

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Kanker payudara merupakan masalah dalam bidang onkologi karena insiden yang meningkat setiap tahun dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker di lebih dari 100 negara (Bray et al., 2018). Menurut data *Global Cancer Statistics*, pada tahun 2018 telah didiagnosis 2,1 juta kasus baru kanker payudara pada wanita di seluruh dunia, dari jumlah ini terhitung sekitar 1 dari 4 kasus kanker pada wanita adalah kanker payudara. Angka kejadian peningkatan karsinoma payudara bervariasi hingga 10 kali di seluruh dunia dan risiko kanker ini di negara berkembang meningkat sejak tahun 1980 (World Health Organization, 2012).

Sebanyak 268.600 kasus baru kanker payudara invasif pada tahun 2017 didiagnosis pada perempuan di Amerika Serikat dan sekitar 62.930 kasus baru yang didiagnosis adalah karsinoma payudara *insitu*, yang merupakan keadaan karsinoma payudara yang dijumpai pada fase awal dari kondisi karsinoma payudara invasif. Dari jumlah tersebut, sekitar 41.760 penderita meninggal karena kanker payudara (American Cancer Society., 2017). Pada tahun 2020 kanker payudara bukan hanya salah satu jenis kanker paling umum pada wanita tetapi juga menjadi penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita di seluruh dunia (Sung et al., 2021). Lei Shaoyuan juga melaporkan pada tahun yang sama dijumpai sekitar 2,3 juta kasus baru kanker payudara dan 685.000 kematian akibat kanker payudara di seluruh dunia, dengan insiden dan kematiannya bervariasi antar negara (Lei Shaoyuan et al., 2021).

Insiden kanker payudara di beberapa negara Asia Pasifik juga meningkat dengan cepat sejak tahun 1990 dan telah dilaporkan besarnya delapan kali lebih tinggi dari rata-rata peningkatan di seluruh dunia, terutama di negara-negara Asia (Youlden et al., 2014) dengan tingkat kejadian jauh melebihi kanker lainnya di negara maju dan negara berkembang (Bray et al., 2018). Bray et al, juga melaporkan angka kejadian kanker payudara sebesar 11,6% dengan angka kematian sebesar 6,6% dari semua kanker pada pria dan wanita, sedangkan khusus pada wanita,

kanker payudara merupakan insiden tertinggi, yaitu 24,2% dengan kematian sebesar 15%.

Insiden yang tinggi dijumpai pada wanita di kawasan Asia Tenggara (Kimman et al., 2012). Indonesia adalah salah satu negara dengan kejadian kanker payudara yang tinggi. Berdasarkan GLOBOCAN (2008), di kawasan Asia Tenggara, Singapura adalah negara dengan urutan teratas insiden payudara sebesar 59,9% per 100.000 penduduk, sedangkan Indonesia adalah negara dengan angka kematian kanker payudara tertinggi sekitar 18,6% per 100.000 penduduk (Kimman et al., 2012).

Laporan estimasi jumlah kanker payudara di Indonesia pada tahun 2013, dilaporkan untuk kanker payudara di berbagai provinsi. Tiga provinsi dengan jumlah kanker payudara terbesar dari total jumlah kanker payudara secara nasional yang berjumlah 98.692 kasus adalah Jawa Timur, Jawa Tengah dan Jawa Barat. Adapun estimasi jumlah penderita kanker payudara di Jawa Timur sebanyak 21.313 kasus, Jawa Tengah sebanyak 19.734 kasus dan Jawa Barat sebanyak 15.635 kasus. Sedangkan jumlah kanker payudara di Sumatra Barat tahun 2013 sebesar 2.285 kasus (Kementrian Kesehatan, 2015).

Kanker payudara dapat ditemukan di berbagai bagian payudara, sebagian besar kanker adalah keganasan jenis epitelial di mana proses keganasan dimulai dari saluran yang membawa susu ke puting (karsinoma duktal) dan beberapa di kelenjar pembuat air susu (karsinoma lobular), walaupun ada juga jenis kanker payudara lainnya (*American Cancer Society, 2017*). Kanker payudara jenis non epitelial sedikit dijumpai, baik keganasan jenis sarkoma ataupun limfoma dan jenis keganasan ini tidak dianggap sebagai kanker payudara (*American Cancer Society, 2017*), sehingga yang dimaksud dengan kanker payudara adalah keganasan jenis karsinoma payudara.

