

Buku Referensi
Diagnosis Medis & Tatalaksana Terupdate
Gangguan Payudara

Bryn A. Boslett, MD
Brian S. Schwartz, MD



Penerbit

CV Hanif Medisiana

Jl. Sirna Raga no 99, 8 Ilir, Ilir Timur 3, Palembang, Sumatera Selatan,
HP 081949581088, Email: hippocrates@medicalcoaching.page

KELAINAN PAYUDARA JINAK

KEADAAN FIBROKISTIK

ESSENSIAL

- Massa payudara yang nyeri; sering multipel dan bilateral.
 - Umum terjadi fluktuasi yang cepat dalam ukuran massa.
 - Nyeri sering memburuk selama fase siklus pramenstruasi.
 - Usia yang paling umum adalah 30-50. Jarang pada wanita pascamenopause yang tidak menerima penggantian hormon.
-

Pertimbangan Umum

Kondisi fibrokistik adalah lesi payudara yang paling sering. Meskipun sering disebut sebagai "penyakit fibrokistik," sebenarnya tidak mewakili kelainan patologis atau anatomis. Hal ini umum terjadi pada wanita berusia 30-50 tahun tetapi jarang pada wanita

pascamenopause yang tidak menggunakan penggantian hormon. Estrogen dianggap sebagai faktor penyebab. Mungkin ada peningkatan risiko pada wanita yang minum alkohol, terutama wanita berusia antara 18 dan 22 tahun. Kondisi fibrokistik meliputi berbagai macam perubahan histologis jinak pada epitel payudara, beberapa di antaranya ditemukan sangat umum pada payudara normal sehingga mungkin merupakan varian dari normal tetapi tetap disebut sebagai "kondisi" atau "penyakit".

Temuan mikroskopis kondisi fibrokistik termasuk kista (kotor dan mikroskopis), papillomatosis, adenosis, fibrosis, dan hiperplasia epitel duktus. Meskipun kondisi fibrokistik umumnya dianggap meningkatkan risiko kanker payudara berikutnya, hanya varian dengan komponen proliferasi epitel (terutama dengan atipia), papilomatosis, atau peningkatan kepadatan payudara pada mammogram yang merupakan faktor risiko sebenarnya.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Kondisi fibrokistik dapat menghasilkan massa tanpa gejala di payudara yang ditemukan secara tidak sengaja, tetapi rasa sakit atau nyeri tekan sering kali menarik perhatiannya. Ketidaknyamanan sering terjadi atau memburuk selama fase siklus pramenstruasi, di mana kista cenderung membesar. Fluktuasi ukuran dan kemunculan atau hilangnya massa payudara yang cepat sering terjadi pada kondisi ini, seperti massa multipel atau bilateral dan keluarnya cairan dari puting susu. Pasien akan memberikan riwayat benjolan sementara di payudara atau nyeri payudara siklik.

B. Pemeriksaan Diagnostik

Mammografi dan ultrasonografi harus digunakan untuk mengevaluasi massa pada pasien dengan kondisi fibrokistik. Ultrasonografi saja dapat digunakan pada wanita di bawah usia 30 tahun. Karena massa akibat kondisi fibrokistik sulit dibedakan dari karsinoma berdasarkan temuan klinis, lesi yang mencurigakan harus dibiopsi. Biopsi jarum inti, daripada aspirasi jarum halus (FNA), adalah

teknik yang lebih disukai. Biopsi eksisi jarang diperlukan tetapi harus dilakukan untuk lesi dengan atypia atau di mana hasil pencitraan dan biopsi tidak sesuai. Pembedahan harus konservatif, karena tujuan utamanya adalah untuk menyingkirkan kanker. Kadang-kadang, sitologi FNA sudah cukup. Mastektomi sederhana atau pengangkatan jaringan payudara secara ekstensif jarang, jika pernah, diindikasikan untuk kondisi fibrokistik.

Diagnosis Banding

Nyeri, fluktuasi ukuran, dan multiplisitas lesi adalah fitur yang paling membantu dalam membedakan kondisi fibrokistik dari karsinoma. Jika terdapat massa yang dominan, diagnosis kanker harus diasumsikan sampai dibuktikan dengan biopsi. Mammografi mungkin membantu, tetapi jaringan payudara pada wanita muda biasanya terlalu padat radio untuk memungkinkan penelitian yang bermanfaat. Sonografi berguna dalam membedakan massa kistik dari massa padat, terutama pada wanita dengan payudara padat. Diagnosis akhir,

bagaimanapun, tergantung pada analisis spesimen biopsi.

Tata Laksana

Ketika diagnosis kondisi fibrokistik telah ditegakkan dengan biopsi sebelumnya atau kemungkinan karena riwayatnya klasik, aspirasi massa diskrit yang menunjukkan kista diindikasikan untuk mengurangi rasa sakit dan, yang lebih penting, untuk mengkonfirmasi sifat kistik massa. Pasien diperiksa ulang pada interval sesudahnya. Jika tidak ada cairan yang diperoleh dengan aspirasi, jika cairan berdarah, jika massa tetap ada setelah aspirasi, atau jika sewaktu-waktu selama tindak lanjut ditemukan massa yang persisten atau berulang, biopsi harus dilakukan.

Nyeri payudara yang terkait dengan kondisi fibrokistik umum paling baik diobati dengan menghindari trauma dan dengan mengenakan bra pendukung yang baik pada siang dan malam hari. Terapi hormon tidak dianjurkan karena tidak

menyembuhkan kondisi dan memiliki efek samping yang tidak diinginkan. Danazol (100-200 mg oral dua kali sehari), androgen sintetis, adalah satu-satunya pengobatan yang disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) AS untuk pasien dengan nyeri parah. Perawatan ini menekan gonadotropin hipofisis, tetapi efek androgenik (jerawat, edema, hirsutisme) biasanya membuat perawatan ini tidak dapat ditoleransi; dalam prakteknya, itu jarang digunakan. Demikian pula, tamoxifen mengurangi beberapa gejala kondisi fibrokistik, tetapi karena efek sampingnya, tidak berguna untuk wanita muda kecuali diberikan untuk mengurangi risiko kanker. Wanita pascamenopause yang menerima terapi penggantian hormon dapat menghentikan atau mengubah dosis hormon untuk mengurangi rasa sakit. Minyak evening primrose, bentuk alami asam gamolenic, telah terbukti mengurangi rasa sakit pada 44-58% pengguna. Dosis asam gamolenat adalah enam kapsul 500 mg secara oral dua kali sehari. Studi juga menunjukkan diet rendah lemak atau penurunan asupan lemak makanan dapat mengurangi gejala

nyeri yang terkait dengan kondisi fibrokistik. Perawatan topikal seperti obat antiinflamasi nonsteroid jarang bermanfaat.

Peran konsumsi kafein dalam pengembangan dan pengobatan kondisi fibrokistik masih kontroversial. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa menghilangkan kafein dari diet dikaitkan dengan perbaikan sementara penelitian lain menyangkal manfaat sepenuhnya. Banyak pasien yang menyadari penelitian ini dan melaporkan pengurangan gejala setelah berhenti minum kopi, teh, dan cokelat. Demikian pula, banyak wanita menemukan vitamin E (400 unit internasional setiap hari) membantu; Namun, pengamatan ini tetap bersifat anekdot.

Prognosis

Eksaserbasi nyeri, nyeri tekan, dan pembentukan kista dapat terjadi setiap saat sampai menopause, ketika gejala biasanya mereda, kecuali pada pasien yang menerima penggantian hormon. Pasien harus disarankan untuk memeriksa payudaranya sendiri

secara teratur setelah menstruasi dan memberitahu dokternya jika muncul massa. Risiko kanker payudara berkembang pada wanita dengan kondisi fibrokistik dengan hiperplasia epitel proliferasif atau atipikal atau papillomatosis lebih tinggi daripada populasi umum. Wanita-wanita ini harus dipantau secara hati-hati dengan pemeriksaan fisik dan studi pencitraan.

Chetlen AL et al. Mastalgia: imaging work-up appropriateness. *Acad Radiol.* 2017 Mar;24:345–9. [PMID: 27916596]

Groen JW et al. Cyclic and non-cyclic breast pain: a systematic review on pain reduction, side effects, and quality of life for various treatments. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Dec;219:74–93. [PMID: 29059585]

Qu P et al. Detection rate is not higher for women with BBD history in breast cancer screening. *J Public Health (Oxf).* 2019 Nov;pii:fdz147. [PMID: 31774529]

FIBROADENOMA PAYUDARA

Neoplasma jinak yang umum ini terjadi paling sering pada wanita muda, biasanya dalam waktu 20 tahun setelah pubertas. Ini agak lebih sering dan cenderung

terjadi pada usia lebih dini pada wanita kulit hitam. Tumor multipel ditemukan pada 10-15% pasien.

Fibroadenoma tipikal adalah massa yang bulat atau bulat telur, kenyal, terpisah, relatif dapat digerakkan, dengan diameter 1-5 cm. Diagnosis klinis pada pasien muda umumnya tidak sulit. Pada wanita di atas 30 tahun, kondisi fibrokistik payudara dan karsinoma payudara harus dipertimbangkan. Kista dapat diidentifikasi dengan aspirasi atau ultrasonografi. Fibroadenoma biasanya tidak terjadi setelah menopause tetapi kadang-kadang dapat berkembang setelah pemberian hormon.

Biasanya tidak diperlukan pengobatan jika diagnosis dapat dibuat dengan biopsi jarum inti. Eksisi dengan pemeriksaan patologis spesimen dilakukan jika diagnosis tidak pasti atau lesi tumbuh secara signifikan. Cryoablation, atau pembekuan fibroadenoma, tampaknya merupakan prosedur yang aman jika lesi adalah fibroadenoma yang terbukti dengan biopsi sebelum ablasi. Cryoablation tidak

sesuai untuk semua fibroadenoma karena beberapa terlalu besar untuk dibekukan atau diagnosisnya mungkin tidak pasti. Tidak ada keuntungan klinis yang jelas dari cryoablasi dari fibroadenoma yang terbukti secara histologis kecuali bahwa beberapa pasien mungkin merasa lega karena massanya hilang. Namun, terkadang massa jaringan parut atau nekrosis lemak menggantikan massa fibroadenoma. Kepastian tampaknya lebih disukai. Biasanya tidak mungkin untuk membedakan fibroadenoma besar dari tumor phyllodes berdasarkan hasil biopsi jarum atau pencitraan saja dan histologi biasanya diperlukan. Fibroadenoma yang diduga lebih besar dari 3-4 cm harus dieksisi untuk menyingkirkan tumor phyllodes.

Tumor phyllodes adalah tumor mirip fibroadenoma dengan stroma seluler yang tumbuh dengan cepat. Ini dapat mencapai ukuran besar dan, jika dipotong secara tidak memadai, akan muncul kembali secara lokal. Lesi bisa jinak atau ganas. Jika jinak, tumor phyllodes diobati dengan eksisi lokal. Pengobatan tumor phyllodes ganas lebih kontroversial, tetapi

pengangkatan tumor lengkap dengan margin jaringan normal menghindari kekambuhan. Karena tumor ini mungkin besar, mastektomi total terkadang diperlukan. Diseksi kelenjar getah bening tidak dilakukan, karena bagian sarkoma tumor bermetastasis ke paru-paru dan bukan kelenjar getah bening.

Co M et al. Mammary phyllodes tumour: a 15-year multicentre clinical review. *J Clin Pathol*. 2018 Jun;71(6):493–7. [PMID: 29146885]

Koh VCY et al. Size and heterologous elements predict metastases in malignant phyllodes tumours of the breast. *Virchows Arch*. 2018 Apr;472(4):615–21. [PMID: 29127495]

Krings G et al. Fibroepithelial lesions; the WHO spectrum. *Semin Diagn Pathol*. 2017 Sep;34(5):438–52. [PMID: 28688536]

Meng X et al. Giant fibroadenoma of the breast: a rare case in a mature woman. *Int J Surg Case Rep*. 2019;63:36–9. [PMID: 31561187]

NIPPLE DISCHARGE

Untuk mengurangi frekuensinya, berikut ini adalah penyebab paling umum keluarnya cairan dari puting pada payudara yang tidak menyusui: duct ectasia,

intraductal papilloma, dan carcinoma. Karakteristik penting dari pelepasan dan beberapa faktor lain yang harus dievaluasi dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik tercantum dalam Tabel 17-1.

Temuan	Signifikansi
Serosa	Kemungkinan besar FCC jinak, ektasia duktus
Berdarah	Kemungkinan besar neoplasma-papiloma, karsinoma
Bermassa	Kemungkinan besar neoplasma
Unilateral	Bisa neoplasma atau non-neoplasma
Bilateral	Kemungkinan besar non-neoplasma
Duktus tunggal	Kemungkinan besar neoplasma
Duktus multipel	Kemungkinan besar FCC
<i>Milky</i>	Kemungkinan endokrin atau non-neoplasma
Spontan	Bisa neoplasma atau non-neoplasma
Diproduksi oleh penekanan pada satu tempat	Bisa neoplasma atau non-neoplasma
Persisten	Bisa neoplasma atau non-neoplasma
Intermiten	Bisa neoplasma atau non-neoplasma
Berhubungan dengan menstruasi	Kemungkinan besar FCC
Premenopause	Kemungkinan besar FCC
Konsumsi hormon	Kemungkinan besar FCC

FCC, Fibrocystic condition

Spontan, unilateral, serosa atau serosanguineous discharge dari saluran tunggal biasanya disebabkan oleh saluran ektasis atau papiloma intraductal atau, jarang, oleh kanker intraductal. Massa mungkin tidak

teraba. Duktus yang terlibat dapat diidentifikasi dengan tekanan pada tempat yang berbeda di sekitar puting susu pada batas areola. Pengeluaran darah menunjukkan kanker tetapi lebih sering disebabkan oleh papiloma jinak di saluran. Pemeriksaan sitologi dapat mengidentifikasi sel-sel ganas, tetapi temuan negatif tidak mengesampingkan kanker, yang lebih mungkin terjadi pada wanita yang lebih tua. Bagaimanapun, saluran berdarah yang terlibat — dan massa jika ada — harus dieksisi. Sebuah duktogram (mamogram dari saluran setelah pewarna radiopak telah disuntikkan), seperti sitologi, adalah nilai yang terbatas karena eksisi sistem duktus yang mencurigakan diindikasikan terlepas dari temuan. Duktoskopi, evaluasi sistem duktus dengan teropong kecil yang dimasukkan melalui puting, telah dicoba tetapi tidak efektif.

Pada wanita premenopause, pelepasan duktus multipel spontan, unilateral atau bilateral, paling terlihat sebelum menstruasi, sering kali disebabkan oleh kondisi fibrokistik. Debit mungkin berwarna

hijau atau kecoklatan. Papillomatosis dan ductal ectasia biasanya dideteksi hanya dengan biopsi. Jika ada massa, itu harus dihilangkan.

Keluarnya cairan susu dari beberapa saluran pada payudara yang tidak menyusui dapat terjadi akibat hiperprolaktinemia. Kadar prolaktin serum harus diperoleh untuk mencari tumor hipofisis. Hormon perangsang tiroid (TSH) membantu menyingkirkan hipotiroidisme penyebab. Banyak obat antipsikotik dan obat lain juga dapat menyebabkan keluarnya cairan seperti susu yang berhenti saat pengobatan dihentikan

Agen kontrasepsi oral atau terapi penggantian estrogen dapat menyebabkan keluarnya cairan bening, serosa, atau seperti susu dari satu saluran, tetapi keluarnya saluran multipel lebih sering terjadi. Pada wanita pramenopause, keputihan lebih jelas sebelum menstruasi dan menghilang saat menghentikan pengobatan. Jika tidak berhenti, berasal dari satu saluran, dan banyak, eksplorasi

harus dilakukan karena ini mungkin merupakan tanda kanker.

Kotoran purulen mungkin berasal dari abses subareolar dan memerlukan pengangkatan abses dan sinus laktiferus terkait.

Bila lokalisasi tidak memungkinkan, tidak ada massa yang teraba, dan sekret tidak berdarah, pasien harus diperiksa ulang setiap 3 atau 4 bulan selama satu tahun, dan mammogram serta ultrasonografi harus dilakukan. Meskipun sebagian besar keluarannya cairan berasal dari proses yang tidak berbahaya, pasien mungkin menganggapnya mengganggu atau membingungkan. Untuk menghilangkan sekret, eksisi duktus proksimal dapat dilakukan baik untuk pengobatan maupun diagnosis.

Castellano I et al. The impact of malignant nipple discharge cytology (NDc) in surgical management of breast cancer patients. *PLoS One*. 2017 Aug 14;12(8):e0182073. [PMID: 28806416]

Çetin K et al. Evaluation and management of pathological nipple discharges without using intraductal imaging

- methods. *Ir J Med Sci.* 2020 May;189(2):451–60. [PMID: 31631245]
- Li GZ et al. Evaluating the risk of underlying malignancy in patients with pathologic nipple discharge. *Breast J.* 2018 Jul;24(4):624–7. [PMID: 29520933]
- Zacharioudakis K et al. Can we see what is invisible? The role of MRI in the evaluation and management of patients with pathological nipple discharge. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Nov;178(1):115–20. [PMID: 31352554]

NEKROSIS LEMAK

Nekrosis lemak adalah lesi langka pada payudara tetapi penting secara klinis karena menghasilkan massa (sering disertai dengan retraksi kulit atau puting susu) yang biasanya tidak dapat dibedakan dari karsinoma bahkan dengan pemeriksaan pencitraan. Di masa lalu, sebagian besar nekrosis lemak terlihat setelah trauma, tetapi sekarang nekrosis lemak sering terlihat setelah injeksi lemak untuk menambah ukuran payudara atau mengisi cacat setelah operasi payudara. Massa yang dihasilkan mungkin dikacaukan dengan kanker. Jika tidak diobati, massa secara bertahap menghilang. Jika pencitraan tidak khas untuk nekrosis lemak, jalan

teraman adalah mendapatkan biopsi. Biopsi jarum inti biasanya memadai. Nekrosis lemak juga sering terjadi setelah reseksi segmental, terapi radiasi, atau rekonstruksi flap setelah mastektomi

Ellis LJ et al. How should we manage women with fat necrosis following autologous breast reconstruction: an algorithmic approach. *Breast J.* 2020 Apr;26(4):711–5. [PMID: 31602711]

Nakada H et al. Fat necrosis after breast-conserving oncoplastic surgery. *Breast Cancer.* 2019 Jan;26(1):125–30. [PMID: 30151780]

ABSES PAYUDARA

Selama menyusui, area kemerahan, nyeri tekan, dan indurasi dapat berkembang di payudara. Organisme yang paling sering ditemukan pada abses ini adalah *Staphylococcus aureus* (lihat Mastitis Puerperalis, Bab 19)

Infeksi pada payudara yang tidak menyusui jarang terjadi. Abses subareolar dapat terjadi pada wanita muda atau setengah baya yang tidak menyusui. Infeksi ini cenderung kambuh setelah insisi dan drainase kecuali area tersebut dieksplorasi selama

interval diam, dengan eksisi duktus laktiferus yang terlibat atau duktus di dasar puting susu. Pada payudara yang tidak menyusui, karsinoma inflamasi harus selalu dipertimbangkan. Dengan demikian, insisi dan biopsi dari setiap jaringan indurasi dengan sepotong kecil kulit eritematosa diindikasikan bila dicurigai abses atau selulitis pada payudara yang tidak menyusui tidak segera sembuh dengan antibiotik. Seringkali drainase jarum atau kateter cukup untuk mengobati abses, tetapi sayatan bedah dan drainase mungkin diperlukan.

Barron AU et al. Do acute-care surgeons follow best practices for breast abscess management? A single-institution analysis of 325 consecutive cases. *J Surg Res.* 2017 Aug;216:169–71. [PMID: 28807202]

Saboo A et al. Trends in non-lactation breast abscesses in a tertiary hospital setting. *ANZ J Surg.* 2018 Jul–Aug;88(7–8):739–44. [PMID: 29045009]

GANGGUAN PAYUDARA YANG DIBESARKAN

Setidaknya 4 juta wanita Amerika telah melakukan implan payudara. Pembesaran payudara dilakukan dengan menempatkan implan di bawah otot

pektoralis atau, yang kurang diinginkan, di jaringan subkutan payudara. Kebanyakan implan terbuat dari kulit silikon luar yang diisi dengan gel silikon, garam, atau kombinasi keduanya. Kontraksi kapsul atau jaringan parut di sekitar implan berkembang pada sekitar 15-25% pasien, yang menyebabkan kekencangan dan distorsi pada payudara yang dapat menimbulkan rasa sakit. Beberapa memerlukan pengangkatan implan dan kapsul di sekitarnya.

Ruptur implan dapat terjadi pada 5-10% wanita, dan perdarahan gel melalui kapsul lebih sering terjadi. Meskipun gel silikon dapat menjadi stimulan imunologi, tidak ada peningkatan gangguan autoimun pada pasien dengan implan tersebut. FDA telah menyarankan wanita bergejala dengan implan silikon yang pecah untuk mendiskusikan kemungkinan operasi pengangkatan dengan dokter mereka. Namun, wanita yang tidak menunjukkan gejala dan tidak memiliki bukti pecahnya prosthesis gel silikon tidak memerlukan pengangkatan implan. Wanita dengan gejala penyakit autoimun sering

menjalani pengangkatan, tetapi tidak ada manfaat yang ditunjukkan.

Studi telah gagal untuk menunjukkan hubungan antara implan dan peningkatan insiden kanker payudara. Namun, kanker payudara dapat berkembang pada pasien dengan prostesis augmentasi, seperti yang terjadi pada wanita tanpa prostesis. Deteksi pada pasien dengan implan mungkin lebih sulit karena mamografi kurang mampu mendeteksi lesi secara dini. Mamografi lebih baik jika implan subpektoral daripada subkutan. Prostesis biasanya ditempatkan secara retropektoral setelah mastektomi, tetapi penempatan prepektoral lebih sering digunakan. Kekambuhan lokal biasanya kulit atau subkutan dan mudah dideteksi dengan palpasi. Jarang, limfoma payudara dengan implan silikon telah dilaporkan.

