

UPDATE BREAST CANCER MANAGEMENT DIAGNOSTIC AND TREATMENT

Muchlis Ramli

Divisi Bedah Onkologi, Departemen Ilmu Bedah FK Universitas Indonesia

Pendahuluan

Kanker payudara merupakan problema kesehatan yang penting pada wanita. Di AS 1 dari 8 wanita (12.5%) dalam perjalanan hidupnya akan menderita kanker payudara atau 30% dari semua kanker yang ada pada wanita. Dengan angka kematian no.2 pada wanita AS setelah kematian akibat kanker paru atau 3.4%. Glabocan 2008 di AS insiden kanker payudara 76.7/100.000/tahun dengan angka kematian 14.7/100.000/tahun. Sedangkan di Indonesia insiden kanker payudara menduduki peringkat pertama kanker pada wanita. (Glabocan 2008) mencatat insiden kanker payudara 36.2/100.000/tahun, dengan angka kematian 18.6/100.000/tahun : yang berada dalam stadium lanjut > 50%.

Insiden kanker payudara ini baik di Indonesia maupun di luar negeri (Eropa-AS) cenderung meningkat. Kemajuan dalam bidang teknologi dan biomolekuler, serta berdasarkan hasil studi berbagai trials ; telah terjadi perubahan dalam arti kemajuan dalam semua aspek penatalaksanaan kanker payudara. Untuk diagnostik ; memang diagnostik definitif hanya diperoleh dengan satu2nya cara yaitu pemeriksaan histopatologi.

Pemeriksaan lain, mulai pemeriksaan fisik, mamografi, ultrasonografi, sitologi mempunyai nilai akurasi tersendiri dibandingkan gold standard. Mamografi merupakan tool diagnostic yang paling

banyak dipakai saat ini disamping sitologi. Ketepatan mamografi sampai 85-90% dan sitologi 95-98%. Dengan prosedur “ Triple diagnostic “ yang saat ini banyak dipakai dinegara maju; memberikan kemudahan dalam menegakkan diagnosis definitif pre operatif, karena ketepatannya sudah terbukti sama dengan histopatologis.

Pemakaian mamografi telah dapat menemukan kasus dini sampai yang tidak teraba, tetapi pada mamografi menunjukkan gejala2 keganasan (non palpable mass). Di Eropa penggunaan screening mamografi (Belanda) telah menurunkan angka mortalitas kanker payudara sampai 50% atau 72 % pada wanita usia 35-65 tahun dan 50-65 tahun.

Didalam pengobatan yang bertujuan untuk eradiksi kanker dan peningkatan kualitas hidup; telah terjadi perkembangan yang cukup pesat pula dengan diketahuinya faktor prognosis (yang mempengaruhi survival rate dan disease free interval dan dikenali pula beberapa faktor prediktif yaitu faktor yang mempengaruhi atau menentukan respon terapi. Dan dengan diaplikasikan dalam praktek klinis; pengobatan kanker payudara dapat dilaksanakan dengan lebih akurat dan tepat dengan hasil terapi berupa prognosis yang lebih baik dalam arti kata survival rate, disease free interval dan kualitas hidup serta apakah diperlukan pembedahan yang radikal, radikal modifikasi atau breast conserving treatment ; apakah dengan single modalitas pembedahan atau

dengan kombinasi terapi ajuvan (radiasi, kemoterapi, hormonal terapi) atau suatu kasus sudah in operabel yang hanya memerlukan terapi sistemik untuk paliatif saja ; sudah dapat ditentukan sebelum terapi definitif diberikan atau begitu diagnosis dan stadium penyakit ditegakkan.

Dengan kemajuan teknologi dan biomolekuler tadi dari sisi penemuan penyakit, semakin dapat ditemukan kasus-kasus yang dini ; sejalan dengan itu disisi pengobatan, terapi bedah radikal semakin berubah menjadi terapi bedah yang sederhana atau terbatas dan terapi single modalitas bedah berubah menjadi era terapi kombinasi dengan modalitas lain.

Dalam perkembangan terapi bedah ; sejak 1995 dalam bidang surgical oncology dikenal apa yang dinamakan “ sentinel node biopsi “. Dengan mendasarkan sifat-sifat biologi tumor dalam pola penyebaran secara lymphogen ; dan dengan mempergunakan lympho scintigraphy pre operatif serta intra operatif dengan “ blue dye “ dapat dideteksi stasion pertama penyebaran secara lymphogen itu yaitu “ sentinel node “ tadi. Apabila pada pemeriksaan histopatologi sentinel node negatif ; diseksi axilla dapat dihindari, sehingga komplikasi keterbatasan gerak serta lymphadenoma lengan yang sangat ditakuti dapat dihindari.

Dalam upaya rehabilitas, khususnya untuk tindakan radikal dikenal pula “ terapi bedah rekonstruksi “ payudara ; yang banyak dipakai saat ini adalah TRAM Flap atau Deltopectoralis Flap.

Demikian pula dengan kemajuan dalam biomolekuler, saat ini sudah dapat menentukan terapi adjuvant/neoadjuvant apa yang akan diberikan dalam upaya memperbaiki prognosis penyakit.

Saat ini pemeriksaan ER, PR, Her 2 neu, membagi atau mengklarifikasikan ca mamma dalam kelompok:

- Luminal A

- Luminal B

- Her 2 new

- TNBC ; yang masing-masing mempunyai sifat-sifat biologis yang berbeda dan terapi sistemik chemotherapy atau hormonal terapi sudah dapat ditentukan dari awal apa jenisnya. Disinilah terjadinya pergeseran therapy yang selama ini diterapkan berdasarkan Protokol “ Taylared Treatment “ kearah “Personalized Treatment “

I. PROSEDUR DIAGNOSIS :

Satu-satunya cara diagnosis emas (gold standard) pada kanker payudara hanyalah dengan pemeriksaan histopatologi, dengan ini diketahui jenis histologinya (type), sub typenya dan grading seluler dan grading intinya.

Tetapi banyak cara lain yang dapat mengarahkan diagnosa kepada kanker payudara ; mulai dari pemeriksaan fisik yang disertai terlebih dahulu dengan riwayat penyakit dan analisa faktor-faktor resiko. Mula-mula 50-75% kanker payudara diketahui oleh pemeriksaan sendiri payudara oleh penderita.

MAMOGRAFI

Terjadi perubahan dramatis dalam diagnosa ini pada awal tahun 1980 an, dimana peran mamografi semakin populer ; dengan tehnik ini dapat menemukan masa tumor yang sangat kecil yang sukar/tidak teraba secara pemeriksaan fisik.

Program screning mamografi inipun semakin populer, sehingga berdampak kepada hasil terapi dan mortalitas serta morbiditas yang semakin rendah.

Screening mamografi di Utrecht dan Nymegen di Negara Belanda membuktikan bahwa wanita usia 50-65 tahun (utrecht) dan wanita usia 35-65 tahun (Nymegen) ; terjadi penurunan mortalitas kanker payudara 70% dan 50% dan menurut Devita akan terjadi penurunan mortalitas 30-40% pada wanita diatas 50 tahun yang dilakukan screening mamografi.

Diagnosis imaging mamografi, mempunyai kriteria2 tersendiri untuk kecurigaan kanker payudara, yang dibagi dalam tanda-tanda mayor dan tanda minor.

Tanda mayor atau primer :

- Kepadatan lesi atau tumor dengan batas permukaan yang irreguler dan kabur makin ketengah semakin padat dibandingkan bagian tepi.
- Tepi bayangan tumor memberi gambaran menyebar “ speculated “ secara radier ataubayangan bulat kecil berupa satelit dari tumor.
- Adanya gambaran mikro kalsifikasi spesifik didalam tumor kadang kelihatan menyebar “ scatered “
- Perbedaan ukuran tumor pada mamografi dibidang klinis.

Gambaran klinis ukurannya jauh lebih besar dari gambaran mamografi.

