal dan dieradikasi oleh sistem imun serta jaringan kembali ke kondisi/fungsi normal. Proses eliminasi melibatkan berbagai sel pada sistem imun bawaan dan didapat. Hasil akhir fase eliminasi bisa lengkap berarti semua sel tumor dihancurkan atau hanya sebagian sel tumor berhasil dieradikasi sehingga terjadi keseimbangan antara tumor dan sistem imun.^{10,11}

Sel tumor memproduksi protein yang dikenal sistem imun sebagai antigen tumor. Ekspresi antigen tumor mungkin heterogen pada suatu tumor dan satu pasien dapat memiliki respons imun terhadap antigen yang multiple.¹³ Antigen tumor yang dipresentasikan oleh sel kanker dapat berupa (1) protein abnormal hasil mutasi gen, (2) protein normal yang diekspresikan berlebihan, atau (3) protein normal tetapi mengalami modifikasi *posttranslasi* yang abnormal (Gambar 2.2)¹⁴. Jaringan tumor juga menghasilkan asam urat dan derivat matriks ekstraseluler/ *extracellular matrix* (ECM) yang merangsang respons imun.¹²



Gambar 2. Jenis Antigen Tumor yang Dipresentasikan di Permukaan Sel¹⁴

Sel pada imunitas bawaan mengontrol kanker dengan berinteraksi langsung dengan sel tumor dan meningkatkan aktivitas sel lain.¹⁵ Sel yang berperan di antaranya *Natural Killer* (NK), *Natural Killer T* (NKT) dan sel $\gamma\delta$.^{13,16} Sel NK dapat mengenali sel tumor karena adanya peningkatan ekspresi ligan yang mengaktifasi sel NK melalui reseptor *NK group 2D* (NKG2D) dan

melalui penurunan ekspresi molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I pada sel tumor tersebut. Sel NKT dan $\gamma\delta$ teraktivasi dengan cara yang mirip dengan sel NK.¹⁶

Ligan pada sel tumor yang berikatan dengan reseptor NKG2D yaitu *MHC class I chain related molecules A and B* (MICA/MIBA) dan *UL16-Binding proteins* (ULBP). Ligan ini tidak diekspresikan oleh sel normal tetapi ekspresinya muncul ketika sel mengalami stres seperti *heat shock*, infeksi virus, kerusakan DNA, atau radiasi UV.^{13,16}

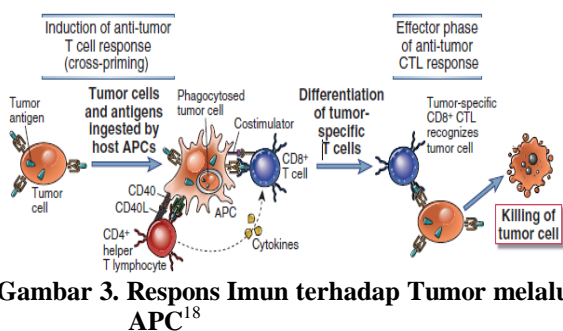
Sel NK yang teraktivasi menghasilkan berbagai sitokin di antaranya interferon (IFN)- γ , *tumor necrosis factor* (TNF)- α , *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF), dan *granulocyte monocyte colony stimulating factor* (GM-CSF). Interferon γ diperkirakan memiliki aktivitas anti tumor yang kuat yaitu menginduksi ekspresi MHC kelas I pada sel tumor. Hal ini memudahkan sel tumor untuk dieliminasi oleh sel T CD8+ sitotoksik melalui interaksi antigen tumor pada MHC kelas I dengan *T cell receptor* (TCR) dan bantuan molekul *costimulator* seperti B7 yang berikatan dengan CD 28 di permukaan sel T.^{13,15}

Interferon γ juga mengaktifkan makrofag sehingga menjadi *tumoricidal* M1. Makrofag menginfiltrasi massa tumor dan menghancurkan sel tumor melalui produksi *reactive oxygen intermediate* (ROIs).¹⁷ *Tumor necrosis factor α* memiliki aktivitas sitotoksik langsung dengan merangsang apoptosis yang diperantarai caspase 8. Sel NK juga mengatur aktivitas sel leukosit lain seperti sel dendritik dan sel T.¹⁵