Jika kanker berkembang pada pasien dengan implan, itu harus diperlakukan dengan cara yang sama seperti pada wanita tanpa implan. Wanita tersebut harus ditawarkan pilihan mastektomi atau terapi konservasi

payudara, yang mungkin memerlukan pengangkatan atau penggantian implan. Radioterapi pada payudara yang diperbesar sering menyebabkan kontraktur kapsular yang nyata. Perawatan adjuvant harus diberikan untuk indikasi yang sama seperti untuk wanita yang tidak memiliki implan.

Clemens MW et al. NCCN consensus guidelines for the diagnosis and management of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Aesthet Surg J.* 2017 Mar 1;37(3):285–9. [PMID: 28184418]

Doren EL et al. U.S. epidemiology of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg.* 2017 May;139(5):1042–50. [PMID: 28157769]

Elston JB et al. Complications and recurrence in implant-sparing oncologic breast surgery. *Ann Plast Surg.* 2017 Jun;78(6S Suppl 5):S269–74. [PMID: 28328633]

KARSINOMA PAYUDARA

ESSENSIAL

- Faktor risiko: Usia, nulipara, melahirkan setelah usia 30 tahun, riwayat keluarga kanker payudara atau mutasi genetik (BRCA1, BRCA2 atau lainnya) dan riwayat

pribadi kanker payudara atau beberapa jenis kondisi proliferasi.

- Temuan awal: Massa tunggal, tidak nyeri tekan, padat sampai keras dengan batas tidak jelas; kelainan mamografi dan tidak ada massa yang teraba.
 - Temuan selanjutnya: Retraksi kulit atau puting susu; limfadenopati aksila; pembesaran payudara, eritema, edema, nyeri; fiksasi massa pada kulit atau dinding dada.
-

Insidensi dan Faktor Risiko

Kanker payudara akan berkembang pada satu dari delapan wanita Amerika. Di samping kanker kulit, kanker payudara adalah kanker paling umum pada wanita; itu adalah yang kedua setelah kanker paru-paru sebagai penyebab kematian. Pada 2019, ada sekitar 268.600 kasus baru dan 41.760 kematian akibat kanker payudara di Amerika Serikat. Di seluruh dunia, kanker payudara didiagnosis pada sekitar 2,1 juta wanita, dan sekitar 626.679 meninggal karena kanker payudara setiap tahun.

Faktor risiko yang paling signifikan untuk perkembangan kanker payudara adalah usia. Risiko seorang wanita terkena kanker payudara meningkat dengan cepat hingga awal usia 60-an, mencapai puncaknya pada usia 70-an, dan kemudian menurun. Riwayat keluarga yang signifikan dari kanker payudara atau ovarium juga dapat menunjukkan risiko tinggi terkena kanker payudara. Mutasi germline dalam keluarga BRCA dari gen supresor tumor atau gen kerentanan kanker payudara lainnya menyumbang sekitar 5-10% dari diagnosis kanker payudara dan cenderung mengelompok dalam kelompok etnis tertentu, termasuk wanita keturunan Yahudi Ashkenazi. Wanita dengan mutasi pada gen BRCA1, yang terletak pada kromosom 17, memiliki kemungkinan 85% terkena kanker payudara dalam hidup mereka. Gen lain yang terkait dengan peningkatan risiko kanker payudara dan kanker lainnya termasuk BRCA2 (terkait dengan gen pada kromosom 13); mutasi ataksia-telangiectasia (ATM), BARD1, CHEK2, PALB2, RAD51D; dan mutasi gen supresor tumor p53. Dokter perawatan primer harus

menilai riwayat pribadi dan keluarga wanita untuk kanker payudara, ovarium, tuba atau peritoneal menggunakan alat penilaian risiko keluarga. Mereka dengan hasil positif harus menerima konseling genetik untuk memutuskan apakah tes genetik diindikasikan.

Bahkan ketika tes genetik gagal untuk mengungkapkan mutasi genetik predisposisi, wanita dengan riwayat keluarga yang kuat dari kanker payudara berada pada risiko yang lebih tinggi untuk pengembangan kanker payudara. Dibandingkan dengan wanita tanpa anggota keluarga yang terkena, seorang wanita yang memiliki satu kerabat tingkat pertama dengan kanker payudara memiliki risiko dua kali lipat terkena kanker payudara dan seorang wanita dengan dua kerabat tingkat pertama dengan kanker payudara memiliki tiga kali lipat risiko terkena kanker payudara. . Risiko lebih lanjut meningkat untuk seorang wanita yang anggota keluarganya yang terkena adalah premenopause pada saat diagnosis atau memiliki kanker payudara bilateral. Gaya hidup

dan faktor reproduksi juga berkontribusi terhadap risiko kanker payudara. Wanita nulipara dan wanita yang kehamilan penuh pertamanya terjadi setelah usia 30 tahun memiliki risiko yang lebih tinggi. Menarche dini (di bawah usia 12) dan menopause alami yang terlambat (setelah usia 55) dikaitkan dengan peningkatan risiko, terutama untuk kanker payudara hormonreseptor-positif. Pil kontrasepsi oral kombinasi juga tampaknya meningkatkan risiko kanker payudara, dengan penggunaan yang lebih lama dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian progesteron dan estrogen secara bersamaan pada wanita pascamenopause dapat meningkatkan kejadian kanker payudara, dibandingkan dengan penggunaan estrogen saja atau tanpa pengobatan penggantian hormon. Konsumsi alkohol, asupan makanan tinggi lemak, dan kurang olahraga juga dapat meningkatkan risiko kanker payudara. Kondisi payudara fibrokistik juga dikaitkan dengan peningkatan insiden kanker bila disertai dengan perubahan proliferasif, papilomatosis, hiperplasia

epitel atipikal, atau peningkatan kepadatan payudara pada mammogram. Seorang wanita yang menderita kanker di satu payudara memiliki peningkatan risiko kanker berkembang di payudara lainnya. Pada wanita ini, kanker kontralateral berkembang pada tingkat 1% atau 2% per tahun. Wanita dengan kanker korpus uteri memiliki risiko kanker payudara secara signifikan lebih tinggi daripada populasi umum, dan wanita dengan kanker payudara memiliki peningkatan risiko kanker endometrium yang sebanding. Faktor sosial ekonomi dan ras juga telah dikaitkan dengan risiko kanker payudara. Kanker payudara cenderung didiagnosis lebih sering pada wanita dengan status sosial ekonomi yang lebih tinggi.

Wanita dengan risiko lebih besar dari rata-rata untuk mengembangkan kanker payudara (Tabel 17-2) harus diidentifikasi oleh dokter mereka dan dipantau dengan hati-hati. Beberapa model penilaian risiko telah divalidasi (paling luas model Gail 2) untuk mengevaluasi risiko wanita terkena kanker. Beberapa

wanita berisiko tinggi dapat mempertimbangkan mastektomi profilaksis, ooforektomi, tamoxifen, atau inhibitor aromatase (AI).

Tabel 17.2

Usia	Tua
Riwayat keluarga	Kanker payudara pada orang tua, saudara kandung atau anak (terutama bilateral atau premenopause)
Genetik	BRCA1, BRCA2, atau mutasi lain yang tidak diketahui
Riwayat menstruasi	Menarche awal (dibawah usia 12 tahun) Menopause terlambat (setelah usia 55 tahun)
Riwayat medis sebelumnya	Kanker endometrium Bentuk proliferasif dari penyakit fibrokistik Kanker pada payudara yang lain
Ras	Kulit putih
Riwayat reproduksi	Nulipara atau kehamilan pertama terlambat

Wanita dengan mutasi genetik yang mengembangkan kanker payudara dapat diperlakukan dengan cara yang sama seperti wanita yang tidak memiliki mutasi (yaitu, lumpektomi), meskipun ada peningkatan

risiko kanker payudara ipsilateral dan kontralateral setelah lumpektomi untuk wanita ini. Satu studi menunjukkan bahwa pasien dengan diagnosis kanker payudara yang ditemukan sebagai pembawa mutasi BRCA, sekitar 50% memilih untuk menjalani mastektomi bilateral.

- Bray F et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394–424. [PMID: 30207593]
- Couch FJ et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. *JAMA Oncol.* 2017 Sep 1;3(9):1190–6. [PMID: 28418444]
- Frey MK et al. Prevalence of nonfounder *BRCA1/2* mutations in Ashkenazi Jewish patients presenting for genetic testing at a hereditary breast and ovarian cancer center. *Cancer.* 2019 Mar 1;125(5):690–7. [PMID: 30480775]
- Jin J. JAMA patient page. Should I be tested for BRCA mutations? *JAMA.* 2019 Aug 20;322(7):702. [PMID: 31429898]
- Siegel RL et al. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jan;69(1):7–34. [PMID: 3062040]
- US Preventive Services Task Force; Owens DK et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for *BRCA*-related cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2019 Aug 20;322(7):652–65. [PMID: 31429903]

Pencegahan

Beberapa uji klinis telah mengevaluasi penggunaan modulator reseptor estrogen selektif (SERM), termasuk tamoxifen dan raloxifene, untuk pencegahan kanker payudara pada wanita tanpa riwayat pribadi kanker payudara tetapi berisiko tinggi untuk mengembangkan penyakit. Sebuah meta-analisis dari sembilan studi ini termasuk 83.399 wanita dengan median tindak lanjut 65 bulan menunjukkan penurunan 38% dalam kejadian kanker payudara (rasio bahaya [HR], 0,62; 95% CI, 0,56,0,69) dengan 10 insiden kumulatif -tahun sebesar 6,3% pada kelompok kontrol dan 4,2% pada kelompok yang diobati dengan SERM. Peningkatan risiko kanker endometrium, katarak, dan kejadian tromboemboli vena tetapi penurunan risiko patah tulang belakang terlihat pada kelompok SERM. Sementara SERM telah terbukti efektif dalam mengurangi risiko kanker payudara dan menghemat biaya, penggunaan intervensi ini oleh wanita relatif

rendah, mungkin karena risiko yang dirasakan dan efek samping terapi.

Mirip dengan SERM, AI, seperti exemestane dan anastrozole, telah menunjukkan keberhasilan dalam mencegah kanker payudara dengan risiko yang lebih rendah dari kanker rahim dan kejadian tromboemboli, meskipun keropos tulang merupakan efek samping yang signifikan dari pengobatan ini.

US Preventive Services Task Force; Owens DK et al. Medication use to reduce risk of breast cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2019 Sep 3;322(9):857–66. [PMID: 31479144]

Deteksi Dini Kanker Payudara

A. Program Penapisan

Skrining mendeteksi kanker payudara sebelum menyebar ke kelenjar getah bening pada sekitar 80% wanita yang dievaluasi. Hal ini meningkatkan kemungkinan bertahan hidup menjadi sekitar 85% pada 5 tahun.

Bukti substansial mendukung penggunaan mamografi skrining rutin; namun, rekomendasi yang berkaitan dengan waktu dan frekuensi bervariasi menurut lembaga dan negara yang berbeda. Sekitar sepertiga dari kelainan yang terdeteksi pada pemeriksaan mammogram akan ditemukan menjadi ganas ketika dilakukan biopsi. Probabilitas kanker pada mammogram skrining berhubungan langsung dengan penilaian Sistem Data dan Pelaporan Pencitraan Payudara (BIRADS), dan pemeriksaan harus dilakukan berdasarkan

pada klasifikasi ini. Sensitivitas mamografi bervariasi dari sekitar 60% hingga 90%. Sensitivitas ini tergantung pada beberapa faktor, termasuk usia pasien, kepadatan payudara, ukuran tumor, histologi tumor (lobular versus duktal), lokasi, dan tampilan mamografi. Pada wanita muda dengan payudara padat, mamografi kurang sensitif dibandingkan wanita tua dengan payudara berlemak, di mana mamografi dapat mendeteksi setidaknya 90% keganasan. Tumor yang lebih kecil, terutama yang

tanpa kalsifikasi, lebih sulit dideteksi, terutama pada payudara yang padat. Kurangnya sensitivitas dan rendahnya insiden kanker payudara pada wanita muda telah menimbulkan pertanyaan mengenai nilai mamografi untuk skrining pada wanita usia 40-50 tahun. Spesifisitas mamografi pada wanita di bawah 50 tahun bervariasi dari sekitar 30% hingga 40% untuk kelainan mamografi yang tidak teraba hingga 85% hingga 90% untuk keganasan yang terbukti secara klinis. Pedoman dari setidaknya enam organisasi terpisah ada di Amerika Serikat dan masing-masing sedikit berbeda, sehingga agak rumit untuk dinavigasi oleh dokter dan pasien. Sementara American College of Radiology, American Medical Association, dan National Comprehensive Cancer Network (NCCN) merekomendasikan untuk memulai skrining mamografi pada usia 40 tahun, Satuan Tugas Layanan Pencegahan AS (USPSTF) merekomendasikan untuk memulai skrining pada usia 50 tahun. Kebanyakan pedoman merekomendasikan skrining tahunan; namun, American Cancer Society merekomendasikan

penurunan frekuensi skrining menjadi setiap 1-2 tahun dimulai pada usia 55 tahun dan USPSTF merekomendasikan mamografi rutin dilakukan tidak lebih dari setiap 2 tahun dimulai pada usia 50 tahun. Secara umum disepakati bahwa mamografi harus dilanjutkan sampai harapan hidup lebih pendek dari 7-10 tahun, meskipun USPSTF merekomendasikan penghentian skrining setelah usia 74 tahun terlepas dari harapan hidup. Dengan demikian, dokter harus berdiskusi dengan pasien tentang skrining mamografi mengenai potensi risikonya (misalnya, positif palsu, diagnosis berlebihan, paparan radiasi) dan manfaat (misalnya, diagnosis dini), dengan mempertimbangkan faktor risiko individu pasien.

B. Pencitraan

1. **Mamografi** - Mammografi adalah cara yang paling dapat diandalkan untuk mendeteksi kanker payudara sebelum massa dapat dipalpasi. Sebagian besar kanker yang tumbuh lambat dapat diidentifikasi dengan mamografi setidaknya 2 tahun sebelum mencapai ukuran yang dapat dideteksi dengan palpasi.

Indikasi untuk mamografi adalah sebagai berikut: (1) skrining secara berkala pada wanita tanpa gejala yang berisiko terkena kanker payudara; (2) mengevaluasi setiap payudara ketika diagnosis kanker payudara yang berpotensi dapat disembuhkan telah dibuat, dan secara berkala setelahnya; (3) mengevaluasi massa payudara yang meragukan atau tidak jelas atau perubahan lain yang mencurigakan pada payudara; (4) mencari kanker payudara tersembunyi pada wanita dengan penyakit metastasis di kelenjar aksila atau di tempat lain dari primer yang tidak diketahui; (5) skrining wanita sebelum operasi kosmetik atau sebelum biopsi massa, untuk memeriksa kanker yang tidak terduga; (6) memantau wanita dengan kanker payudara yang telah dirawat dengan operasi konservasi payudara dan radiasi; dan (7) pemantauan payudara kontralateral pada wanita dengan

kanker payudara yang diobati dengan mastektomi.

Film mamografi sebagian besar telah digantikan oleh mamografi digital. Meskipun mamografi digital full-field menyediakan metode yang lebih mudah untuk memelihara dan meninjau mammogram dan dapat meningkatkan kualitas gambar, itu belum terbukti meningkatkan deteksi kanker secara keseluruhan dan kurang ekonomis. Ini mungkin menawarkan manfaat skrining untuk wanita yang lebih muda dari usia 50 tahun dan untuk wanita dengan payudara padat. Manfaat deteksi berbantuan komputer masih diperdebatkan dengan penelitian yang gagal secara konsisten menunjukkan peningkatan sensitivitas untuk deteksi kanker invasif. Tidak ada penelitian yang menunjukkan deteksi dengan bantuan komputer meningkatkan angka kematian. Tomosintesis menciptakan "irisan" tomografi dari volume

payudara dengan satu akuisisi. Teknik ini dapat meningkatkan sensitivitas mamografi terutama pada pasien dengan jaringan payudara padat dan mengurangi jumlah panggilan balik tetapi meningkatkan dosis radiasi dan belum ditunjukkan dalam studi prospektif untuk meningkatkan hasil pasien jangka panjang

Kalsifikasi adalah kelainan mamografi yang paling mudah dikenali. Temuan paling umum yang terkait dengan karsinoma payudara adalah mikrokalsifikasi pleomorfik yang berkelompok. Kalsifikasi semacam itu biasanya paling sedikit berjumlah lima sampai delapan, berkumpul di satu bagian payudara dan berbeda satu sama lain dalam ukuran dan bentuk, sering kali termasuk konfigurasi bercabang atau berbentuk V atau Y. Mungkin ada kepadatan massa mamografi terkait atau, kadang-kadang, hanya kepadatan massa tanpa kalsifikasi. Kepadatan seperti itu biasanya

memiliki batas yang tidak teratur atau tidak jelas dan dapat menyebabkan distorsi arsitektural di dalam payudara, tetapi mungkin tidak kentara dan sulit dideteksi.

Pasien dengan massa yang dominan atau mencurigakan pada pemeriksaan harus menjalani biopsi meskipun ada temuan mamografi. Mammogram harus diperoleh sebelum biopsi sehingga daerah lain yang mencurigakan dapat dicatat dan payudara kontralateral dapat dievaluasi. Mamografi tidak pernah menggantikan biopsi karena mungkin tidak mengungkapkan kanker klinis, terutama pada payudara yang sangat padat.

Komunikasi dan dokumentasi di antara pasien, dokter yang merujuk, dan dokter juru bahasa sangat penting untuk skrining berkualitas tinggi dan mamografi diagnostik. Pasien harus diberitahu tentang bagaimana dia akan menerima hasil mammogramnya secara tepat

waktu; bahwa mamografi tidak “menyingkirkan” kanker; dan bahwa dia mungkin menerima pemeriksaan korelatif seperti ultrasound di fasilitas mamografi jika dirujuk untuk lesi yang mencurigakan. Dia juga harus menyadari teknik dan kebutuhan untuk kompresi payudara dan ini mungkin tidak nyaman. Fasilitas mamografi harus diberitahukan secara tertulis oleh klinisi tentang temuan pemeriksaan fisik yang abnormal. Pedoman Praktek Klinis Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) sangat menganjurkan agar semua laporan mamografi dikomunikasikan secara tertulis kepada pasien dan dokter yang merujuk. Undang-undang telah disahkan di sejumlah negara bagian AS yang membutuhkan fasilitas pencitraan untuk melaporkan kepada pasien kepadatan payudara mereka. Ini mungkin mendorong wanita dengan payudara padat untuk berdiskusi dengan dokter mereka

apakah pilihan skrining tambahan akan sesuai atau tidak selain mammogram.

2. **Pencitraan Lain** - MRI dan ultrasonografi mungkin merupakan modalitas skrining yang berguna pada wanita yang berisiko tinggi terkena kanker payudara tetapi tidak untuk populasi umum. Sensitivitas MRI jauh lebih tinggi daripada mamografi; namun, spesifisitas secara signifikan lebih rendah dan ini menghasilkan beberapa biopsi yang tidak perlu. Peningkatan sensitivitas meskipun spesifisitas menurun dapat dianggap sebagai trade-off yang masuk akal bagi mereka yang berisiko lebih tinggi untuk mengembangkan kanker payudara tetapi tidak untuk populasi berisiko normal. Pedoman NCCN merekomendasikan MRI selain skrining mamografi untuk wanita berisiko tinggi, termasuk mereka yang memiliki mutasi yang merusak, mereka yang memiliki risiko seumur hidup kanker payudara minimal 20%, dan

mereka yang memiliki riwayat pribadi karsinoma lobular in situ (LCIS).).

Wanita yang menerima terapi radiasi ke dada pada usia remaja atau dua puluhan juga diketahui berisiko tinggi terkena kanker payudara dan skrining MRI dapat dipertimbangkan selain mamografi. Sebuah penelitian di Belanda (Dense Tissue and Early Breast Neoplasma Screening “DENSE”) yang melibatkan lebih dari 40.000 wanita dengan jaringan payudara yang sangat padat menunjukkan bahwa penambahan MRI tahunan untuk skrining mamografi dikaitkan dengan tingkat diagnosis kanker yang lebih rendah dalam 2 tahun.

C. Pemeriksaan Payudara Sendiri dan Pemeriksaan Payudara Klinis

Pemeriksaan payudara sendiri belum terbukti meningkatkan kelangsungan hidup. Karena kurangnya bukti kuat yang menunjukkan nilai, American Cancer Society tidak lagi

merekomendasikan pemeriksaan payudara sendiri setiap bulan. Sementara pemeriksaan payudara sendiri bukanlah praktik yang direkomendasikan, pasien harus mengenali dan melaporkan setiap perubahan payudara kepada dokter mereka karena tetap merupakan aspek penting dari perawatan proaktif.