Tanda minor atau sekunder :

- Adanya perubahan berupa penebalan atau tarikan kulit payudara
- Vaskularisasi yang bertambah dan asimetri
- Kepadatan asimetri pada kedua payudara
- Struktur jaringan fibroglanduler yang tidak teratur disekitar tumor
- Pembesaran kelenjar getah bening axilla pada mamografi terutama dengan ukuran lebih dari 1 cm.
- Perubahan ketebalan lapisan lemak sub kutis atau dibagian bawah payudara.

Ketepatan mamografi saat ini dapat mencapai 85-95% pada tumor tang teraba. Pada wanita muda,dibawah 35 tahun tidak dianjurkan oleh karena kepadatan jaringan payudara sehingga sukar menilai tanda mayor & minor untuk keganasan itu. Jadi mamografi lebih baik untuk wanita yang usia pertengahan atau lebih tua. Setelah ada mamografi ini dan dikerjakan pada wanita yang mengeluh payudara ; penemuan non palpabel mass semakin tinggi 20-40.

ULTRASONOGRAFI :

Penggunaan ultrasonografi ; dapat membedakan lesi padat (solid) atau lesi kistik atau variasi antara keduanya (campuran). Pada pemeriksaan ultrasonografi ini sulit membedakan lesi jinak atau ganas ; namun dapat membuat kecurigaan ganas apabila :

- bentuk lesi yang irreguler (poly murph) yang kadang disertai gambaran spekular
- ekkostruktur tifak homogen
- terdapat bayangan hipoehoik dibawah nodul(acoustic shadow)

sedangkan lesi jinak memberi gambaran :

- nodul bisa hipo atau hiper ehoik berbentuk bulat atau oval dengan ekkostruktur yang teratur dan homogen.
- Bayangan hiperehoik dibawah nodul,disertai dua kali bayangan hipoehoik dikedua samping nodul.
- Jaringan lemak sub kutis masih normal

Kombinasi mamografi dan ultrasonografi dikatakan dapat mempertinggi akurasi ketepatan pemeriksaan. Akhir-akhir ini berkembang pula ultrasound (sonografi) dan dopler, dimana dapat mendeteksi kemungkinan adanya neovascularisasi, yang memperbesar kemungkinan adanya proses keganasan.

MRI (Magnetic Resonance Imaging) Keterbatasan akurasi mamografi pada pemeriksaan payudara wanita usia lebih muda yang lebih dens (padat) dapat diatasi dengan mempergunakan MRI. Dengan MRI ini dapat ditemukan lesi-lesi yang kecil pada payudara yang densitinya tinggi (usia muda)

SITOLOGI

Fine needle aspiration biopsi (FNAB)/ Biopsi Jarum Halus.

Pemeriksaan ini adalah pemeriksaan sitologi dimana spesimen yang diperiksa diambil dengan aspirasi jarum halus (no.22). Yang dinilai dari sitologi ini adalah sel sendiri, sitoplasma dan inti. Ketepatan pemeriksaan sitologi ini 89-95% ditangan yang ahli. Biopsi jarum ini dapat pula dilakukan dengan "core needle biopsy" disini didapat spesimen jaringan yang dapat diperiksa secara histopatologi. Tetapi jarum "Core needle" ini lebih besar dan dapat menimbulkan trauma lebih besar daripada FNAB misalnya perdarahan. "Triple diagnosis" yaitu pemeriksaan klinis yang teliti; pemeriksaan mamografi dan FNAB (cytology). Apabila pemeriksaan klinis curiga ganas, pemeriksaan mamografi juga menyatakan adanya keganasan dan cytology juga menyatakan keganasan, maka nilai ketiga pemeriksaan ini sama dengan gold standard. Jadi apabila Triple diagnostik positif; berarti terapi definitif dapat dilakukan.

Apabila salah satu faktor dalam triple diagnostik tidak menunjukkan keganasan, diagnosa histopatologi perlu ditegakkan intra operatif dengan potong beku (Frozen section). Hal ini

merupakan prosedur rutin dinegara maju, seperti Eropa & Jepang.

Kemajuan lain dalam aspek diagnosis ini adalah dengan semakin tingginya non palpable mass sebagai hasil langsung penggunaan mamografi, telah diupayakan cara untuk mendapatkan sample tissue (specimen) tumor payudara untuk pemeriksaan histopatologi dengan "guided biopsy dengan ultrasonography atau dengan alat "Stretotactic -mamografi". Kesemuanya pemeriksaan diatas, harus didahului oleh pemeriksaan fisik yang teliti dan ligearitis (Pemeriksaan ligearitis terlampir).

Pada pemeriksaan klinis, untuk tumor yang kecil kecurigaan pada keganasan apabila

- Tumor terdapat pada usia pertengahan > 35 tahun
- Tumor relatif tumbuh lebih cepat
- Disertai adanya factor resiko
- Pada pemeriksaan, tumor tidak berbatas tegas, dengan konsistensi padat keras; permukaan tidak rata.
- Disertai adanya discharge serous sanguinous dari nipple
- Disertai pembesaran KGB axilla yang teraba secara klinis
- Disertai adanya dimpling ataupun "nipple retracted"
- Adanya ulcerasi pada nipple payudara.

Untuk kasus kanker payudara yang lanjut baik local lanjut maupun lanjut dengan metastase mudah dikenali secara klinis yaitu dengan ditemukannya tanda lanjut criteria in opeabelitas Haagensen, sbb :

1. Terdapat odema luas pada kulit payudara (melebihi

- luas 1/3 luas kulit payudara)
2. adanya nodul+ satelit pada kulit payudara
 3. kanker payudara jenis mastitis karsinoma losa
 4. terdapat nodul para sternal
 5. terdapat nodul supra sternal
 6. adanya odema lengan
 7. adanya metastase jauh
 8. terdapat dua dari tanda-tanda locally advanced
 - ulserasi kulit
 - odema kulit
 - tumor terfixir pada dinding torak
 - kgh axilla dengan diameter > 2.5 cm
 - kgb axilla melekat satu sama lain

Didalam aspek diagnostic ini ; memang diagnostic baku emas (Gold Standard) adalah tetap histopatologi ; namun dengan kemajuan biomolekuler pemeriksaan imunohistokimia yang merupakan bagian dari “ Prognostic dan Prediktif Factor “ yaitu terutama pemeriksaan ER,PR,Her 2 New (Ki 67 dan topoisomerase) sudah dapat memperkirakan terapi adjuvant/neoadjuvant yang akan diberikan.

Dalam hal ini kanker payudara dapat dibedakan dalam :

Golongan Luminal A

Luminal B

Her 2

TNBC (Triple Negative Breast Cancer)

PENENTUAN STADIUM KANKER PAYUDARA.

Penentuan stadium ini sangat penting sebelum melakukan tindakan definitive setelah diagnosa ditegakkan. Dengan penentuan stadium ini,berarti diketahui besarnya tumor,ekstensi tumor apakah masih lokal,sudah keregional atau sudah bernetastase ; yang sangat berguna dalam menentukan pilihan terapi.

Berbagai macam cara penentuan stadium penyakit kanker payudara ini a.l :

1. Steintal (1905)
2. Manchester (1940)
3. Haagensen dan Stout (1943)
4. Portmann Clasification (1943)
5. TNM system, pertama kali diperkenalkan oleh Denoix (1943) dan dipopulerkan oleh UICC (1958) dan American Joint Committee on Cancer AJCC (Uinion International Contra in Cancer)

Klasifikasi TNM system UICC/AJCC ini saat ini menjadi pegangan dalam klasifikasi stadium kanker payudara, oleh karena lebih memperlihatkan ketepatan dalam group ekstensi tumor yang mempunyai nilai-nilai prognostik dan lebih bermakna dalam penentuan jenis pengobatan.

