

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan kelainan pertumbuhan sel payudara di luar kendali yang biasa muncul dari sel epitel saluran (85%) atau lobulus (15%) kelenjar payudara. Penyebaran kanker yang luas ke berbagai organ dapat menyebabkan prognosis yang buruk terhadap pasien, dan menjadi penyebab kematian kedua akibat kanker pada perempuan. Kejadian kanker payudara dilaporkan terjadi di berbagai negara di dunia.<sup>1</sup>

Berdasarkan *International Agency For Research On Cancer (IARC)* tahun 2012, insiden kanker payudara berkisar di angka 43.1 per 100.000 perempuan dengan angka kematian sekitar 12.9%. laporan Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, persentase kejadian kanker payudara pada perempuan menunjukkan urutan pertama dengan 34,30% kasus diikuti dengan kanker serviks 19,12% kasus.<sup>2</sup>

Di Indonesia didapatkan jumlah kasus baru kanker payudara sebanyak 65.850 dengan jumlah kematian 22.430 kasus pada tahun 2020, yang mana mengalami peningkatan kasus dari 2 tahun sebelumnya sekitar 58.256 kasus dalam 1 tahun.<sup>3,4</sup>

Provinsi Sumatera Barat diketahui memiliki data kasus kanker payudara yang menempati urutan ke tiga terbanyak di Indonesia. Di RSUP Dr. M Djamil Padang, ditemukan kasus kanker payudara meningkat setiap tahunnya, dimana pada tahun 2017 didapati sebanyak 246 kasus, tahun 2018 sebanyak 386 kasus, dan semakin meningkat di tahun 2019 ditemukan sebanyak 421 kasus. Hal ini mengakibatkan Provinsi Sumatera Barat sehingga berada pada posisi ketiga dengan prevalensi kanker payudara terbanyak di Indonesia setelah Yogyakarta dan Kalimantan Timur.<sup>3,4,5</sup>

Secara molekular, kanker payudara dapat dibagi menjadi 3 kelas besar, diantaranya tumor luminal, *HER2 over-expression*, dan tumor *Triple Negative Breast Cancer (TNBC)*. Pembagian tersebut dikelompokkan berdasarkan ekspresi biomarker imunohistokimia berupa ER (*Estrogen Receptor*), PR (*Progesterone Receptor*), dan HER2 (*Human Epidermal Growth Factor 2*) dan Ki67. Reseptor hormon yang diekspresikan berhubungan dengan karsinogenesis kanker payudara dan berpengaruh pada derajat keparahan dan prognosis pada pasien kanker payudara.<sup>6,7</sup>

Kanker payudara luminal B ditandai dengan *Estrogen Reseptor* positif dan/atau Progesteron positif, *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* negatif, dan Ki-67 >20% atau *Estrogen Reseptor* positif dan/atau *Progesteron positif*, *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* positif. Over Ekspresi Ki67 menunjukkan aktivitas proliferasi yang tinggi pada sel kanker, sehingga berkaitan dengan prognosa yang buruk. Kanker payudara luminal B diketahui memiliki perilaku klinis yang agresif dan memiliki prognosis yang mirip dengan kanker non-luminal (termasuk subtype *HER2-enriched* dan *basal-like*). Meskipun Luminal B memiliki sensitifitas yang tinggi terhadap respon kemoterapi, namun angka kelangsung hidup pasien kanker payudara Luminal B sangat rendah. Penelitian oleh Li mendapatkan diantara 258 kasus kanker payudara luminal B, 42 pasien mengalami kekambuhan lokal, 43 kasus mengalami kekambuhan regional, 60 kasus mengalami metastasis tulang dan 123 kasus memiliki metastasis ke tempat lain atau metastasis organ multipel.<sup>8-10</sup>

Selain *outcome* yang buruk, Menurut Konsensus St Gallen 2013, subtype luminal B menyumbang hampir 40% dari semua kanker payudara. Penelitian oleh Mohammed dkk juga mendapatkan kanker payudara Subtipe luminal B menyusun mayoritas pasien (66,33%) dan tipe A adalah sisanya. Penelitian lainnya oleh Serrano dkk juga mendapatkan subtype luminal B menyusun sebagian besar jenis kanker payudara yaitu sebanyak 37,2% diikuti oleh luminal