Welch HG et al. Breast-cancer tumor size, overdiagnosis, and mammography screening effectiveness. *N Engl J Med.* 2016 Oct 13;375(15):1438–47.
[PMID: 27732805]

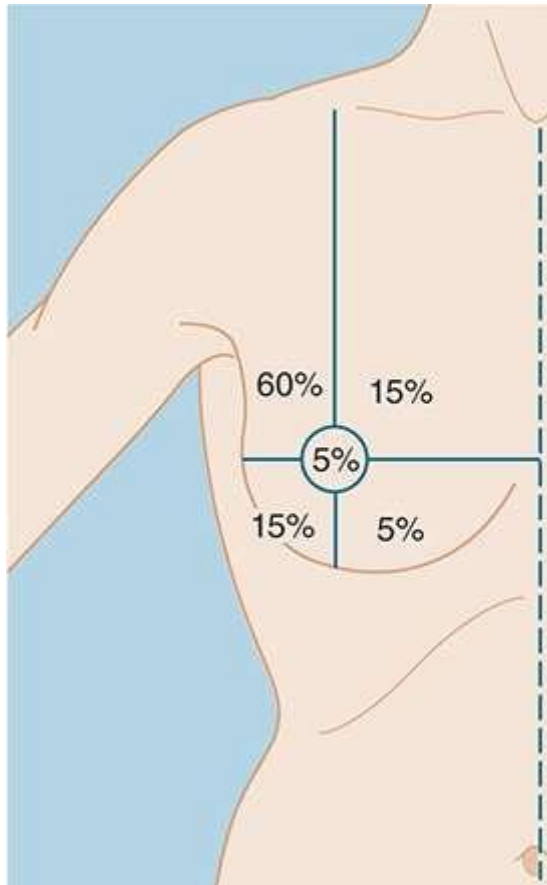
Manifestasi Klinis terkait Deteksi Dini Kanker Payudara

A. Gejala dan Tanda

Keluhan utama pada sekitar 70% pasien kanker payudara adalah adanya benjolan (biasanya tidak nyeri) pada payudara. Sekitar 90% dari massa payudara ini ditemukan oleh pasien. Gejala yang lebih jarang adalah nyeri payudara; keluarnya puting susu; erosi, retraksi, pembesaran, atau gatal pada puting; dan kemerahan, kekerasan umum, pembesaran, atau penyusutan payudara. Jarang,

massa aksila atau pembengkakan lengan mungkin merupakan gejala pertama. Nyeri punggung atau tulang, ikterus, atau penurunan berat badan mungkin merupakan akibat dari metastasis sistemik, tetapi gejala ini jarang terlihat pada presentasi awal.

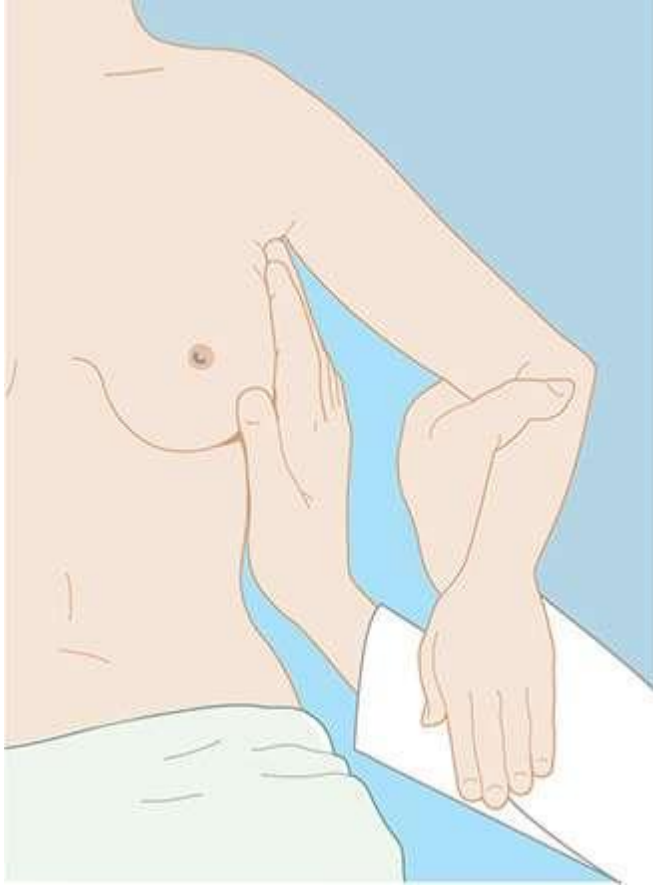
Frekuensi relatif karsinoma di berbagai situs anatomi di payudara adalah:
ditunjukkan pada Gambar 17-1.



Gambar 17 - 1. Frekuensi karsinoma payudara di berbagai lokasi anatomi

Inspeksi payudara adalah langkah pertama dalam pemeriksaan fisik dan harus dilakukan dengan pasien duduk, lengan di sampingnya dan kemudian

di atas kepala. Variasi abnormal dalam ukuran dan kontur payudara, retraksi puting minimal, dan sedikit edema, kemerahan, atau retraksi kulit dapat diidentifikasi (Gambar 17-2). Payudara yang tidak simetris dan retraksi atau lesung pipit kulit seringkali dapat dipertegas dengan meminta pasien mengangkat lengannya di atas kepala atau menekan tangannya di pinggul untuk mengontraksikan otot-otot pektoralis. Area aksila dan supraklavikula harus dipalpasi secara menyeluruh untuk mengetahui adanya pembesaran kelenjar getah bening saat pasien duduk (Gambar 17-3). Palpasi payudara untuk mencari massa atau perubahan lain harus dilakukan dengan pasien duduk dan terlentang dengan lengan abduksi. Palpasi dengan gerakan memutar jari pemeriksa serta gerakan stripping horizontal telah direkomendasikan.



Gambar 17 - 2. Lesung kulit. (Digunakan, dengan izin, dari Armando E. Giuliano, MD.)



Gambar 17 - 3. Palpasi daerah aksila untuk pembesaran kelenjar getah bening

Kanker payudara biasanya terdiri dari massa yang tidak nyeri tekan, keras atau keras dengan batas yang tidak jelas (disebabkan oleh infiltrasi lokal). Erosi yang sangat kecil (1-2 mm) pada epitel puting susu mungkin merupakan satu-satunya manifestasi penyakit Paget pada payudara (Gambar 17-4). Keluarnya cairan encer, serosa, atau berdarah dari puting susu sesekali merupakan tanda awal tetapi lebih sering dikaitkan dengan penyakit jinak.



Gambar 17 - 4. penyakit paget. (Digunakan, dengan izin, dari Armando E. Giuliano, MD.)

Lesi yang berdiameter lebih kecil dari 1 cm mungkin sulit atau tidak mungkin dirasakan oleh pemeriksa tetapi dapat ditemukan oleh pasien. Dia harus selalu diminta untuk menunjukkan lokasi misa; jika dokter gagal untuk mengkonfirmasi kecurigaan pasien dan studi pencitraan normal, pemeriksaan harus diulang dalam 2-3 bulan, sebaiknya 1-2 minggu setelah onset

menstruasi. Selama fase siklus pramenstruasi, peningkatan nodularitas yang tidak berbahaya mungkin menunjukkan neoplasma atau mungkin mengaburkan lesi yang mendasarinya. Jika ada pertanyaan tentang sifat kelainan dalam keadaan ini, pasien harus diminta untuk kembali setelah menstruasi.

Metastasis cenderung melibatkan kelenjar getah bening regional, yang mungkin teraba. Satu atau dua kelenjar getah bening aksila yang dapat digerakkan, tidak nyeri tekan, tidak terlalu keras dengan diameter 5 mm atau kurang sering ada dan umumnya tidak signifikan. Nodus tegas atau keras yang lebih besar dari 1 cm adalah tipikal metastasis. Nodus aksila yang kusut atau melekat pada kulit atau struktur dalam menunjukkan penyakit lanjut (setidaknya stadium III). Di sisi lain, jika pemeriksa berpikir bahwa kelenjar aksila terlibat, kesan itu akan ditanggung oleh bagian histologis pada sekitar 85% kasus. Insiden nodus aksila positif meningkat dengan ukuran tumor primer. Kanker noninvasif (in situ)

tidak bermetastasis. Metastasis hadir pada sekitar 30% pasien dengan kelenjar getah bening yang secara klinis negatif.

Dalam kebanyakan kasus, tidak ada nodus yang teraba di fossa supraklavikula. Node keras atau keras dengan ukuran berapa pun di lokasi ini atau tepat di bawah klavikula harus dibiopsi. Kelenjar supraclavicular atau infraclavicular ipsilateral yang mengandung kanker menunjukkan bahwa tumor berada pada stadium lanjut (stadium III atau IV). Edema pada lengan ipsilateral, biasanya disebabkan oleh infiltrasi metastatik limfatik regional, juga merupakan tanda kanker stadium lanjut.

B. Temuan Laboratorium

Metastasis hati atau tulang mungkin berhubungan dengan peningkatan serum alkaline phosphatase. Hiperkalsemia kadang-kadang merupakan temuan penting pada kanker payudara stadium lanjut. Penanda tumor serum seperti antigen carcinoembryonic (CEA) dan CA 15-3 atau CA 27-29 tidak direkomendasikan untuk diagnosis lesi dini

atau untuk pengawasan rutin untuk kekambuhan setelah diagnosis kanker payudara.

C. Pencitraan

1. Lesi yang dirasakan oleh pasien saja -

Ultrasound sering berharga dan mamografi penting ketika suatu area dirasakan oleh pasien menjadi abnormal tetapi dokter tidak merasakan adanya massa. MRI tidak boleh digunakan untuk menyingkirkan kanker karena MRI memiliki tingkat negatif palsu sekitar 3-5%. Meskipun lebih rendah dari mamografi, angka negatif palsu ini tidak memungkinkan eliminasi yang aman dari kemungkinan kanker. Hasil negatif palsu lebih mungkin terlihat pada karsinoma lobular infiltrasi dan karsinoma duktal in situ (DCIS) daripada karsinoma duktal invasif.

2. Lesi metastatic - Untuk pasien dengan gejala atau tanda yang mencurigakan (nyeri tulang, gejala perut, peningkatan tes biokimia hati) atau penyakit lokal lanjut (kelenjar getah bening abnormal secara klinis atau tumor

primer besar), pemindaian stadium diindikasikan sebelum pembedahan atau terapi sistemik. Pencitraan dada dengan CT atau radiografi dapat dilakukan untuk mengevaluasi metastasis paru. Pencitraan abdomen dengan CT atau ultrasound dapat dilakukan untuk mengevaluasi metastasis hati. Pemindaian tulang menggunakan fosfat atau fosfonat berlabel ^{99m}Tc lebih sensitif daripada radiografi kerangka dalam mendeteksi kanker payudara metastatik. Pemindaian tulang belum terbukti memiliki nilai klinis sebagai tes praoperasi rutin tanpa adanya gejala, temuan fisik, atau kadar alkali fosfatase atau kalsium yang abnormal. Frekuensi temuan abnormal pada scan tulang sejajar dengan status kelenjar getah bening aksila pada pemeriksaan patologis. Pemindaian tomografi emisi positron (PET) sendiri atau dikombinasikan dengan CT (PET-CT) juga dapat digunakan untuk mendeteksi jaringan lunak atau metastasis visceral pada

pasien dengan penyakit lanjut lokal atau dengan gejala atau tanda penyakit metastasis.

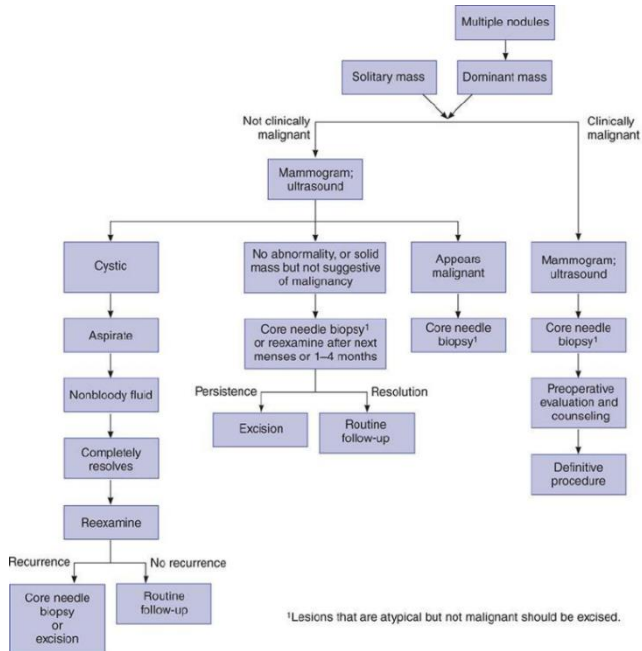
D. Tes Diagnostik

1. Biopsi

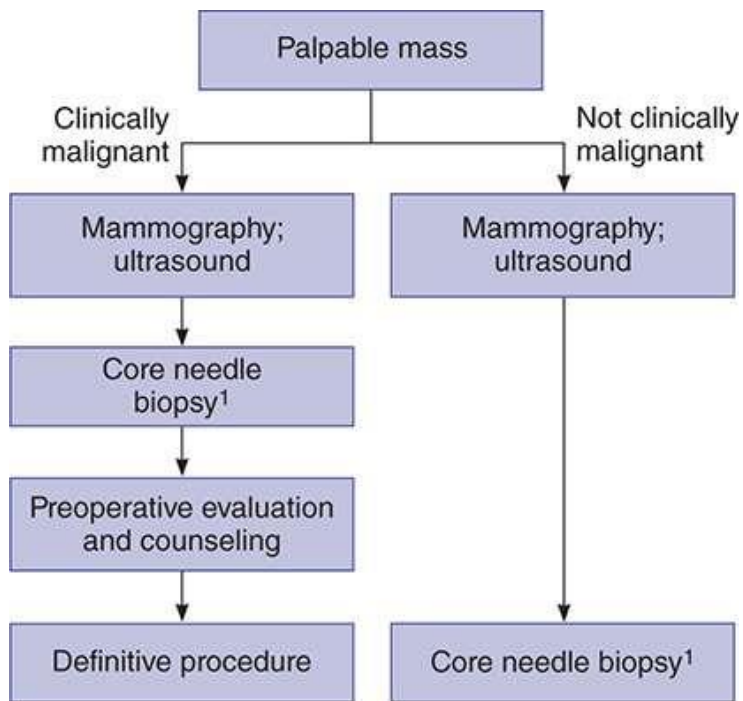
Diagnosis kanker payudara pada akhirnya tergantung pada pemeriksaan jaringan atau sel yang diangkat melalui biopsi. Pengobatan tidak boleh dilakukan tanpa diagnosis histologis atau sitologi kanker yang tegas. Jalan yang paling aman adalah pemeriksaan biopsi dari semua lesi mencurigakan yang ditemukan pada pemeriksaan fisik atau pencitraan, atau keduanya. Sekitar 60% dari lesi yang secara klinis dianggap sebagai kanker terbukti jinak pada biopsi, sedangkan sekitar 30% dari lesi yang secara klinis jinak ternyata ganas. Temuan ini menunjukkan kesalahan penilaian klinis dan perlunya biopsi.

Semua massa payudara memerlukan diagnosis histologis dengan biopsi dengan satu kemungkinan pengecualian: massa fibrokistik

yang tidak mencurigakan, mungkin, pada wanita premenopause. Sebaliknya, massa ini dapat diamati melalui satu atau dua siklus menstruasi. Namun, jika massa tidak kistik dan tidak sepenuhnya hilang selama waktu ini, maka harus dibiopsi. Gambar 11-5 dan 17-6 menyajikan algoritma untuk pengelolaan massa payudara pada pasien premenopause dan pascamenopause.



Gambar 17 - 5. Evaluasi massa payudara pada wanita premenopause. (Diadaptasi, dengan izin, dari Chang S, Haigh PI, Giuliano AE. Penyakit payudara. Dalam: Berek JS, Hacker NF [editor], Onkologi Ginekologi Praktis, edisi ke-4, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.)



¹Lesions that are atypical but not malignant should be excised.

Gambar 17 - 6. Evaluasi massa payudara pada wanita pascamenopause. (Diadaptasi, dengan izin, dari Chang S, Haigh PI, Giuliano AE. Penyakit payudara. Dalam: Berek JS, Hacker NF [editor], Onkologi Ginekologi Praktis, edisi ke-4, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.)

Metode biopsi paling sederhana adalah biopsi jarum, baik dengan aspirasi sel tumor (sitologi FNA) atau dengan mendapatkan inti kecil jaringan dengan jarum berlubang (biopsi jarum inti). Biopsi jarum inti lebih disukai.

Biopsi jarum besar (inti) menghilangkan inti jaringan dengan jarum pemotong besar dan merupakan prosedur diagnostik pilihan untuk kelainan yang dapat diraba dan terdeteksi. Perangkat biopsi genggam membuat biopsi jarum besar (14-gauge) dari massa yang teraba menjadi mudah dan hemat biaya di kantor dengan anestesi lokal. Seperti halnya biopsi jarum, masalah utamanya adalah kesalahan pengambilan sampel karena penempatan jarum yang tidak tepat, sehingga menimbulkan hasil tes negatif palsu. Ini sangat tidak biasa dengan biopsi yang dipandu gambar. Biopsi inti memungkinkan tumor untuk diuji ekspresi penanda biologis, seperti reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), dan HER2.

Sitologi FNA adalah teknik di mana sel diaspirasi dengan jarum kecil dan diperiksa secara sitologi. Teknik ini dapat dilakukan dengan mudah tanpa morbiditas dan jauh lebih murah daripada eksisi atau biopsi terbuka. Kerugian utama adalah membutuhkan ahli patologi yang ahli dalam diagnosis sitologi kanker payudara dan masalah pengambilan sampel. Selanjutnya, kanker noninvasif biasanya tidak dapat dibedakan dari kanker invasif. Insiden diagnosis positif palsu sangat rendah, mungkin 1-2%. Tingkat negatif palsu setinggi 10%. Kebanyakan dokter berpengalaman tidak akan meninggalkan massa dominan yang mencurigakan di payudara bahkan ketika sitologi FNA negatif kecuali jika diagnosis klinis, studi pencitraan payudara, dan studi sitologi semuanya sesuai, seperti lesi fibrokistik atau fibroadenoma. Mengingat keterbatasan yang disebutkan, FNA bukanlah modalitas pilihan untuk

pengambilan sampel massa payudara yang abnormal dan sebagian besar telah digantikan oleh biopsi jarum inti.

Biopsi terbuka dengan anestesi lokal sebagai prosedur terpisah sebelum memutuskan pengobatan definitif telah menjadi kurang umum dengan meningkatnya penggunaan biopsi jarum inti. Biopsi jarum, bila positif, menawarkan pendekatan yang lebih cepat dengan biaya dan morbiditas yang lebih sedikit, tetapi bila nondiagnostik harus diikuti dengan biopsi terbuka. Biasanya terdiri dari biopsi eksisi, yang dilakukan melalui sayatan dengan maksud untuk menghilangkan seluruh kelainan, bukan hanya sampel. Pemeriksaan potong beku intraoperatif dari biopsi payudara umumnya telah ditinggalkan kecuali ada kecurigaan klinis yang tinggi dari keganasan pada pasien yang dipersiapkan dengan baik untuk diagnosis kanker dan pilihan pengobatannya.

2. Biopsi dengan panduan USG

Ultrasonografi dilakukan terutama untuk membedakan kistik dari lesi padat tetapi dapat menunjukkan tanda-tanda yang menunjukkan karsinoma. Ultrasonografi dapat menunjukkan massa yang tidak teratur di dalam kista pada kasus karsinoma intrakistik yang jarang. Jika tumor teraba dan terasa seperti kista, jarum ukuran 18 dapat digunakan untuk menyedot cairan dan membuat diagnosis kista. Jika kista diaspirasi dan cairannya tidak berdarah, tidak harus diperiksa secara sitologi. Jika massa tidak kambuh, tidak diperlukan tes diagnostik lebih lanjut. Densitas mamografi nonpalpable yang tampak jinak harus diselidiki dengan ultrasonografi untuk menentukan apakah lesinya kistik atau solid. Ini bahkan mungkin dibiopsi jarum dengan panduan ultrasound.

3. *Core Needle Biopsy (CNB)* dengan panduan mamografi (Biopsi Stereotaktik)

Ketika kelainan yang mencurigakan diidentifikasi dengan mamografi saja dan

tidak dapat dipalpasi oleh dokter, lesi harus dibiopsi dengan panduan undermammografi. Dalam teknik jarum inti terpandu stereotaktik terkomputerisasi, jarum biopsi dimasukkan ke dalam lesi dengan panduan mamografi, dan inti jaringan untuk pemeriksaan histologis kemudian dapat diperiksa. Bantuan vakum meningkatkan jumlah jaringan yang diperoleh dan meningkatkan diagnosis

Biopsi eksisi lokalisasi mamografi dilakukan dengan memperoleh mammogram dalam dua pandangan tegak lurus dan menempatkan jarum, kawat kait, atau pelokalan benih yang dapat dideteksi radar atau radioaktif di dekat kelainan sehingga ahli bedah dapat menemukan lesi intraoperatif. Setelah mamografi mengkonfirmasi posisi localizer dalam kaitannya dengan lesi, sayatan dibuat dan localizer diidentifikasi. Seringkali, kelainan bahkan tidak dapat dipalpasi melalui sayatan—seperti halnya dengan

mikrokalsifikasi—dan oleh karena itu penting untuk mendapatkan mammogram dari spesimen untuk mendokumentasikan bahwa lesi telah dieksisi. Pada saat itu, jarum penanda kedua dapat digunakan lebih lanjut. melokalisasi lesi untuk ahli patologi. Biopsi jarum inti yang dipandu gambar telah terbukti setara dengan biopsi lokalisasi mamografi. Biopsi inti adalah lokalisasi tomamografi yang lebih baik untuk lesi yang dapat diakses karena operasi dapat dihindari. Klip logam harus ditempatkan setelah biopsi inti yang dipandu gambar untuk memudahkan menemukan lokasi lesi jika perawatan selanjutnya diperlukan.

4. Modalitas pencitraan lain

Modalitas lain dari pencitraan payudara telah diselidiki untuk tujuan diagnostik. Ultrasonografi payudara otomatis berguna dalam membedakan lesi kistik dari lesi padat tetapi harus digunakan hanya sebagai suplemen untuk pemeriksaan fisik dan

mamografi. MRI sangat sensitif tetapi tidak spesifik dan tidak boleh digunakan untuk skrining kecuali dalam kasus yang sangat selektif. Misalnya, MRI berguna dalam membedakan bekas luka dari kekambuhan pascalumpektomi dan berguna untuk menyaring wanita berisiko tinggi (misalnya, wanita dengan mutasi BRCA). Mungkin juga bermanfaat untuk memeriksa multisentrisitas ketika ada kanker primer yang diketahui; untuk memeriksa payudara kontralateral pada wanita dengan kanker; untuk memeriksa tingkat kanker, terutama karsinoma lobular; atau untuk menentukan respon terhadap kemoterapi neoadjuvant. Selain itu, temuan mencurigakan yang terdeteksi oleh MRI yang tidak terlihat pada mammogram atau ultrasound dapat dibiopsi di bawah panduan MRI. Pemindaian PET tampaknya tidak berguna dalam mengevaluasi payudara itu sendiri tetapi berguna untuk memeriksa metastasis jauh.