TNM system yang dipakai saat ini adalah tahun 2002 ; yang dibandingkan dengan TNM system sebelumnya terdapat beberapa perubahan atau perbaikan dibandingkan dengan yang sebelumnya a.l :

1. Mikrometastase dibedakan antara “ isolated tumor cell “ berdasarkan ukuran dan histology aktifitas keganasan.
2. Memasukan penilaian sentinel node dan pewarnaan imunohistokimia atau pemeriksaan molekuler

3. Klasifikasi mayor pada staus kgb tergantung pada jumlah kgb aksila yang positif dengan pewarnaan HE atau imunohistokimia.
4. klasifikasi metastase pada kgb infraklavikula ditambahkan sebagai N3
5. Penilaian metastae kgb mamaria interna berdasarkan ada atau tidaknya metastasis pada kgb aksila. KGB mamaria interna positif secara mikroskopis yang terdeteksi melalui sentinel node dengan menggunakan limphosinografi tapi pada pencitraan dan klinis negati diklasifikasikan sebagai N1 metastase secara makroskopis pada kgb mamaria interna yang terdeteksi secara pencitraan (kecuali lymphasintigrafi) atau melalui pemeriksaan fisik dikelompokkan sebagai N2 jika tidak terdapat metastase kgb aksila, kalau ada meta kgb aksila dikelompokkan sebagai N3.
6. metastase pada kgb supraclavicula dikelompokkan sebagai N3

TNM System

Klasifikasi Stadium TNM (UICC / AJCC) 2002.

Stadium kanker payudara ditentukan berdasarkan TNM system dari UICC/AJC tahun 2002 adalah sebagai berikut :

T = ukuran tumor primer

Ukuran T secara klinis , radiologis dan mikroskopis adalah sama.

Nilai T dalam cm, nilai paling kecil dibulatkan ke angka 0,1 cm.

Tx : Tumor primer tidak dapat dinilai.

T0 : Tidak terdapat tumor primer.

Tis : Karsinoma in situ.

Tis(DCIS) : Ductal carcinoma in situ.

Tis (LCIS) : Lobular carcinoma in situ.

Tis (Paget's) : Penyakit Paget pada puting tanpa adanya tumor.

Catatan : Penyakit Paget dengan adanya tumor dikelompokkan sesuai dengan ukuran tumornya.

T1 : Tumor dengan ukuran diameter terbesarnya 2 cm atau kurang.

T1mic : Adanya mikroinvasi ukuran 0,1 cm atau kurang.

T1a : Tumor dengan ukuran lebih dari 0,1 cm sampai 0,5 cm.

T1b : Tumor dengan ukuran lebih dari 0,5 cm sampai 1 cm.

T1c : Tumor dengan ukuran lebih dari 1 cm sampai 2 cm.

T2 : Tumor dengan ukuran diameter terbesarnya lebih dari 2 cm sampai 5 cm.

T3 : Tumor dengan ukuran diameter terbesar lebih dari 5 cm.

T4 : Ukuran tumor berapapun dengan ekstensi langsung ke dinding dada atau kulit.

T4a : Ekstensi ke dinding dada tidak termasuk otot pektoralis.

T4b : Edema (termasuk peau d'orange), ulserasi, nodul satelit pada kulit yang

terbatas pada 1 payudara.

T4c : Mencakup kedua hal diatas.

T4d : Mastitis karsinomatosa.

N = Kelenjar getah bening regional.

Klinis :

Nx : Kgb regional tidak bisa dinilai (telah diangkat sebelumnya).

N0 : Tidak terdapat metastasis kgb.

N1 : Metastasis ke kgb aksila ipsilateral yang mobil.

N2 : Metastasis ke kgb aksila ipsilateral terfiksir, berkonglomerasi, atau adanya pembesaran kgb mamaria interna ipsilateral (klinis*) tanpa adanya metastasis ke kgb aksila.

N2a : Metastasis pada kgb aksila terfiksir atau berkonglomerasi atau melekat ke struktur lain.

N2b : Metastasis hanya pada kgb mamaria interna ipsilateral secara klinis *dan tidak terdapat metastasis pada kgb aksila.

N3 : Metastasis pada kgb infraklavikular ipsilateral dengan atau tanpa metastasis kgb aksila atau klinis terdapat metastasis pada kgb mamaria interna ipsilateral klinis) dan metastasis pada kgb aksila ; atau metastasis pada kgb supraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa metastasis pada kgb aksila /mamaria interna.

N3a : Metastasis ke kgb infraklavikular ipsilateral.

N3b : Metastasis ke kgb mamaria interna dan kgb aksila.

N3c : Metastasis ke kgb supraklavikula.

*Catatan : *Terdeteksi secara klinis : terdeteksi dengan pemeriksaan fisik atau secara imaging (diluar limfoscintigrafi).*

M : (Metastasis jauh)

Mx : Metastasejauhtidak diketahui

Mo : Tidak ada metastase jauh

M1 : Ada metastase jauh

II. PENGOBATAN KANKER PAYUDARA

Tujuan pengobatan kanker payudara adalah untuk mendapatkan :

- Kesembuhan yang baik (cure rate yang tinggi) dalam arti kata disease free yang panjang dan sekaligus overall survival yang panjang pula dan
- Kualitas hidup penderita yang setinggi2nya.

Tujuan ini ada kalanya dapat dicapai,disini sifat terapi dinamakan “ kuratif “ dan ini umumnya pada stadium dini (early stage).

Adakala tujuan itu tidak tercapai semua,kesembuhan dalam arti kata disease free tidak tercapai atau tidak ada dalam arti kata penyakit tetap ada dalam tubuh penderita,tapi yang ada dan harus diusahakan adalah perbaikan kualitas hidup ; pengobatan ini dinamakan “ paliatif “

Untuk mencapai tujuan kuratif khususnya dan pengobatan pada umumnya perlu ditentukan pilihan terapi yang tepat,dan ini melalui :

1. Analisa dari berbagai factor yang dinamakan “ factor prognosis “
2. melaksanakan diagnostik dan terapi secara multi disiplin,komprehensif,proporsional dan bertanggung jawab untuk kepentingan penderita

1. Faktor Prognostik Kanker Payudara

Prognostic factor adalah setiap pengukuran atau nilai yang ada pada saat diagnosa atau pembedahan dan itu berhubungan dengan “ disease free

“masa bebas tumor atau over all survival (harapan hidup) ; tanpa pemberian atau sebelum pemberian adjuvant terapi. Dalam era kemajuan iptekdok dan biomolekuler ini factor prognosis ini dibagi dalam :

I. Factor tumor : (Tumor related factors)

Terdiri dari :
 stadium,histology/sub type
 histology,grading,status receptor
 hormonal,
 biochemical
 marker,oncogen
 expression dsb.

II. Faktor penderita (Patient related factors)

:
 Usia,gender,ras,genetic,background,immune status dsb

III. Faktor lain yang berhubungan dengan terapi

- pengobatan terdahulu
- kelengkapan
- SDM (dokter)

Dalam pembagian yang lain faktor prognosis dibedakan pula :

1. Klasik atau Generasi Pertama

- kelenjar getah bening,grading histology,ukuran tumor,ER/PR

2. Generasi Kedua :

- Derajat proliferasi :
 TLI,SPF,DNA Ploidey,KI67

- Oncogen,Protooncogen,tumor supressor gene

Gene C myc,Ras,p53,Cerb B2 (Her 2 Neu)

- Protases & extra cell matrix :
 Cathepsin D,angiogenesis dsb

Dengan suatu pengkajian yang baik dari semuanya faktor-faktor prognostik ini akan memberikan harapan yang baik

dalam menentukan pilihan terapi yang tepat. Disamping dapat digunakan dalam menentukan pilihan terapi, prognostic faktor, juga dapat dipergunakan untuk :

- Dapat mengerti perjalanan penyakit kanker
- Untuk memprediksi hasil terapi yang diperdapat
- Untuk merencanakan intervensi selain dari terapi bedah
- Untuk memperjelas dalam pemberian “inform concens “
- Untuk menjelaskan kemungkinan variasi dari hasil terapi

Hal lain yang juga sering dikaitkan dengan factor prognosis adalah“predictive factor” yang didefinisikan sebagai factor-factor pengukuran yang berhubungan dengan respons terapi atau tidak respon terhadap sesuatu jenis terapi.

❖ Faktor Stadium :

Stadium berdasarkan TNM (Tumor,Node,Metastase)

▪ Diameter/ukuran Tumor

Perlu ditentukan dengan tepat dan akurat baik secara klinis (cT) atau secara patologi pT, dapat pula secara imaging (USG atau mamografi).