Mekanisme kanker telah berkembang dengan pesat, aspek lain dari penyakit telah muncul sebagai bagian dari perbaikan berbagai teori yang belum mampu diketahui dengan jelas sebelumnya. Mekanisme karsinogenesis kanker payudara tidak terlepas dari teori molekuler kanker dalam *hallmark of cancer* yang menjelaskan bagaimana suatu proses keganasan terjadi dengan sepuluh

kemampuan biologis yang terjadi pada berbagai tingkatan perkembangan tumor pada manusia, diantaranya adalah kemampuan mempertahankan pensinyalan proliferasi (*proliferative signaling*), kemampuan menghindari penekan pertumbuhan (*evading growth suppressors*), kemampuan melawan kematian sel (*resisting cell death*), kemampuan memungkinkan replikasi sel sehingga sel tidak mati (*enabling replicative immortality*), kemampuan menginduksi angiogenesis (*inducing angiogenesis*), kemampuan mengaktifkan invasi dan metastasis (*activating invasion and metastasis*), kemampuan membatalkan penghancuran kekebalan (*avoiding immune destruction*), kemampuan tumor dalam memicu peradangan (*tumor promoting inflammation*), terjadinya ketidakstabilan genom dan mutasi (*genom instability and mutation*) dan deregulasi energetika seluler (*deregulating cellular energetic*) (Hanahan & Weinberg, 2011), yang berkembang kemudian di tahun 2022 dengan beberapa tambahan teori *hallmark of cancer* diantaranya adalah kemampuan plastisitas fenotipik untuk menghindari atau melarikan diri dari keadaan diferensiasi terminal (*unlocking phenotypic plasticity*), pemrograman ulang epigenetik non mutasi (*nonmutational epigenetic reprogramming*), variabilitas polimorfik dalam mikrobiota (*polymorphic microbiomes*), penuaan seluler (*senescent cells*) (Hanahan, 2022). Karsinogenesis karsinoma payudara pun tidak lepas dari mekanisme kemungkinan yang terjadi dalam empat belas proses pada *hallmark of cancer* tersebut.

Estrogen berperan penting dalam perkembangan jaringan payudara normal serta awal mula perkembangan kanker payudara. Interaksi antara estrogen dan reseptornya menghasilkan stimulasi pertumbuhan sel di berbagai jaringan, terutama jaringan epitel payudara (Rayter, 1991; Sommer & Fuqua, 2001). Estrogen telah lama dikenal penting dalam merangsang pertumbuhan dan patogenesis sebagian besar kanker payudara, baik yang berasal dari estrogen endogen dan maupun estrogen eksogen. Estrogen bekerja berikatan pada reseptornya yaitu *Estrogen Reseptor* (ER) sebagai mediator. *Estrogen Reseptor* (ER) berperan pada regulasi dan diferensiasi pada sel epitel payudara normal maupun pada proses tumorigenesis payudara. Kompleks estrogen-ER yang diaktifkan akan mengatur berbagai gen dengan memainkan peran kunci pada proliferasi sel dan perkembangan siklus sel dengan berinteraksi pada elemen estrogen di dalam inti

sel, yang selanjutnya akan mengaktifasi gen-gen target untuk melakukan sintesis protein yang berperan penting pada proliferasi sel. Estrogen juga berperan pada ketidakstabilan genetik, melalui pacuan kerusakan DNA (*Deoxyribonucleic acid*) akibat adanya radikal bebas dan mutasi (Lippman dan Dickson, 1989). *Estrogen Reseptor (ER)* sebagai reseptor inti, berfungsi sebagai faktor transkripsi dan bergantung pada ligan dengan menghadirkan dua isoform yaitu *ER α* dan *ER β* , di mana kerja estrogen akan dimediasi oleh dua reseptor tersebut, yaitu *Estrogen Reseptor Alpha (ER α)* dan *Estrogen Reseptor Beta (ER β)* (Ali & Coombes, 2000).