A (26,2%), triple negative non-basal (NBTN, 11,6%), *basal like* (9%) dan *HER2-enriched* (8,6%).<sup>7,10,11</sup>

Penelitian mengenai kanker payudara subtype Luminal B sebelumnya telah dilakukan oleh Paramita dkk di Kalimantan Timur, Indonesia. Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa kanker payudara subtype luminal B ditemukan sebagai subtype molekul intrinsik paling umum dari karsinoma payudara (42,39%). Pada penelitian ini juga didapatkan Luminal B adalah subtype yang paling umum pada pasien berusia 35 tahun, hasil seperti itu menunjukkan pasien yang lebih muda umumnya memiliki prognosis terburuk.<sup>9</sup>

Kanker payudara stadium dini yang meliputi stadium 0, I, IIa, IIb, adalah kanker payudara yang masih *operable* dan dapat di tatalaksana dengan kemoterapi lanjutan, bagitu juga dengan kanker payudara stadium lokal lanjut, yaitu stadium IIIa, IIIb. Dimana *outcome* klinis dari tatalaksana pada kanker payudara adalah *Disease free survival* (DFS) dan *overall survival* (OS) dan angka relaps pada pasien. Pada pasien kanker payudara stadium dini didapatkan DFS atau kelangsungan hidup bebas penyakit meningkat, resiko relaps menurun dan angka kematian atau OS menurun.<sup>10,11</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Reihan dkk yang melihat hubungan derajat keganasan dengan subtype molekul Luminal B pada pasien kanker payudara tahun 2014-2016 di RSUP Mohammad Hoesin Palembang menemukan bahwa subtype luminal B dengan garde III lebih banyak ditemukan, yaitu sekitar 63.7%, sedangkan pada grade II dan grade I di temui sebanyak 31.7% dan 4.6%.<sup>12</sup>

Penentuan ekspresi hormonal pada jaringan kanker seperti reseptor estrogen, reseptor progesteron, status baru HER-2, serta derajat ekspresi biomarker Ki67 sangat mempengaruhi pemilihan modalitas pengobatan dan dapat memprediksi *outcome*. Reseptor estrogen dan progesteron (ER dan PR) dan HER2 telah dinyatakan memiliki pengaruh penting pada

pengelolaan kanker payudara. Selain itu, telah ditunjukkan bahwa ki67 memiliki dampak besar pada aktivitas biologis tumor dan memiliki dampak besar pada prognosis.<sup>8,10,11</sup>

Kanker payudara luminal A diketahui memiliki hasil yang lebih baik dan lebih responsif terhadap terapi hormonal, sedangkan subtipe luminal B ditemukan memiliki risiko kambuh yang lebih tinggi. Oleh karena itu, pada subtipe Luminal B juga dilakukan pemberian terapi lain seperti anti-HER2 (Trastuzumab) dan kemoterapi adjuvan.<sup>12,13</sup>

Penelitian oleh Cheang dkk mendapatkan bahwa tumor luminal B dengan HER2-positif secara signifikan terkait dengan usia yang lebih muda saat diagnosis, staging tumor yang lebih tinggi, ukuran tumor yang lebih besar, keterlibatan kelenjar getah bening yang positif, dan invasi limfovaskular dan dalam uji regresi subtipe luminal B dikaitkan dengan kelangsungan hidup bebas kekambuhan yang secara statistik lebih buruk serta kelangsungan hidup spesifik kanker payudara yang lebih buruk daripada subtipe luminal A.<sup>14</sup>

Sekitar 10-34% kanker payudara mengalami overekspresi reseptor HER2 atau dikenal dengan HER2 (+), overekspresi HER2 tersebut dihubungkan dengan amplifikasi gen HER2. Pada sel yang mengalami amplifikasi HER2 terdapat 500.000-2.000.000 reseptor setiap sel tumor. Selain itu, HER2 juga diketahui tidak memiliki ligan pengaktif, HER2 dapat bertindak sebagai bentuk dimerisasi dengan protein HER2 lainnya, setelah pengaktifan domain tirosin kinase, maka dapat mengaktifkan sinyal jalur terjadinya kanker payudara, sehingga teori dikaitkan dengan prognosa yang buruk dan kelangsungan hidup yang pendek pada kanker payudara subtipe luminal B.<sup>14,15</sup>