Dalam hal ini berbagai penelitian telah melaporkan bahwa besarnya T berbanding lurus dengan keberadaan kgb axilla yang mengandung metastase (Carter C ; 1989, tabel 1) demikian pula penelitian Haagensen (1971, tabel 2) dan Rozen & Grosham (1990, tabel 3)Sehubungan dengan survival rate ; besarnya T juga berbanding terbalik dengan lama harapan hidup (tabel 4) semakin besar T,prosentase 5 tahun harapan hidup semakin rendah.

Tabel 1 :Angka kejadian metastasis KGB aksila/T

T (cm)	% KGB aksila mengandung metastasis
< 0,5	20,6
0,5 -	20,6
0,9	33,2
1 -	44,9
1,9	52,1
2 -	60,0
2,9	70,1
3 -	
3,9	
4 -	
4,9	
> 5.0	

Carter C,Allen C,Handerson D : Relative of tumor size,lymphnode and survival in 24.740 breast cancer cases Cancer 1989,63.181

Tabel 2 :

	Ukuran T (cm)	KGB aksila (+) PA
T1	< 2 cm	24 %
T2	2-5 cm	40 %
T3	> 5 cm	55 %

(Haagensen 1971)

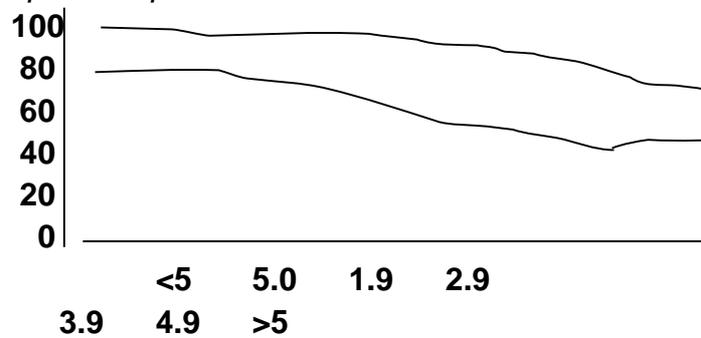
Tabel 3 : Ukuran Tumor

Semakin besar tumor (T) kemungkinan KGB mengandung metastase semakin meningkat

T (Tumor Size)	Chance of axillary node involment
0,1 – 0,5 cm	11 % 15 %
0,6 – 1.0 cm	25 % 34 %
1,1 – 1,3 cm	44 %
1,4 – 1,6 cm	
1,7 – 2,0 cm	

(Rozen & Groshen 1990)

Figure 1 : Ukuran Tumor (T) dan 5 tahun harapan hidup



Ukuran Tumor

Semakin tinggi T harapan hidup 5 tahun menurun. Untuk tumor kurang dari 0,5 cm harapan hidup 5 tahun sangat bagus baik dengan KGB negatif maupun KGB positif 1-3.Kemungkinan untuk survival memburuk pada kedua grup dengan meningkatnya ukuran tumor.

▪ Status N

Status N dapat diketahui dengan berbagai cara antara lain :

- Pemeriksaan klinis

- Imging (mamografi & sonografi)
- Diseksi kgb axilla dan pemeriksaan histopatologi
- Sentinel node (bluedye & 99mTc labeled dari probe)

Ternyata bahwa status N yang ditentukan secara klinis mempunyai nilai kesalahan yang cukup tinggi yaitu berkisar 25-30% (Haagensen & Cooley 1969) baik dalam false positive maupun false negatif, dibandingkan dengan gold standard histopatologi. Berdasarkan ini sampai pada pertengahan tahun 1990 an ; merupakan suatu keharusan pada early breast cancer melakukan diseksi kgb axilla dan pemeriksaan histopatologis. Karena ia berguna sekaligus untuk diagnostik ekstensi tumor dan perkiraan prognosis kanker payudara dan menentukan perlu tidaknya terapi adjuvant baik kemoterapi maupun radiasi.

Fisher 1969 melaporkan prognosis kanker payudara yang dioperasi mastektomi radikal sehubungan dengan ukuran T dan status N axilla sbb.

Tabel 4 : 5 years survival rate berdasarkan status T & kgb axilla

Ukuran T	Axilla (+)			Total
	KGB 0	1-3	> 4	
2	102/83	42/71	21 > 67	165/78
2-5	331/75	165/63	146/33	642/62
> 5	106/75	74/54	118/21	298/48
	539/76	281/62	285/31	

Dari sini dapat ditarik kesimpulan bahwa semakin besar T dan semakin banyak kgb axilla yang (+), memperlihatkan prognosa semakin buruk. Demikian pula laporan Harris et all 2000 ; memperlihatkan bahwa status N sangat berperan terhadap prognosis.

Tabel 5 : Status KGB dan 10 tahun harapan hidup

- Node negative	72-80%
- 1-3 positive node	50-65%
- > 4 positive node	13-27%

(Harris et all 2000)

Pertengahan tahun1990an pemeriksaan sentinel node untuk payudara mulai populer,walaupun sampai tahun 2001 masih merupakan studi phase II. Pemeriksaan sentinel node ini dengan pemakaian bluedye dan radionuclear labeled (99mTc labelled) dapat menyimpulkan bahwa early breast cancer dengan sentinel node negative tidak memerlukan diseksi axilla dan apabila sentinel node positif,diseksi axilla harus dikerjakan (Sacchni 2001).

Penelitian di RS Kanker Dharmas Harjono.S yang juga dalam phase I memberikan hasil ketepatan pemeriksaan sentinel node.

❖ Histopatology : type ; sub type dan grading

Sakamoto 1967 telah melaporkan penelitian 10 yrs untuk 936 kasus kanker payudara bahwa type, sub type dari kanker payudara berperan dalam menentukan prognosis, 10 yrs. Untuk carcinoma non invasive (insitu) 91,7% dan untuk type yang invasive berkisar antara 56,7% s/d 73% dengan jenis

medullary with lymphoid invasion yang paling baik yaitu 81,3% sedangkan Paget's 87,5%.

Klasifikasi	CIH (1956-1965) Jumlah Kasus	10 tahun harapan hidup	10tahun harapan hidup (%)
I.Non infiltrating carcinoma Ductal Lobular insitu	36	33	91,7

Tabel 6. 10 Tahun harapan hidup dengan klasifikasi histologi.

II. Infiltrating carcinoma	230	168	73,0
A. Common type	138	79	57,2
Papillotubular	457	259	56,7
Medullary tubular			
Scirrhous			
B. Special type			
Mucous	36	27	75,0
Medullary with lymphoid infiltration	16	13	81,3
Lobular	14	11	78,6
Squamous cell	1	0	0,0
Carcinosarcoma	0	0	-
Paget's	8	7	87,5
TOTAL	936	597	63,8

Number of cases followed up for more than 10 years.

Disamping data diatas untuk type/subtype tertentu diperlukan terapi yang sesuai :

A. Ductal carcinoma insitu

- Secara klinis biasanya kecil
- Tergolong pada pre invasive (non invasive)
- Sembuh dengan terapi locoregional saja

B. LCIS

- Tanpa memerlukan therapy adjuvant systemic
- Tapi ada pula yang menganjurkan therapy mastektomi, karena bersifat multi centrisiti.
- Jenis ini mempunyai bilaterally dan multicentricity yang tinggi (25% -50%)

- Dianjurkan terapinya adalah ipsilateral mastektomi dan biopsi multiple kontralateral, dan tindakan bilateral mastektomi untuk jenis ini masih merupakan kontroversi.
- Namun akhir-akhir ini adapula yang menganjurkan :
 - * observasi saja, sampai diperlukan reeksisi kalau kambuh atau mastektomi
 - * pemberian kemoprevention dengan tamoxifen insiden kanker payudara pada wanita dengan LCIS (yang sudah dieksisi) menurun sampai 56% lebih rendah dari wanita dengan LCIS tanpa tamoxifen. (Meric, Robinson, Henri).

