

**DIAGNOSIS MOLEKULER PATOLOGI ANATOMI
PADA ERA *PERSONALIZED MEDICINE*
KANKER PAYUDARA**



UNIVERSITAS GADJAH MADA

Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar
Pada Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan
Universitas Gadjah Mada

Diucapkan di depan Rapat Terbuka Dewan Guru Besar
Universitas Gadjah Mada
Pada tanggal 11 Agustus 2022
Di Yogyakarta

Oleh:
Prof. Dr. dr. Irianiwati Widodo, Sp.PA(K)

DIAGNOSIS

*Yang saya hormati,
Ketua, Sekretaris, dan Anggota Majelis Wali Amanat Universitas
Gadjah Mada
Rektor dan Para Wakil Rektor Universitas Gadjah Mada
Ketua, Sekretaris, dan Anggota Senat Akademik Universitas
Gadjah Mada
Ketua, Sekretaris, dan Anggota Dewan Guru Besar Universitas
Gadjah Mada
Ketua, Sekretaris dan Anggota Senat Fakultas Kedokteran,
Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan (FK-KMK)
Universitas Gadjah Mada
Dekan dan Para Wakil Dekan FK-KMK Universitas Gadjah
Mada
Segenap Sivitas Akademika Universitas Gadjah Mada
Para tamu undangan, teman sejawat, sanak saudara dan hadirin
sekalian.*

Assalammu 'alaikum Wr. Wb.

Salam sejahtera untuk kita semua

Puji syukur kita panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa, yang senantiasa melimpahkan rahmat dan karuniaNya kepada kita semua, sehingga kita bisa hadir pada Rapat Terbuka Universitas Gadjah Mada dalam keadaan sehat dan berbahagia. Pada kesempatan ini perkenankan saya mengucapkan terima kasih kepada Rektor, Ketua dan Sekretaris Dewan Guru Besar Universitas Gadjah Mada yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk menyampaikan Pidato Pengukuhan sebagai Guru Besar dalam Ilmu Patologi Anatomi di FK-KMK Universitas Gadjah Mada, dengan judul:

DIAGNOSIS MOLEKULER PATOLOGI ANATOMI PADA ERA *PERSONALIZED MEDICINE* KANKER PAYUDARA

Judul ini saya pilih karena kanker payudara merupakan kanker terbanyak pada wanita dan juga penyebab kematian tertinggi akibat kanker pada wanita. Kanker payudara merupakan penyakit yang heterogen baik secara morfologi, *behaviour*, maupun dalam hal profil molekuler dan tentunya respon terapi. Patologi Anatomi berperan besar pada diagnosis kanker payudara yang komprehensif mulai dari morfologi secara histopatologi sampai ke tingkat molekuler, terutama untuk terapi kanker payudara yang pada saat ini bersifat *personalized medicine* yang berbasis pada profil molekuler tumor atau pasien.

Hadirin yang saya hormati,

Kanker payudara merupakan kanker terbanyak di dunia. Data dari *the International Agency for Research on Cancer (IARC) GLOBOCAN Cancer Statistic 2020* menunjukkan 2,26 juta kasus baru kanker payudara pada wanita dengan kematian sebesar 865,000 secara global. Diperkirakan pada tahun 2030 jumlah kasus baru kanker payudara di seluruh dunia mencapai 2,7 juta per tahun, dan angka kematian mencapai 870,000 (Ferlay *et al.*, 2020). Insidensi dan mortalitas kanker payudara sangat bervariasi. Insidensi tinggi didapatkan di Australia, Amerika Utara dan Eropa barat yaitu sebanyak 85-94/100.000 penduduk, sedangkan di Asia dan Afrika 27/100.000 penduduk. Namun demikian rasio angka mortalitas terhadap angka insidensi di negara-negara Asia lebih tinggi daripada di negara-negara Barat (Hortobagyi *et al.*, 2005; Momenimovahed dan Salehiniya, 2019).

Di negara-negara di Asia, usia wanita saat diagnosis kanker payudara ditegakkan ternyata lebih muda dibandingkan dengan negara Barat. Usia median wanita saat terdiagnosis kanker payudara di Amerika Serikat adalah 63 tahun, sedangkan di Jepang

53,9 tahun, di Korea 51 tahun (Kim *et al.*, 2015) dan di Thailand 48,3 tahun (Aphinives *et al.*, 2010). Penelitian kami di Yogyakarta mendapatkan usia median pasien kanker payudara adalah 52 tahun (Rahmawati *et al.*, 2018) dan usia rerata adalah 53.13 tahun (Widodo *et al.*, 2018).

Di negara-negara berkembang di Asia, kanker payudara terdiagnosis pada stadium awal. Di Korea, 56% penderita terdiagnosis pada stadium lokal (*Korea Central Cancer Registry*, 2012), di Jepang 90% penderita didiagnosis pada stadium 0-II (Minami *et al.*, 2004). Namun di India, lebih dari separo kasus terdiagnosis pada stadium II-IV (Hebert *et al.*, 2006). Angka insidensi dan mortalitas kanker payudara di Asia sangat bervariasi karena beragamnya etnis dan budaya, kesenjangan sosial ekonomi, dan bervariasinya sistem pelayanan kesehatan (Fan *et al.*, 2015).

Hadirin yang saya hormati,

Kanker payudara di Indonesia sebagian besar didiagnosis sudah dalam stadium lanjut yaitu kanker berukuran besar dan sudah dengan metastasis jauh, sehingga angka kematian tinggi. Sebagian besar kematian akibat kanker di negara berkembang seperti Indonesia, disebabkan karena kesadaran yang rendah akan kanker payudara, kurang ketersediaan pelayanan medis, dan stigma kanker. Stigma kanker yang sangat dipengaruhi oleh budaya dan kepercayaan serta rendahnya metode skrining merupakan faktor potensial untuk menunda mencari bantuan medis (Khakbazan *et al.*, 2014; Sobri *et al.*, 2021). Kendala finansial juga merupakan masalah penting, di samping pendapatan rendah, juga karena Jaminan Kesehatan Nasional (di Indonesia yang dikenal dengan BPJS) tidak sepenuhnya mencakup semua jenis layanan (Khan *et al.*, 2015). Apalagi pembiayaan medis dalam penanganan kanker payudara terhitung sangat tinggi mulai dari registrasi, akomodasi, perawatan intensif dan emergensi, penegakan diagnosis, sampai

pembiayaan untuk obat dan radioterapi, biaya *follow-up*, rehabilitasi dan peralatan medis (Gomez-Rico *et al.*, 2008). Terkait dengan diagnosis kanker payudara, perkembangan diagnosis molekuler juga menaikkan biaya medis. Namun diagnosis molekuler merupakan suatu keharusan karena terbukti bahwa era *personalized medicine* meningkatkan ketahanan hidup pasien.