Penelitian lainnya juga dilakukan oleh Kim KH terkait faktor yang mempengaruhi outcome pengobatan pada pasien dimana staging tumor, status nodus limfe aksila, dan ekspresi Ki-67 merupakan faktor prognostik RFS dan OS pada kanker payudara subtipe luminal dengan staging patologis merupakan faktor yang signifikan berpengaruh terhadap RFS dalam analisis multivariat.<sup>16</sup>

Pada penelitian yang dilakukan Zuo dkk pada tahun 2017, didapati nilai *overall survival* 5 tahun untuk pasien dengan kanker payudara subtype luminal B adalah sebesar 88.4%, dimana angka tersebut lebih rendah dibandingkan kanker payudara subtype luminal A sebesar 92.6%. Selain itu, perilaku kanker payudara subtype luminal B diketahui sangat agresive akibat adanya amplifikasi dari gen HER2 sehingga dapat mempengaruhi angka kelangsungan hidup pasien kanker payudara secara keseluruhan.<sup>17</sup>

Oleh karena kanker payudara subtype luminal B merupakan subtype terbanyak, tampilan klinis lebih agresif, sering ditemukan pada pasien usia muda, memiliki *outcome* yang lebih buruk, memiliki risiko kekambuhan yang tinggi dan memiliki angka kelangsungan hidup yang pendek dibandingkan dengan subtype luminal lainnya, serta masih sedikitnya penelitian tentang kanker payudara luminal B, maka peneliti tertarik untuk menganalisis faktor yang mempengaruhi *outcome* pada pengobatan kanker payudara *operable* subtype Luminal B di RSUP DR M Djamil Padang.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apa faktor yang mempengaruhi *outcome* pada pengobatan kanker payudara *operable* subtype Luminal B di RSUP DR M Djamil Padang?

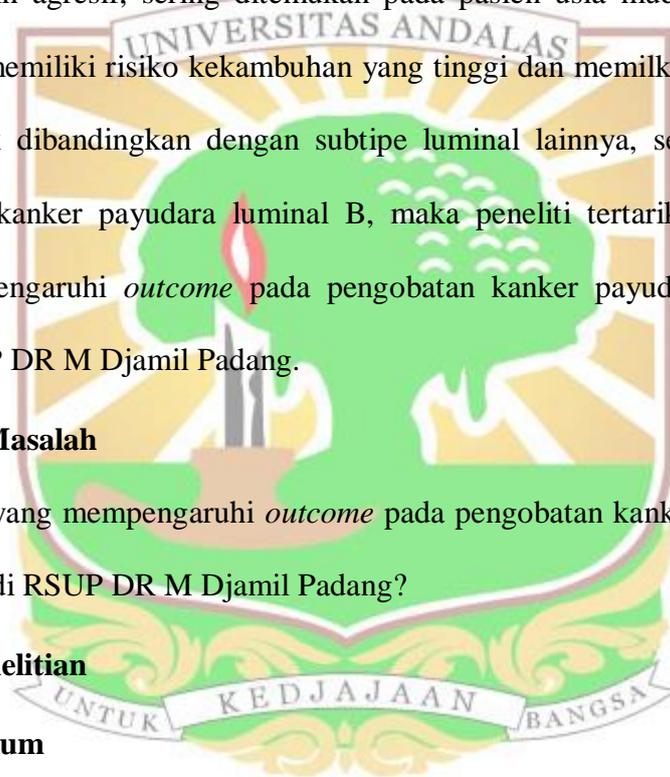
## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor yang mempengaruhi *outcome* pada pengobatan kanker payudara *operable* subtype Luminal B di RSUP DR M Djamil Padang.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi karakteristik kanker payudara di RSUP DR M Djamil Padang
2. Mengidentifikasi karakteristik kanker payudara *operable* subtype Luminal B di RSUP DR M Djamil Padang