5. Sitology

Pemeriksaan sitologi dari sekret puting susu atau cairan kista dapat membantu pada kesempatan yang jarang. Sebagai aturan, mamografi (atau duktografi) dan biopsi payudara diperlukan ketika cairan puting susu atau cairan kista berdarah atau dipertanyakan secara sitologi.

Diagnosis Banding

Lesi yang paling sering dipertimbangkan dalam diagnosis banding kanker payudara adalah sebagai berikut, dalam urutan frekuensi yang menurun: kondisi fibrokistik payudara, fibroadenoma, papiloma intraduktal, lipoma, dan nekrosis lemak.

Penentuan Stadium (Staging)

Komite Gabungan Amerika untuk Kanker dan Persatuan Internasional Melawan Kanker memiliki sistem pementasan TNM (tumor, kelenjar getah bening regional, metastasis jauh) bersama untuk kanker payudara. Edisi kedelapan adalah perubahan

penting dalam sistem staging TNM karena menambahkan penanda biologis untuk memodifikasi staging anatomis.

Tipe Patologis

Banyak subtype patologis kanker payudara dapat diidentifikasi secara histologis

(Tabel 17–3).

Tabel 17-3. Tipe histologi dari kanker payudara	
Tipe	Frekuensi kejadian
<i>Infiltrating ductal</i>	80-90%
Medullary	5-8%
Koloid (Mucinous)	2-4%
Tubular	1-2%
Papiler	1-2%
Invasif lobular	6-8%
Non-invasif	4-6%
Intraduktus	2-3%
Lobular in situ	2-3%
Kanker langka	<1%
Juvenile (sekretori)	
Kistik adenoid	
Epidermoid	
Sudorifera	

Kecuali untuk kanker in situ, subtype histologis hanya memiliki sedikit pengaruh pada prognosis ketika hasil dibandingkan setelah penentuan stadium yang

akurat. Kanker noninvasif menurut definisi dibatasi oleh membran basal saluran dan tidak memiliki kemampuan untuk menyebar. Parameter histologis untuk kanker invasif, termasuk invasi limfovaskular dan tingkat tumor, telah terbukti memiliki nilai prognostik. Analisis imunohistokimia untuk ekspresi reseptor hormon dan untuk ekspresi berlebih HER2 pada tumor primer menawarkan informasi prognostik dan terapeutik.

Kanker Payudara Bentuk Klinis Spesial

A. Karsinoma Paget

Karsinoma Paget tidak umum (sekitar 1% dari semua kanker payudara). Lebih dari 85% kasus terkait dengan kanker invasif atau noninvasif yang mendasari, biasanya karsinoma duktal infiltrasi yang berdiferensiasi baik atau DCIS. Duktus dari epitel puting susu diinfiltrasi, tetapi perubahan puting yang kasar seringkali minimal, dan massa tumor mungkin tidak teraba.

Karena perubahan puting susu tampak tidak berbahaya, diagnosis sering terlewatkan. Gejala pertama sering gatal atau terbakar pada puting, dengan erosi atau ulserasi superfisial. Ini sering didiagnosis dan diperlakukan sebagai dermatitis atau infeksi bakteri, yang menyebabkan keterlambatan atau kegagalan dalam deteksi. Diagnosis ditegakkan dengan biopsi pada area erosi. Bila lesi hanya terdiri dari perubahan puting atau DCIS terkait, insiden metastasis aksila sangat rendah, dan prognosisnya sangat baik. Ketika massa payudara juga hadir, insiden metastasis aksila meningkat, dengan penurunan yang nyata terkait dengan prospek penyembuhan dengan pembedahan atau pengobatan lain.

B. Karsinoma Inflamasi

Ini adalah bentuk paling ganas dari kanker payudara dan merupakan kurang dari 3% dari semua kasus. Temuan klinis terdiri dari massa yang berkembang pesat, terkadang menyakitkan yang memperbesar payudara. Kulit di atasnya menjadi eritematosa, edematous, dan hangat.

Seringkali tidak ada massa yang jelas, karena tumor menginfiltrasi payudara yang terlibat secara difus. Perubahan inflamasi, sering disalahartikan sebagai infeksi, disebabkan oleh invasi karsinomatosa pada limfatik subdermal, dengan akibat edema dan hiperemia. Jika klinisi mencurigai adanya infeksi tetapi lesi tidak merespon dengan cepat (1-2 minggu) terhadap antibiotik, biopsi harus dilakukan. Diagnosis harus dibuat ketika kemerahan melibatkan lebih dari sepertiga kulit di atas payudara dan biopsi menunjukkan karsinoma infiltrasi dengan invasi limfatik subdermal. Metastasis cenderung terjadi lebih awal dan luas, dan karena alasan ini karsinoma inflamasi dianggap jarang dapat disembuhkan. Namun, radiasi, terapi hormon (jika reseptor hormon positif), terapi anti-HER2 (jika HER2 diekspresikan secara berlebihan atau diperkuat), pembedahan, dan kemoterapi telah menghasilkan beberapa penyembuhan jangka panjang. Mastektomi diindikasikan ketika kemoterapi dan radiasi telah menghasilkan remisi

klinis tanpa bukti metastasis jauh. Dalam kasus ini, sisa penyakit di payudara dapat diberantas.

Kanker Payudara Yang Terjadi Saat Kehamilan atau Laktasi

Kanker payudara mempersulit hingga satu dari 3000 kehamilan. Diagnosis sering tertunda, karena perubahan fisiologis pada payudara dapat mengaburkan lesi dan skrining mamografi tidak dilakukan pada wanita muda atau wanita hamil. Data tidak cukup untuk menentukan apakah penghentian kehamilan meningkatkan prognosis pasien yang diidentifikasi memiliki kanker payudara yang berpotensi dapat disembuhkan dan yang menerima pengobatan definitif selama kehamilan. Keputusan untuk mengakhiri kehamilan atau tidak harus dibuat secara individual, dengan mempertimbangkan keinginan pasien, stadium klinis kanker dan prognosis keseluruhan, usia kehamilan janin, dan potensi kegagalan ovarium prematur pada kehamilan. masa depan dengan terapi sistemik.

Penting bagi spesialis perawatan primer dan reproduksi untuk secara agresif menangani setiap kelainan payudara yang ditemukan pada wanita hamil. Kehamilan (atau tindakan) bukan merupakan kontraindikasi untuk operasi atau pengobatan, dan terapi harus didasarkan pada stadium penyakit seperti pada wanita tidak hamil (atau tidak menyusui). Wanita dengan kanker payudara gestasional stadium awal yang memilih untuk melanjutkan kehamilan mereka harus menjalani operasi untuk mengangkat tumor dan terapi sistemik jika diindikasikan. Tinjauan retrospektif pasien yang diobati dengan rejimen yang mengandung antrasiklin untuk kanker gestasional (termasuk leukemia dan limfoma) telah menetapkan keamanan relatif dari rejimen ini selama kehamilan untuk pasien dan janin. Namun, rejimen berbasis taxane dan trastuzumab belum dievaluasi secara ekstensif. Terapi radiasi harus ditunda sampai setelah melahirkan. Tingkat kelangsungan hidup secara keseluruhan telah meningkat, karena kanker sekarang didiagnosis pada wanita hamil lebih awal

daripada di masa lalu dan pengobatan telah meningkat.

Kanker Payudara Bilateral

Kanker payudara bilateral terjadi pada kurang dari 5% kasus, tetapi terdapat 20-25% kejadian kanker payudara kedua yang terjadi kemudian. Bilateral lebih sering terjadi pada kanker payudara familial, pada wanita di bawah usia 50 tahun, dan bila ada mutasi yang merugikan. Insiden kanker payudara kedua meningkat secara langsung dengan lamanya pasien hidup setelah kanker pertamanya —sekitar 1-2% per tahun. Tamoxifen atau inhibitor aromatase menurunkan risiko kanker positif reseptor hormon kontralateral

Pada pasien dengan kanker payudara, mamografi harus dilakukan sebelum pengobatan primer dan secara berkala setelahnya, untuk mencari kanker tersembunyi pada payudara yang berlawanan atau payudara ipsilateral yang dikonservasi.

Kanker Non-invasif

Kanker noninvasif dapat terjadi di dalam saluran (DCIS) atau lobulus (LCIS). DCIS cenderung unilateral dan diyakini berkembang menjadi kanker invasif jika tidak diobati. Pada sekitar 40-60% wanita yang memiliki DCIS yang diobati dengan biopsi saja, kanker invasif berkembang di dalam payudara yang sama. LCIS umumnya disepakati untuk menjadi penanda peningkatan risiko kanker payudara daripada prekursor langsung kanker payudara itu sendiri. Dalam Manual Staging Kanker The American Joint Committee on Cancer (AJCC) edisi kedelapan, LCIS tidak lagi dianggap sebagai kanker. Probabilitas kanker payudara (DCIS atau kanker invasif di kedua payudara) pada wanita yang didiagnosis LCIS diperkirakan 1% per tahun. Jika LCIS terdeteksi pada biopsi jarum inti, biopsi eksisi tanpa pengambilan sampel kelenjar getah bening dapat dilakukan untuk menyingkirkan DCIS atau kanker invasif, tetapi pedoman NCCN menyarankan pengamatan saja sudah memuaskan. Insiden LCIS meningkat, kemungkinan karena peningkatan

penggunaan skrining mamografi. Selain itu, tingkat mastektomi setelah diagnosis LCIS meningkat meskipun fakta bahwa mastektomi hanya dianjurkan pada pasien yang sebaliknya memiliki peningkatan risiko kanker payudara melalui riwayat keluarga, mutasi genetik, atau paparan radiasi toraks di masa lalu. LCIS pleomorfik mungkin berperilaku lebih seperti DCIS dan mungkin terkait dengan karsinoma invasif. Untuk alasan ini, LCIS pleomorfik harus diangkat melalui pembedahan dengan margin yang jelas.

Pengobatan lesi intraductal masih kontroversial. DCIS dapat diobati dengan eksisi luas dengan atau tanpa terapi radiasi atau dengan mastektomi total. Penatalaksanaan konservatif disarankan pada pasien dengan lesi kecil yang dapat dilakukan lumpektomi. Pasien yang didiagnosis LCIS atau yang telah menerima lumpektomi untuk DCIS dapat mendiskusikan kemoprevensi (dengan terapi blokade hormonal) dengan dokter mereka, yang efektif dalam mengurangi risiko kanker payudara invasif pada

DCIS yang telah sepenuhnya dieksisi dengan operasi konservasi payudara dan di LCIS. Metastasis aksila dari kanker in situ tidak boleh terjadi kecuali ada kanker invasif yang tersembunyi. Karena biopsi kelenjar getah bening sentinel setelah mastektomi tidak dapat dilakukan, maka harus dilakukan pada pasien yang menjalani mastektomi untuk DCIS jika ditemukan komponen invasif.

Vapiwala N et al. No impact of breast magnetic resonance imaging on 15-year outcomes in patients with ductal carcinoma in situ or early-stage invasive breast cancer managed with breast conservation therapy. *Cancer*. 2017 Apr 15;123(8):1324–32. [PMID: 27984658]

Biomarker & Profiling Ekspresi Gen

Menentukan status ER, PR, dan HER2 tumor pada saat diagnosis kanker payudara dini dan, jika mungkin, pada saat kekambuhan sangat penting, baik untuk mengukur prognosis pasien dan untuk menentukan rejimen pengobatan terbaik. Selain status ER dan status PR, kecepatan pembelahan tumor (dinilai dengan pewarnaan imunohistokimia untuk Ki67) dan tingkat serta diferensiasi sel juga

merupakan faktor prognostik yang penting. Penanda ini dapat diperoleh pada biopsi inti atau spesimen bedah, tetapi tidak dapat diandalkan pada sitologi FNA. Pasien yang tumornya reseptor hormon-positif cenderung memiliki perjalanan penyakit yang lebih lambat daripada mereka yang tumornya reseptor-negatif. Selain itu, pengobatan dengan agen anti-hormonal merupakan komponen penting dari terapi untuk kanker payudara positif reseptor hormon pada setiap tahap. Sementara hingga 60% pasien dengan kanker payudara metastatik akan merespon manipulasi hormonal jika tumor mereka ER-positif, kurang dari 5% pasien dengan metastasis, tumor ERnegatif akan merespon terapi hormon.

Elemen kunci lain dalam menentukan pengobatan dan prognosis adalah jumlah onkogen HER2 yang ada pada kanker. Overekspresi HER2 (kanker payudara HER2-onkogen-positif) umumnya lebih agresif daripada kanker payudara dengan ekspresi HER2 normal (kanker payudara HER2-negatif). Secara individual biomarker ini bersifat prediktif dan

dengan demikian memberikan wawasan untuk memandu terapi yang tepat. Selain itu, ketika digabungkan, mereka memberikan informasi yang berguna mengenai risiko kekambuhan dan prognosis. Secara umum, tumor yang tidak memiliki ekspresi HER2, ER, dan PR ("triple negatif") memiliki risiko lebih tinggi untuk kekambuhan dini dan metastasis dan dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lebih buruk dibandingkan dengan jenis lainnya. Baik terapi endokrin maupun agen bertarget HER2 tidak berguna untuk jenis kanker payudara ini. Kemoterapi telah menjadi pilihan pengobatan utama untuk kanker payudara triple-negatif. Sebaliknya, pasien dengan kanker payudara stadium awal, reseptor hormon-positif mungkin tidak mendapat manfaat dari penambahan kemoterapi ke perawatan yang ditargetkan secara hormonal. Beberapa tes molekuler telah dikembangkan untuk menilai risiko kekambuhan dan untuk memprediksi pasien mana yang paling mungkin mendapat manfaat dari kemoterapi untuk penyakit stadium awal. Oncotype DX (Genomic Health) mengevaluasi ekspresi 21 gen

yang berkaitan dengan ER, HER2, dan proliferasi dalam spesimen tumor dan mengkategorikan risiko kekambuhan pasien (skor kekambuhan) sebagai risiko tinggi, sedang, atau rendah. Pasien dalam kategori risiko rendah atau menengah tidak mendapat manfaat dari kemoterapi. Tes ini terutama diindikasikan untuk ERpositif, tumor kelenjar getah bening-negatif, tetapi penelitian yang sedang berlangsung (RxPONDER" NCT01272037) menangani nilai prediktifnya pada kanker payudara kelenjar getah bening-positif, ER-positif secara prospektif. MammaPrint (Agendia) adalah uji tanda tangan 70-gen yang disetujui FDA yang tersedia untuk mengevaluasi prognosis. Tes ini mengklasifikasikan pasien ke dalam kelompok prognostik baik dan buruk untuk memprediksi hasil klinis dan dapat digunakan pada pasien dengan reseptor hormon kanker payudara positif atau negatif. Pedoman American Society of Clinical Oncology (ASCO) menunjukkan uji ini mungkin paling baik digunakan untuk membantu menentukan apakah kemoterapi dapat ditahan dengan aman pada pasien

dengan reseptor hormon-negatif, HER2-negatif, kanker payudara node-positif dengan risiko klinis tinggi. ASCO tidak merekomendasikan penggunaan uji ini pada kanker payudara reseptor hormon-negatif atau HER2-positif. Edisi kedelapan dari sistem pementasan AJCC telah memasukkan tes genomik untuk memberikan tahap prognostik. Pasien dengan uji genomik risiko rendah mungkin diturunkan dari tahap TNM mereka. Misalnya, seorang pasien yang memiliki TNM stadium II tetapi memiliki Skor Kekambuhan Oncotype yang rendah dapat diklasifikasikan memiliki penyakit stadium I per edisi kedelapan.

Ibraheem AF et al. Community clinical practice patterns and mortality in patients with intermediate Oncotype DX recurrence scores: who benefits from chemotherapy. *Cancer*. 2019 Jan 15;125(2):213–22. [PMID: 30387876]

Krop I et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2017 Aug 20;35(24):2838–47. [PMID: 28692382] Sparano JA et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer.

- N Engl J Med. 2018 Jul 12;379(2):111–21. [PMID: 29860917]
- Sparano JA et al. Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. N Engl J Med. 2019 Jun 20;380(25):2395–2405. [PMID: 31157962]
- Wolff AC et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. Arch Pathol Lab Med. 2018 Nov;142(11):1364–82. [PMID: 29846104]

Terapi Kuratif

Tidak semua kanker payudara bersifat sistemik pada saat diagnosis, dan sikap pesimistis terhadap pengelolaan kanker payudara tidak beralasan. Kebanyakan pasien dengan kanker payudara dini dapat disembuhkan. Pengobatan dengan tujuan kuratif disarankan untuk penyakit stadium I, II, dan III klinis (lihat Tabel 39-2). Pasien dengan stadium lanjut lokal (T3, T4) dan bahkan tumor inflamasi dapat disembuhkan dengan terapi multimodalitas. Ketika penyakit metastasis didiagnosis pada kebanyakan pasien, paliatif menjadi tujuan terapi. Pengobatan dengan tujuan paliatif sesuai untuk

semua pasien dengan penyakit stadium IV dan untuk pasien dengan kanker lokal yang tidak dapat direseksi.

A. Pilihan dan Waktu Terapi Primer

Luasnya penyakit dan agresivitas biologisnya adalah penentu utama dari hasil terapi primer. Pementasan klinis dan patologis membantu dalam menilai tingkat penyakit, tetapi masing-masing sampai batas tertentu tidak tepat. Faktor lain seperti derajat tumor, pemeriksaan reseptor hormon, amplifikasi onkogen HER2, dan pemeriksaan genomik memiliki nilai prognostik dan merupakan kunci untuk menentukan terapi sistemik tetapi tidak relevan dalam menentukan jenis terapi lokal.

Kontroversi telah mengelilingi pilihan terapi primer karsinoma payudara stadium I, II, dan III. Saat ini, standar perawatan untuk kanker stadium I, stadium II, dan sebagian besar stadium III adalah reseksi bedah diikuti dengan radiasi ajuvan atau terapi sistemik, atau keduanya, jika diindikasikan.

Terapi neoadjuvant telah menjadi populer sejak tumor besar dapat menyusut dengan kemoterapi sebelum operasi, membuat beberapa pasien yang membutuhkan mastektomi kandidat untuk lumpektomi. Selain itu, dalam beberapa kasus kanker payudara triple-negatif dan HER2-amplified, respon terhadap terapi neoadjuvant dapat menentukan kebutuhan untuk terapi sistemik pascaoperasi tambahan. Penting bagi pasien untuk memahami semua opsi pembedahan, termasuk opsi rekonstruktif, sebelum menjalani operasi. Pasien dengan tumor primer yang besar, kanker inflamasi, atau pembesaran kelenjar getah bening yang teraba harus menjalani pemindaian stadium untuk menyingkirkan penyakit metastasis jauh sebelum operasi definitif. Secara umum, terapi sistemik adjuvan dimulai ketika payudara sudah cukup sembuh, idealnya dalam 4-8 minggu setelah operasi. Meskipun tidak ada penelitian prospektif yang menentukan waktu yang tepat untuk kemoterapi adjuvan, sebuah penelitian institusi tunggal terhadap lebih dari 6800 pasien

menunjukkan bahwa terapi sistemik harus dimulai dalam waktu 60 hari setelah operasi, terutama pada wanita dengan kanker payudara stadium II atau III, payudara triple-negatif. kanker, atau penyakit HER2-positif.

B. Bedah Reseksi

1. Terapi Konservasi payudara

Beberapa, besar, studi acak termasuk percobaan Milan dan NSABP menunjukkan bahwa tingkat kelangsungan hidup bebas penyakit dan keseluruhan serupa untuk pasien dengan kanker payudara stadium I dan stadium II yang diobati dengan mastektomi parsial (lumpektomi konservasi payudara atau "konservasi payudara") ditambah aksila diseksi diikuti dengan terapi radiasi dan bagi mereka yang dirawat dengan mastektomi radikal yang dimodifikasi (mastektomi total ditambah diseksi aksila).

Ukuran tumor merupakan pertimbangan utama dalam menentukan kelayakan

konservasi payudara. Uji coba lumpektomi NSABP mengacak pasien dengan tumor sebesar 4 cm. Untuk mencapai hasil kosmetik yang dapat diterima, pasien harus memiliki payudara dengan ukuran yang cukup untuk memungkinkan eksisi tumor 4 cm tanpa deformitas yang signifikan. Oleh karena itu, ukuran tumor yang besar hanya merupakan kontraindikasi relatif. Tumor subareolar, juga sulit dieksisi tanpa deformitas, bukan merupakan kontraindikasi untuk konservasi payudara. Multifokalitas yang dapat dideteksi secara klinis merupakan kontraindikasi relatif terhadap pembedahan konservasi payudara, seperti halnya fiksasi pada dinding dada atau kulit atau keterlibatan puting susu atau kulit di atasnya. Pasien—bukan ahli bedah—harus menilai apa yang dapat diterima secara kosmetik. Mengingat risiko yang relatif tinggi dari hasil yang buruk setelah radiasi, skleroderma bersamaan merupakan kontraindikasi untuk operasi konservasi

payudara. Riwayat radiasi terapeutik sebelumnya pada payudara ipsilateral atau dinding dada (atau keduanya) juga umumnya merupakan kontraindikasi untuk konservasi payudara, meskipun penyinaran payudara parsial yang dipercepat dapat memungkinkan penyinaran payudara kedua.