Antigen presenting cell (APC) berperan dalam imunitas adaptif terhadap tumor. Dua jenis molekul MHC diekspresikan di permukaan APC yaitu MHC kelas I dan II. Sel dendritik dan makrofag pada tumor atau kelenjar getah bening menangkap sel tumor yang mati/protein/peptida tumor kemudian memproses dan menyajikannya bersama

MHC kelas I ke sel T CD8+. *Antigen presenting cell* juga mengekspresikan molekul *costimulator* yang dibutuhkan untuk diferensiasi sel T CD8+ menjadi *cytotoxic T lymphocyte* (CTL) anti tumor seperti B7 (Gambar 2.3)^{13,14,18}

Sel dendritik juga menyajikan antigen tumor bersama MHC kelas II, mengeluarkan IL-12 dan mengaktifkan sel T CD4+ *naive* dengan bantuan *costimulator* CD40 (berikatan dengan CD40L pada sel T) sehingga berdiferensiasi menjadi sel Th1 CD4+. Sel Th1 CD4+ menghasilkan sitokin seperti TNF- α dan IFN- γ yang akan meningkatkan ekspresi MHC kelas I pada sel tumor sehingga mudah dilisis oleh CTL. Sel Th1 CD4+ juga menghasilkan sitokin untuk perkembangan CTL yang efektif (Gambar 2.3).^{14,18}



Gambar 3. Respons Imun terhadap Tumor melalui APC¹⁸

Mekanisme sel NK dan sel T membunuh sel tumor melalui dua cara yaitu eksositosis granul atau melalui jalur *death receptor*. Pada jalur eksositosis granul, limfosit mensekresikan perforin dan granzim dari granul sitotoksik ke sel target. Perforin menyebabkan perubahan pada membran sel target sehingga memudahkan granzim masuk ke dalam sel dan mengaktifkan kaspase. Limfosit juga mengekspresikan CD95L pada permukaan sel, merangsang apoptosis melalui reseptor CD95 sedangkan sel NK melalui reseptor *tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand* (TRAIL) dan FasL. Jalur ini akan mengaktifasi kaspase-8 yang akan memulai proses apoptosis.^{13,15}

Fase Ekuilibrium

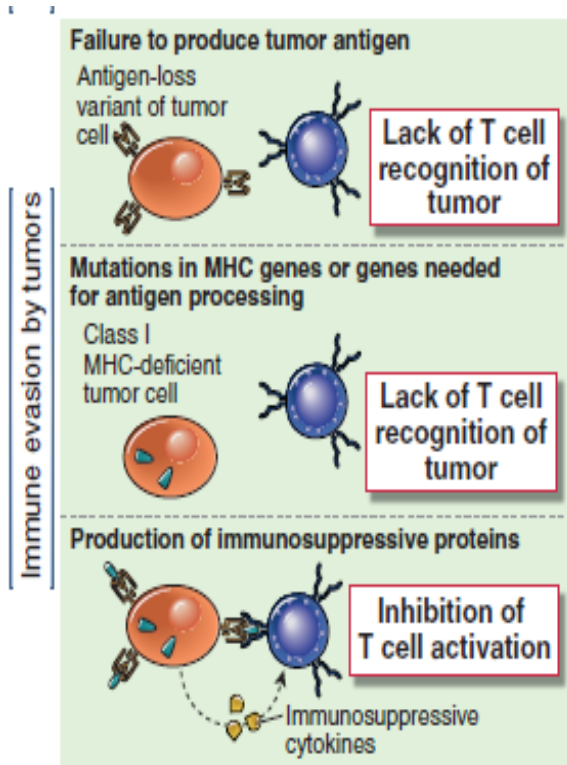
Pada fase ini, sistem imun melakukan seleksi pada sel tumor yaitu menyingkirkan sel tumor yang memiliki imunogenisitas tinggi dan menyisakan sel tumor yang menunjukkan imunogenisitas rendah. Sel tumor yang tetap hidup terdiri atas berbagai varian dan memiliki lebih banyak mutasi, akan tetapi kurang imunogenik. Sel ini lebih resisten terhadap serangan sistem imun sehingga dapat bertahan pada pejamu yang imunokompeten. Contohnya perubahan struktur dan fungsi molekul MHC kelas I sehingga mengganggu pengenalan oleh sel sistem imun. Fase ekuilibrium merupakan fase *immunoediting* paling lama di antara ketiganya dan dapat berlangsung selama beberapa tahun.^{10,11}