Hadirin yang saya hormati,

Berdasarkan asalnya, 95% kanker payudara berasal dari sel epitel yang melapisi kelenjar di *Terminal Duct Lobular Unit* (TDLU) payudara. Menurut WHO (2019) ada lebih dari 18 tipe histologis kanker payudara dan frekuensi terbesar (> 80%) adalah tipe *Invasive carcinoma of no special type* (NST). Kanker tipe NST adalah kanker yang secara morfologi tidak membentuk *pattern* tertentu seperti *pattern* musinosum, papiler, mikropapiler dan neuroendokrin. Prognosis kanker payudara dipengaruhi oleh beberapa faktor klinikopatologis seperti ukuran tumor, derajat keganasan histologis, status hormon *Estrogen Receptor* (ER) dan *Progesterone Receptor* (PR), status *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (Her2), indeks proliferasi sel tumor dan status metastasis ke kelenjar getah bening atau limfonodi.

Metastasis limfonodi merupakan faktor prognosis negatif independen yang kuat. Pasien dengan metastasis limfonodi mempunyai ketahanan hidup 5 tahun yang lebih rendah dibandingkan pasien tanpa metastasis limfonodi. Semakin banyak jumlah limfonodi yang mengandung metastasis, semakin tinggi kekambuhannya (Tavassoli *et al.*, 2003). Penelitian kami di Yogyakarta menunjukkan bahwa 63,5% penderita kanker payudara saat terdiagnosis sudah mengalami metastasis ke limfonodi dan 29,3% penderita dengan metastasis lebih dari 3 limfonodi (Widodo *et al.*, 2014). Jika terbukti didapatkan

metastasis ke limfonodi maka pasien akan mendapatkan terapi sistemik yaitu khemoterapi.

Hadirin yang saya hormati,

Stadium kanker payudara merupakan faktor penting dalam menentukan pilihan terapi. Stadium kanker, yang didasarkan pada ukuran tumor (T), status metastasis limfonodi (N) dan metastasis jauh (M), dikelompokkan menjadi stadium awal (I dan II), *locally advanced* (III) dan *advanced* (IV). Terapi kanker stadium I-III meliputi pembedahan dan radiasi, serta khemoterapi dan terapi lain baik sebelum (*neoadjuvant*) atau sesudah (*adjuvant*) pembedahan. Pada kanker stadium IV, sel kanker menyebar ke organ lain seperti paru, otak, liver, tulang, sehingga memerlukan beberapa/kombinasi terapi sistemik dan mungkin terapi target.

Faktor-faktor lain yang juga menentukan pilihan terapi adalah status ER dan PR serta Her2. Sebagian tipe kanker payudara mempunyai reseptor yang akan berikatan dengan hormon estrogen dan progesteron yang diperlukan untuk pertumbuhan sel. Status ER dan PR diperiksa pada jaringan kanker payudara dengan metode imunohistokimia. Jika $\geq 1\%$ sel kanker mengekspresikan ER atau PR pada inti sel tumor maka disebut sebagai kanker reseptor hormon positif. Sekitar 80% kanker payudara wanita adalah kanker reseptor hormon positif yang berespon baik dengan terapi hormon. Saat ini terapi hormon dikelompokkan menjadi tiga kelas yaitu *selective estrogen receptor modulators (SERM)* seperti Tamoxifen yang memblok aktivitas ER, *aromatase inhibitors (AI)* yang menurunkan produksi estrogen melalui hambatan enzim *aromatase inhibitor* dan *selective estrogen receptor downregulators* yang memacu degradasi dan destabilisasi ER. Ketiga jenis terapi anti hormon tersebut sudah digunakan dan secara bermakna menurunkan kematian dan kekambuhan knaker payudara (Puhalla *et al.*, 2012; Fan *et al.*, 2015). Terapi baru pada

kanker payudara hormonal positif adalah *Cyclin-Dependent Kinase 4/6* (CDK 4/6) *inhibitor* yang menarget aktivitas berlebih dari CDK. Seperti diketahui bahwa kompleks cyclin D dan CDK 4/6 berperan penting pada proliferasi kanker payudara yang dipengaruhi oleh hormon estrogen. Kombinasi terapi *CDK 4/6 inhibitor* dengan anti hormon dapat meningkatkan *survival* pasien (Cetin *et al.*, 2022).

Hadirin yang saya hormati,

Kanker payudara reseptor hormon positif cenderung tumbuh lebih lambat dibandingkan kanker hormon reseptor negatif. Kanker jenis ini juga cenderung mempunyai prognosis lebih baik, meskipun setelah jangka lama dapat kambuh kembali. Sekitar 60% kanker payudara hormon positif yang awalnya berespon dengan terapi hormon kemudian dalam waktu 2-5 tahun menjadi resisten. Mutasi gen ER dan *crosstalk* dengan *co-regulators* serta *growth factors*, seperti *mammalian target of Rapamycin (mTOR) pathway* dan *Her2 pathway* telah diteliti berperan pada terjadinya resistensi. Berdasarkan hal tersebut muncul strategi untuk memanipulasi kedua jalur *signaling* untuk mengatasi resistensi terapi hormon. Kombinasi terapi hormon dengan *inhibitor Her2 family*, ataupun dengan kombinasi *inhibitor mTOR* akan memberikan hasil yang baik (Fan *et al.*, 2015). Resistensi terapi hormon juga dapat disebabkan karena aktivitas berlebih dari *Phosphoinositide 3-kinase (PI3K)* yang menyebabkan *downregulation* ekspresi reseptor hormon. Pemberian *PI3K inhibitor* atau kombinasinya dengan imunoterapi merupakan terapi yang menjanjikan (Zhang dan Richmond, 2021). Teori lain mengatakan bahwa, terapi hormon yang menghambat pertumbuhan kanker dapat meningkatkan aktivitas *breast cancer stem cell* yang di *drive* oleh sinyal NOTCH4. Kombinasi terapi hormon dan *inhibitor NOTCH4* atau obat lain yang menarget

breast cancer stem cell dapat mencegah terjadinya resistensi obat (Simoes *et al.*, 2015). *Breast cancer stem cell* adalah sel kanker dengan profil molekuler CD44⁺/ CD24⁻ yang dapat diidentifikasi dengan pengecatan imunohistokimia (Horimoto *et al.*, 2016).

Protein Her2 merupakan protein yang dalam kondisi normal berperan pada pertumbuhan, pembelahan dan perbaikan sel. Pada kanker payudara, terjadi gangguan pada gen yang mengontrol protein Her2 sehingga terbentuk banyak reseptor Her2 dan sel kanker dapat membelah serta tumbuh tidak terkendali. Kanker payudara Her2 positif adalah jika $\geq 10\%$ sel kanker mengekspresikan Her2 pada membran sel tumor dengan intensitas kuat dan homogen, pada pemeriksaan imunohistokimia. Jika ekspresi Her2 lemah (*equivocal*) pada jaringan kanker payudara, perlu dilanjutkan dengan pemeriksaan *In-situ hybridization* untuk memastikan apakah kanker payudara Her2 positif atau negatif. Kanker payudara Her2 positif akan diterapi dengan terapi yang menarget Her2 seperti Traztuzumab, T-DM1 dan Lapatinib (Callahan dan Hurvitz, 2011).