Pada manusia, *ER α* dikodekan oleh gen *ESR1*, yang terletak pada kromosom 6, lokus 6q25.1. Ukuran panjang utuh *ER α* adalah 595 asam amino dan 67kDa. (Fuentes & Silveyra, 2019). *Estrogen Reseptor Alpha (ER α)* merupakan target dari pewarnaan imunohistokimia reseptor estrogen pada pemeriksaan rutin imunohistokimia yang dilakukan (Carausu *et al.*, 2019). Kehadiran *Estrogen Reseptor Alpha (ER α)* berkorelasi dengan prognosis yang lebih baik dan kemungkinan adanya respon terhadap terapi anti estrogen. Lebih dari setengah kasus kanker payudara mengekspresi *Estrogen Reseptor Alpha (ER α)* dan sekitar 70% di antaranya merespons terapi anti-estrogen (misalnya tamoxifen) (Ali & Coombes, 2000).

Reseptor estrogen adalah protein inti yang mengatur ekspresi gen spesifik, dan di Amerika, National Cancer Institut (2012) melaporkan sekitar 68-80% kanker payudara merupakan reseptor estrogen positif. Beberapa tempat di Indonesia juga melaporkan persentase jumlah kanker payudara reseptor estrogen positif ini. Di Bali karsinoma payudara reseptor estrogen positif dijumpai sekitar 58,6% (Widiana & Irawan, 2020), di Lampung karsinoma payudara reseptor estrogen positif sebanyak 40,7% (Muhartono *et al.*, 2016). Sedangkan di Padang, pada penderita kanker payudara usia muda didapatkan karsinoma payudara estrogen reseptor positif sebesar 47.1% (Harahap *et al.*, 2019).

Peningkatan kadar *Estrogen Reseptor Alpha (ER α)* pada epitel payudara jinak tampaknya menunjukkan peningkatan risiko kanker payudara, hal ini menjelaskan peran *Estrogen Reseptor alpha (ER α)* dalam inisiasi kanker payudara dan perkembangannya. Sebagian tumor dengan *ER α* positif tidak merespons terapi

endokrin, tetapi sebagian yang merespons walaupun akhirnya dijumpai menjadi resisten. Sebagian besar karsinoma payudara dengan reseptor estrogen positif yang resisten, didapatkan sering merespons pengobatan endokrin alternatif, hal ini menjelaskan adanya peran berkelanjutan reseptor estrogen dalam proliferasi sel kanker payudara.

Estrogen Receptor (ER) dijumpai dalam nukleus dan sitoplasma sel, dan hanya sebagian kecil terlokalisasi dalam membran plasma sel. Pada keadaan tidak adanya ligan, reseptor estrogen secara stabil mengikat protein stress (*heat-shock protein* Hsps90, 70, 56) yang menjaga reseptor dalam keadaan aktif sampai ligan yang berafinitas tinggi berikatan dengan *Estrogen Receptor* (ER) dan menginduksi terjadinya proses disosiasi, kemudian dimerisasi dan translokasi ke nukleus yang disebut dengan jalur genomik klasik (Anghel et al., 2010). Transformasi ganas terjadi melalui akumulasi mutasi pada gen yang mengatur pembelahan sel, apoptosis, invasif atau metastasis. Paparan estrogen ini merupakan faktor risiko utama dalam perkembangan kanker payudara. Reseptor estrogen alfa (dikodekan oleh *ESR1*) adalah mediator kunci respon estrogen pada jaringan payudara. *ESR1* terletak pada kromosom 6q25.1 dengan 8 exon sepanjang 140 kb. Estrogen mempengaruhi proliferasi, diferensiasi dan fisiologi jaringan payudara serta perkembangan kanker payudara dengan menginduksi proliferasi sel, pemrograman kematian sel dan akumulasi mutasi genetik (Fuentes & Silveyra, 2019).

Kanker payudara reseptor estrogen (ER) positif adalah subtype kanker payudara yang paling sering ditemukan. Terapi endokrin menargetkan jalur ER merupakan terapi utama yang dikerjakan sejak awal. Strategi utama diantaranya deprivasi estrogen dan penggunaan modulator atau degradator estrogen selektif, menunjukkan efektivitas dalam pengelolaan penyakit baik pada stadium lanjut dan stadium awal, tetapi walaupun demikian hingga saat ini, resistensi klinis terkait perkembangan penyakit tetap menjadi tantangan terapi yang signifikan (Reinert, et al., 2017). Cheang et al., (2006) menjumpai bahwa karsinoma payudara dengan ER positif memiliki ketahanan hidup yang lebih baik dibandingkan dengan karsinoma ER negatif dan menurut Dunnwald et al., (2007), risiko mortalitas penderita karsinoma payudara (ER- PR-), (ER+PR), (ER-PR+) lebih tinggi dibandingkan dengan penderita (ER+ PR+).