C. Paget Disease

- Apabila disertai dengan masa tumor dibawah nipple; operasi disesuaikan stadium klinis TNM dapat berupa simple mastektomi + radiasi.
- Apabila tidak terdapat masa tumor; dilakukan simple mastektomi saja.

D. Inflammatory carcinoma (Mastitis karsinomatosa)

- Gambaran klinis : tumor dengan kulit yang memerah dan hangat seperti tanda-tanda infeksi.
- Gambaran histologis : terdapat emboli sel tumor pada sistem limfatik kulit.

- Jenis ini umumnya ditemukan sudah dalam stadium locally advanced.
- Terapinya : radiasi & khemoterapi apabila mungkin kemudian baru dioperasi.
- Prognosa buruk.

❖ Hormonal Dependency atau faktor hormonal.

Respon terapi hormonal sangat dipengaruhi oleh kadar reseptor estrogen dan progesteron. Perjalanan Penyakit yang lama, DFI yang panjang serta pola metastasis ke tulang atau soft tissue (bukan visera) secara klinis menggambarkan ketergantungan pada hormonal atau identik dengan Er / dan / Pr yang positif; dengan demikian pada umumnya memberikan respon terapi hormonal yang baik.

Er + Pr + -> respon rate sampai 75 %

Er + Pr - -> respon rate sampai 50-60 %

Er - Pr + -> respon rate sampai 30-40 %

Er - Pr - -> respon rate sampai 5-10 %

Secara kuantitatif dikatakan bahwa kadar Er meningkat dengan meningkatnya usia. Tumor dengan Er - memperlihatkan proliferasi dan pertumbuhan tumor lebih agresif demikian juga angka kekambuhan tinggi.

❖ Keadaan umum penderita dan usia penderita.

2.1 Usia Penderita.

Usia yang tua/faktor geriatrik mempunyai pengaruh dan limitasi dari tindakan terapi khususnya untuk pembedahan dan khemoterapi. Di sisi lain berbagai penelitian mengatakan bahwa respon terapi hormonal ada usia

tua akan lebih baik karena kadar reseptor semakin tinggi.

2.2. Sudah barang tentu penentuan keadaan umum penderita dan penyakit yang menyertai; merupakan pertimbangan untuk pemberian tiap jenis terapi apakah bedah; khemoterapi, hormonal terapi, radiasi, karena setiap tindakan terapi mempunyai side effect, komplikasi dan stress tersendiri. Jadi indikasi berbagai jenis terapi serta timing pemberian terapi dipengaruhi oleh keadaan umum penderita.

❖ Peralatan dan Sarana

Hal ini tidak kalah pentingnya dalam penentuan pilihan terapi.

Sebagai contoh; BCT tidak akan dapat dilaksanakan tanpa mempunyai sarana radiasi yang memadai; demikian pula tanpa punya sarana diagnostik yang baik. Misalnya mamografi.

❖ Kemampuan Ahli Bedah.

Seorang ahli bedah umum misalnya yang menangani berbagai kasus-kasus pembedahan yang umum mulai dari trauma, peritonitis dll; tentu akan bertanggung untuk melakukan tindakan radikal mastektomi, atau modified mastektomi ataupun BCT.

Tindakan operasi tumor ganas memerlukan penguasaan dasar-dasar onkologi/dasar bedah onkologi dan tidak itu saja tapi juga melaksanakan pembedahan onkologi sebagian besar waktu profesinya untuk kasus-kasus bedah onkologi. Begitupula untuk kanker payudara ini. Berdasarkan hal ini Yoseph Philch berpendapat bahwa : General surgeon is part timer Surgical Oncologist dan dia mengatakan bahwa hanya sedikit ahli bedah yang bekerja sebagai

full timer surgical oncologist yang sebenarnya.

Jadi keahlian disini ditentukan oleh :

- Kemampuan ilmunya dalam bidang surgical oncology
- Kesediaan diri dalam profesi ini secara berkesinambungan, jadi profesinya tidak ngacak; semua ingin ditangani.

Dalam menentukan terapi kanker payudara sekarang ini tidak cukup dengan menegakkan diagnosa pasti saja dan menentukan stadium TNMnya ; tapi semua factor-faktor prognostic dan predictive harus menjadi pertimbangan ; sehingga pada waktunya terapi yang bersifat protokoler berdasarkan stadium berganti kepada terapi yang bersifat “ personalized “ khususnya dalam terapi adjuvant/neoadjuvant.

2. Pengobatan Kanker Payudara Stadium Dini (Early Breast Cancer)

T1,T2 ; N0,N1

Prinsip pengobatan kanker payudara ini adalah multidisiplin; yang modalitasnya terdiri dari :

1. Operasi (pembedahan)
2. Radiasi
3. Khemoterapi
4. Hormonal terapi
5. (dan Imunoterapi)

Pada “early breast cancer” terapi pilihan adalah pembedahan, dengan atau tanpa terapi adjuvant atau kombinasi dengan yang lain. Pilihan terapi adjuvant atau kombinasi ditentukan oleh penilaian faktor prognostik diatas khususnya pemeriksaan imuno histokimia.

Pada pembicaraan berikut akan dititik beratkan pada terapi pembedahan

dengan menyinggung sedikit modalitas lain yang terkait.

Operasi.

Dikenal berbagai jenis operasi kanker payudara; mulai dari :

- Radikal mastektomi
- Supra radikal mastektomi
- Modified radikal mastektomi
- Simpel mastektomi (+ Radiasi)
- Breast conserving treatment (operasi terbatas + radiasi)
- Sentinel node biopsi

Radikal mastektomi

- Pertama kali diperkenalkan oleh Halsted (1884)
- Operasi ini berupa operasi en bloc dengan;
 - * mengangkat seluruh tumor dengan jaringan payudara dengan kulit di atasnya.
 - * mengangkat m.pectoralis mayor dan m.pectoralis minor.
 - * diseksi aksila LI, II dan III
 - * biasanya disertai dengan skin grafting untuk penutupan luka.
- Terdapat 2 approach dalam operasi ini, yaitu:
 - * cara Halsted
 - * cara Willy Mayer
- Operasi ini menimbulkan mutilasi yang cukup berat pula
- Umumnya dipakai pada KPD stadium I dan II
- Cure rate 5 year survival rate (OS) 70%, DFI 58%
- Akhir ini semakin kurang dipakai pada early breast

cancer; oleh karena mutilasinya, dan tidak menambah care rate dibandingkan dengan MRM

-

Supraradikal mastektomi

- Suatu operasi yang lebih radikal yang mendasarkan bahwa KPD ini adalah "penyakit lokal" seperti pendapat Halsted.
- Tujuan untuk mencapai cure rate yang lebih baik, namun tujuan ini pada penelitian berikutnya tidak pernah tercapai.
- Malah cure rate lebih rendah daripada radikal mastektomi yaitu 69%, di mana radikal mastektomi adalah 72% (perbedaan tidak significant).
- Operasi ini seperti radikal mastektomi, ditambah dengan:
 - * diseksi supraclavikula
 - * diseksi mammae interna.
- Operasi ini kemudian ditinggalkan karena mutilasi yang sangat hebat dan perbaikan prognosis tidak tercapai dengan nyata.

Modified radikal mastektomi

- Operasi ini hampir sama dengan operasi radikal mastektomi; perbedaannya hanya pada m.pectoralis mayor atau dan minor
- Pada modifikasi radikal mastektomi cara Patey: m.pectoralis mayor tetap dipertahankan, dan m.pectoralis minor diangkat.

Dengan cara Auchincloss (Madden) m pectoralis mayor dan monir ditinggalkan.

- Cara ini dalam upaya tetap mempertahankan lokal kontrol yang baik dengan mutilasi yang tidak sehebat pada radikal mastektomi.
- Tapi operasi ini lebih sukar dan lam sedikt dibandingkan dengan radikal mastektomi.
- Apabila dibandingkan hasil dari radikal mastektomi dan modifikasi radikal mastektomi seperti yang dikemukakan oleh Turner Cs adalah sama dalam OS atau DFI.