Pada kanker payudara terjadi berbagai mutasi gen dan protein-protein berlebih yang menyebabkan sel kanker membelah dan tumbuh cepat. *Era Personalized medicine* memungkinkan pemberian terapi target untuk memblok pertumbuhan kanker dengan fokus pada gen dan protein-protein tertentu, serta mengurangi kerusakan pada sel normal. Terapi target merupakan terapi personal sesuai dengan jenis kanker dan stadiumnya. Terapi target dapat diberikan sendiri atau kombinasi dengan terapi lainnya misalnya terapi hormon atau khemoterapi. Berbagai terapi target adalah terapi anti Her2, *Tyrosine Kinase inhibitor* yang memblok enzim-enzim yang berperan memacu metastasis, *PARP (Poly ADP-ribose polymerase) inhibitor* berperan dalam *DNA damage repair* pada kanker payudara dengan mutasi gen BRCA 1 dan 2 (Lau *et al.*, 2022).

Hadirin yang saya hormati,

Pada era *Personalized Medicine*, analisis molekuler sub tipe kanker payudara berkembang pesat. *Personalized medicine* kanker payudara berbasis pada korelasi antara sub tipe molekuler kanker dengan *outcome* klinis dan terapi yang ditargetkan. Sub tipe molekuler kanker payudara ditentukan berdasarkan profil ekspresi gen pada sel kanker. Beberapa tes dapat digunakan untuk menentukan profil ekspresi gen seperti *Oncotype DX*, PAM50 dan *MammaPrint*. Namun penelitian telah membuktikan bahwa profil ekspresi gen dapat ditentukan dengan pemeriksaan imunohistokimia yang lebih murah, reliabel dan secara teknis lebih mudah dikerjakan (Fragomeni *et al.*, 2018).

Berdasarkan profil ekspresi gen ER, PR, Her dan Ki67, kanker payudara dibagi menjadi empat sub tipe molekuler mayor yaitu kanker reseptor hormon positif terdiri dari Luminal A dan Luminal B, Her2 positif dan *Triple negative breast cancer* (TNBC). Masing-masing sub tipe molekuler kanker berbeda *behaviour* dan respon terapi. Kanker sub tipe Luminal A (ER+ PR+/-, Her2-), frekuensinya 40-60%, indeks proliferasi sel rendah, derajat kegenasan histologis rendah, respon terhadap khemoterapi lambat namun sensitif dengan terapi hormon. Kanker sub tipe Luminal B (ER+ PR+/-, Her2+/-), frekuensinya \pm 10%, indeks proliferasi sel kanker dan derajat kegenasna histologis lebih tinggi daripada sub tipe Luminal A. Kanker sub tipe Her2 positif, frekuensinya \pm 10-15%, proliferasi sel kanker tinggi namun prognosis menjadi lebih baik setelah ditemukan terapi target anti Her2. Kanker sub tipe TNBC frekuensinya 10-20%, bersifat khemoresponsif, agresif dan prognosis buruk (Perou, 2011; Sorlie *et al.*, 2001 ; Stefanson dan Esteller, 2013;).

Sub tipe molekuler kanker payudara berperan juga dalam menentukan kekambuhan lokal, regional dan sistemik. Kanker

subtipe Luminal A paling rendah kecenderungan kambuh lokal dan regional dibandingkan kanker subtipe Her2 dan TNBC. Kanker subtipe Luminal A paling rendah kecenderungan untuk metastasis jauh, sedangkan kanker subtipe TNBC kecenderungan metastasis organ dalam (*visceral*) tinggi namun metastasis ke tulang rendah. Kanker subtipe Her2 dan TNBC risiko kekambuhan sangat awal yaitu 12 bulan setelah operasi, sedangkan kanker subtipe luminal kekambuhannya lebih lambat yaitu sekitar 36 bulan setelah operasi. Pemahaman tentang pola kekambuhan dan metastasis sangat membantu dalam membuat protokol *follow-up* dan manajemen pada kanker dengan subtipe molekuler tertentu (Park *et al.*, 2012).

Hadirin yang saya hormati,

Di antara beberapa subtipe molekuler kanker payudara, kanker subtipe TNBC prognosisnya paling buruk, sering kambuh pada 1-3 tahun pertama. Kanker ini berasal dari sel basal dan mioepitel yang melapisi kelenjar payudara, tidak mengekspresikan reseptor hormon dan Her2. Pilihan terapinya terbatas, sampai saat ini khemoterapi sebagai pilihan utama. Meskipun kanker subtipe TNBC bersifat agresif, namun sebagian kasus menunjukkan *outcome* klinis yang baik. Penelitian-penelitian pada kanker TNBC dengan menggunakan sampel blok parafin jaringan telah meneliti gen-gen dan biomarker penting sebagai kandidat terapi target. Penelitian berbasis molekuler pada kanker TNBC mengelompokkan kanker ini menjadi 6 sub tipe yaitu *Basal-like 1* (BL1), *Basal-like 2* (BL2), *Immunomodulatory* (IM), *Mesenchymal-like* (M), *Mesenchymal stem-like* (MSL), and *Luminal androgen-receptor* (LAR). Masing-masing sub tipe berbeda *behaviour* dan sensitif terhadap terapi yang berbeda pula (Chen *et al.*, 2018).

Sebagian besar (60-70%) kanker TNBC adalah subtipe *Basal-like* yaitu kanker yang mengekspresikan marker-marker

basal seperti *High molecular weight cytokeratins* CK5/6, CK14, CK17 dan CK 5/6 serta *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR). Pada kanker subtipe *Basal-like* proliferasi sel kanker tinggi, derajat keganasan histologis tinggi, dengan mutasi TP 53 dan BRCA. Kanker subtipe *Basal-like* prognosinya lebih buruk dibandingkan subtipe *non Basal-like*. Tingginya proliferasi sel kanker disebabkan karena meningkatnya aktivitas siklus sel dan *DNA damage response pathway*, sehingga terapi yang mentarget *DNA damage response pathway* merupakan pendekatan terapi yang rasional. Oleh sebab itu kanker subtipe *basal-like* sangat sensitif dengan terapi berbasis Platinum dan *Poly ADP-ribose polymerase* (PARP) *inhibitor* (Bando *et al.*, 2021).

Hadirin yang saya hormati,

Kanker subtipe TNBC diketahui mempunyai prognosis buruk, namun jumlah sel-sel imun pada kanker ini tinggi. *Tumor infiltrating lymphocytes* (TILs) adalah sel imun di sekitar tumor yang berperan membunuh sel kanker. Pada permukaan sel T didapatkan reseptor yaitu *Programmed Death-1* (PD-1), yang jika berikatan dengan *ligand* PD-L1 yang diekspresikan oleh sel kanker, akan menurunkan fungsi dan regulasi sel T. Hambatan ikatan antara PD-1 dengan PD-L1 akan mengembalikan fungsi sel T sebagai anti tumor. *The International Immuno-Oncology Biomarker Working Group* mengusulkan PD-L1 dan TILs sebagai biomarker komposit pasien yang akan memperoleh imunoterapi dengan target *antibody monoclonal anti PD-L1* (Gonzalez-Ericsson *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2021).