Diseksi aksila terutama digunakan untuk menentukan stadium kanker dengan benar dan merencanakan radiasi dan terapi sistemik. Pemetaan limfatik intraoperatif dan biopsi nodus sentinel mengidentifikasi nodus limfa yang paling mungkin untuk bermetastasis jika ada (Gambar 17-7). Biopsi kelenjar getah bening sentinel adalah alternatif yang terbukti untuk diseksi aksila pada pasien tanpa bukti klinis metastasis kelenjar getah bening aksila. Jika biopsi nodus sentinel menunjukkan tidak ada bukti metastasis aksila, kemungkinan besar kelenjar getah bening yang tersisa bebas dari penyakit dan diseksi aksila dapat

dihilangkan. Sebuah studi penting dari American College of Surgeons Oncology Group mengacak wanita dengan metastasis nodus sentinel untuk menjalani penyelesaian diseksi aksila atau tidak menerima pengobatan spesifik aksila lebih lanjut setelah lumpektomi; tidak ada perbedaan dalam kelangsungan hidup 10 tahun ditemukan. Penghilangan diseksi aksila dapat diterima untuk wanita dengan nodus sentinel bebas tumor atau mereka dengan keterlibatan satu atau dua nodus sentinel yang dirawat dengan lumpektomi, penyinaran seluruh payudara, dan terapi sistemik adjuvant.



Gambar 17 - 7. Sentinel node. (Digunakan, dengan izin, dari Armando E. Giuliano, MD.)

Operasi konservasi payudara dengan biopsi nodus sentinel dan radiasi adalah bentuk pengobatan yang lebih disukai untuk pasien dengan kanker payudara stadium awal. Meskipun banyak percobaan acak menunjukkan tidak ada manfaat kelangsungan hidup dari mastektomi dibandingkan mastektomi parsial konservasi payudara dengan iradiasi atau diseksi aksila melalui

biopsi nodus sentinel, prosedur konservatif ini tampaknya kurang dimanfaatkan.

2. Mastektomi

Mastektomi radikal yang dimodifikasi sebelumnya merupakan terapi standar untuk sebagian besar pasien dengan kanker payudara stadium awal. Operasi ini mengangkat seluruh payudara, kulit di atasnya, puting susu, dan kompleks areolar biasanya dengan fascia pektoralis yang mendasari dengan kelenjar getah bening aksila secara kontinu. Keuntungan utama dari modifikasi radikal mastektomi adalah bahwa terapi radiasi mungkin tidak diperlukan, meskipun radiasi dapat digunakan ketika kelenjar getah bening terlibat dengan kanker atau ketika tumor primer adalah 5 cm atau lebih besar. Kerugian dari mastektomi adalah dampak kosmetik dan psikologis yang terkait dengan kehilangan payudara. Mastektomi radikal, yang menghilangkan otot pektoralis yang mendasarinya, harus jarang dilakukan, jika

sama sekali. Diseksi nodus aksila tidak diindikasikan untuk kanker noninvasif karena metastasis nodus jarang ada. Mastektomi skin-sparing dan nipple-sparing tersedia tetapi tidak sesuai untuk semua pasien. Rekonstruksi payudara, segera atau tertunda, harus didiskusikan dengan pasien yang memilih atau membutuhkan mastektomi. Pasien harus melakukan wawancara dengan ahli bedah plastik rekonstruktif untuk mendiskusikan pilihan sebelum membuat keputusan mengenai rekonstruksi. Waktu yang dihabiskan dengan baik sebelum operasi dalam mendidik pasien dan keluarga tentang hal-hal ini.

C. Radioterapi

Radioterapi setelah mastektomi parsial terdiri dari 5-7 minggu lima fraksi harian dengan dosis total 5000-6000 cGy. Kebanyakan ahli onkologi radiasi menggunakan dosis tambahan ke lokasi kanker. Jadwal fraksinasi yang lebih pendek mungkin masuk akal untuk wanita dengan risiko rendah,

kanker payudara stadium awal. Iradiasi payudara parsial yang dipercepat, di mana hanya bagian payudara dari mana tumor direseksi yang diradiasi selama 1-2 minggu, tampak efektif dalam mencapai kontrol lokal untuk pasien tertentu; namun, percobaan prospektif acak NSABP B-39/RTOG 0413 gagal menunjukkan noninferioritas iradiasi payudara parsial dibandingkan dengan iradiasi seluruh payudara. Dengan 4216 pasien yang diacak dan dirawat dalam penelitian ini, kekambuhan tumor payudara ipsilateral kumulatif pada 10 tahun sedikit lebih tinggi pada kelompok iradiasi payudara parsial (4,6% vs 3,9%). Toksisitas juga cenderung berkurang dengan penyinaran seluruh payudara. Studi acak lain (“RAPID”) yang hanya mengizinkan pasien dengan penyakit nodus negatif mendaftarkan 2.135 pasien dan menunjukkan noninferioritas. Meskipun kesimpulan dari dua studi noninferioritas ini tidak sesuai, tingkat kekambuhan tumor payudara di kedua lengan cukup rendah. Pedoman oleh

American Society of Radiation Oncology (ASTRO) dan European Society for Radiotherapy (ESTRO) menunjukkan bahwa adalah tepat untuk membahas radiasi payudara parsial untuk wanita di atas usia 50 dengan node-negatif, reseptor hormon-positif, kecil (T1) tumor dengan margin bedah minimal 2 mm. Selain itu, pada wanita di atas usia 70 dengan kanker kecil (kurang dari 2 cm), kelenjar getah bening negatif, reseptor hormon positif, terapi radiasi dapat dihindari. Tingkat kekambuhan setelah radiasi intraoperatif, meskipun rendah, tampak secara signifikan lebih tinggi daripada terapi radiasi seluruh payudara pasca operasi. Namun, dalam semua situasi ini, diskusi yang seimbang dengan ahli onkologi radiasi untuk mempertimbangkan risiko dan manfaat dari setiap pendekatan diperlukan.

Studi saat ini menunjukkan bahwa radioterapi setelah mastektomi dapat meningkatkan tingkat kekambuhan dan kelangsungan hidup pada pasien yang lebih muda dan mereka yang memiliki tumor

5 cm atau lebih besar atau kelenjar getah bening positif.

- Giuliano AE et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):918–26. [PMID: 28898379]
- Grover S et al. Survival after breast-conserving surgery with whole breast or partial breast irradiation in women with early stage breast cancer: a SEER data-base analysis. *Breast J*. 2017 May;23(3):292–8. [PMID: 27988987]
- Lyman GH et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 10;35(5):561–4. [PMID: 27937089]
- Vicini FA et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet*. 2019 Dec 14;394(10215):2155–64. [PMID: 31813636]
- Whelan TJ et al; RAPID Trial Investigators. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Dec 14;394(10215):2165–72. [PMID: 31813635]

D. Terapi Sistemik Adjuvant

Tujuan terapi sistemik, termasuk obat modulasi hormon (terapi endokrin), kemoterapi sitotoksik, dan agen target HER2 seperti trastuzumab, adalah untuk membunuh sel kanker yang telah lolos dari payudara dan kelenjar getah bening aksila sebagai mikrometastasis sebelum menjadi makrometastasis (mis. , kanker stadium IV). Terapi sistemik meningkatkan kelangsungan hidup dan dianjurkan untuk sebagian besar pasien dengan kanker payudara yang dapat disembuhkan. Dalam praktiknya, sebagian besar ahli onkologi medis menggunakan kemoterapi adjuvant untuk pasien dengan kanker payudara node-positif atau berisiko lebih tinggi (misalnya, reseptor hormon-negatif atau HER2-positif) dan menggunakan terapi endokrin untuk semua kanker payudara invasif reseptor hormon-positif kecuali kontraindikasi. Faktor prognostik selain status nodal yang digunakan untuk menentukan risiko kekambuhan pasien adalah ukuran tumor, status ER dan PR, tingkat nuklir, tipe histologis, tingkat

proliferatif, ekspresi onkogen (Tabel 17-4), dan usia pasien serta status menopause. Secara umum, kemoterapi sistemik mengurangi kemungkinan kekambuhan sekitar 30%, modulasi hormonal menurunkan risiko relatif kekambuhan sebesar 40-50% (untuk reseptor hormon- kanker positif), dan terapi bertarget HER2 mengurangi risiko relatif kekambuhan sekitar 40% (untuk kanker HER2-positif). Kemoterapi sistemik biasanya diberikan secara berurutan, bukan bersamaan dengan radiasi. Dalam hal urutan, biasanya kemoterapi diberikan sebelum radiasi dan terapi endokrin dimulai bersamaan dengan atau setelah terapi radiasi.

Tabel 17-4. Faktor prognostik rekurensi pada kanker payudara node-negatif

Faktor prognostik	Peningkatan rekurensi	Penurunan rekurensi
Ukuran ¹	T3,T2	T1,T0
Reseptor Hormon	Negatif	Positif
Grade histologis	Tinggi	Rendah
Fraksi fase S	>5%	<5%
Invasi limfatik atau vaskular	Ada	Tidak ada
Amplifikasi onkogen HER2	Tinggi	Rendah
Reseptor <i>epidermal growth factor</i>	Tinggi	Rendah
Skor <i>High Oncotype DX</i>	Skor tinggi	Skor rendah
<i>Recurrence</i> atau pemeriksaan genomik prognostik lainnya		

¹ Lihat *etable17-1* pada *CMDT online* untuk penentuan stadium TNM pada kanker payudara

Keuntungan jangka panjang dari terapi sistemik sudah mapan. Semua pasien dengan tumor reseptor-positif hormon invasif harus mempertimbangkan penggunaan terapi modulasi hormon. Kebanyakan pasien dengan tumor HER2-positif harus menerima rejimen kemoterapi yang mengandung trastuzumab. Secara umum, kemoterapi sistemik adjuvant tidak boleh diberikan kepada wanita yang memiliki kanker payudara node-negatif kecil dengan temuan histologis yang menguntungkan dan biomarker tumor. Kemampuan untuk memprediksi lebih akurat pasien dengan HER2-negatif, reseptor hormon-positif, tumor kelenjar getah bening-negatif harus menerima kemoterapi membaik dengan munculnya alat prognostik, seperti Oncotype DX dan MammaPrint (lihat Biomarker dan Profil Ekspresi Gen di atas). Tes-tes ini dengan demikian merupakan alat yang divalidasi untuk memungkinkan dokter memilih pasien dengan lebih baik yang dapat dengan aman mengabaikan kemoterapi.

1. Kemoterapi

dan regimen mengandung Siklofosamid - Kelompok Kolaborasi Penguji Kanker Payudara Dini (EBCTCG) meta-analisis yang melibatkan lebih dari 28.000 wanita yang terdaftar dalam 60 percobaan polikemoterapi ajuvan versus tanpa kemoterapi menunjukkan dampak menguntungkan yang signifikan dari kemoterapi pada hasil klinis pada kanker payudara non-stadium IV. Studi ini menunjukkan bahwa kemoterapi ajuvan mengurangi risiko kekambuhan dan kematian spesifik kanker payudara pada semua wanita dan juga menunjukkan bahwa wanita di bawah usia 50 memperoleh manfaat terbesar.

- a. **Antrasiklin** - Atas dasar keunggulan rejimen yang mengandung antrasiklin pada kanker payudara metastatik, baik doxorubicin dan epirubicin telah dipelajari secara ekstensif dalam pengaturan adjuvant. Studi yang membandingkan Adriamycin (doxorubicin) dan

cyclophosphamide (AC) atau epirubicin dan cyclophosphamide (EC) dengan cyclophosphamide-methotrexate-5-fluorouracil (CMF) telah menunjukkan bahwa pengobatan dengan rejimen yang mengandung antrasiklin setidaknya sama efektifnya dengan pengobatan dengan CMF. Analisis EBCTCG termasuk lebih dari 14.000 pasien yang terdaftar dalam uji coba yang membandingkan rejimen berbasis antrasiklin dengan CMF, menunjukkan peningkatan yang kecil namun signifikan secara statistik untuk kelangsungan hidup bebas penyakit dan keseluruhan dengan penggunaan rejimen berbasis antrasiklin. Perlu dicatat, bagaimanapun, bahwa sebagian besar studi ini termasuk populasi campuran pasien dengan kanker payudara HER2-positif dan HER2-negatif dan dilakukan sebelum pengenalan trastuzumab. Analisis retrospektif dari sejumlah penelitian ini

menunjukkan bahwa antrasiklin mungkin terutama efektif pada tumor dengan ekspresi berlebih HER2 atau perubahan dalam ekspresi topoisomerase IIa (target antrasiklin dan dekat dengan gen HER2). Mengingat hal ini, untuk kanker payudara node-negatif HER2-negatif, empat siklus AC atau enam siklus CMF mungkin sama efektifnya.

- b. ***Taxane*** - Ketika taxanes (paclitaxel dan docetaxel) muncul pada 1990-an, beberapa percobaan dilakukan untuk mengevaluasi penggunaannya dalam kombinasi dengan rejimen berbasis antrasiklin. Sebagian besar percobaan ini menunjukkan peningkatan dalam kelangsungan hidup bebas penyakit dan setidaknya satu menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup secara keseluruhan dengan rejimen berbasis taxane. Sebuah meta-analisis uji coba rejimen berbasis taxane versus non-taxane anthracycline menunjukkan

peningkatan dalam kelangsungan hidup bebas penyakit dan keseluruhan untuk rejimen berbasis taxane. Beberapa rejimen telah dilaporkan termasuk AC diikuti oleh paclitaxel (AC-P) atau docetaxel (Taxotere) (AC-T), docetaxel bersamaan dengan AC (TAC), 5-fluorouracil-epirubicine-cyclophosphamide (FEC)-docetaxel, dan FECpaclitaxel.

Uji coba Onkologi AS 9735 membandingkan empat siklus AC dengan empat siklus docetaxel (Taxotere) dan siklofosfamid (TC). Dengan rata-rata 7 tahun masa tindak lanjut, penelitian ini menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup bebas penyakit dan kelangsungan hidup secara keseluruhan secara statistik secara signifikan pada pasien yang menerima TC.

Tiga percobaan Anthracyclines pada awal Kanker Payudara (ABC) (USOR 06-090, NSABP B-46, NSABP B-49) (total N = 4242) masing-masing membandingkan rejimen TC dengan rejimen kemoterapi berbasis anthracycline/taxane (TaxAC) di Kanker payudara stadium awal HER2-negatif. Analisis gabungan sementara menunjukkan bahwa kelangsungan hidup bebas penyakit invasif pada 4 tahun meningkat sebesar 2,5% dengan penambahan antrasiklin (P = 0,04) tetapi manfaat antrasiklin terutama terlihat pada penyakit triple-negatif (HR 1,42, 95% CI 1,04, 1,94). Tidak ada perbedaan kelangsungan hidup yang diamati pada saat pelaporan sementara. Sebaliknya, studi PlanB fase III Kelompok Studi Jerman Barat membandingkan enam siklus TC ajuvan dengan empat siklus EC diikuti oleh empat siklus docetaxel (EC-D) pada 2.449 pasien dengan risiko menengah

hingga tinggi, kanker payudara HER2-negatif. Pengurangan dosis lebih tinggi pada kelompok antrasiklin (19,7% vs 6,6%, $P < 0,001$) dan tingkat toksisitas 3/4 secara konsisten dan signifikan lebih tinggi pada kelompok antrasiklin. TC menunjukkan noninferiority terhadap EC-D dengan kelangsungan hidup bebas penyakit 5 tahun sebesar 90% untuk setiap kelompok (HR TC vs EC-D = 0,996; 95% CI 0,77-1,29). Berbeda dengan studi ABC, analisis subset menunjukkan kelangsungan hidup bebas penyakit serupa di setiap kelompok pengobatan terlepas dari skor kekambuhan, status nodal, reaktivitas Ki67, grade, atau subtype triple-negatif. Sebuah studi fase III Denmark dilakukan untuk membandingkan enam siklus TC dengan enam siklus EC-D pada tahun 2012 pasien berisiko tinggi dengan kanker payudara normal TOP2A. Kelangsungan hidup bebas penyakit 5

tahun adalah 87,9% untuk EC-D vs 88,3% untuk DC (HR, 1,00; P = 1,00). Meskipun secara umum disepakati bahwa taxanes harus digunakan untuk sebagian besar pasien yang menerima kemoterapi untuk kanker payudara dini, data yang berkaitan dengan manfaat antrasiklin masih bertentangan; dengan demikian, diskusi yang seimbang mengenai potensi risiko versus manfaat penambahan antrasiklin diperlukan, terutama pada penyakit reseptor hormon-positif.

- c. **Durasi dan Dosis Kemoterapi** - Durasi ideal kemoterapi ajuvan masih belum pasti. Namun, berdasarkan meta-analisis yang dilakukan di Oxford Overview (EBCTCG), rekomendasi saat ini adalah 3-6 bulan dari rejimen yang umum digunakan. Data menunjukkan bahwa waktu dan urutan kemoterapi berbasis antrasiklin-taksan mungkin penting. Berbagai percobaan yang dimulai pada

tahun 1980-an berusaha untuk menunjukkan apakah peningkatan dosis kemoterapi ajuvan dengan memperpendek interval antar siklus ("dosis padat"), atau dengan memberikan kemoterapi dengan dosis penuh secara berurutan daripada secara bersamaan pada dosis yang dikurangi dikaitkan dengan hasil yang lebih baik. Meta-analisis EBCTCG mencakup 37.298 pasien yang dirawat pada 26 percobaan dan menunjukkan penurunan absolut 3,4% yang signifikan dan pengurangan risiko relatif 14% pada kekambuhan kanker payudara dengan peningkatan dosis. Selain itu, kematian kanker payudara 10 tahun absolut meningkat sebesar 2,4%. Meskipun mengesankan, manfaat intensifikasi dosis tampaknya paling kuat pada penyakit nodus-positif. Manfaatnya, jika ada, pada penyakit HER2-positif di era terapi bertarget HER2 belum divalidasi. Selain

itu, penggunaan dosis-intensifikasi dalam rejimen berbasis taxane (nonanthracycline) belum dievaluasi.

- d. **Efek Samping Kemoterapi** - Efek samping kemoterapi, yang dibahas dalam Bab 39, umumnya terkontrol dengan baik.

2. Terapi Target

Terapi yang ditargetkan mengacu pada agen yang diarahkan secara khusus terhadap protein atau molekul yang diekspresikan secara unik pada sel tumor atau dalam lingkungan mikro tumor.

- a. **Ekspresi berlebih HER2** - Sekitar 20% kanker payudara dicirikan oleh amplifikasi onkogen HER2 yang menyebabkan overekspresi onkoprotein HER2. Prognosis buruk terkait dengan overekspresi HER2 telah meningkat secara drastis dengan pengembangan terapi bertarget HER2. Trastuzumab (Herceptin [H]), antibodi monoklonal yang mengikat HER2, efektif dalam

kombinasi dengan kemoterapi pada pasien dengan HER2-metastasis dan kanker payudara dini yang diekspresikan secara berlebihan. Dalam pengaturan adjuvant, tulang punggung kemoterapi pertama dan paling umum dipelajari yang digunakan dengan trastuzumab adalah AC-T. Selanjutnya, penelitian BCIRG006 menunjukkan kemanjuran yang sama untuk AC-TH dan rejimen yang tidak mengandung antrasiklin, TCH (docetaxel, carboplatin, trastuzumab). Keduanya secara signifikan lebih baik daripada AC-T dalam hal kelangsungan hidup bebas penyakit dan keseluruhan dan TCH memiliki risiko toksisitas jantung dan sumsum tulang (leukemia/myelodysplasia) yang lebih rendah. Baik AC-TH dan TCH disetujui FDA untuk kanker payudara nonmetastatik, HER2-positif. Dalam rejimen ini, trastuzumab diberikan dengan

kemoterapi dan kemudian dilanjutkan di luar program kemoterapi dengan tujuan, secara umum, untuk menyelesaikan satu tahun penuh. Kemoterapi neoadjuvant ditambah terapi bertarget HER2 ganda dengan trastuzumab dan pertuzumab (juga antibodi monoklonal bertarget HER2 yang mencegah dimerisasi HER2 dengan HER3 dan telah terbukti sinergis dalam kombinasi dengan trastuzumab) adalah standar pilihan perawatan yang tersedia untuk pasien dengan stadium II/III kanker payudara HER2-positif (lihat Terapi Neoadjuvant). Studi "APHINITY" adjuvant terkontrol plasebo acak fase III mengevaluasi 1 tahun adjuvant pertuzumab dalam kombinasi dengan trastuzumab. Dengan median tindak lanjut 74 bulan, kelangsungan hidup bebas penyakit invasif 6 tahun adalah 2,8% lebih baik dengan tahun pertuzumab (90,6% vs 87,8%, HR bertingkat 0,76, 0,64, 0,91).

Manfaat ini tampaknya terbatas pada mereka dengan penyakit nodus-positif di mana manfaat kelangsungan hidup bebas penyakit invasif absolut adalah 4,5% (87,9% vs 83,4%). Namun, tidak ada keuntungan kelangsungan hidup yang signifikan secara keseluruhan telah ditunjukkan. Penggunaannya dalam pengaturan adjuvant terutama terbatas pada pasien dengan penyakit node-positif berisiko tinggi. Neratinib, sebuah HER1 (EGFR) ganda yang tersedia secara oral, inhibitor tirosin kinase HER2, disetujui FDA sebagai terapi adjuvant. Studi EXTENET terkontrol plasebo fase III menunjukkan bahwa neratinib meningkatkan kelangsungan hidup bebas penyakit invasif ketika diberikan selama 1 tahun setelah selesainya satu tahun terapi berbasis trastuzumab ajuvan standar (median tindak lanjut 5,2 tahun, HR bertingkat 0,73, 95% CI 0,57 , 0,92, P =

0,0083). Neratinib dikaitkan dengan toksisitas gastrointestinal, terutama diare sedang hingga berat pada sekitar 40% pasien yang tidak menggunakan profilaksis antidiare. Langkah-langkah untuk mengurangi efek samping ini sedang dievaluasi dalam uji klinis CONTROL (NCT02400476). Sambil menunggu hasil akhir tersebut, pasien harus diobati dengan profilaksis di muka dengan loperamide.