Faktor risiko yang berpengaruh terhadap terjadinya kanker payudara dapat dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok pertama mencakup faktor-faktor yang melekat seperti usia, jenis kelamin, ras, susunan genetik yang memicu terjadinya kelainan familial neoplastik atau terjadinya lesi proliferasif jinak pada kelenjar payudara. Kelompok kedua mencakup faktor-faktor ekstrinsik yang dikondisikan oleh gaya hidup, diet atau intervensi medis jangka panjang seperti menggunakan kontrasepsi hormonal oral atau terapi penggantian hormon yang berpengaruh terhadap proses neoplastik sampai tingkat tertentu (Kamińska et al., 2015). Salah satu perbedaan susunan genetik yang menjadi faktor risiko kanker payudara diantaranya adalah Single Nucleotide Polymorphism dari gen ESR1 rs3798577 yang terletak di *3'-untranslated regions (3'-UTR)* yang dilaporkan terkait dengan peningkatan risiko kanker payudara (Anghel et al., 2010)

Karsinoma payudara memiliki karakteristik yang bervariasi. Karakteristik dan terapi karsinoma payudara dibedakan berdasarkan sub tipe molekular. Berbagai sub-tipe molekular yang ditentukan berdasarkan profil ekspresi gen, yang merefleksikan perilaku biologis tumor dan prognosis yang berbeda. Sub-tipe intrinsik karsinoma payudara ada dua yaitu tumor ER positif (sub-tipe luminal) dan tumor ER negatif (sub-tipe non luminal). Klasifikasi berdasarkan sub-tipe molekular ini dapat ditentukan dengan melakukan pemeriksaan imunohistokimia pada jaringan yang telah difiksasi formalin (Goldhirsch et al., 2011; Kao et al., 2009; Onitilo et al., 2009).

Adapun sub tipe molekular karsinoma payudara menurut *St Gallen International Breast Cancer Conference 2013*, dibagi berdasarkan ekspresi protein yang telah diperiksa dengan pewarnaan imunohistokimia, yaitu *Luminal A-like*, *Luminal B-like (HER2-negative)*, *Luminal B-like (HER2-positive)*, *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2/ HER2(+)* dan *triple negative/TN*. *Luminal A-like* terdiri dari : *estrogen receptor /ER (+)* dan/atau *progesterone receptor /PR (+)*, *Human Epidermal Growth Factor Receptor/HER2 (-)*, dan *Ki-67 (rendah)* ; *Luminal B-like (HER2-negative)* terdiri dari : *estrogen receptor /ER (+)* dan/atau *progesterone receptor /PR (-/low)*, *Ki-67 (tinggi)* dan *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2/ HER2 (-)* ; *Luminal B-like (HER2-positive)* terdiri dari *estrogen receptor /ER (+)* dan/atau *progesterone receptor /PR (-/low)*, *Ki-67 (tinggi)* dan

Human Epidermal Growth Factor Receptor-2/ HER2 (+); *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2/ HER2(+)* terdiri dari : *estrogen receptor/ER (-)*, *progesterone receptor/PR (-)*, dan *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2/ HER2 (+)* terdiri dari *estrogen receptor/ER (-)*, *progesterone receptor/PR (-)*, *HER2 overekspresi atau amplifikasi* dan *triple negative/TN* terdiri dari : *estrogen receptor/ER (-)*, *estrogen receptor/PR (-)*, dan *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2/ HER2 (-)* (Falck et al., 2013).