Sebelum mendapatkan imunoterapi, keberadaan protein PD-L1 pada sel kanker dan sel imun ditentukan dengan pemeriksaan imunohistokimia. Ekspresi PD-L1 dapat dihitung sebagai *Combine positive score* (CPS) atau *Immune cell score* (IC) tergantung *clone antibody* yang digunakan. *Cutoff* metode CPS

adalah ≥ 10 , sedangkan *cutoff* IC adalah $\geq 1\%$, sebagai standar untuk pemberian imunoterapi (Schimd *et al.*, 2018; Bando *et al.*, 2021). Sampai saat imunoterapi pada kanker payudara masih menjadi tantangan. Jenis imunoterapi yang diberikan sangat tergantung dengan jenis *clone* antibodi yang digunakan. Masing-masing antibodi mempunyai metode pemeriksaan, teknis interpertasi dan *cutoff PD-L1* yang berbeda. Di samping itu juga permasalahan mahalannya imunoterapi untuk pasien dan sampai saat ini imunoterapi belum dijamin oleh Jaminan Kesehatan Nasional.

Hadirin yang saya hormati,

Kanker payudara subtipe TNBC ternyata erat hubungannya dengan mutasi gen BRCA 1 dan 2, dengan prevalensi 10-20%. Gen BRCA adalah *tumor-suppressor genes* yang berperan dalam *DNA damage repair*. Mutasi gen BRCA meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara dan ovarium (Xie *et al.*, 2017). Prevalensi pasien kanker subtipe TNBC dengan mutasi BRCA berbeda antar ras, etnis dan usia. Prevalensi pada ras *African-American* 20.4 %, Yahudi Askenazhi 50 %, Asia 28.5 %, Kaukasia 33.3 %, dan Hispanic 20 %. Prevalensi mutasi BRCA berdasarkan usia tertinggi pada usia <40 tahun yaitu 43.8 % dan semakin menurun dengan bertambahnya usia (Greenup *et al.*, 2013). Pada kanker dengan mutasi BRCA, pendekatan terapi dengan agen yang menyebabkan kerusakan DNA seperti terapi berbasis Platinum dan inhibitor *PARP (Poly ADP-ribose polymerase)* merupakan pilihan tepat (Wang *et al.*, 2020). Pemeriksaan mutasi BRCA dianjurkan untuk dilakukan terutama pada individu dengan risiko tinggi menderita kanker, misalnya ada anggota keluarga menderita kanker tertentu. Jika didapatkan mutasi pada salah satu gen BRCA maka dapat dilakukan tahapan untuk menurunkan risiko atau mendapatkan tumor pada stadium sangat awal. Jika sudah

menderita kanker, pemeriksaan mutasi BRCA penting untuk pemilihan terapi.

Selain faktor genetik, faktor epigenetik juga berperan penting pada karsinogenesis kanker payudara, mulai dari pertumbuhan awal, invasi, sampai memodulasi sistem imun dalam lingkungan mikro tumor. Metilasi dapat menginaktivasi *tumor suppressor genes* dan mengaktifasi *oncogenes*. Pada kanker payudara, metilasi pada area promotor *CpG Island tumor suppressor genes* seperti BRCA1, CDKN2A dan PTEN menyebabkan fungsi normal gen tersebut terganggu. Kemajuan teknologi saat ini memungkinkan untuk menganalisis seluruh epigenome kanker. Hal itu sangat menjanjikan untuk memperluas jangkauan terapi target kanker payudara metastasis melalui jalur *aberrant epigenetic modification* yang meliputi metilasi, *histone modification* dan *micro RNA regulation*. Terapi *inhibitor DNA methyltransferase* (DNMTi) dan *inhibitor histone deacetylase* (HDACi) dapat diberikan sebagai rejimen tunggal atau kombinasi dengan obat epigenetik lain atau dengan khemoterapi standar untuk terapi kanker payudara metastasis (Wu *et al.*, 2019).

Micro RNAs (miRNAs) adalah rangkaian RNA untai tunggal, dengan panjang 21-25 nukleotida (nt) yang berperan sebagai regulator kunci proses ekspresi gen pasca transkripsi, yang mempengaruhi banyak proses biologis di dalam tubuh. miRNA dapat berperan sebagai *tumor suppressors* atau *oncogenes*, sehingga gangguan regulasi miRNA dapat memacu terjadinya kanker. Beberapa miRNA berhubungan dengan prognosis buruk dan perilaku agresif kanker, seperti miR-221, miR-301a, miR-493 (15), miR-200c, dan miR-141. miRNA yang merupakan *tumor suppressor* seperti miR-34, miR-361-5p, miR-548p dan miR-205, dapat mencegah migrasi dan invasi kanker. miRNA sangat menjanjikan sebagai biomarker diagnosis, prognosis, terapi, skrining dan deteksi dini kanker (Rupaimoole dan Slack, 2017).

Hadirin yang saya hormati,

Penelitian kami di Yogyakarta mendapatkan frekuensi kanker payudara subtipe TNBC tinggi yaitu 25% dengan usia rerata pasien adalah 51,42 tahun, ukuran rerata tumor 5,4 cm, dan 70% sudah dengan metastasis limfonodi (Widodo *et al.*, 2019). Frekuensi kanker subtipe *Basal-like* sebesar 67,1% dengan rerata usia 51 tahun. Kanker subtipe *basal-like* yang diteliti berhubungan dengan prognosis buruk, usia muda saat diagnosis ditegakkan, ekspresi mutasi P53 tinggi (44,8%), ekspresi *Androgen Receptor* (AR) 20%. Ekspresi AR merupakan faktor prognosis negatif, karena berhubungan dengan respon yang rendah terhadap khemoterapi. Ketahanan hidup 3 tahun pasien kanker payudara subtipe *basal-like* yang diteliti juga lebih rendah yaitu 23.9 bulan dibandingkan pasien subtipe *non basal-like* yaitu 26,1 bulan (Purwanto *et al.*, 2020). Terkait dengan proses epigenetik, ekspresi miR-223 berhubungan dengan prognosis buruk dan resistensi terhadap kemoterapi berbasis platinum (Purwanto, *et al.*, 2021).

Hadirin yang kami hormati,

Pendekatan diagnosis sampai saat ini diperoleh dari sampel biopsi jaringan kanker payudara yang merupakan tindakan invasif. Metode *liquid biopsy* merupakan metode baru yang non invasif dan menjanjikan. Konsep *liquid biopsy* adalah memeriksa komponen-komponen tertentu tumor yang dilepaskan dalam sirkulasi darah, yaitu *Circulating tumor DNA* (ctDNA), *circulating tumor cells* (CTCs), *cell-free RNA* (cfRNA), *tumor-educated platelets* (TEPs) dan *exosome*. Dari sampel *liquid biopsy* dapat diketahui aberasi *cancer-specific genetic*, termasuk mutasi DNA dan pola metilasi DNA, yang dapat digunakan untuk kepentingan diagnosis, *follow-up* terapi dan prognosis. Adanya teknologi *advance* seperti *Next-Generation Sequencing* (NGS) dan analisis

berbasis PCR berperan sangat penting pada keberhasilan analisis ctDNA. Penelitian telah membuktikan bahwa level ctDNA pada plasma darah pasien kanker stadium *advance* lebih tinggi daripada kanker stadium awal. Namun sebelum diintegrasikan dalam praktek klinis, analisis ctDNA perlu distandarisasi dan divalidasi terlebih dahulu (Tzanikou dan Lianidou, 2020).