Pasien yang menjalani kemoterapi berbasis trastuzumab neoadjuvant dan memiliki sisa penyakit yang tersisa pada saat operasi memiliki hasil yang relatif buruk dibandingkan dengan mereka yang mencapai respon patologis lengkap. Dalam uji coba KATHERINE acak fase III, 1486 pasien dengan penyakit residual setelah terapi berbasis trastuzumab/taxane neoadjuvant standar (18% di antaranya juga menerima pertuzumab neoadjuvant)

diacak untuk menerima trastuzumab emtansine konjugat antibodi atau trastuzumab standar selama 14 siklus setelah operasi. . Pasien yang diobati dengan trastuzumab emtansine secara statistik meningkatkan kelangsungan hidup bebas penyakit invasif 3 tahun secara signifikan (88% vs 77%), terkait dengan pengurangan risiko relatif 50%. Data ini mengarah pada persetujuan FDA untuk emtansine trastuzumab ajuvan pada tahun 2019 untuk pasien dengan penyakit residual setelah terapi neoadjuvant standar yang mengandung trastuzumab.

Studi retrospektif telah menunjukkan bahwa bahkan tumor kecil (stadium T1a,b) HER2-positif memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan tumor-tumor negatif-HER2 berukuran sama dan dengan demikian mungkin sesuai untuk rejimen berbasis trastuzumab. Studi

NSABP B43 sedang berlangsung untuk mengevaluasi apakah penambahan trastuzumab ke terapi radiasi diperlukan untuk DCIS.

Kardiomiopati berkembang dalam persentase kecil tapi signifikan (0,4-4%) dari pasien yang menerima rejimen berbasis trastuzumab. Untuk alasan ini, antrasiklin dan trastuzumab jarang diberikan secara bersamaan dan fungsi jantung dipantau secara berkala selama terapi.

- b. **Terapi Endokrin** - Terapi modulasi hormon adjuvant sangat efektif dalam penurunan risiko relatif kekambuhan sebesar 40-50% dan kematian sebesar 25% pada wanita dengan tumor reseptor hormon positif terlepas dari status menopause.
 - 1) **Tamoksifen** - Regimen tradisional adalah tamoxifen antagonis/agonis

estrogenreseptor selama 5 tahun sampai laporan 2012 dari uji coba Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter (ATLAS) di mana 5 versus 10 tahun tamoxifen adjuvant dibandingkan. Dalam penelitian ini, kelangsungan hidup bebas penyakit dan keseluruhan meningkat secara signifikan pada wanita yang menerima tamoxifen 10 tahun, terutama setelah tahun 10. Meskipun hasil ini mengesankan, aplikasi klinis penggunaan tamoxifen jangka panjang harus didiskusikan dengan pasien secara individual, mengambil mempertimbangkan risiko tamoxifen (seperti kanker rahim sekunder, kejadian tromboemboli vena, dan efek samping yang memengaruhi kualitas hidup). Penekanan ovarium selain tamoxifen telah terbukti secara signifikan meningkatkan

kelangsungan hidup bebas penyakit 8 tahun (83,2% vs 78,9%) dan kelangsungan hidup keseluruhan 8 tahun (93,3% vs 91,5%) dibandingkan dengan tamoxifen saja dalam Penekanan Fungsi Ovarium secara acak Studi percobaan [LEMBUT], meskipun manfaatnya tampak terlihat terutama pada pasien yang diobati dengan kemoterapi dengan penyakit berisiko lebih tinggi.

- 2) **Aromatase Inhibitor** - AI, termasuk anastrozole, letrozole, dan exemestane, mengurangi produksi estrogen dan juga efektif dalam pengaturan adjuvant untuk wanita pascamenopause. AI tidak boleh digunakan pada pasien dengan ovarium yang berfungsi (premenopause) karena tidak menghalangi produksi estrogen ovarium. Setidaknya tujuh uji coba

besar secara acak mendaftarkan lebih dari 24.000 pasien pascamenopause dengan kanker payudara nonmetastatik reseptor hormon positif telah membandingkan penggunaan AI dengan tamoxifen atau plasebo sebagai terapi adjuvant. Semua studi ini telah menunjukkan perbaikan kecil namun signifikan secara statistik dalam kelangsungan hidup bebas penyakit (manfaat mutlak 2-6%) dengan penggunaan AI. Selain itu, AI telah terbukti mengurangi risiko kanker payudara kontralateral dan memiliki lebih sedikit efek samping serius yang terkait (seperti kanker endometrium dan kejadian tromboemboli) daripada tamoxifen. Namun, mereka terkait dengan keropos tulang yang dipercepat dan peningkatan risiko patah tulang serta sindrom muskuloskeletal yang ditandai dengan artralgia atau mialgia

(atau keduanya) pada sebagian besar pasien. American Society of Clinical Oncology dan NCCN telah merekomendasikan bahwa wanita pascamenopause dengan kanker payudara reseptor hormon positif ditawarkan AI baik pada awalnya atau setelah terapi tamoxifen. Status HER2 seharusnya tidak mempengaruhi penggunaan atau pilihan terapi hormon. Analisis gabungan dari studi SOFT dan Tamoxifen and Exemestane Trial (TEXT) menunjukkan untuk pertama kalinya bahwa exemestane ditambah penekanan ovarium dengan triptorelin dikaitkan dengan penurunan risiko kekambuhan dibandingkan dengan tamoxifen, menjadikannya pilihan terapi adjuvant yang layak untuk wanita premenopause dengan kanker payudara ER-positif berisiko tinggi.

3 Bifosfonat

Beberapa studi acak telah mengevaluasi penggunaan bifosfonat ajuvan selain terapi lokal dan sistemik standar untuk kanker payudara stadium awal dan telah menunjukkan, selain peningkatan kepadatan tulang, penurunan yang konsisten dalam risiko kekambuhan metastasis pada pasien pascamenopause. Sebuah meta-analisis yang mengevaluasi lebih dari 18.000 wanita dengan kanker payudara stadium awal yang diobati dengan bifosfonat atau plasebo menunjukkan bahwa bifosfonat mengurangi risiko kekambuhan kanker (terutama pada tulang) dan meningkatkan kelangsungan hidup spesifik kanker payudara terutama pada wanita pascamenopause. Efek samping yang terkait dengan terapi bifosfonat termasuk nyeri tulang, demam, osteonekrosis rahang (jarang, kurang dari 1%), esofagitis atau borok (untuk bifosfonat oral), dan cedera ginjal. Meskipun FDA belum menyetujui penggunaan adjuvant bifosfonat untuk mengurangi risiko kekambuhan kanker payudara, pedoman yang diterbitkan bersama tahun

2017 dari Cancer Care Ontario dan American Society of Clinical Oncology merekomendasikan agar penggunaan bifosfonat (asam zoledronic atau clodronate) dipertimbangkan dalam rencana terapi ajuvan untuk pasien kanker payudara pascamenopause. Selain itu, denosumab (obat penstabil tulang lainnya), yang merupakan antibodi yang ditujukan terhadap aktivator reseptor ligan faktor nuklir kappa B (RANK-L), dievaluasi dalam dua percobaan ajuvan fase III dengan hasil yang tidak sesuai. Studi "D-CARE" mengacak pasien dengan kanker payudara stadium awal (semua sub tipe biologis) untuk menerima denosumab atau plasebo dan gagal menunjukkan pengurangan kekambuhan atau kematian akibat kanker payudara. Diperkirakan bahwa satu kemungkinan alasan untuk hasil negatif ini mungkin karena fakta bahwa pasien pramenopause (yang tidak memiliki manfaat kekambuhan metastatik yang ditunjukkan dari bifosfonat) dimasukkan dalam penelitian. Sebaliknya, uji coba ABCSG-18 membatasi pendaftaran untuk wanita pascamenopause dan

memang menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup bebas penyakit dengan denosumab.

4 Terapi Adjuvant pada Wanita Tua

Data yang berkaitan dengan penggunaan optimal pengobatan sistemik adjuvant untuk wanita di atas usia 65 tahun terbatas. Hasil dari gambaran umum EBCTCG menunjukkan bahwa sementara kemoterapi adjuvan menghasilkan manfaat yang lebih kecil untuk wanita yang lebih tua dibandingkan dengan wanita yang lebih muda, itu masih meningkatkan hasil klinis. Selain itu, studi individu menunjukkan bahwa wanita yang lebih tua dengan penyakit risiko tinggi memperoleh manfaat dari kemoterapi. Satu studi membandingkan penggunaan kemoterapi oral (capecitabine) dengan kemoterapi standar pada wanita yang lebih tua dan menyimpulkan bahwa kemoterapi standar lebih disukai. Studi lain (USO TC vs AC) menunjukkan bahwa wanita di atas usia 65 memperoleh manfaat yang sama dari rejimen berbasis taxane sebagai wanita yang lebih muda. Manfaat terapi endokrin untuk penyakit reseptor hormon-positif tampaknya

tidak tergantung pada usia. Secara umum, keputusan yang berkaitan dengan penggunaan terapi sistemik harus mempertimbangkan komorbiditas pasien dan usia fisiologis, lebih dari usia kronologis.

E. Terapi Neoadjuvant

Penggunaan terapi sistemik sebelum reseksi tumor primer (neoadjuvant) merupakan pilihan standar yang dalam banyak kasus harus didiskusikan dengan pasien sebelum pembedahan. Hal ini memungkinkan penilaian sensitivitas in vivo tumor terhadap terapi sistemik yang dipilih. Pasien dengan kanker payudara reseptor hormon-negatif, triple-negatif, atau HER2-positif lebih mungkin untuk memiliki respon patologis lengkap (berarti tidak ada kanker invasif residual pada saat operasi) untuk kemoterapi neoadjuvant dibandingkan dengan reseptor hormon- kanker payudara positif. Sebuah respon patologis lengkap pada saat operasi, terutama pada tumor reseptor hormon negatif, dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup secara keseluruhan dan bebas kejadian. Kemoterapi neoadjuvant juga

meningkatkan kemungkinan konservasi payudara dengan mengecilkan tumor primer pada wanita yang membutuhkan mastektomi untuk kontrol lokal. Kelangsungan hidup setelah kemoterapi neoadjuvant mirip dengan yang terlihat dengan kemoterapi adjuvant pasca operasi

1. **Kanker Payudara HER2 Positif** - Penargetan ganda HER2 dengan dua antibodi monoklonal, trastuzumab dan pertuzumab, menunjukkan hasil positif dalam dua uji klinis dalam pengaturan neoadjuvant, studi TRYPHAENA dan NEOSPHERE.

Berdasarkan uji klinis ini, tiga rejimen disetujui FDA dalam pengaturan neoadjuvant HER2-positif: docetaxel (T), cyclophosphamide (C), trastuzumab(H), dan pertuzumab (P) (TCHP) selama enam siklus; 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide (FEC) selama 3 siklus diikuti oleh THP selama 3 siklus; atau THP selama 4 siklus (diikuti oleh tiga siklus FEC pasca operasi). Setelah menyelesaikan operasi, pasien harus

melanjutkan terapi target HER2 (trastuzumab emtansine jika ada penyakit residual pada saat operasi, trastuzumab dengan atau tanpa pertuzumab jika respon patologis lengkap dicapai dengan pertimbangan penggunaan neratinib sebagai terapi tambahan yang diperpanjang untuk high- penyakit berisiko)

2. **Kanker Payudara Reseptor Hormon positif, HER2 Negatif-** Pasien dengan kanker payudara reseptor hormon positif memiliki kesempatan lebih rendah untuk mencapai respon patologis lengkap dengan terapi neoadjuvant dibandingkan pasien dengan kanker payudara triple-negatif atau HER2-positif. Studi menunjukkan tingkat respons yang sama dengan terapi endokrin neoadjuvant dibandingkan dengan kemoterapi neoadjuvant. Biasanya, tanggapan tidak dihargai kecuali 4-6 bulan atau lebih terapi diberikan. Di luar pengaturan uji klinis, penggunaan terapi hormonal neoadjuvant umumnya terbatas pada

pasien pascamenopause yang tidak mampu atau tidak mau mentoleransi kemoterapi.

3. **Kanker Payudara Triple Negatif-** Belum ada terapi yang ditargetkan yang menunjukkan peningkatan yang berarti dalam hasil jangka panjang untuk pasien dengan kanker payudara yang dapat disembuhkan yang kurang dalam amplifikasi HER2 atau ekspresi reseptor hormon. Kemoterapi neoadjuvant menyebabkan respons patologis lengkap pada 40-50% pasien dengan kanker payudara triple-negatif. Pasien yang mencapai respons lengkap patologis tampaknya memiliki prognosis yang serupa dengan subtipe kanker payudara lainnya dengan respons lengkap patologis. Namun, pasien dengan penyakit residual pada saat operasi memiliki prognosis yang buruk. Berdasarkan teori bahwa kanker payudara triple-negatif mungkin lebih rentan terhadap agen perusak DNA, beberapa penelitian telah mengevaluasi apakah penambahan garam platinum ke rejimen kemoterapi neoadjuvant

bermanfaat pada subtipe penyakit ini, beberapa di antaranya telah menunjukkan hasil yang lebih baik (penyelesaian patologis). respon dan kelangsungan hidup bebas penyakit) dengan penggunaan platinum. Studi lain sedang berlangsung untuk mengevaluasi tingkat respons lengkap patologis dan hasil jangka panjang yang terkait dengan memasukkan platinum ke dalam rejimen kemoterapi standar. Satu studi acak fase III, "CREATE-X," menunjukkan bahwa penggunaan delapan siklus capecitabine adjuvant meningkatkan kelangsungan hidup bebas penyakit dan kelangsungan hidup secara keseluruhan pada pasien dengan penyakit residual setelah terapi neoadjuvant standar. Manfaat ini terutama diamati pada mereka dengan kanker payudara triple-negatif. Dengan demikian, telah menjadi pilihan standar yang tersedia untuk pasien yang tidak mengalami respon lengkap setelah terapi neoadjuvant.

4. **Waktu biopsi kelenjar getah bening sentinel-** Ada banyak kekhawatiran tentang waktu biopsi kelenjar getah bening sentinel, karena kemoterapi dapat mempengaruhi kanker yang ada di kelenjar getah bening. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa biopsi nodus sentinel dapat dilakukan setelah terapi neoadjuvant. Namun, sebuah studi multicenter besar, ACOSOG 1071, menunjukkan tingkat negatif palsu 10,7%, jauh di atas tingkat negatif palsu di luar pengaturan neoadjuvant (kurang dari 1-5%). Jika tiga node dihilangkan dan isotop dan pewarna digunakan, tingkat negatif palsu turun ke tingkat yang dapat diterima. Beberapa dokter menyarankan untuk melakukan biopsi kelenjar getah bening sentinel sebelum memberikan kemoterapi untuk menghindari hasil negatif palsu dan untuk membantu merencanakan terapi radiasi berikutnya. Yang lain lebih memilih untuk melakukan biopsi kelenjar getah bening sentinel setelah terapi neoadjuvant untuk

menghindari operasi kedua dan menilai status kelenjar getah bening pasca-kemoterapi. Jika diseksi lengkap diinginkan, ini dapat dilakukan pada saat operasi payudara definitif. Percobaan SENTINA menunjukkan hasil yang sama buruknya untuk biopsi nodus sentinel setelah terapi neoadjuvant. Pendekatan yang efektif untuk biopsi nodus sentinel untuk pasien yang telah melibatkan nodus pra-kemoterapi adalah dengan menempatkan klip pada nodus positif dan pastikan untuk memotongnya pada saat biopsi nodus sentinel. Tidak ada penelitian yang mengevaluasi dampak kelangsungan hidup tanpa pengobatan aksila untuk pasien node-positif yang menjadi node-negatif setelah terapi neoadjuvant. Pertanyaan penting masih harus dijawab yang melibatkan penggunaan terapi neoadjuvant, termasuk agen neoadjuvant mana yang digunakan, durasi pengobatan, dan terapi tambahan pascaoperasi.

Terapi Paliatif

Perawatan paliatif ditujukan untuk mengelola gejala, meningkatkan kualitas hidup, dan bahkan memperpanjang kelangsungan hidup, tanpa mengharapkan kesembuhan. Bahkan dengan penyembuhan penyakit yang tidak diharapkan, perawatan paliatif sesuai untuk kanker payudara yang bermetastasis ke tempat yang jauh. Di Amerika Serikat, jarang terjadi metastasis jauh pada saat diagnosis (metastasis de novo). Namun, sebagian besar pasien yang mengalami kekambuhan kanker payudara setelah terapi lokal dan ajuvan awal memiliki penyakit metastasis daripada penyakit lokal (pada payudara). Kanker payudara paling sering bermetastasis ke hati, paru-paru, dan tulang, menyebabkan gejala seperti kelelahan, perubahan nafsu makan, sakit perut, batuk, dispnea, atau nyeri tulang. Sakit kepala, ketidakseimbangan, perubahan penglihatan, vertigo, dan gejala neurologis lainnya mungkin merupakan tanda metastasis otak. Tumor triple-negatif (ER-, PR-, HER2-negatif) dan HER2-positif memiliki tingkat metastasis otak yang lebih

tinggi daripada tumor reseptor hormon-positif, tumor HER2-negatif.

A. Radioterapi dan Bifosfonat

Radioterapi paliatif mungkin disarankan untuk pengobatan primer kanker stadium lanjut lokal dengan metastasis jauh untuk mengontrol ulserasi, nyeri, dan manifestasi lain pada payudara dan kelenjar regional. Iradiasi payudara dan dinding dada serta kelenjar getah bening aksila, mammae interna, dan supraklavikula harus dilakukan dalam upaya untuk menyembuhkan lesi lokal lanjut dan tidak dapat dioperasi bila tidak ada bukti metastasis jauh. Sejumlah kecil pasien dalam kelompok ini sembuh meskipun keterlibatan payudara dan kelenjar regional yang luas

Iradiasi paliatif juga bermanfaat dalam pengobatan metastasis tulang atau jaringan lunak tertentu untuk mengendalikan rasa sakit atau menghindari patah tulang. Radioterapi sangat berguna dalam pengobatan metastasis tulang terisolasi, kekambuhan dinding dada, metastasis otak dan kadang-kadang, sebagai pengganti pilihan pilihan

bedah ortopedi untuk kompresi sumsum tulang belakang akut.

Selain radioterapi, terapi bifosfonat telah menunjukkan hasil yang sangat baik dalam menunda dan mengurangi kejadian tulang pada wanita dengan metastasis tulang. Pamidronat dan asam zoledronat adalah bifosfonat intravena yang disetujui FDA yang diberikan untuk metastasis tulang atau hiperkalsemia keganasan dari kanker payudara. Denosumab disetujui FDA untuk pengobatan metastasis tulang dari kanker payudara, dengan data menunjukkan bahwa itu mengurangi waktu untuk kejadian terkait kerangka pertama (misalnya, fraktur patologis) dibandingkan dengan asam zoledronat.

Perhatian harus dilakukan ketika menggabungkan terapi radiasi dengan kemoterapi karena toksisitas salah satu atau keduanya dapat ditambah dengan pemberian bersamaan. Secara umum, hanya satu jenis terapi yang harus diberikan pada satu waktu kecuali jika diperlukan untuk menyinari lesi destruktif tulang penahan beban saat pasien menerima kemoterapi. Terapi sistemik harus diubah hanya jika penyakitnya

jelas berkembang atau jika efek samping yang tidak dapat ditoleransi telah berkembang. Hal ini terutama sulit ditentukan untuk pasien dengan metastasis tulang yang merusak, karena perubahan status lesi ini sulit ditentukan secara radiografi.

B. Terapi Target

1. **Terapi berbasis hormon untuk penyakit metastasis-** Terapi berikut semuanya telah terbukti efektif pada kanker payudara metastatik reseptor hormon-positif: pemberian obat yang memblokir atau menurunkan regulasi reseptor estrogen (seperti tamoxifen atau fulvestrant, masing-masing) atau obat yang menghalangi sintesis hormon (seperti AI) ; ablasi ovarium, adrenal, atau hipofisis; dan pemberian hormon (misalnya, estrogen, androgen, progestin); lihat Tabel 1–5. Karena hanya 5-10% wanita dengan tumor ER-negatif yang merespon, mereka tidak boleh menerima terapi endokrin. Wanita dalam waktu 1 tahun dari periode menstruasi terakhir mereka secara sewenang-wenang dianggap premenopause

dan harus menjalani pembedahan (ooforektomi bilateral) atau ablasi ovarium kimia (menggunakan analog gonadotropin-releasing hormone [GnRH] seperti leuprolide [Lupron], goserelin [Zoladex], atau triptorelin). Wanita pramenopause yang telah menjalani ablasi ovarium kimia atau bedah kemudian memenuhi syarat untuk menerima terapi bertarget hormonal yang sama yang tersedia untuk wanita pascamenopause. Pedoman saat ini menunjukkan bahwa terapi hormonal sekuensial adalah pengobatan pilihan untuk kanker payudara metastatik reseptor hormon-positif kecuali dalam kasus yang jarang terjadi ketika penyakit segera mengancam organ visceral.

Tabel 17-5. Agen hormonal yang umum digunakan untuk manajemen kanker payudara metastasis

Pengobatan	Aksi	Dosis, rute, frekuensi	Efek samping mayor
Anastrozole (Arimidex)	AI	1mg po tiap hari	<i>Hot flushes</i> , ruam kulit, mual dan muntah, tulang keropos.
Exemestane (Aromasin)	AI	25mg po tiap hari	<i>Hot flushes</i> , peningkatan artalgia/arthritis, myalgia, tulang keropos.
Fulvestrant (Faslodex)	Antagonis reseptor estrogen steroid	500mg im hari ke-1, 15, 29 kemudian tiap bulan	Rasa tidak nyaman pada gastrointestinal, nyeri kepala, nyeri punggung, <i>hot flushes</i> , faringitis, nyeri pada tempat penyuntikkan.
Goserelin (Zoladex)	Analog pelepas LH sintesis	3,6mg sc tiap bulan	<i>Hot flushes</i> , arthralgia, perubahan tekanan darah, nyeri kepala, vagina kering, tulang keropos
Letrozole (Femara)	AI	2,5mg po tiap hari	<i>Hot flushes</i> , artalgia/ arthritis, myalgia, tulang keropos.
Leuprolid (Lupron)	Analog pelepas LH sintesis	3,75 atau 7,5mg sc tiap bula	<i>Hot flushes</i> , arthralgia, perubahan tekanan darah, nyeri kepala, vagina kering, tulang keropos
Megestrol Acetate (Megace)	Progestin	40mg po qid	Retensi cairan, kejadian tromboembolus vena, jarang digunakan kecuali pada stadium tinggi, <i>treatment-refractory disease</i> .
Tamoxifen citrate (Nolvadex)	SERM	20mg po tiap hari	<i>Hot flushes</i> , perdarahan uterus, tromboflebitis, ruam
Toremifene citrate (Fareston)	SERM	60mg po tiap hari	<i>Hot flushes</i> , berkeringat, mual, duh vagina, mata kering, pusing.