Breast Conserving Treatment

- Terapi ini adalah primer kombinasi operasi lokal yang terbatas dengan radiasi radikal.
- Operasi dapat berupa :

* tumorektomi (lumpektomi),

* segmentnektomi,

*quadranektomi,pilihan tergantung dari diameter tumor primer ; dan diikuti dengan diseksi axilla

- Radiasi diberikan : 45-50 Gy/25 frasi/5mg Booster 10-20 Gy/5-10 frasi/1-2 mg
- Operasi ini mempunyai batasan-batasan tersendiri.

Khusus untuk BCT mempunyai persyaratan tersendiri (akan diuraikan kemudian). Kecenderungan akhir-akhir ini seperti dikemukakan oleh DW Kinne dari SKMH New York bahwa operasi radikal mastektomi klasik sudah semakin ditinggalkan kecuali apabila memang

suatu keharusan,dan operasi yang terbatas semakin banyak diminati. Dia memberikan data sebagai berikut :

Surgical procedure performed by the Memorial Sloan Kettering Cancer center Breast service 1989 ; 1990 ; 1991

Operation	Patient		
	No of	%	
	1989	1990	1991
MRM	516 (56)	456 (51)	443 (45)
BCT (limited resection axillary dissection + radiotherapy)	264 (29)	270 (30)	350 (36)
Total Mastectomy	125 (14)	156 (18)	167 (17)
Radical Mastectomy	9 (1)	10 (1)	7 (1)
Total	914 (100)	892 (100)	974 (100)

- Dari hasil-hasil diatas dapat dikatakan bahwa hasil terapi radikal mastektomi atau modifikasi radikal mastektomi atau Breast Conserving Treatment (BCT) untuk Early Breast Cancer adalah sama; tidak ada perbedaan yang bermakna.Saat ini hampir ...% kanker payudara diobati dengan BCT.
- Walaupun hasilnya sama, untuk tindakan BCT mempunyai kriteria tersendiri.

- Didalam Protokol Kanker Payudara PERABOI 1988 BCT masih merupakan terapi alternatif, bukanlah suatu terapi yang direkomendasikan sebagai suatu pilihan seperti radikal mastektomi atau modifikasi radikal mastektomi.

Dengan hasil terapi yang sama tersebut, BCT dapat merupakan salah satu pilihan asalkan persyaratan BCT terpenuhi.

Levatto mensyaratkan untuk BCT itu sebagai berikut :

1. Penderita berkeinginan
2. Memenuhi syarat pembedahan
3. Mempunyai sarana radioterapi yang baik
4. Dapat difollow up

Dari segi pembedahan; pertimbangan BCT ini baru dapat dilakukan apabila :

- Tumor (T) kurang dari 3 cm
- Ukuran Tumor dan ukuran payudara sebanding
- Lokasi juga turut menentukan, untuk lokasi medial atau feriver sekali akan memberikan bentuk yang tidak baik.
- Untuk histopatologi ductal carsinoma in situ, angka rekurensi tinggi; standart terapi untuk ini ialah mastektomi. Untuk ini BCT merupakan kontra indikasi.
- Tumro multiple, atau pada mamografi terdapat microkalsifikasi yang luas atau multicentricity, BCT merupakan kontra indikasi.
- Dan merupakan keharusan pula adalah kerja sama yang

baik antara ahli bedah , patolog dan ahli radoiterapi.

Dan sisi radioterapipun terdapat kontra indikasi untuk BCT ini, antara lain:

- Pernah mendapat radiasi terapi sebelumnya dibagian dada
- Payudara yang terlalu besar
- Skleroderma dan SLE
- Tidak mungkin mendapatkan radioterapi sarana tidak ada.

Dari tulisan diatas dapat ditarik kesimpulan bahwa aplikasi untuk radikal mastektomi ataupun modifikasi radikal amstektomi tidaklah sesukar untuk BCT yang mempunyai berbagai persyaratan.

Diseksi Axilla

Apakah diseksi aksila pada operasi MRM atau BCT perlu sampai ke level 3 atau cukup sampai level 2 saja, ini sering dipertanyakan.

Yang jells diseksi aksila ini mempunyai side efek yang kurang baik yaitu:

1. sering menimbulkan gangguan ROM (Range of mation) sendi bahu yang dapat di hilangkan dengan fisioterapi.
2. terjadinya odema lengan. Biasanya terjadi setelah 6 bulan odema lengan ini bertambah besar kemungkinan apabila, diseksi komplit sampai level 3, mendapat radiasi aksila ataupun kalau disertai infeksi.

Saat ini diseksi aksila hanya level 1 dan 2 untuk penderita stadium I dan II, hanya 1% sampai 3% stadium I dan II memperlihatkan keterlibatan level 3 tanpa mengenai leverl 1 dan 2

Dilakukan diseksi sampai level 3 pada klasik radikal mastektomi, dengan resiko seperti diuraikan diatas. Pada diseksi aksila level 1 dan 2 ; perlu diperhatikan agar N torakalis langus dan N torako dorsalis tidak cedera ; demikian pula n.intercato brachialis

Sentinel node biopsy

Sentinel node adalah kelenjar getah bening regioner pertama diluar tumor yang dialeri oleh lymph dan apabila ada metastase kelenjar inilah yang pertama-tama terkena. Dengan mendeteksi hal ini dengan menggunakan lymphosintigraphy pra bedah dan penyuntikan patient blue intra operatif serta dengan penggunaan “ gamma probe “ dapat diketahui lokasi kelenjar sentinel serta dapat diambil untuk pemeriksaan histopatologi.

Apabila histopatologi positif ; diseksi kelenjar getah bening aksila dikerjakan,tapai apabila histopatologi negatip dari sentinel node,diseksi aksila tidak dikerjakan.

Jadi dengan “ sentinel node biopsy” ini yang umumnya dikerjakan pada kanker payudara stadium dini diharapkan dapat ditentukan apakah diseksi aksila perlu dikerjakan atau tidak perlu.

3. Terapi Adjuvant

Ada 2 jenis terapi adjuvant :

1. Adjuvant terapi yang diberikan setelah terapi primer (umumnya bedah : radikal mastektomi,modified radikal mastektomi ; atau BCT) ; dengan tujuan untuk membunuh sel2 kanker yang tersisa atau mikro metastase sehingga “ disease

free survival ataupun over all survival “ dapat diperpanjang. Umumnya diberikan pada KPD stadium dini (early breast cancer)

2. Neoadjuvant yaitu terapi yang diberikan mendahului terapi primer atau terapi utama.

Tujuan neoadjuvant ini adalah untuk memperkecil tumor “ shringkage of the tumor “ dan membunuh mikro metastase. Dengan neoadjuvant ini diharapkan resektabelitas tumor semakin baik,karena tumor mengecil ; yang tadinya in operable menjadi operable.

Neoadjuvant dipergunakan pada kasus “ locally advanced breast cancer “ (LABC). Tujuan adjuvant terapi adalah untuk m,eningkatkan angka kesembuhan (disease free interval yang panjang dan overall survival yang panjang pula)kanker payudara yang telah diberikan terapi primer bedah, melalui membunuh sel2 kanker yang tersisa atau terlepas waktu operasi dan membunuh atau mencegah mikro metastase.Dengan adjuvant kemoterapi ini dapat memperbaiki survival rate dalam arti menurunkan angka kekambuhan dan mortalitas sebesar 45 dan 32% (EBCTCG 1990) pada wanita dengan kanker payudara dibawah usia 50 tahun ((Bonnadona).