PENUTUP

Hadirin yang saya hormati,

Perkembangan pesat bidang molekuler pada kanker, termasuk kanker payudara, berperan besar pada penegakan diagnosis, terapi, prognosis, skrining dan deteksi dini kanker. Pemeriksaan komprehensif kanker payudara dari pemeriksaan morfologi dan pemeriksaan berbasis molekuler sudah dapat dilakukan di laboratorium Patologi Anatomi di Indonesia, namun masih terbatas pada beberapa senter besar. Dibutuhkan sarana, prasana dan sumber daya manusia dan teknologi terkini yang tentu saja berimbas kepada pembiayaan besar. Sebagian pemeriksaan molekuler sudah ditanggung oleh Jaminan Kesehatan Nasional (JKN), sebagian lain dibantu oleh swasta dan masih banyak yang swadana dari pasien. Peran swasta dalam pemeriksaan molekuler umumnya dilakukan oleh perusahaan swasta yang mengeluarkan terapi targetnya atau imunoterapi. Terapi tersebut sebagian besar masih belum tercakup dalam JKN, sehingga hanya pasien yang mampu membeli yang akhirnya menggunakannya.

Kesehatan merupakan tanggung jawab individu, komunitas dan negara, dalam hal ini adalah pemerintah pusat, provinsi dan kabupaten/ kota. Oleh karena itu, perlu terjadi sinergi dan kolaborasi yang melibatkan berbagai pihak supaya kanker payudara dapat ditangani secara berkelanjutan di setiap tahapannya, mulai dari diagnosis hingga perawatan, sehingga morbiditas dan mortalitas kanker payudara dapat diturunkan.

Ucapan Terima Kasih

Hadirin yang saya hormati,

Sebelum saya mengakhiri pidato pengukuhan ini, perkenankan saya untuk memanjatkan puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Mahakasih yang telah melimpahkan rahmat dan anugerahNya sehingga saya mendapatkan jabatan sebagai guru besar. Semoga saya dapat menggunakan sebagai alat dan lantaran untuk membantu sesama demi Kemuliaan Tuhan.

Ucapan terima kasih saya sampaikan kepada Pemerintah Republik Indonesia, dalam hal ini adalah Menteri Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia atas keputusannya mengangkat saya sebagai guru besar dalam bidang ilmu Patologi Anatomi di Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan UGM.

Ucapan terima kasih saya sampaikan kepada Rektor dan Wakil Rektor; Ketua, Sekretaris dan Anggota Senat Akademik; Ketua, Sekretaris dan Anggota Dewan Guru Besar Universitas Gadjah Mada; Dekan dan Wakil Dekan; Ketua, Sekretaris dan Anggota Senat FK-KMK yang telah menyetujui dan mengusulkan saya sebagai guru besar.

Terima kasih juga saya sampaikan kepada Prof. Dr. dr. Ambar Mudigdo, Sp.PA(K) dari Universitas Sebelas Maret Surakarta dan Prof. dr. Hj. Betty S. Hernowo, Sp.PA(K), Ph.D dari Universitas Padjadjaran Bandung yang telah berkenan memberikan rekomendasi untuk usulan kenaikan jabatan guru besar saya.

Penghargaan yang tinggi saya sampaikan kepada guru-guru saya di SD Mater Dei Muntilan, SMP Marganingsih Muntilan dan SMAN I Muntilan. Kepada guru besar, dosen, segenap karyawan di FK-KMK UGM, terima kasih atas pendidikan yang diberikan sejak menjadi mahasiswa sampai menjadi staf pengajar. Ucapan

terima kasih saya sampaikan kepada alm. dr. Harijadi, Sp.PA(K) selaku pembimbing tesis; Prof. Dr. dr. Soeripto, Sp.PA(K); Prof. Dr. dr. Teguh Aryandono, Sp.B(K)Onk. dan dr. Totok Utoro, D.Med.Sc., Sp.PA(K), sebagai promotor dan ko-promotor disertasi saya. Juga ucapan terima kasih kepada alm dr. Rukmini, Sp.PA dengan teladan kebaikan dan kejujuran; dr. Prijono Tirtoprodjo, Sp.PA(K) selaku Kepala Bagian Patologi Anatomi yang mengizinkan dan mendorong untuk mengambil program S3.

Penghargaan setinggi-tingginya kepada penggagas dan pendiri Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UGM, alm. Prof. dr. Bambang Soetarso, Sp.PA. Meskipun saya tidak sempat mengenal beliau, namun dari yang disampaikan para senior di Patologi Anatomi Yogyakarta saya menjunjung tinggi komitmen dan kecintaan beliau terhadap Patologi Anatomi. Kepada Prof. Dr, dr. Soeripto, Sp.PA(K) yang pada saat saya masuk Bagian Patologi Anatomi beliau sebagai Kepala Program Studi (KPS). Beliau yang merintis registrasi kanker berbasis patologi di Yogyakarta pada tahun 1973, kemudian registrasi kanker berbasis populasi pada tahun 1985-1987 yang di danai oleh DepKes. Tahun 2002 beliau ikut mendirikan *Asian Pacific Journal for Cancer Prevention* dan tetap aktif sampai tahun 2007.

Ucapan terima kasih kepada Alm. dr. Rukmini, Sp.PA dan alm. dr. Harijadi, Sp.PA(K), guru dan panutan saya untuk mencintai dan berdedikasi tinggi dalam bidang Patologi Anatomi. Para senior dr. E. Soekarti, Sp.PA(K), dr. FX. Ediati Triningsih, M.Sc., Sp.PA(K), dr. Sagiri Mangoensudirjo, Sp.PA(K), dr. JB. Soebroto, Sp.PA(K), dr. Totok Utoro, D.Med,Mc., Sp.PA(K), dr. Endang Soetristi, Sp.PA(K), dr. Prijono Tritoprojo, Sp.PA(K) yang telah mengajarkan banyak hal tidak hanya ilmu Patologi Anatomi namun juga tentang kekeluargaan, keguyupan dan kerukunan. Terima kasih kepada kakak senior dan guru saya alm. Dr. dr. Ahmad Ghozali, Sp.PA(K) yang *sedo* pada saat covid gelombang kedua bulan juli 2021. Sungguh kami semua di Departemen

Patologi Anatomi merasa sangat kehilangan. Beliau tidak hanya pakar dalam ilmu Patologi Anatomi namun juga penggiat olah raga *Tai chi* dan sepeda. Dengan kebugaran beliau kami tidak menyangka bahwa beliau akan *kondur* terlebih dahulu. Semoga beliau husnul khotimah. Amin.