Klasifikasi berdasarkan sub tipe molekuler ini banyak dipakai dalam praktek klinik untuk memprediksi prognostik dan respon ataupun resistensi terhadap terapi sitotoksik atau hormonal . Sub tipe *Luminal A-like* dan *Luminal B-like* responsif terhadap terapi hormonal. *Luminal A-like* mempunyai prognosis paling baik dibanding sub tipe yang lain. *Luminal B-like* lebih berespon terhadap pemberian kemoterapi, tetapi risiko untuk kambuh lebih tinggi dibanding luminal A. Sub tipe Her2 dan *triple negative* mempunyai prognosis buruk, tetapi sub tipe Her2 berespon terhadap pemberian terapi target anti Her2. Sub tipe *triple negative* banyak didapatkan pada penderita umur muda dan umumnya mempunyai karakteristik seperti sel basal (*basal like*) (Allison, 2012).

Karsinoma payudara kelompok luminal merupakan jenis yang paling sering dijumpai yaitu sebesar 70%, sedangkan HER2 (+3) sebesar 15-20 % dan *triple negatif* sebesar 10-15 % (Perou et al., 2000). Besarnya insiden sub tipe karsinoma payudara yang dilakukan pada 2632 pasien karsinoma payudara di RSCM Jakarta dari tahun 2011-2015, didapatkan jumlah karsinoma payudara sub tipe luminal B sebesar 43,5%, sub tipe luminal A sebesar 14.0%, sub tipe Her 2(+) sebesar 14,6%, dan basal like sebesar 13,3% (Rustamadji & Marisca, 2017).

Faktor prognostik karsinoma payudara dibagi menjadi faktor prognostik epidemiologis, anatomis dan seluler serta molekuler genetik. Faktor-faktor prognostik tersebut di antaranya adalah stadium, derajat histologis, status hormonal, status *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2* (Her2) dan tingkat proliferasi sel (Rosen et al., 2009). Faktor prognostik yang lebih baru dan masih dalam penyelidikan mulai diketahui, termasuk diantaranya tingkat proliferasi dan ploidi DNA (*proliferation rate and DNA ploidy*) , ekspresi onkogen dan gen penekan

tumor (*tumor-suppressor genes*), reseptor faktor pertumbuhan, protein yang diatur estrogen (*estrogen-regulated proteins*), p-glycoprotein, status angiogenesis, dan banyak lainnya.

Pemberian terapi utama dengan estrogen pada karsinoma payudara reseptor estrogen positif yang diidentifikasi sebelumnya dengan pemeriksaan imunohistokimia baik pada *Luminal A-like* maupun *Luminal B-like*, sering kali mendapatkan hasil yang mengecewakan karena respon terapi yang didapat tidak seperti yang diharapkan. Identifikasi biomarker tambahan yang terkait dengan jalur genomik dan nongenomik reseptor estrogen bisa sangat berguna untuk membedakan pasien yang akan mendapat manfaat dari terapi hormonal utama yang diberikan sejak awal dengan tamoxifen (Babyskhina et al., 2017).

Penting untuk membedakan apa yang dimaksud dengan faktor prognostik dan faktor prediktif. Faktor prognostik merupakan variabel terukur yang berhubungan dengan riwayat alami penyakit, sedang faktor prediktif adalah faktor yang berhubungan dengan respon terapi. Status reseptor estrogen /reseptor progesteron, status her2/neu, adalah faktor prognostik sekaligus prediktif pada karsinoma payudara (Bradley, n.d.). Penelitian polimorfisme gen ESR1 sebagai faktor prognostik dan prediktif tambahan telah dilakukan di Indonesia, dan dilaporkan bahwa gen ESR1 PvuII Genotipe ESR1 PvuII TC + CC memberikan prognostik yang buruk pada kanker payudara stadium lanjut, tetapi jenis gen ini dapat dianggap sebagai prediktor yang baik dari terapi hormonal (Karsono et al., 2021)

Saat ini lebih dari 50% kecenderungan genetik tetap tidak dapat dijelaskan dan lebih banyak ditekankan pada polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) (Ripperger *et al.*, 2009). Berbagai temuan pada penelitian mendukung beragam peran polimorfisme ESR1 dalam menentukan kerentanan pada berbagai tahap perkembangan kanker payudara. Variasi polimorfisme ESR1 teridentifikasi pada kanker payudara wanita Cina dan teridentifikasi juga dalam studi kanker payudara wanita di dunia Barat yang menunjukkan peran ER α yang berbeda dalam dua populasi (Ding et al., 2010). Beberapa polimorfisme reseptor estrogen alfa (ESR1) dilaporkan terkait dengan risiko kanker payudara dan agresivitas kanker payudara

dan beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa varian genetik memainkan peran penting dalam transkripsi dan ekspresi protein (Wang et al., 2014)