Fase Escape

Tumor memiliki berbagai mekanisme untuk menghindari dari sistem imun, di antaranya adalah (Gambar 2.4)^{13,14,17-20}:

- Berkurangnya epitop antigen tumor.
- Sel tumor tidak mengekspresikan molekul *costimulator*.
- Terganggunya protein yang berperan dalam pemindahan antigen tumor ke molekul MHC kelas I.
- Defek internal apoptosis sel tumor. Sel tumor mengubah ekspresi molekul yang terlibat dalam apoptosis.
- Sel tumor atau sel non tumor yang terdapat di *microenvironment* seperti sel stroma menghasilkan faktor immunosupresi. Faktor tersebut di antaranya IL-10, *transforming growth factor* (TGF)- β , indolamin 2,3 dioksigenase (IDO) (menghambat respons imun dengan menginduksi pembentukan sel Treg yang akan menekan CTL). Faktor lain yang dihasilkan adalah *receptor binding cancer antigen expressed on stromal cell* (RCAS)-1 (menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis pada sel T), *soluble FasL*, dan galectin.
- Sel T mengalami *activation induced cell death* (AICD) yang disebabkan stimulasi

berulang oleh antigen yang menginduksi apoptosis.



Gambar 4. Mekanisme *Tumor Escape*¹⁸

Disfungsi Sistem Imun pada Karsinoma Mammae

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa beberapa sel sistem imun mengalami gangguan pada pasien karsinoma mammae di antaranya sel NK, sel T dan sel Treg. Defek sitotoksik sel NK mungkin berperan dalam tahap awal tumorigenesis dan beberapa pasien karsinoma mammae kurang memiliki aktivitas sel NK. Pasien karsinoma mammae dengan kelenjar limfe positif memiliki aktivitas sel NK lebih rendah (18%) daripada yang negatif (31%) dan aktivitas sitotoksik sel NK lebih rendah secara bermakna pada individu dengan insiden kanker yang tinggi dalam keluarga.⁶

Campbell *et al* (2005)⁶ menyebutkan bahwa kadar sitokin sel T yang rendah dalam darah tepi pasien karsinoma mammae berkorelasi dengan adanya mikrometastasis pada kelenjar getah bening dan sum-sum tulang. Persentase limfosit sel T CD4+ dan CD8+

yang menghasilkan sitokin lebih rendah bermakna pada pasien karsinoma mammae dibandingkan kontrol sehat. Liyanage *et al* (2002)⁶ menyatakan bahwa sel Treg meningkat dalam darah tepi wanita dengan karsinoma mammae.

Manifestasi Klinis

Gejala utama karsinoma mammae adalah munculnya benjolan di payudara. Benjolan yang keras, tidak terasa nyeri dengan pinggir ireguler biasanya bersifat ganas. Hal lain yang mungkin ditemukan adalah pembengkakan sebagian atau seluruh bagian payudara, iritasi kulit (*dimpling*), nyeri payudara atau puting, retraksi puting, kemerahan, penebalan kulit payudara atau puting, adanya sekret dari puting (selain ASI). Karsinoma mammae yang telah menyebar ke kelenjar limfe aksila atau leher dapat menimbulkan benjolan di daerah tersebut.^{5,9}

Diagnosis

Sebagian besar wanita dengan karsinoma mammae stadium awal tidak memiliki gejala tetapi kadang-kadang karsinoma mammae ditemukan setelah gejala muncul. Pemeriksaan fisik dilakukan pada payudara dan kelenjar getah bening untuk mencari adanya benjolan. Pemeriksaan tambahan dilakukan jika terdapat gejala atau pada hasil pemeriksaan fisik ditemukan kelainan. Pemeriksaan tambahan tersebut di antaranya pemeriksaan pencitraan, biopsi, dan penanda tumor. Pemeriksaan pencitraan yang digunakan yaitu mammogram, *breast ultrasound*, *computed tomography* (CT), *magnetic resonance imaging* (MRI), *nuclear medicine breast imaging*, dan *positron emission tomographic* (PET).^{5,9,21,22} Biopsi dilakukan jika diperkirakan terdapat karsinoma mammae dan merupakan baku emas untuk diagnosis. Beberapa jenis biopsi yaitu *fine needle aspiration biopsy*, *core (large needle) biopsy*, dan *surgical biopsy*^{5,9}. Terdapat sejumlah penanda tumor untuk karsinoma mammae dan yang banyak digunakan adalah CA15-3 dan CEA.²³