Ucapan terima kasih kepada teman sejawat di Departemen Patologi Anatomi: Dr. dr. Indrawati, Sp.PA(K), Dr. dr. Rita Cempaka, Sp.PA(K), dr. Didik Setyo Heriyanto, Sp.PA(K). Ph.D., dr. Ery Kusdwianingsih, Sp.PA(K). Ph.D., dr. Hanggoro Tri Rinonce, Sp.PA(K). Ph.D., dr. Nungki Anggorowati, Sp.PA(K). Ph.D., dr. Paranita Ferronika, Sp.PA(K). Ph.D., dr. Dewiyani Indah Widasari, Sp.PA., Ph.D., dr. Naomi Yoshuantari, Sp.PA, dr. Aulia Suluk BS, Sp.PA, dr. Fauziah Dwi Tirtasari, Sp.PA., dr. Muchamad Ridotu Solichin, Sp.PA. Terima kasih atas Kerjasama selama ini, semoga kita semakin solid dan dapat mengembangkan Patologi Anatomi lebih baik lagi sehingga bermanfaat untuk ilmu pengetahuan dan masyarakat. Juga kepada para residen dan alumni Patologi Anatomi, terima kasih atas kerjasamanya semoga kedepan akan semakin kuat dan membawa kebaikan.

Ucapan terima kasih kepada tenaga kependidikan Departemen Patologi Anatomi. Beliau-beliau yang sudah purna tugas Ibu Haryanti, ibu Sulistyaningsih, ibu Siti Alfiah, pak Sugimin, pak Supriyadi, pak Yunadir, dan yang masih aktif sampai saat ini pak. Saryono, pak Yuliarta P, bu Idha, bu Wuri, bu Meylisa, pak Sumantri, pak Henry, pak Nur Eka W, mas Agung dan mas Ary. Terima kasih atas Kerjasama yang baik sehingga Departemen Patologi Anatomi dapat berkembang seperti saat ini, semoga kedepan akan lebih maju. Untuk pak Saryono, *matur nuwun* karena sudah membantu saya dalam banyak hal terutama saat mengurus berkas-berkas usulan guru besar.

Pada kesempatan ini saya mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga, sepertinya tidak cukup kata-kata untuk

menyampaikannya, kepada alm. Bapak saya. H. S. Adi Soepratman, BA. yang *sedo* saat menunaikan ibadah haji tahun 2004 dan alm ibu Hj. Mintarti yang *sedo* bulan juni 2021. Beliau berdua mengajarkan kesederhanaan, kesetiaan, kesabaran, rendah hati dan tepo sliro serta banyak hal-hal baik, yang tidak selalu dalam bentuk kata-kata namun dari keseharian kehidupan beliau berdua. Semoga beliau husnul khotimah. Amin. Kepada alm. Bapak ibu mertua, bpk. S. Bawuk Wirohadidjoyo dan ibu MM. Siti Murdinah. Beliau berdua mengajarkan banyak hal-hal yang baik dengan selalu berpegang pada kerahiman Tuhan. Teladan dan kasih beliau menjadi pegangan kami putra putri dan cucu untuk menjalani hidup dengan penuh welas asih.

Kepada kakak dan adik saya: Mas Pram, mbak Din, dik Didik dan dik Titis. Kakak dan adik ipar mbak Unggul, mas Urip dan mbak Ely, mas Pipung dan mbak Nunuk. Matur nuwun kita sudah saling menemani dan mendukung dalam suka dan duka kehidupan ini, semoga dengan semakin bertambah usia kita akan menjadi pribadi yang semakin baik dan bertakwa kepada Allah. Kepada keponakan Iwing, Putri, Widio, Kukuh dan Pulung, terima kasih sudah memberi warna dalam keluarga besar Wirohadidjoyo. Semoga Tuhan mengabulkan doa kaliyan semua.

Kepada suami saya, Prof. Dr. dr. Y. Widodo, Sp.DV(K). terimakasih sudah menemani dengan cinta, kasih sayang dan kesabaran. Terima kasih sudah menjadi teman berdiskusi dan berdebat. Tuhan mempertemukan kita dalam kasih sayang, marilah kita terus bina dan tularkan kasih sayang kepada anak-anak, cucu dan semua makhluk hidup. Semoga kita menua bersama dengan sehat jasmani dan rohani sehingga dapat bermanfaat untuk sesama. Kepada anak-anakku Galuh dan Bram, Lintang dan Ucca, Mentari serta cucu-cucu Bagas, Gilang dan Rasen. Terima kasih sudah mewarnai kehidupan bapak ibu selama ini. Semoga Tuhan melimpahkan berkat agar kaliyan semua tumbuh menjadi pribadi yang sehat jasmani rohani. Tetaplah kuat dalam menjalani

kehidupan, yakin Tuhan menyertai kita semua. Amin. Juga kepada mbak Yani yang sudah menemani kami selama 30 tahun. Berkat mbak Yani saya bisa kesana kemari dengan tenang karena saya yakin rumah dalam keadaan terkendali.

Ucapan terima kasih saya haturkan kepada Prof. Dr. dr. Teguh Aryandono, Sp.B(K)ONK dan Prof. dr. Sofia Mubarika Harjana, M.Med.Sc., Ph.D yang telah me *reviuiw* naskah ini. Juga kepada bapak-ibu yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah membantu mempersiapkan pertemuan ini. Semoga Tuhan melimpahkan berkah kepada bapak ibu semuanya. Akhirnya, saya memohon maaf sebesar-besarnya apabila ada hal yang kurang berkenan.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

Kepustakaan

Aphinives P, Puchai S, Vajirodom D, et al. Breast cancer: five-year survival in Srinagarind Hospital, Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2010;93(suppl 3):S25

Bando Y, Kobayashi T, Miyakami Y, et al. Triple-negative breast cancer and basal-like subtype : Pathology and targeted therapy. *The Journal of Medical Investigation*. 2021; 68: 213

Callahan R; Hurvitz S. Her2-positive breast cancer: Current management of early, advanced and recurrent disease. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011; 23(1):37

Cetin B, Wabl CH, Gumusay H. CDK4/6 inhibitors: mechanisms of resistance and potential biomarkers of responsiveness in breast cancer. *Future Oncol*. 2022;18(9):1143

Chen L, Zhu X, Han B, et al. High Expression of microRNA-223 Indicates a Good Prognosis in Triple-Negative Breast Cancer. *Front Oncol*. 2021; 11: 630432.