Dari telaah polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) di NCBI didapat 105561 varian SNP pada manusia yang dilaporkan, tujuh varian polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) secara klinis patogenik. Beberapa jurnal dijumpai beberapa jenis polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) yang dijumpai pada gen ESR1 pada kanker payudara, diantaranya rs3798577, rs1801132, rs2046210, rs2228480, rs2234693, rs3803662, rs1902023, rs2981582, rs889312, rs4973768, rs6929137, rs10484919, rs2046211, rs3020449, rs2881766 (lima belas SNP) yang berhubungan dengan gambaran klinikopatologik, survival, resisten terapi hormon, dan faktor risiko kanker payudara (Siddig *et al.*, 2008; Anghel *et al.*, 2010; Han *et al.*, 2011 ; Markiewicz *et al.*, 2013 ; Ruiz-Narváez *et al.*, 2013; Sa-Nguanraksa *et al.*, 2016; Kuo *et al.*, 2017; Dehkordi *et al.*, 2018; Dai *et al.*, 2019).

Satu polimorfisme gen ESR1 rs3798577 dipilih pada penelitian ini dengan alasan dijumpainya polimorfisme nukleotida tunggal tersebut pada populasi di Asia (Li et al., 2016), walaupun posisinya tidak berada dalam domain fungsional protein reseptor estrogen *alpha* yang kemungkinan berhubungan dengan relevansi fungsional, tetapi terletak di 3'-UTR (*untranslated region*) yang meskipun fungsinya belum diketahui, namun dikaitkan dengan pilihan target microRNA dan faktor penyambungan (*splicing*), yang berperan dalam memodulasi ekspresi ER α (Tapper *et al.*, 2008). Single Nucleotide Polymorphism gen ESR1 rs3798577 pada penelitian di dalam darah (*germline*) dilaporkan terkait dengan peningkatan risiko kanker payudara (Anghel et al., 2010). Mengingat peran penting status reseptor estrogen dalam diagnostik klinis kanker payudara, maka sangat beralasan bila di Indonesia dijumpai juga adanya variasi genetik dari gen ESR1 yang terkait dengan risiko kanker payudara tersebut. 3'UTR diketahui memainkan peran penting dalam regulasi pasca-transkripsi ekspresi gen, termasuk modulasi transportasi mRNA keluar dari nukleus dan efisiensi translasi lokalitas subseluler dan stabilitas (Bashirullah et al., 2001; Jansen, 2001) Studi lain juga mengatakan adanya pemendekan UTR mengaktifkan proto-onkogen dalam reseptor estrogen positif kanker payudara (Akman et al., 2012). Penelitian di Rumania mengungkapkan polimorfisme ESR1 rs3798577 secara bermakna berkaitan dengan risiko kanker

payudara dan berkorelasi dengan *disease-free survival* (Lee & Song, 2013), sedangkan penelitian polimorfisme di Thailand, ESR1 rs3798577 dilaporkan terkait adanya invasi limfovaskular (Sa-Nguanraksa et al., 2016) juga hasil penelitian di Iran, di mana polimorfisme ESR1 rs3798577 pada lokasi target miRNA berhubungan dengan berkurangnya risiko kanker payudara (Dehkordi et al., 2018).

Ada bukti kuat bahwa transkripsi ESR1 dan interaksi ER α dengan kofaktor mempengaruhi karsinogenesis dan estrogen merupakan faktor risiko untuk kanker yang terkait endokrin seperti kanker payudara, ovarium, dan tumor ganas endometrium (Anghel et al., 2010). Variasi polimorfisme gen ESR1 pada karsinoma payudara dan hubungannya dengan parameter patologis diharapkan bisa berguna sebagai biomarker diagnostik, prognostik dan prediktif pada kanker payudara di masa depan.