Melalui berbagai klinikal trial dan mempelajari sifat biologi dan klinis kanker payudara ; telah dibuat kesepakatan terakhir perihal adjuvant terapi kanker payudara di St Galen (2001) dalam hal ini dibedakan perihal :

1. histopatologi negatip atau positif
2. Untuk kgb axilla negatip dibedakan kelompok low risk :
- PT < 2 cm

- Grade 1
 - usia > 35 tahun
- kelompok high risk :
- pT > 2 cm
 - Grade 2-3
 - usia < 35 tahun

3.Respon terhadap terapi hormonal : ER & PR

Dengan demikian dibuat kesepakatan baru tentang group resiko kekambuhan untuk node negatif (kgb axilla histology negatif) sbb : (lihat tabel 7)

Table 7 New Definition of Risk Categories Patients with Node Negative Breast Cancer

Risk Category	Endocrine Responsive	Endocrine Nonresponsive
Minimal/low risk	ER and/or PgR positive, And all of the following Features : PT ‡ < 2 cm and Grade1 §, and Age > 35 years	Not applicable
Average/high risk	ER and/or PgR positive and at least one of the following features : PT ‡ > 2 cm and Grade 2-3 §, or Age < 35 years	ER and PgR negative

Dan dibuat pula kesepakatan pemberian adjuvant systemic terapi pasca operasi kanker payudara stadium dini sbb : (lihat tabel 8)

Table 8. Adjuvant Systemic Treatment for patients with Operable Breast Cancer**Treatment According to Responsiveness to Endocrine Therapies**

Risk group	Endocrine-Responsive(ER/PR (+))		Endocrine-Nonresponsive (ER/PR (-))	
	Premenopausal	Postmenopausal	Premenopausal	Postmenopausal
Node-negative	Tamoxifen or none	Tamoxifen or none	Not applicable	Not applicable
Minimal/low risk				
Node-negative, Avery/high risk	Ovarian ablation (or Gn analog) + tamoxifen (chemotherapy) or Chemotherapy + tamoxifen (varian ablation (or Gn analog) or tamoxifen, or Ovarian ablation (or GnRH analog)	Tamoxifen, or Chemotherapy+ treatment	Chemotherapy (\$)	Chemotherapy (\$)
Node positive	Chemotherapy + Tamoxifen (ova rian ablation (or GnRH analog)	Chemotherapy + Tamoxifen or Tamoxifen	Chemotherapy (\$)	Chemotherapy (\$)

	or ovarian ablation (or GnRH analog) + tamoxifen (chemotherapy)			
--	--	--	--	--

- NIH (National Institut Hospital) MD Andersen juga membagi pada node negatif atas : low risk, intermedied risk dan high risk grup. Node negatif

Tabel 9

Prog Fac	LR	1 R	HR
T	< 1 cm	1-2 cm	> 2cm
ER/PR	(+)	(+)	(-)
Grade	I	1-2	2-3
Age	>35 y.o		< 35.y.o

Dan sehubungan dengan hal diatas direkomendasikan pada NIH Consesus Development Conference : adjuvant therapy pada KPD tahun 2000 sbb :

1. adjuvant hormonal terapi diberikan pada ER/PR positif tanpa memandang ; usia, menopause status, status kgb axial dan diameter tumor
2. kemoterapi adjuvant diberikan pada wanita dengan KPD :
 - T > 1 cm tanpa memandang status N dan status hormonal
 - untuk N0, T < 1 cm ; kemoterapi tergantung individual.
3. adjuvant radiasi terapi diberikan pada wanita dengan KPD, kgb (+) > 4 atau T > 5 cm atau invasi otot atau invasi kulit.

Pada penderita KPD dengan node negative ; pemberian adjuvant systemic terapi sbb : (lihat tabel 10)

Risk categories for patients with node negative breast cancer

Characteristic	Minimal/Low risk	Average/high risk	
		Hormon responsive	Not hormon responsive
Hormon receptor status	ER and/or PgR positive	ER and/or positive	ER and/or PgR negative

	Must have all characteristic below :	And at least one of the following :	
Pathological tumour size	< 2 cm	> 2 cm	Any
Nuclear/histological grade	1	2-3	Any
Age (years)	> 35	< 35	Any
Adjuvant therapy recommended	Pre-menopausal : Tam or None Post menopausal : Tam or None	Pre-menopausal : OA + Tam (CT) CT + Tam (OA) Tam or OA Post menopausal Tam or CT + Tam	Pre-menopausal : CT

Dengan kemajuan pemeriksaan imunohistokimia saat ini yaitu tidak saja ER dan PR tapi juga Her 2 neu (serta Ki 67 dan topoisomerase) maka kanker payudara ini dapat digolongkan pada :

Golongan Luminal A

Luminal B

Her 2 neu

TNBC (Triple Negative Breast Cancer)

Yang kesemuanya mempunyai sifat biologis tersendiri serta jenis terapi adjuvant berbeda. Disinilah pada akhirnya terapi kanker payudara itu dilihat dari terapi adjuvant/neoadjuvant disebut “ personalized treatment “

4. Pengobatan Locally Advanced Breast Cancer

Locally advanced ini dibedakan :

Stage IIIa : T3N1 } operabel
T0123 N2 }

Stage IIIb : T4 N012

Stage IIIc : Any T N3

Pada yang operable : tujuan pembedahan adalah untuk mengangkat seluruh tumor dipayudara dan kelenjar getah bening aksila. Kegagalan dalam pengobatan ini tidaklah oleh kegagalan local dipayudara, akan tetapi oleh kegagalan dalam mengontrol metastase

mikroskopis dilokoregional dan meta jauh.

Penambahan adjuvant radioterapi setelah operasi hanya akan membunuh sel2 kanker yang mikroskopis yang terdapat pada lokoregional. Walaupun cara ini akan menurunkan local rekuren akan tetapi tidak dapat mengontrol meta jauh dan tidak memperbaiki survival. Systemic metastase hanya dapat dibasmi oleh pengobatan systemic.

Dalam upaya memperbaiki local kontrol dan membasmi mikrometastase dilaksanakan terapi kombinasi kemoterapi, lokoregional treatment dengan atau tanpa terapi hormonal.

Ada 2 cara combine modalitas pada kanker payudara locally advanced jauh

1. adjuvant kemoterapi setelah terapi lokoregional (pendahuluan dan atau radioterapi) pembedahan berupa radikal/modified radikal mastektomi
2. Neoadjuvant kemoterapi. Kemoterapi diberikan 3-4 siklus sebelum terapi lokoregional dan dapat diikuti lagi atau dilanjutkan lagi setelah itu.

Dengan adjuvant terapi yang diberikan pada LABC yang operable menurunkan kekambuhan local 28% dan mortalitas 16%. Dengan neoadjuvant kemoterapi akan dicapai dua tujuan pada LABC yang in operable yaitu membasmi mikrometastase dan sekaligus mengecilkan masa tumor ; sehingga menjadi operable dapat dioperasi dan biasanya diberi adjuvant kemoterapi setelah itu untuk

memperbaiki “ disease free “ dan mempertinggi survival rate.

Telah dilaporkan bahwa 5 dan 10 tahun survival rate untuk stadium IIIa yang diterapi dengan radikal mastektomi saja bervariasi antara 30-45% (5 tahun) dan 20-30% (10 tahun)

Untuk stadium IIIb yang diklasifikasikan sebagai in operable survival rate untuk 5 tahun 2-28 % dan 0-10% untuk 1 tahun. LABC yang diobati dengan radioterapi saja mempunyai survival rate 10-30% untuk 5 tahun dan kekambuhan local berkisar antara 25-72%.

Hartobagyi melaporkan bahwa survival rate LABC yang diobati dengan single modalitas adalah buruk dibandingkan dengan combine modalitas demikian pula untuk inflammatory breast cancer (mastitis karsinomatosa) (lihat tabel 11). Systemic terapi dikombinasi dengan lokoregional terapi pada LABC akan dapat menghasilkan local kontrol dan survival rate yang lebih baik. Studi pada 174 kasus LABC di MD Anderson Cancer Centre dengan combine modalitas terapi ; untuk stadium IIIa menghasilkan disease free survival 60% untuk 5 tahun dan 47% untuk 10 tahun over all survival 80% untuk 5 tahun dan 69% untuk 10 tahun.