Chen H, Wu J, Zhang Z, et al. Association Between *BRCA* Status and Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2018;9: 909

Fan W, Chang J, Fu P. Endocrine therapy resistance in breast cancer: current status, possible mechanisms and overcoming strategies. *Future Med Chem*. 2015; 7(12):1511

Fan L, Goss PE, Satrsel-Weippl K. Current status and future projections of breast cancer in Asia. *Breast Care (Basel)*. 2015;10(6): 372

Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France: 2020

Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 2018; 27(1):95

Gonzalez-Ericsson PI, Stovgaard ES, Sua LF, et al. The pathogenesis to a better biomarker: application of a risk management framework for the implementation of PD-L1 and TILs as immuno-oncology biomarkers in breast cancer clinical trials and daily practice. *J Pathol*. 2020; 250: 667

Gómez-Rico J A M, Altagracia Martínez¹, et al. (2008). "The costs of breast cancer in a Mexican Public Health Institution." *Risk Management and Healthcare Policy* 2008;1:15

Greenup R, Buchanan A, Lorizio W, et al. Prevalence of BRCA Mutations Among Women with Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) in a Genetic Counseling Cohort. *Breast Oncol*. 2013;20-3254

Hebert JR, Ghumare SS, Gupta PC. Stage at diagnosis and relative differences in breast and prostate cancer incidence in India: comparison with the United States. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2006;7:547

Hortobagyi GN, de la Garza Salazar J, Pritchard K, et al. ABREAST Investigators The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. *Clin Breast Cancer*. 2005;6(5):391

Korea Central Cancer Registry Annual report of cancer statistics in Korea in 2010 Seoul, Korea Central Cancer Registry National Cancer Center and Ministry of Health & Welfare; 2012.

Khakbazan Z, Taghipour A, Latifnejad Roudsari R, et al. Help seeking behavior of women with self-discovered breast cancer symptoms: a meta-ethnographic synthesis of patient delay. *PLoS One*. 2014;9(12):e110262

Khan TM, Leong JPY, Ming LC, et al. Association of Knowledge and Cultural Perceptions of Malaysian women with delay in diagnosis and treatment of breast Cancer: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(13):5349

Kim Z, Min SY, Yoon CS, et al. The basic facts of Korean breast cancer in 2012: Results from a nationwide survey and breast cancer registry database. *J Breast Cancer.* 2015;18:103

Lau KH, Tan AM, Shi Y. New and emerging targeted therapy for advanced breast cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(4):2288

Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Investig.* 2011;121:2750

Majeed W, Aslam B, Javed I. et al. Breast cancer: Major risk factors and recent developments in treatment. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15: 3353

Minami Y, Tsubono Y, Nishino Y, et al. The increase of female breast cancer incidence in Japan: emergence of birth cohort effect. *Int J Cancer.* 2004;108:901

Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer (Dove Press Med).* 2019; 11: 151

Park S, Kho JS, Kim MS. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *The Breast.* 2012; 21:50

Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Oncologist.* 2011;16 (Suppl1):61

Purwanto I, Heriyanto DS, Widodo I, et al. Basal-Like Subgroup is Associated with Younger Age, Increased Expression

of Androgen Receptor, and Worse Prognosis, while Non-basal-like Subtype is Associated with Higher BMI in Triple-Negative Breast Cancer Patients. *The Indones Biomed J.* 2020; 12(4): 349

Purwanto I, Heriyanto DS, Widodo I, et al. MicroRNA-223 is Associated with Resistance Towards Platinum-based Chemotherapy and Worse Prognosis in Indonesian Triple-negative Breast Cancer Patients. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2021;13: 1

Puhalla S, Bhattacharya S, Davidson NE. Hormonal therapy in breast cancer: A model disease for the personalization of cancer care. *Mol. Oncol.* 2012; 6(2):222

Rahmawati Y, Setyowati Y, Widodo I, et al. Molecular sybtypes of Indonesian breast carcinomas-lack of association with patient age and tumor size. *Asian Pac J Cancer Prev,* 2018; 1 9(1): 161

Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017; 16(3):203

Simoes BM, O'Brien CS, Eyre R, et al. Anti-estrogen resistance in human breast tumors is driven by JAK1-NOTCH4-dependent cancer stem cell activity. *Cell Reports.* 2015; 12(12): 1968

Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci.* 2001;98(19):10869

Stefansson OA, Esteller M. Epigenetic modifications in breast cancer and their role in personalized medicine. *Am J Pathol.* 2013;183(4):1052

Sobri FB, Bachtiar A, Panigoro SS, et al. Factors Affecting Delayed Presentation and Diagnosis of Breast Cancer in Asian

Developing Countries Women: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022; 22 (10), 3081

Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Investigators IMT : Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379 : 2108

Tavassoli FA, dan Devilee P (2003). *WHO Classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the breast and female genital organs*, IARC Press, Lyon.

Tzanikou E, Lianidou E. The potential of ctDNA analysis in breast cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(1):54

Wang CJ, Xu Y, Lin Y. Platinum-Based Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer With BRCA Mutations: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020; 10: 592998

WHO Classification of Tumours. *Breast Tumors.* 5th eds. 2019. IARC Press, Lyon

Widodo I, Kus Dwianingsih E, Utoro T, et al. Prognostic value of lymphangiogenesis determinats in luminal and non-luminal breast carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018; 1 9(9): 2461

Widodo I, Kus Dwianingsih E, Aryandono T, et al. 2019. Clinicopathological Characteristic and Prognostic Significance of Indonesian Triple Negative Breast Cancer. *The Indones Biomed J.* 2019; 11(3): 225

Widodo I, Ferronika P, Harijadi A, et al. Clinicopathological Significance of Lymphangiogenesis and Tumor Lymphovascular Invasion in Indonesian Breast Cancers. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018; 1 4(2): 997

Widodo I, Kus Dwianingsih E, Triningsih E, et al. Clinicopathological Features of Indonesian Breast Cancers with

Different Molecular Subtypes. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014; 15(15): 6109

Wu YS, Lee ZY, Chuah LH, et al. Epigenetics in Metastatic Breast Cancer: Its Regulation and Implications in Diagnosis, Prognosis and Therapeutics. *Curr Cancer Drug Targets*. 2019;19(2): 82

Xie Y, Gou Q, Wang Q, et al. The role of BRCA status on prognosis in patients with triple-negative breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(50):87151

Yeh J, Chun J, Schwartz S, Wang A, Kern E, Guth AA, et al. Clinical characteristics in patients with triple negative breast cancer. *Int J Breast Cancer*. 2017; 2017: 1796145

Zhang Z, Richmond A. The Role of PI3K Inhibition in the Treatment of Breast Cancer, Alone or Combined With Immune Checkpoint Inhibitors. *Front Mol Biosci*. 2021; 8: 648663

Zhou Y, Tian Q, Wang BY, et al. The prognostic significance of TILs as a biomarker in triple-negative breast cancer: what is the role of TILs in TME of TNBC? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25:2885

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

A. Data Pribadi



Nama : Prof. Dr. dr. Irianiwati
Widodo, Sp.PA(K)

Pangkat/

Golongan : Pembina/ IVC

NIP/NIDN : 196205231988032002/
0023056204

Tempat &

Tanggal lahir : Malang, 23-05-1962

Jabatan : Guru Besar

Alamat kantor : Departemen Patologi Anatomi, FK-KMK
UGM, Gedung Radio Putro lantai 4,
Jl. Farmako, Sekip, Yogyakarta

E-mail : irianiwati@ugm.ac.id

Alamat rumah : Perumahan Tirto Permai, jl. Bimo 72, Niten
Nogotirto Gamping, Sleman