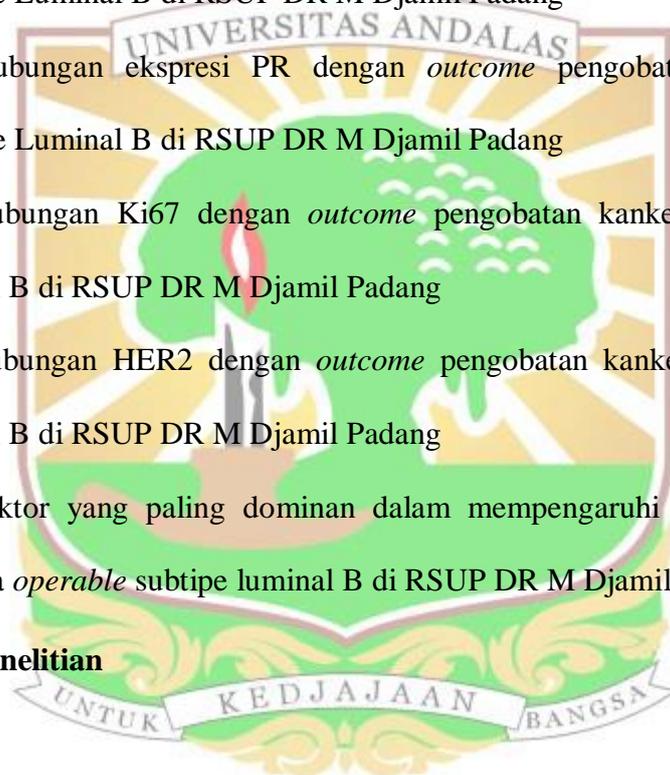
3. Menganalisa hubungan usia dengan *outcome* pengobatan kanker payudara *operable* subtipe Luminal B di RSUP DR M Djamil Padang
4. Menganalisa hubungan stadium kanker payudara dengan *outcome* pengobatan kanker payudara *operable* subtipe Luminal B di RSUP DR M Djamil Padang
5. Menganalisa hubungan *Grading* histopatologi dengan *outcome* pengobatan kanker payudara *operable* subtipe Luminal B di RSUP DR M Djamil Padang
6. Menganalisa hubungan ekspresi ER dengan *outcome* pengobatan kanker payudara *operable* subtipe Luminal B di RSUP DR M Djamil Padang
7. Menganalisa hubungan ekspresi PR dengan *outcome* pengobatan kanker payudara *operable* subtipe Luminal B di RSUP DR M Djamil Padang
8. Menganalisa hubungan Ki67 dengan *outcome* pengobatan kanker payudara *operable* subtipe Luminal B di RSUP DR M Djamil Padang
9. Menganalisa hubungan HER2 dengan *outcome* pengobatan kanker payudara *operable* subtipe Luminal B di RSUP DR M Djamil Padang
10. Menganalisa faktor yang paling dominan dalam mempengaruhi *outcome* pengobatan kanker payudara *operable* subtipe luminal B di RSUP DR M Djamil Padang.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1. Institusi**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada kalangan akademisi dan klinisi medis mengenai faktor yang mempengaruhi *outcome* pada pengobatan kanker payudara *operable* subtipe Luminal B dan faktor yang paling dominan dalam mempengaruhi *outcome* pengobatan kanker payudara *operable* subtipe luminal B di RSUP DR M Djamil Padang.

##### **2. Masyarakat**



Hasil penelitian ini diharapkan bisa memberikan informasi kepada masyarakat tentang faktor yang mempengaruhi dan faktor yang paling dominan dalam mempengaruhi *outcome* pada pengobatan kanker payudara *operable* subtype Luminal B, serta sebagai faktor prediktif terhadap pasien-pasien yang memiliki faktor tersebut.

### **3. Pengembangan Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan bisa memperkaya pengetahuan terkait kanker payudara terutama faktor yang mempengaruhi *outcome* pada pengobatan kanker payudara *operable* subtype Luminal B dan menjadi referensi untuk penelitian selanjutnya.