AI, aromatase inhibitor; SERM, selective estrogen receptor modulator

a. Pilihan terapi lini pertama

1) Hormonally targeted agents - Pilihan

terapi target hormonal agen tunggal termasuk fulvestrant (500 mg intramuskular hari 1 dan 15, kemudian setiap bulan), tamoxifen (20 mg oral setiap hari), atau AI (anastrozole, letrozole, atau exemestane). Waktu rata-rata untuk perkembangan yang terkait dengan tamoxifen lini pertama agen tunggal adalah 5-8 bulan dan

dengan AI adalah sekitar 8-12 bulan. Profil efek samping AI berbeda dari tamoxifen. Efek samping utama dari tamoxifen adalah mual, ruam kulit, dan muka memerah. Jarang, tamoxifen menginduksi hiperkalsemia pada pasien dengan metastasis tulang. Tamoxifen juga meningkatkan risiko kejadian tromboemboli vena dan hiperplasia uterus dan kanker. Efek samping utama AI termasuk hot flushes, kekeringan vagina, dan kekakuan sendi; namun, osteoporosis dan patah tulang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan tamoxifen. Hasil dari studi FALCON fase III (membandingkan pengobatan lini pertama dengan fulvestrant antagonis estrogen murni dengan anastrozole) menegaskan bahwa penggunaan fulvestrant lini pertama meningkatkan kelangsungan hidup

bebas perkembangan hampir 3 bulan (HR 0,79, 95% CI 0,637, 0,999 , P = 0,0486) dengan efek pengobatan terbesar diamati pada pasien tanpa penyakit visceral. Data kelangsungan hidup secara keseluruhan diperlukan.

2) *Hormonally targeted therapy plus cyclin dependent kinase inhibition—Kanker payudara yang didorong oleh hormon mungkin sangat sensitif terhadap penghambatan protein pengatur siklus sel, yang disebut cyclin dependent kinases (CDK). Sebuah studi fase III acak, terkontrol plasebo (PALOMA-2) dari letrozole ditambah inhibitor CDK 4/6 oral (palbociclib) untuk pengobatan lini pertama wanita pascamenopause dengan kanker payudara stadium lanjut reseptor hormon positif menunjukkan efek yang mencolok dan sangat signifikan. Peningkatan*

10 bulan dalam kelangsungan hidup bebas perkembangan terkait dengan penggunaan palbociclib. Dua inhibitor CDK4/6 tambahan, ribociclib dan abemaciclib, juga dievaluasi dalam uji coba fase III terkontrol plasebo (MONALEESA-2 dan MONARCH-3, masing-masing) dalam pengaturan penyakit yang sama dan menunjukkan peningkatan serupa dalam kelangsungan hidup bebas perkembangan ketika ditambahkan ke sebuah AI. Ketiga studi ini semuanya menunjukkan median kelangsungan hidup bebas perkembangan lebih dari 2 tahun; kelangsungan hidup bebas perkembangan median terpanjang yang dilaporkan pada kanker payudara ER-positif metastatik hingga saat ini. Manfaat kelangsungan hidup bebas

perkembangan serupa dicapai dengan ribociclib pada wanita yang lebih muda dalam uji coba acak fase III (MONALEESA-7) yang secara eksklusif mendaftarkan wanita pramenopause (diobati dengan goserelin untuk menekan fungsi ovarium dalam kombinasi dengan terapi endokrin). Penelitian ini adalah yang pertama melaporkan peningkatan yang signifikan dalam kelangsungan hidup secara keseluruhan dengan penambahan inhibitor CDK4/6 untuk terapi endokrin. Pada 42 bulan, 70,2% pasien pada kelompok ribociclib masih hidup dibandingkan dengan 46,0% pasien pada kelompok plasebo (HR 0,71%; 95% CI, 0,54, 0,95; P = 0,00973). Secara kolektif, hasil ini memberikan dukungan untuk penggunaan inhibitor CDK4/6 plus

AI sebagai pengobatan standar emas dalam rangkaian lini pertama. Yang penting, terapi ini menghasilkan tingkat respons objektif yang sama baiknya atau lebih baik daripada yang terlihat dengan kemoterapi. Ketiga agen disetujui FDA dalam pengaturan lini pertama dalam kombinasi dengan AI. Secara umum, penghambat CDK4/6 ditoleransi dengan baik, meskipun pemantauan pasien untuk neutropenia derajat 3/4 (terutama dengan ribociclib dan palbociclib) dan manajemen diare (terutama dengan abemaciclib) diperlukan. Neutropenia dan infeksi demam jarang terjadi dan penggunaan faktor pertumbuhan tidak diperlukan; namun, palbociclib dan ribociclib diberikan selama 3 minggu berturut-turut, berhenti selama 1 minggu untuk

memungkinkan jumlah sel darah putih pulih. Abemaciclib diberikan dua kali sehari terus menerus (siklus 28 hari)

b. Pilihan terapi saat penyakit berkembang setelah terapi berbasis hormone

1) Terapi hormonal sekunder atau tersier - Pasien yang memiliki

perkembangan penyakit setelah terapi hormonal lini pertama dapat ditawarkan bentuk terapi endokrin yang berbeda. Misalnya, jika pasien telah diobati dengan AI sebagai terapi lini pertama, fulvestrant atau tamoxifen harus dipertimbangkan pada saat perkembangan penyakit sebagai terapi lini kedua.

2) Fulvestrant plus CDK 4/6 inhibitor

- Ketiga inhibitor CDK4/6 juga telah dievaluasi dalam uji coba fase III (PALOMA-3, MONALEESA-3,

MONARCH-2) pada pasien yang penyakitnya telah berkembang pada terapi endokrin sebelumnya dan semuanya telah menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam kelangsungan hidup bebas perkembangan median dengan penambahan inhibitor CDK4/6 pada fulvestrant dibandingkan dengan plasebo plus fulvestrant. Palbociclib (125 mg per oral setiap hari), ribociclib (600 mg per oral setiap hari), dan abemaciclib (150 mg per oral dua kali sehari) semuanya disetujui FDA dalam kombinasi dengan fulvestrant untuk indikasi ini. Pada tahun 2019, kelangsungan hidup secara keseluruhan terbukti meningkat secara signifikan dengan penambahan ribociclib (MONALEESA-3) atau abemaciclib (MONARCH-2) ke fulvestrant, sehingga

menggarisbawahi pentingnya agen ini untuk penyakit ini. Abemaciclib juga disetujui FDA sebagai agen tunggal (200 mg oral dua kali sehari) untuk pasien dengan kanker payudara ER-positif lanjut yang telah menerima terapi endokrin dan kemoterapi sebelumnya. Perlu dicatat bahwa tidak ada bukti sampai saat ini bahwa penggunaan inhibitor CDK4/6 menguntungkan pasien yang penyakitnya telah berkembang setelah terapi dengan inhibitor CDK4/6. Jadi, saat ini, penggunaan inhibitor CDK4/6 setelah perkembangan penyakit pada inhibitor CDK4/6 tidak sesuai di luar uji klinis.

3) Everolimus plus terapi endokrin -
Everolimus (Afinitor) adalah penghambat oral target mamalia rapamycin (MTOR)—protein yang aktivasinya dikaitkan dengan

perkembangan resistensi endokrin. Sebuah fase III, uji coba terkontrol plasebo (BOLERO-2) mengevaluasi exemestane AI dengan atau tanpa everolimus pada 724 pasien dengan kanker payudara metastatik positif reseptor hormon yang resistan terhadap AI dan menemukan bahwa pasien yang diobati dengan everolimus memiliki peningkatan bebas perkembangan yang signifikan. kelangsungan hidup (7,8 bulan vs 3,2 bulan; HR, 0,45; 95% CI, 0,38-0,54; P <0,0001) tetapi tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kelangsungan hidup secara keseluruhan. Everolimus juga telah dievaluasi dalam kombinasi dengan fulvestrant dan terbukti memiliki peningkatan serupa dalam kelangsungan hidup bebas perkembangan dibandingkan dengan fulvestrant agen tunggal. Efek samping

utama everolimus adalah stomatitis (luka mulut). Hal ini dapat dihindari, hampir sepenuhnya, dengan penggunaan profilaksis obat kumur steroid oral yang dimulai dengan siklus 1.

4) Penghambat fosfatidilinositol-3-kinase (PI3K) ditambah terapi endokrin endocrine - Sekitar 40% kanker payudara reseptor hormon positif memiliki aktivasi jalur PI3K-AKT-mTOR, paling sering karena mutasi aktivasi PI3K pada gen PIK3CA. Alpelisib adalah penghambat selektif alphasoform oral PI3K dengan aktivitas klinis pada kanker payudara bermutasi PIK3CA. Itu dievaluasi dalam uji klinis fase III acak, terkontrol plasebo, (SOLAR-1) dalam kombinasi dengan fulvestrant pada pasien dengan kanker payudara reseptor hormon-positif yang

sebelumnya telah diobati dengan AI dan menunjukkan peningkatan selama 5 bulan dalam kelangsungan hidup bebas perkembangan median (11,0 bulan vs 5,7 bulan) pada pasien dengan mutasi tumor PIK3CA. Tidak ada manfaat yang diamati dengan alpelisib pada tumor tipe liar. Data ini mengarah pada persetujuan FDA terhadap alpelisib untuk kanker payudara positif reseptor hormon bermutasi PIK3CA pada tahun 2019. Efek samping alpelisib termasuk hiperglikemia, diare, ruam, dan transaminitis

2. **HER2 – Targeted agents** – Untuk pasien dengan tumor HER2-positif, trastuzumab plus kemoterapi secara signifikan meningkatkan hasil klinis, termasuk kelangsungan hidup dibandingkan dengan kemoterapi saja. Pertuzumab adalah antibodi monoklonal yang disetujui FDA yang menargetkan domain ekstraseluler HER2 pada epitop yang berbeda

dari yang ditargetkan oleh trastuzumab dan menghambat dimerisasi reseptor. Sebuah studi acak terkontrol plasebo fase III (CLEOPATRA) menunjukkan bahwa pasien yang diobati dengan kombinasi pertuzumab, trastuzumab, dan docetaxel memiliki kelangsungan hidup bebas perkembangan yang jauh lebih lama (18,5 bulan vs 12,4 bulan; HR, 0,62; 95% CI, 0,51– 0,75; $P < 0,001$) dibandingkan dengan mereka yang diobati dengan docetaxel dan trastuzumab. Tindak lanjut yang lebih lama mengungkapkan manfaat kelangsungan hidup keseluruhan yang signifikan terkait dengan pertuzumab juga

Lapatinib, obat bertarget oral yang menghambat tirosin kinase intraseluler dari faktor pertumbuhan epidermal dan reseptor HER2, disetujui FDA untuk pengobatan kanker payudara metastatik HER2-positif yang resistan terhadap trastuzumab dalam

kombinasi dengan capecitabine, dengan demikian, rejimen oral sepenuhnya. Kombinasi trastuzumab plus lapatinib telah terbukti lebih efektif daripada lapatinib saja untuk kanker payudara metastatik yang resistan terhadap trastuzumab. Selain itu, beberapa percobaan telah menunjukkan manfaat klinis yang signifikan untuk melanjutkan agen yang ditargetkan HER2 melampaui perkembangan. T-DM1 adalah konjugat obat antibodi baru yang disetujui FDA di mana trastuzumab secara stabil terkait dengan turunan maytansine, memungkinkan pengiriman kemoterapi sitotoksik yang ditargetkan ke sel yang mengekspresikan HER2 secara berlebihan. T-DM1 dikaitkan dengan peningkatan bebas perkembangan dan kelangsungan hidup secara keseluruhan dibandingkan dengan lapatinib plus capecitabine pada pasien dengan penyakit lanjut trastuzumabpretreated (EMILIA)

positif-HER2. Konjugat obat antibodi lainnya, trastuzumab deruxtecan (DS8201, TDxd) di mana antibodi bertarget HER2 terkait dengan muatan toksik baru (inhibitor topoisomerase-I) telah menunjukkan aktivitas yang mencolok pada kanker payudara metastatik HER2-positif yang diobati dengan berat. Dalam uji coba fase II nonrandomized ("TAKDIR-PAYUDARA"), tingkat respons objektif adalah 60,9% dan kelangsungan hidup bebas perkembangan rata-rata adalah 16,4 bulan. FDA memberikan persetujuan yang dipercepat untuk pengobatan ini pada tahun 2019. Inhibitor tirosin kinase oral selektif HER2 baru, tucatinib, juga telah dievaluasi untuk kanker payudara metastatik HER2-positif. Obat ini sangat menarik mengingat kemampuannya untuk menembus penghalang darah-otak, berpotensi meningkatkan hasil bagi mereka dengan metastasis otak. Uji coba fase III ("HER2CLIMB") membandingkan capecitabine plus trastuzumab plus tucatinib

atau plasebo pada pasien dengan penyakit lanjut HER2-positif yang telah diobati sebelumnya dan menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup bebas perkembangan pada populasi secara keseluruhan, meningkatkan kelangsungan hidup bebas perkembangan pada mereka dengan saraf pusat metastasis sistem dan, yang penting, kelangsungan hidup secara keseluruhan meningkat secara signifikan. Data ini diharapkan mengarah pada persetujuan FDA untuk agen ini pada tahun 2020. Beberapa obat lain yang menargetkan HER2 dan jalur pensinyalan terkaitnya sedang dikembangkan, termasuk vaksin bertarget neratinib, margetuximab, pyrotinib, dan HER2.

3. **Terapi Target ‘triple negatif’**

Kanker payudara yang kekurangan ekspresi reseptor hormon ER, PR, dan HER2 berperilaku lebih agresif dan secara tradisional hanya dapat menerima terapi dengan kemoterapi sitotoksik. Namun, pada tahun

2019, FDA menyetujui terapi baru (atezolizumab) untuk kanker payudara triple-negatif metastatik yang positif untuk ekspresi PD-L1 (berdasarkan tes antibodi SP-142 sel imun tumor). Persetujuan ini didasarkan pada hasil dari uji coba acak fase III (IMPASSION 130) yang menunjukkan antibodi anti-PD-L1 atezolizumab secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup bebas perkembangan rata-rata dalam maksud untuk mengobati populasi (7,2 bulan vs 5,5 bulan) dan di populasi dengan tumor positif PD-L1 (7,5 bulan vs 5,0 bulan) bila ditambahkan ke nab-paclitaxel. Sementara kelangsungan hidup keseluruhan rata-rata tidak meningkat secara signifikan dalam maksud untuk mengobati populasi, hampir ada peningkatan 10 bulan dalam kelangsungan hidup secara keseluruhan pada pasien dengan tumor positif PD-L1 (25,0 bulan vs 15,5 bulan). Ini adalah hasil pertama yang menunjukkan efektivitas terapi modulasi imun pada kanker payudara dan telah

mengalami perubahan praktik. Terapi lain yang menarik perhatian untuk penyakit triple-negatif adalah sacituzumab govitecan, konjugat obat antibodi yang memberikan SN-38 (metabolit aktif kemoterapi irinotecan) ke sel kanker payudara yang diekspresikan secara berlebihan oleh Trop-2. Konjugat obat-antibodi ini telah menunjukkan aktivitas klinis yang signifikan pada kanker payudara triple-negatif yang diobati dengan berat, yang mengarah ke penunjukan tinjauan prioritas oleh FDA. Uji coba fase III yang sedang berlangsung, ASCENT, sedang berlangsung. Uji coba acak terkontrol plasebo fase II (LOTUS) menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup bebas perkembangan secara signifikan (6,2 bulan vs 4,9 bulan, HR bertingkat 0,60, $P = 0,037$) dengan menambahkan inhibitor AKT oral ipatasertib ke paclitaxel lini pertama. Hasil ini perlu dikonfirmasi dalam studi fase III yang lebih besar tetapi merupakan hasil menjanjikan

pertama dari inhibitor AKT untuk kanker payudara triple-negatif.

4. Terapi Target PARP pada kanker payudara terkait Mutasi BRCA1/2

Poli (adenosin difosfat-ribosa) polimerase (PARP) adalah enzim penting dalam perbaikan DNA untai tunggal. Pasien yang membawa mutasi germline pada BRCA1 atau BRCA2 memiliki tumor dengan mekanisme perbaikan DNA untai ganda yang kurang. Para ahli telah berteori bahwa menghambat PARP secara selektif membunuh kanker yang bermutasi BRCA1/2. Uji klinis fase III (OlympiAD) yang membandingkan olaparib (inhibitor PARP oral) dengan pengobatan pilihan dokter (kemoterapi agen tunggal) menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup bebas perkembangan yang signifikan (7,0 bulan vs 4,2 bulan, HR 0,58; $P < 0,001$), tingkat respons yang lebih baik, dan tingkat efek samping yang lebih rendah daripada terapi standar. Talazoparib, penghambat

PARP kedua, juga telah terbukti meningkatkan hasil yang serupa dalam studi EMBRACA fase III. Baik olaparib dan talazoparib disetujui FDA untuk kanker payudara metastatik bermutasi BRCA sebagai agen tunggal.

C. Kemoterapi Paliatif

Obat sitotoksik harus dipertimbangkan untuk pengobatan kanker payudara metastatik (1) jika ada metastasis viseral yang mengancam jiwa atau organ (terutama otak, hati, atau limfangitik paru), (2) jika pengobatan hormonal tidak berhasil atau penyakit telah berkembang. setelah respons awal terhadap manipulasi hormonal (untuk kanker payudara reseptor hormon-positif), atau (3) jika tumornya ER-negatif atau HER2-positif. Kemoterapi ajuvan sebelumnya tampaknya tidak mengubah tingkat respons pada pasien yang kambuh. Sejumlah obat kemoterapi (termasuk vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, ixabepilone, carboplatin, cisplatin, capecitabine, albumin bound paclitaxel, eribulin, dan liposomal

doxorubicin) dapat digunakan sebagai agen tunggal dengan tingkat respons objektif lini pertama berkisar antara 30% sampai 50%.

Kemoterapi kombinasi menghasilkan tingkat respons yang lebih tinggi secara statistik dan tingkat kelangsungan hidup bebas perkembangan, tetapi belum secara meyakinkan terbukti meningkatkan tingkat kelangsungan hidup secara keseluruhan dibandingkan dengan terapi agen tunggal berurutan. Kombinasi yang telah diuji dalam studi fase III dan telah terbukti kemanjurannya dibandingkan dengan terapi agen tunggal termasuk capecitabine/docetaxel, gemcitabine/paclitaxel, dan capecitabine/ixabepilone (lihat Tabel 39–3 dan 39–13). Berbagai kombinasi obat lain telah diuji dalam studi fase II, dan sejumlah uji klinis sedang berlangsung untuk mengidentifikasi kombinasi yang efektif. Pasien harus didorong untuk berpartisipasi dalam uji klinis mengingat jumlah terapi bertarget yang menjanjikan dalam

pengembangan. Umumnya tepat untuk mengobati pasien yang bersedia dengan beberapa jalur terapi berurutan selama mereka mentolerir pengobatan dan selama status kinerja mereka baik (misalnya, setidaknya rawat jalan dan mampu merawat diri sendiri, bangun dari tempat tidur lebih dari 50 % dari jam bangun)

André F et al; SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 May 16;380(20):1929–40. [PMID: 31091374]

Bardia A. Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):741–51. [PMID: 30786188]

Burstein HJ et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2019 Feb 10;37(5):423–38. [PMID: 30452337]

Cameron D et al; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1195–205. [PMID: 28215665]

Caudle AS et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection.