B. Pendidikan formal :

1. 1973: Lulus SD Mater Dei Muntilan
2. 1976: Lulus SMP Marganingsih Muntilan
3. 1980: Lulus SMAN Muntilan
4. 1986: Lulus Dokter dari FK UGM Yogyakarta
5. 1999: Lulus Sp.PA dari FK-UGM Yogyakarta
6. 2007: Lulus Konsultan dari Kolegium Patologi Anatomi

7. 2016: Lulus Doktor dari UGM

C. Pendidikan non formal/ Pelatihan/ Kursus:

1. PD-L1 Training (22C3)-TNBC. Professional expert course TNBC, virtual course. 2021.
2. Asia Pacific Course of PD-L1 in Triple Negative Breast Cancer. Singapura, 2019
3. Yogyakarta Pathology Masterclass 2019. In collaboration with Nottingham University and IAPAI Yordan. 2019
4. Her-2 breast cancer expert series. Immunohistochemistry and insitu hybridization. 2013
5. Training course on Cellprep plus LBC system. 2012
6. Cancer registry, Thailand. 2015, 2017
7. Breast cancer traineeship at University Medical Center Groningen, Groningen. 2005
8. Dermatopathology course. National Skin Center Singapura. 2004
9. Course on Immunology. Faculty of Medicine GMU in collaboration with Vrije Universiteit Amsterdam. 2004

D. Riwayat Pekerjaan:

- 2012-2018 : Penanggung Jawab Pelayanan Instalasi Patologi Anatomi RSUP Dr. Sardjito
- 2014-sekarang: Tim Jaminan Mutu Internal, FK-KMK UGM
- 2014-2016 : Ketua Bagian Patologi Anatomik, FK- UGM
- 2018-2020 : Tim QA FK-KMK UGM
- 2016-sekarang: Ketua Departemen Patologi Anatomik, FK-KMK UGM

E. Publikasi:

Widodo I, Ghozali A, Purwanto I, Ferronika P. Stromal TILs were associated with a high grade and the lower stage of Indonesian TNBCs. *Asian Pac J Cancer Prev*. Accepted Juni 2022

Aini Gumilas NS, **Widodo I**, Neneng R, Heriyanto DS. Potential relative quantities of miR-122 and miR-150 to differentiate hepatocellular carcinoma from liver cirrhosis. *Noncoding RNA Res*. 2022; 7(1): 34

Theresia E, Kus Dwianingsih E, **Widodo I**. Malignant bilateral ovarian steroid cell tumor without androgenic manifestation: an unusual finding. *J Med Sci* 2022; 54(1)

Sofii I, **Widodo I**, Gunadi, Handaya AY, Fauzi AR, Combination of simple advancement flap and fistulectomy to treat complex anal fistula as a complication of hemorrhoidectomy: Case report. *Annals of Med and Surg*. 2022;73: 103203

Sahara N, Hartanto RA, Yoshuantari N, Dananjoyo K, **Widodo I**, Malueka RG, Kus Dwianingsih E. Diagnostic accuracy of immunohistochemistry in detecting MGMT methylation status in patients with glioma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021; 22(21): 3803

Taroena-Hariadi KW, **Widodo I**, Aryandono T, Purwanto T. Fatty liver in hormone receptor-positive breast cancer and its impact on patients survival. *J Breast Cancer*. 2021; 24 (5): e41

Theresia E, Detty SN, **Widodo I**. Giant placental chorangioma: The first case in Indonesia. *Human Pathology: Case Reports*. 2021; 23:200472.

Purwanto I, Heriyanto DS, **Widodo I**, Hakimi M, Hardianti MS, Aryandono T, Haryana SM. MicroRNA-223 is Associated with Resistance Towards Platinum-based Chemotherapy and

Worse Prognosis in Indonesian Triple-negative Breast Cancer Patients. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2021;6(13):1

Soerohardjo I, Zulfiqqar A, **Widodo I**, Heriyanto DS, Anwar SL. The Combined Effect of Downregulated RB1 and Overexpressed lncRNA SSTRS-AS1 on Prediction Time to Castration-Resistant Prostate Cancer: Indonesian Cohort Studies. *Turk J Urol*. 2022;48(2):112

Widodo I, Sahara N, Ferronika P. Case series of cutaneous Langerhans cell histiocytosis in Indonesian children: The clinicopathological spectrum. *Dermatol Reports*. 2020; 12 (2).

Feronika P, Soenardi R, **Widodo I**. Acquired human papilloma virus type 6-associated epidermodysplasia verruciformis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Dermatopathol*. 2020; 42(11):e156-e158.

Theresia E, Kus Dwianingsih E, Rinonce HT, Cempaka R, Herdini C, **Widodo I**. Primary thyroid-like low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma in a 11-year-old male patient: The first case report in Indonesia. *Human Pathology: Case Reports*. 2020; 21: 200392

Rinonce HT, Aji RPM, Hayati N, Pujo Hartono MF, Kameswari B, Anwar SL, **Widodo I**. BRAF V 600 mutation profiling in primary skin nodular melanoma in Indonesia: an analysis using high resolution pyrosequencing. *BMC Research Notes*. 2020, 13: 164

Purwanto I, Heriyanto DS, Ghozali A, **Widodo I**, Dwiprahasto I, Aryandono T, Haryana SM. Basal-Like Subgroup is Associated with Younger Age, Increased Expression of Androgen Receptor, and Worse Prognosis, while Non-basal-like Subtype is Associated with Higher BMI in Triple-Negative Breast Cancer Patients. *Indones Biomed*. 2020; 12(4):349

Tri Widayati W, Kus Dwianingsih E, **Widodo I**, Heriyanto DS. Sinonasal or nasopharyngeal undifferentiated carcinoma, diagnostic pitfall and the role of EBV and HPV examination. *J Med Sci*. 2020, 52(2)

Tri Widayati W, **Widodo I**. Solitary dermal cylindroma. *J Med Sci*. 2019. 51 (3)

Widodo I, Kus Dwianingsih E, Aryandono T, Soeripto. Clinicopathological characteristic and prognostic significance of Indonesian Triple Negative Breast Cancer. *Indones Biomed J*. 2019; 11(3):286-92.

Widodo I, Kus Dwianingsih E, Utoro T, Anwar SL, Aryandono T, Soeripto. Prognostic Value of Lymphangiogenesis Determinants in Luminal and Non-luminal Breast Carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(9)2461

Rahmawati Y, Setyawati Y, **Widodo I**, Ghozali A, Purnomosari D. Molecular Subtypes of Indonesian Breast Carcinomas - Lack of Association with Patient Age and Tumor Size. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 ; 19(1):161

Setyawati Y, Rahmawati Y, **Widodo I**, Ghozali A, Purnomosari D. The Association between Molecular Subtypes of Breast Cancer with Histological Grade and Lymph Node Metastases in Indonesian Woman. . *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 ; 19(5):1263

Widodo I, Kus Dwianingsih E, Anwar SL, Ediati T, Utoro T, Aryandono T, Soeripto. Prognostic value of clinicopathological factors for Indonesian breast carcinomas of different molecular subtypes. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(5):1251