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. American Cancer Society. Tumor Markers. Published online 2013. www.m.cancer.org
- [2]. Ostad SN, Parsa M. *6 Breast Cancer from Molecular Point of View: Pathogenesis and Biomarkers*. www.intechopen.com
- [3]. Kesehatan RK. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Published 2015. Accessed January 12, 2025. www.depkes.go.id
- [4]. Severi G, Baglietto L. *Breast Cancer Risk Factors: A Review of the Evidence*. National Breast and Ovarian Cancer Centre; 2009.
- [5]. Meisner ALW, Houman Fekrazad M, Royce ME. Breast Disease: Benign and Malignant. *Med Clin North Am*. 2008;92(5):1115-1141. doi:10.1016/j.mcna.2008.04.003
- [6]. Standish LJ, Sweet ES, Novack J, et al. *Breast Cancer and the Immune System NIH Public Access*. Vol 6.; 2008.
- [7]. Mak TW, Saunders ME. Cancer and The Immune System. In: *The Immune Response: Basic and Clinical Principles 1st Edition*. First. Elsevier; 2006:502-524.
- [8]. Osborne C, Wilson P, Tripathy D. Oncogenes and Tumor Suppressor Genes in Breast Cancer: Potential Diagnostic and Therapeutic Applications. *Oncologist*. 2004;9(4):361-377. doi:10.1634/theoncologist.9-4-361
- [9]. American Cancer Society. Breast Cancer. Published online 2014. www.m.cancer.org
- [10]. Siti budina kresno. *Imunologi: Diagnosis Dan Prosedur Laboratorium*. Kelima. Badan Penerbit FKUI; 2010.
- [11]. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. *Review The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting Tective versus Tumor-Sculpting Actions of the Immune System in Cancer (Shankaran et Al We Summarize Recent Work on the Cancer Immunosurveillance and Immunoediting pro-Cesses-Underscoring a New Optimism That an Enhanced*. Vol 21.; 2004.
- [12]. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology*. 2007;121(1):1-14. doi:10.1111/j.1365-2567.2007.02587.x
- [13]. Igney FH, Krammer PH. Immune escape of tumors: apoptosis resistance and tumor counterattack. *J Leukoc Biol*. 2002;71(6):907-920. doi:10.1189/jlb.71.6.907
- [14]. Finn OJ. *Molecular Origins of Cancer Cancer Immunology*.; 2008. www.nejm.org
- [15]. Takahashi H. *Co-Operation of Inmate and Acquired Immunity for Controlling Tumor Cells*. www.intechopen.com
- [16]. Waldhauer I, Steinle A. NK cells and cancer immunosurveillance. *Oncogene*. 2008;27(45):5932-5943. doi:10.1038/onc.2008.267
- [17]. Peter J. Delves, Seamus J. Martin, Dennis R. Burton IMR. *Roitt's Essential Immunology*. Tenth Edit. John Wiley & Sons, Inc; 2004.
- [18]. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. Seventh. Elsevier Saunders; 2012.
- [19]. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1-10. doi:10.1016/j.immuni.2013.07.012
- [20]. Spurrell EL, Lockley M. Adaptive immunity in cancer immunology and therapeutics. *Ecancermedicalscience*. 2014;8(1). doi:10.3332/ecancer.2014.441
- [21]. Khatib OMN. *Guidelines for the Early Detection and Screening of Breast Cancer Editors*. Vol 30.; 2006.
- [22]. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem*. 2008;54(12). doi:10.1373/clinchem.2008.105601
- [23]. Duffy MJ. Serum tumor markers in breast cancer: Are they of clinical value? *Clin Chem*. 2006;52(3):345-351. doi:10.1373/clinchem.2005.059832
- [24]. Suarfi, A. S., Anggraini, D., & Nurwiyeni, N. (2019). Gambaran Histopatologi Tumor Ganas Payudara di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP M. Djamil Padang Tahun 2017. *Health and Medical Journal*, 1(1), 07-14.