- J Clin Oncol. 2016 Apr 1;34(10):1072–8. [PMID: 26811528]
- Caudle AS et al. Use of sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer at diagnosis: practice patterns of American Society of Breast Surgeons Members. Ann Surg Oncol. 2017 Oct;24(10):2925–34. [PMID: 28766207]
- Coleman R et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Jan;21(1):60–72. [PMID: 31806543]
- Dhesy-Thind S et al. Use of adjuvant bisphosphonates and other bonemodifying agents in breast cancer: a Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2017 Jun 20;35(18):2062–81. [PMID: 28618241]
- Diéras V et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Jun;18(6):732–42. [PMID: 28526536]
- Earl H et al; PERSEPHONE Steering Committee and Trial Investigators. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2019 Jun 29;393(10191):2599–2612. [PMID: 31178152]

- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37,298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019 Apr 6;393(10179):1440–52. [PMID: 30739743]
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):27–39. [PMID: 29242041]
- Ejlertsen B et al. Adjuvant cyclophosphamide and docetaxel with or without epirubicin for early TOP2A-normal breast cancer: DBCG 07-READ, an open-label, phase III, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2017 Aug 10;35(23):2639–46. [PMID: 28661759]
- Finn RS et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1925–36. [PMID: 27959613]
- Francis PA et al; SOFT and TEXT Investigators and the International Breast Cancer Study Group. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):122–37. [PMID: 29863451]
- Gnant M et al; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3

- trial. *Lancet Oncol.* 2019 Mar;20(3):339–51. [PMID: 30795951]
- Goetz MP et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017 Nov 10;35(32):3638–46. [PMID: 28968163]
- Im SA et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 25;381(4):307–16. [PMID: 31166679]
- Litton J et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018 Aug 23;379(8):753–63. [PMID: 30110579]
- Martin M et al; ExteNET Study Group. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Dec;18(12):1688–1700. [PMID: 29146401]
- Masuda N et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017 Jun 1;376(22):2147–59. [PMID: 28564564]
- Modi S et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 13;382(7):610–21. [PMID: 31825192]
- Murthy RK et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 13;382(7):597–609. [PMID: 31825569]
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines: breast cancer. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

- Nitz U et al. West German study PlanB trial: adjuvant four cycles of epirubicin and cyclophosphamide plus docetaxel versus six cycles of docetaxel and cyclophosphamide in HER2-negative early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2019 Apr 1;37(10):799–808. [PMID: 30785826]
- Pivot X et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicenter, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet.* 2019 Jun 29;393(10191):2591–8. [PMID: 31178155]
- Robson M et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017 Aug 10;377(6):523–33. Erratum in: *N Engl J Med.* 2017 Oct 26;377(17):1700. [PMID: 28578601]
- Schmid P et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2108–21. [PMID: 30345906]
- Slamon DJ et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382(6):514–24. [PMID: 31826360]
- Sledge GW Jr et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2017 Sep 1;35(25):2875–84. [PMID: 28580882]
- Sledge GW Jr et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: a

- randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019 Sept 29. [Epub ahead of print] [PMID: 31563959]
- Tripathy D et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jul;19(7):904–15. [PMID: 29804902]
- von Minckwitz G et al; KATHERINE Investigators. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 14;380(7):617–28. [PMID: 30516102]

Prognosis

Stadium kanker payudara merupakan indikator prognostik yang paling dapat diandalkan (Tabel 17-6). Status kelenjar getah bening aksila adalah faktor prognostik terbaik yang dianalisis dan dikorelasikan dengan gaya hidup di semua ukuran tumor. Ketika kanker terlokalisasi pada payudara tanpa penyebaran regional setelah pemeriksaan patologis, angka kesembuhan klinis dengan metode terapi yang paling diterima adalah 75% hingga lebih dari 90%. Faktanya, pasien dengan tumor kecil yang terdeteksi secara biologis dan tidak ada bukti penyebaran aksila memiliki tingkat kelangsungan hidup 5 tahun lebih

besar dari 95%. Ketika kelenjar getah bening aksila terlibat dengan tumor, tingkat kelangsungan hidup turun menjadi 50-70% pada 5 tahun dan mungkin sekitar 25-40% pada 10 tahun. Penggunaan penanda biologis, seperti ER, PR, grade, dan HER2, membantu mengidentifikasi jenis tumor berisiko tinggi dan pengobatan langsung yang digunakan (lihat Profil Biomarker & Ekspresi Gen). Studi analisis gen dapat memprediksi kehidupan bebas penyakit pasien sampai batas tertentu. Edisi kedelapan dari Manual Staging AJCC telah memasukkan faktor-faktor ini ke dalam staging.

Tabel 17-6. Perkiraan penyintasan pasien dengan kanker payudara menurut stadium TNM

Stadium	5 tahun	10 tahun
0	95%	90%
I	85%	70%
IIA	70%	50%
IIB	60%	40%
IIIA	55%	30%
IIIB	30%	20%
IV	5-10%	2%
All	65%	30%

Statistik lima tahun tidak secara akurat mencerminkan hasil akhir terapi. Tingkat kematian pasien kanker payudara melebihi kontrol normal sesuai usia selama hampir 20 tahun. Setelah itu, angka kematiannya sama, meskipun kematian yang

terjadi di antara pasien kanker payudara seringkali secara langsung disebabkan oleh tumor.

Secara umum, kanker payudara tampaknya agak lebih agresif dan terkait dengan hasil yang lebih buruk pada wanita yang lebih muda daripada wanita yang lebih tua, dan ini mungkin terkait dengan fakta bahwa lebih sedikit wanita yang lebih muda memiliki tumor ER-positif. Disparitas dalam hasil pengobatan untuk latar belakang ras dan etnis yang berbeda telah dilaporkan oleh beberapa penelitian. Perbedaan ini tampaknya tidak hanya karena faktor sosial ekonomi yang berbeda (dan perbedaan yang dihasilkan dalam akses ke perawatan kesehatan) tetapi juga karena perbedaan sub tipe kanker payudara yang didiagnosis.

Untuk pasien yang penyakitnya berkembang meskipun pengobatan, beberapa penelitian menunjukkan terapi kelompok suportif dapat meningkatkan kelangsungan hidup. Terutama saat mereka mendekati akhir hidup, pasien tersebut akan

membutuhkan perawatan paliatif yang teliti (lihat Bab 5)

- DeSantis CE et al. Cancer statistics for African Americans, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 May;69(3):211–33. [PMID: 30762872]
- Giuliano AE et al. Eighth edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018 Jul;25(7):1783–5. [PMID: 29671136]
- Jemal A et al. Factors that contributed to black-white disparities in survival among nonelderly women with breast cancer between 2004 and 2013. *J Clin Oncol.* 2018 Jan 1;36(1):14–24. [PMID: 29035645]
- Miller KD et al. Cancer statistics for hispanics/latinos, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):425–45. [PMID: 30285281]
- Pan H et al; EBCTCG. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9;377(19):1836–46. [PMID: 29117498]

Perawatan Lanjutan

Setelah terapi primer, pasien dengan kanker payudara harus dipantau jangka panjang untuk mendeteksi kekambuhan dan mengamati payudara yang berlawanan untuk karsinoma primer kedua. Kekambuhan lokal dan jauh paling sering terjadi dalam 2-5 tahun pertama. Selama 2 tahun pertama,

kebanyakan pasien harus diperiksa setiap 6 bulan, kemudian setiap tahun sesudahnya. Perhatian khusus diberikan pada payudara kontralateral karena keganasan payudara primer baru akan berkembang pada 20-25% pasien. Dalam beberapa kasus, terutama pada kanker payudara reseptor hormon positif, metastasis tidak aktif untuk waktu yang lama dan dapat muncul 20 tahun atau lebih setelah pengangkatan tumor primer. Meskipun penelitian telah gagal untuk menunjukkan efek buruk dari penggantian hormon pada pasien bebas penyakit, jarang digunakan setelah pengobatan kanker payudara, terutama jika tumor itu reseptor hormon positif. Bahkan kehamilan tidak dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lebih pendek dari pasien yang dibebaskan dari penyakit—namun banyak ahli onkologi enggan untuk menasihati pasien muda dengan kanker payudara bahwa aman untuk hamil. Penggunaan pengganti estrogen untuk kondisi seperti osteoporosis, kekeringan vagina, dan muka memerah dapat dipertimbangkan untuk wanita dengan riwayat kanker payudara setelah membahas manfaat dan

risikonya; namun, tidak direkomendasikan secara rutin, terutama mengingat ketersediaan agen nonhormonal untuk kondisi ini (seperti bifosfonat dan denosumab untuk osteoporosis).

A. Kekambuhan Lokal

Insiden kekambuhan lokal berkorelasi dengan ukuran tumor, keberadaan dan jumlah kelenjar aksila yang terlibat, jenis histologis tumor, adanya edema kulit atau fiksasi kulit dan fascia dengan tumor primer, dan jenis operasi definitif dan iradiasi lokal. Kekambuhan lokal pada dinding dada setelah mastektomi total dan diseksi aksila terjadi pada sebanyak 8% pasien. Bila nodus aksilaris tidak terlibat, angka kekambuhan lokal kurang dari 5%, tetapi angkanya mencapai 25% bila sangat terlibat. Perbedaan serupa dalam tingkat kekambuhan lokal dicatat antara tumor kecil dan besar. Faktor-faktor seperti kanker multifokal, tumor in situ, invasi limfovaskular, margin reseksi positif, kemoterapi, dan radioterapi memiliki efek pada kekambuhan lokal pada pasien yang diobati dengan operasi konservasi payudara. Terapi sistemik ajuvan sangat menurunkan tingkat kekambuhan lokal.

Rekurensi dinding dada biasanya muncul dalam beberapa tahun pertama tetapi dapat terjadi hingga akhir 15 tahun atau lebih setelah mastektomi. Semua nodul dan lesi kulit yang mencurigakan harus dibiopsi. Eksisi lokal atau radioterapi lokal dapat dilakukan jika terdapat nodul yang terisolasi. Jika lesi multipel atau disertai dengan bukti keterlibatan regional pada kelenjar susu internal atau supraklavikula, penyakit ini paling baik dikelola dengan pengobatan radiasi seluruh dinding dada termasuk daerah parasternal, supraklavikula, dan aksila serta terapi sistemik.

Kekambuhan lokal setelah mastektomi biasanya menandakan adanya penyakit yang meluas dan merupakan indikasi penelitian untuk mencari metastasis. Metastasis jauh akan berkembang dalam beberapa tahun pada sebagian besar pasien dengan tumor rekuren lokal setelah mastektomi. Ketika tidak ada bukti metastasis di luar dinding dada dan kelenjar regional, penyinaran untuk penyembuhan setelah

eksisi lokal lengkap harus dicoba. Setelah mastektomi parsial, kekambuhan lokal tidak memiliki signifikansi prognostik yang serius seperti setelah mastektomi. Namun, pasien yang mengalami kekambuhan memiliki prognosis yang lebih buruk daripada mereka yang tidak. Ada spekulasi bahwa kemampuan kanker untuk kambuh secara lokal setelah radioterapi adalah tanda agresivitas dan resistensi terhadap terapi. Penyelesaian mastektomi harus dilakukan untuk kekambuhan lokal setelah mastektomi parsial; beberapa dari pasien ini akan bertahan untuk waktu yang lama, terutama jika kekambuhan payudara adalah DCIS atau terjadi lebih dari 5 tahun setelah pengobatan awal. Kemoterapi sistemik atau pengobatan hormonal harus digunakan untuk wanita dengan penyakit yang menyebar atau mereka yang mengalami kekambuhan lokal.

B. Masalah Penyintasan Kanker Payudara

Mengingat bahwa sebagian besar wanita dengan kanker payudara non-metastasis akan disembuhkan, sejumlah besar wanita menghadapi masalah kelangsungan hidup yang berasal dari diagnosis atau

pengobatan kanker payudara, atau keduanya. Tantangan-tantangan ini termasuk perjuangan psikologis, disfungsi kognitif (juga disebut "otak kemoterapi"), limfedema ekstremitas atas, masalah manajemen berat badan, masalah kardiovaskular, keropos tulang, efek samping pascamenopause, dan kelelahan. Satu studi acak melaporkan bahwa penyintas yang menerima intervensi psikologis sejak saat diagnosis memiliki risiko kekambuhan dan kematian terkait kanker payudara yang lebih rendah. Sebuah studi acak pada penderita kanker yang lebih tua dan kelebihan berat badan menunjukkan bahwa diet dan olahraga mengurangi tingkat penurunan fungsional yang dilaporkan sendiri dibandingkan tanpa intervensi.

1. **Edema Lengan** - Edema lengan yang signifikan terjadi pada sekitar 10-30% pasien setelah diseksi aksila dengan atau tanpa mastektomi. Ini terjadi lebih sering pada wanita gemuk, pada wanita yang menjalani radioterapi, dan pada wanita yang mengalami infeksi pasca operasi. Mastektomi parsial

dengan radiasi ke kelenjar getah bening aksila diikuti oleh edema kronis lengan pada 10-20% pasien. Diseksi kelenjar getah bening sentinel telah terbukti menjadi bentuk staging aksila yang akurat tanpa efek samping edema atau infeksi. Penggunaan radioterapi yang bijaksana, dengan bidang pengobatan yang direncanakan dengan hati-hati untuk menyelamatkan aksila sebanyak mungkin, dapat sangat mengurangi kejadian edema, yang hanya akan terjadi pada 5% pasien jika tidak ada radioterapi yang diberikan pada aksila setelah mastektomi parsial dan limfatik. diseksi simpul

Edema lengan yang terlambat atau sekunder dapat berkembang bertahun-tahun setelah pengobatan, sebagai akibat dari kekambuhan aksila atau infeksi di tangan atau lengan, dengan obliterasi saluran limfatik. Ketika edema berkembang, pemeriksaan aksila yang cermat untuk kekambuhan atau infeksi

dilakukan. Infeksi pada lengan atau tangan pada sisi yang dibedah harus diobati dengan antibiotik, istirahat, dan peninggian. Jika tidak ada tanda-tanda kekambuhan atau infeksi, ekstremitas yang bengkak harus ditangani dengan istirahat dan peninggian. Diuretik ringan dapat membantu. Jika tidak ada perbaikan, pompa kompresor atau kompresi manual mengurangi pembengkakan, dan pasien kemudian dipasang sarung tangan atau selongsong elastis. Kebanyakan pasien tidak cukup terganggu oleh edema ringan untuk memakai sarung tangan atau lengan yang tidak nyaman dan akan mengobati diri mereka sendiri dengan peninggian atau kompresi manual saja. Jarang, edema mungkin cukup parah untuk mengganggu penggunaan anggota badan. Sebuah studi prospektif acak telah menunjukkan bahwa angkat beban progresif dua kali seminggu meningkatkan gejala limfedema dan eksaserbasi dan meningkatkan kekuatan ekstremitas.

2. Rekonstruksi Payudara

Rekonstruksi payudara biasanya dapat dilakukan setelah mastektomi radikal total atau modifikasi. Rekonstruksi harus didiskusikan dengan pasien sebelum mastektomi, karena menawarkan titik fokus psikologis yang penting untuk pemulihan. Rekonstruksi bukanlah halangan untuk diagnosis kanker berulang. Rekonstruksi payudara yang paling umum adalah implantasi gel silikon atau prostesis saline di bidang subpektoral antara otot pektoralis minor dan otot pektoralis mayor. Sebagai alternatif, jaringan autologus dapat digunakan untuk rekonstruksi.

Flap jaringan autologus memiliki keuntungan karena tidak terasa seperti benda asing bagi pasien. Teknik autologus yang paling populer saat ini adalah rekonstruksi menggunakan flap jaringan perut. Ini termasuk flap perforator epigastrium inferior dalam (DIEP) dan flap otot transrektus abdominis (TRAM) yang

lebih tradisional. Flap latissimus dorsi dapat diayunkan dari belakang tetapi menawarkan volume yang lebih sedikit daripada flap TRAM dan oleh karena itu sering memerlukan suplementasi dengan implan. Rekonstruksi dapat dilakukan segera (pada saat mastektomi awal) atau dapat ditunda sampai nanti, biasanya ketika pasien telah menyelesaikan terapi ajuvan. Saat mempertimbangkan pilihan rekonstruktif, penyakit penyerta harus dipertimbangkan, karena kemampuan flap autologus untuk bertahan hidup bergantung pada komorbiditas medis. Selain itu, kebutuhan akan radioterapi dapat mempengaruhi pilihan rekonstruksi karena radiasi dapat meningkatkan fibrosis di sekitar implan atau mengurangi volume flap.

3. Risiko Kehamilan

Dokter sering diminta untuk menasihati pasien mengenai

potensi risiko kehamilan di masa depan setelah pengobatan definitif untuk kanker payudara stadium awal. Sampai saat ini, tidak ada efek buruk kehamilan pada kelangsungan hidup wanita yang menderita kanker payudara telah dibuktikan. Saat menasihati pasien, ahli onkologi harus mempertimbangkan keseluruhan prognosis, usia, penyakit penyerta, dan tujuan hidup pasien.

Pada pasien dengan kanker yang tidak dapat dioperasi atau metastasis (penyakit stadium IV), aborsi yang diinduksi mungkin disarankan karena kemungkinan efek samping dari pengobatan hormonal, radioterapi, atau kemoterapi pada janin di samping prognosis buruk ibu hamil.

Asdourian MS et al. Association between precautionary behaviors and breast cancer-related lymphedema in patients undergoing bilateral surgery. *J Clin Oncol*. 2017 Dec 10;35(35):3934–41. [PMID: 28976793]

Carroll JE et al. Cognitive performance in survivors of breast cancer and markers of biological aging. *Cancer*. 2019 Jan 15;125(2):298–306. [PMID: 30474160]

- Dieli-Conwright CM et al. Hispanic ethnicity as a moderator of the effects of aerobic and resistance exercise in survivors of breast cancer. *Cancer*. 2019 Mar 15;125(6):910–20. [PMID: 30500981]
- Gerstl B et al. Pregnancy outcomes after a breast cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2018 Feb;18(1):e79–88. [PMID: 28797766]
- Hummel SB et al. Efficacy of internet-based cognitive behavioral therapy in improving sexual functioning of breast cancer survivors: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2017 Apr 20;35(12):1328–40. [PMID: 28240966]
- Janelsins MC et al. Cognitive complaints in survivors of breast cancer after chemotherapy compared with age-matched controls: an analysis from a nationwide, multicenter, prospective longitudinal study. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 10;35(5):506–14. [PMID: 28029304]
- Lambertini M et al. Long-term safety of pregnancy following breast cancer according to estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Apr 1;110(4):426–9. [PMID: 29087485]
- Mandelblatt JS et al. Cancer-related cognitive outcomes among older breast cancer survivors in the thinking and living with cancer study. *J Clin Oncol*. 2018 Nov 10;36(32):3211–22. [PMID: 30281396]
- Van Dyk K et al. The cognitive effects of endocrine therapy in survivors of breast cancer: a prospective longitudinal study up to 6 years after treatment. *Cancer*. 2019 Mar 1;125(5):681–9. [PMID: 30485399]

KARSINOMA PAYUDARA PRIA

ESSENSIAL

- Benjolan tanpa rasa sakit di bawah areola pada pria biasanya berusia di atas 50 tahun.
- *Nipple discharge*, retraksi, atau ulserasi mungkin ada.
- Prognosis umumnya lebih buruk dibandingkan pada wanita.

Pertimbangan Umum

Kanker payudara pada pria adalah penyakit langka; kejadiannya hanya sekitar 1% dari semua diagnosis kanker payudara. Usia rata-rata saat kejadian adalah sekitar 70 tahun, dan mungkin ada peningkatan insiden kanker payudara pada pria dengan kanker prostat. Seperti pada wanita, pengaruh hormonal mungkin terkait dengan perkembangan kanker payudara pria. Ada insiden tinggi kanker payudara dan ginekomastia pada pria Bantu, secara teoritis karena kegagalan inaktivasi estrogen oleh penyakit hati terkait. Penting untuk dicatat bahwa kerabat

tingkat pertama pria dengan kanker payudara dianggap berisiko tinggi. Risiko ini harus diperhitungkan ketika mendiskusikan pilihan dengan pasien dan keluarga. Selain itu, mutasi BRCA2 sering terjadi pada pria dengan kanker payudara. Pria dengan kanker payudara, terutama dengan riwayat kanker prostat, harus menerima konseling genetik.

Manifestasi Klinis

Benjolan yang tidak nyeri, kadang-kadang disertai keluarnya cairan dari puting, retraksi, erosi, atau ulserasi, adalah keluhan utama. Pemeriksaan biasanya menunjukkan massa yang keras, tidak jelas, tidak nyeri tekan di bawah puting atau areola. Ginekomastia tidak jarang mendahului atau menyertai kanker payudara pada pria. Keluarnya cairan dari puting susu adalah presentasi yang tidak biasa untuk kanker payudara pada pria tetapi merupakan temuan yang tidak menyenangkan terkait dengan karsinoma pada hampir 75% kasus. Stadium kanker payudara pada pria sama dengan pada wanita. Ginekomastia dan kanker metastatik dari situs lain

(misalnya, prostat) harus dipertimbangkan dalam diagnosis banding. Tumor jinak jarang terjadi, dan biopsi harus dilakukan pada semua pria dengan massa payudara tertentu

Tatalaksana

Perawatan terdiri dari mastektomi radikal yang dimodifikasi pada pasien yang dapat dioperasi, yang harus dipilih dengan kriteria yang sama seperti wanita dengan penyakit tersebut. Terapi konservasi payudara jarang dilakukan. Iradiasi adalah langkah pertama dalam mengobati metastasis lokal di kulit, kelenjar getah bening, atau kerangka yang menyebabkan gejala. Pemeriksaan kanker untuk reseptor hormon dan overekspresi HER2 adalah nilai dalam menentukan terapi adjuvant. Lebih dari 95% pria memiliki tumor ER-positif dan kurang dari 10% memiliki ekspresi berlebih dari HER2. Reseptor androgen juga sering diekspresikan secara berlebihan pada kanker payudara pria. Terapi sistemik adjuvant dan radiasi digunakan untuk indikasi yang sama seperti pada kanker payudara pada wanita.

Karena kanker payudara pada pria seringkali merupakan reseptor hormon positif, didiagnosis terlambat, dan merupakan penyakit yang menyebar, terapi endokrin sangat penting dalam pengelolaannya. Tamoxifen adalah obat utama untuk pengelolaan kanker payudara stadium lanjut pada pria. Tamoxifen (20 mg per oral setiap hari) harus menjadi pengobatan awal. Ada sedikit data mengenai penggunaan AI pada pria, tetapi mereka lebih sering digunakan. Pengebirian pada kanker payudara stadium lanjut adalah ukuran yang berhasil dan lebih bermanfaat daripada prosedur yang sama pada wanita tetapi jarang digunakan. Bukti objektif regresi dapat dilihat pada 60-70% pria dengan terapi endokrin untuk penyakit metastasis—kira-kira dua kali lipat proporsi pada wanita. Tulang adalah tempat paling sering metastasis dari kanker payudara pada pria (seperti pada wanita), dan terapi endokrin mengurangi nyeri tulang pada kebanyakan pasien yang diobati. Semakin lama interval antara

mastektomi dan kekambuhan, semakin lama kemungkinan remisi setelah pengobatan.

Kemoterapi harus diberikan untuk indikasi yang sama dan menggunakan jadwal dosis yang sama seperti untuk wanita dengan penyakit metastasis atau untuk pengobatan adjuvant.

Prognosis

Sebuah studi kanker payudara internasional berbasis populasi besar melaporkan bahwa setelah penyesuaian untuk fitur prognostik (usia, stadium, pengobatan), pria memiliki tingkat kelangsungan hidup relatif yang sama untuk stadium dibandingkan dengan wanita. Untuk penyakit node-positif, kelangsungan hidup 5 tahun adalah sekitar 69%, dan untuk penyakit node-negatif, sekitar 88%. Untuk pasien yang penyakitnya berkembang meskipun pengobatan, upaya teliti dalam perawatan paliatif sangat penting (lihat Bab 5).

Giordano SH. Breast cancer in men. *N Engl J Med.* 2018 Jun 14;378(24):2311–20. [PMID: 29897847]