Untuk stadium IIIb terapi kombinasi seperti diatas menghasilkan disease free 32% untuk 5 tahun dan 31% untuk 10 tahun dan over all survival 45% 5 tahun dan 28% 10 tahun. (lihat tabel 12)

Tabel 11

Treatment	No.of patients	5 years SR (%)
LABC		
S	2453	36
R	2386	29
S + R	4249	33
C + S + R	1923	63

Imflamatory Breast Cancer		
S	398	2
R	334	3
S + R	142	5
C + S + R	708	47

Tabel 12

Stage	Median disease free survival	5 years disease free survival	10 years disease free survival	Median overall survival	5 years overall survival	10 years overall survival
IIIA	66%	47%	NA	80%	64%	
IIIB	30 months	32%	31%	48 months	45%	28%

Respon awal dari neoadjuvant nampaknya mempunyai korelasi dengan disease free dan over all survival. Respon awal lebih baik akan menghasilkan disease free and survival rate lebih baik pula.

Perkembangan dan kemajuan obat kemoterapi dan hormonal terapi akhir-akhir ini juga akan memberikan harapan lebih baik untuk penderita kanker lanjut, khususnya locally advanced. Seperti: Doxotaxel, Capecetabine, Vemorelbine dan Trostuzumab dilaporkan memberikan hasil yang lebih baik pada LABC ataupun advanced dengan metastase.

5. Pengobatan Kanker Payudara lanjut dengan metastase

Tergolong disini adalah setiap T setiap N dengan M, umumnya kanker payudara pada satadium ini tidak dapat disembuhkan, pengobatan hanya bersifat paliatif.

Survival hanya lebih kurang 2 tahun setelah diagnosis. Metastase umumnya ditemukan ditulang, soft tissue kelenjar getah bening yang jauh (supra clav atau kontra lateral) paru, pleura, lever dll. Kasus yang tumbuh/berkembang cepat atau progresif ; biasanya hormonal receptor ER & PR negatif. Dan kasus yang poorly differentiated metastasenya umumnya ke visera : liver, paru an otak.

Kasus-kasus yang well differentiated umumnya mempunyai ER dan /atas pre positif ; bersifat S low growing dan metastase umumnya ke tulang dan soft tissue.

Pada stadium ini penyakit sudah menyebar luas,terapi utama adalah systemik ; kemoterapi atau hormonal terapi.

Pilihan terapi disini antara hormonal terapi dan kemoterapi atau kombinasi tergolong dari :

- ER/PR (hormonal status)
- Lokasi metastase
- Disease free intesnal
- Usia
- Status menopause

Pada ER/PR positif,terapi hormonal merupakan terapi utama. Pada ER/PR negatif,terapi pilihan adalah kemoterapi dan pemberiannya juga tergantung kondisi penderita secara keseluruhan,oleh karena side efek obat-obat kemoterapi perlu diperhatikan.

Kemajuan dalam macam terapi hormonal saat ini seperti tamoxifen,dedroxy progesteron,letrozol,anastozole dan exemestane.

Demikian pula kemajuan kemoterapi agnet baik single maupun kombinasui seperti CMF,CAF,AC paclitoxel, doxotoxel,capecetabine,venarolbin,trostu zumab. Kesemuanya memberi harapan lebih abaik untuk nasib kanker payudara lanjut ini.

Adakah peran bedah pada stadium lanjut ?

Umumnya pada kanker payudara lanjut ini tujuan terapi adalah untuk memperbaiki "kualitas hidup "

Peran pembedahan misalnya :

- Pada fraktur tulang weight beating (Collom fumaris,vertikra)
- Dapat juga pada tumor primer payudara yang tergolong pertumbuhan lambat (slow growing) ; ini umumnya pada yang hormonal dependence (ER,PR(+))

DAFTAR PUSTAKA

1. Donegan,Pratt : Cancer of the Breast ed 1995
2. Ed.Wise.L & Johnson H.1994 Breast Cancer Controversies Management
3. Greenberg.PA,Hartobagyi GN. The importance of chemotherapy in the primary management of locally advanced breast cancer : In breast cancer controversies in management.Ed.Wise Leslie-Johnson Houston,1994
4. Harjono.S. : Pemetaan lymphatic dan biopsy sentinel pada kanker payudara Journal Ilmu Bedah Indonesia Vo.30 No.2 April-Juni 2002
5. Hartobagyi GN Buzdar AU. Locally advanced breast cancer in textbook of breast cancer a clinical guide therapy 10. Ed.Bonnadonna,Hartobagyi,Giani 1997
6. Hartobagyi GN,Spanos.W,Mantagne ED et al. Treatment of locoreginal

- advanced breast cancer (LABC) with surgery, radiotherapy and combination chemo immotherapy
Int J Radical Oncol Bio Phys 1983,9 : 643-650
7. Hartobagi GN, Kan SW primary breast cancer. In Salmon SE (Ed) Adjuvant therapy of cancer, Grune & Stratton, Orlando, 1987
 8. Goldrsk.A, Glick JH, Gelber RD, Coales AS, Senn HJ : Meeting highlights : International Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. Journal of clinical oncology, Vol.19 No.18 (September 15) 2001
 9. Goldrsk.A, Wood WC, Gelber RD, Coales AS, Thurlimann.B, Senn HJ : Meeting highlights : Up dated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer
 10. Kinne DW : Modified Radical Mastectomy is " Gold Standard " in breast cancer controversies in Management ed Wise L & Johnson.H 1994
 11. Montaque ED : Ames FC : Schell ER ; Romsdahl MM : Conservative surgery and irradiation as an alternative to mastectomy in the treatment of Clinically favorable breast cancer. Cancer 1984 ; 54 : 2668.
 12. Meric.F, Robinson EK, Hunt KK : Non invasive Breast Cancer. MD Anderson Surgical Oncology Handbook the 3rd Ed 2003
 13. Olivatto IA : Breast Conversion. It is safe and appropriate. Presented in Seminar & Workshop BCT in Dharmais Hospital, October 1995
 14. Ostern RT : Selection of patients for breast conserving surgery.
 15. Ramli M : Breast Cancer in Indonesia. Presented in Seminar & Workshop BCT in Dharmais Hospital, October 1995
 16. Ramli.M : Hormonal dan Khemoterapi pada Kanker Payudara PIT VII IKABI, Yogyakarta 1991
 17. Ramli.M : Penatalaksanaan Mutakhir Kanker payudara. Presentasi Palembang 1995
 18. Ramli.M : Penatalaksanaan kanker payudara PIT PERABOI/MABI XII Surabaya 1996
 19. Ramli.M ; The role of surgery in locally advanced breast cancer Journal Ilmu Bedah Indonesia Vol.30 No.2 April-Juni 2002
 20. Recht A ; Houlikan MJ : Axillary lymph node and breast cancer A review. Cancer Vo.76 No.9 Nov.1995
 21. Sakamoto.G ; Sugano H; Hartmann WH : Comparative pathological study of breast cancer among American and Japanese woman. Breast cancer Vol.4 Ed.WL Mc Guire 1981
 22. Salorzano CC, Ahearne PM, Leach SD, Feig BW : Invasive breast cancer in the MD Andersen Surgical Oncology Handbook Third Ed 2003
 23. Tjindarbumi D : Penanganan kanker payudara dini dan lanjut
 24. Wise.L, Mason AY : Ackerman LV : Local Excision and Irradiation and Alternative method for the

treatment of early mammary cancer Ann Surg.1971 : 174-392

25. Wise L : The role for mastectomy is very limited. Lumpectomy is the usual choice in breast cancer controversies in management Ed Wise L & Johnson.H 1994.
26. Ramli.M : Pengelolaan Kanker Payudara dipresentasikan pada Muktamar VI PERABOI Semarang 2003.
27. Goldhirsch A et all : Personalizing the treatment of woman with early breast cancer highlight of the St Gallen International Expert Consensus on Primary Therapy of Eraly Breast Cancer 2013 Ann of Oncology 00 ; 1-18,2013
28. Piccart MJ,Wood WC,Hung CM,Solin LJ,Cordoso.F,eds Breast Cancer and Molecular Medicine. Springer V.B Heiddelberg 2006
29. Harris.J,Lippman ME ; Morrow.M ; Osborne CK : Diseases of the Breast.Lippincot WW 2004
30. Breast Surgical Oncology Ed, Kuerer HM copyright 2010