Korelasi antara faktor genetik polimorfisme dengan parameter patologik karsinoma payudara masih menjadi topik yang hangat dan kontroversial di seluruh dunia. Polimorfisme gen ESR1 yang sebelumnya telah dikaitkan dengan risiko kanker payudara, hasilnya tidak sepenuhnya konsisten, walaupun telah banyak dilakukan penelitian. Sangatlah besar keinginan untuk menjadikan pengetahuan tentang hubungan polimorfisme Gen *Estrogen Receptor 1 rs3798577* dengan parameter patologik karsinoma payudara reseptor estrogen positif dengan melakukan penelitian dari jaringan pasien karsinoma payudara (*somatic line*) yang telah terdiagnosa yang diharapkan akan menjadi biomarker tambahan baik diagnostik, prognostik maupun prediktif.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah :

1. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen ESR1 rs3798577 dengan usia pada karsinoma payudara *Estrogen Receptor* (ER) positif ?

2. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen ESR1 rs3798577 dengan imunoekspresi kuantitatif *Estrogen Receptor* (ER) pada karsinoma payudara *Estrogen Receptor* (ER) positif ?
3. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen ESR1 rs3798577 dengan imunoekspresi *Progesteron Receptor* (PR) pada karsinoma payudara *Estrogen Receptor* (ER) positif ?
4. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen ESR1 rs3798577 dengan imunoekspresi *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) karsinoma pada payudara *Estrogen Receptor* (ER) positif ?
5. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen ESR1 rs3798577 dengan imunoekspresi indeks proliferasi Ki67 pada karsinoma payudara *Estrogen Receptor* (ER) positif ?
6. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen ESR1 rs3798577 dengan invasi limfovaskular pada karsinoma payudara *Estrogen Receptor* (ER) positif ?
7. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen ESR1 rs3798577 dengan derajat histologi tumor pada karsinoma payudara *Estrogen Receptor* (ER) positif ?
8. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen ESR1 rs3798577 dengan tipe histologi pada karsinoma payudara *Estrogen Receptor* (ER) positif ?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah menganalisis hubungan polimorfisme Gen Estrogen Receptor 1 dengan parameter patologi karsinoma payudara reseptor estrogen positif

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis hubungan antara polimorfisme gen ESR1 rs3798577 dengan usia pada karsinoma payudara *Estrogen Receptor* (ER) positif.

2. Menganalisis hubungan antara polimorfisme gen ESR1 rs3798577 dengan imunoekspresi kuantitatif ER pada karsinoma payudara *Estrogen Receptor* (ER) positif.
3. Menganalisis hubungan antara polimorfisme gen ESR1 rs3798577 dengan imunoekspresi PR pada karsinoma payudara *Estrogen Receptor* (ER) positif.
4. Menganalisis hubungan antara polimorfisme gen ESR1 rs3798577 dengan imunoekspresi HER2 karsinoma payudara *Estrogen Receptor* (ER) positif.
5. Menganalisis hubungan antara polimorfisme gen ESR1 rs3798577 dengan imunoekspresi indeks proliferasi Ki67 karsinoma payudara *Estrogen Receptor* (ER) positif.
6. Menganalisis hubungan antara polimorfisme gen ESR1 rs3798577 dengan invasi limfovaskular karsinoma payudara *Estrogen Receptor* (ER) positif.
7. Menganalisis hubungan antara polimorfisme gen ESR1 rs3798577 dengan derajat histologi tumor karsinoma payudara *Estrogen Receptor* (ER) positif.
8. Menganalisis hubungan antara polimorfisme gen ESR1 rs3798577 dengan tipe histologi karsinoma payudara *Estrogen Receptor* (ER) positif.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Dalam bidang pengetahuan

Hasil penelitian dapat memberikan landasan ilmiah mengenai hubungan polimorfisme Gen *Estrogen Receptor 1* dengan parameter patologi karsinoma payudara reseptor estrogen positif di Padang, Sumatra Barat.

1.4.2 Dalam bidang penerapan klinis

Hasil penelitian dapat memberikan landasan ilmiah mengenai hubungan polimorfisme Gen *Estrogen Receptor 1* dengan parameter patologi karsinoma payudara reseptor estrogen positif di Padang, Sumatra Barat yang diharapkan akan menjadi biomarker tambahan baik prognostik maupun prediktif penatalaksanaan karsinoma payudara di masa depan.