

BAB I

PENDAHULUAN

1. 1. Latar Belakang

Kanker payudara adalah kanker yang paling umum yang terjadi pada wanita terhitung lebih dari 1 dari 10 diagnosis kanker baru setiap tahun. Kanker payudara adalah penyebab paling umum kedua kematian akibat kanker di kalangan wanita di dunia. ¹

Selama bertahun-tahun, kanker payudara memiliki insiden tertinggi dari semua kanker pada wanita di seluruh dunia. Diperkirakan bahwa sekitar satu dari delapan wanita Amerika Serikat (AS) beresiko mengidap kanker payudara. Pada tahun 2018, lebih dari 266.000 kasus baru kanker payudara diperkirakan terjadi pada wanita di AS. ² Data dari *Global Burden of Cancer (GLOBOCAN)* yang dirilis oleh *World Health Organization (WHO)* menyebutkan bahwa insiden kanker payudara pada tahun 2020 adalah 2.261.419 kasus dengan 684.996 kematian di tahun 2020. Kematian akibat kanker diperkirakan akan terus meningkat hingga lebih dari 13,1 juta pada tahun 2030. Di Indonesia, kanker payudara merupakan penyumbang kasus kanker terbesar dengan insiden sebesar 65.858 dan kematian sebanyak 22.430 jiwa pada tahun 2020. ³ Data yang bersumber dari Rumah Sakit Kanker Dharmais pada tahun 2018 menunjukkan bahwa kasus kanker terbanyak adalah kanker payudara sebesar 19,18%, kanker serviks sebesar 10,69%, dan kanker paru-paru sebesar 9,89%. Jenis kanker yang sering terjadi pada wanita, yaitu payudara dan serviks menjadi penyumbang terbesar dari seluruh jenis kanker. ⁴ Profil Kesehatan Indonesia tahun 2020 menyatakan terdapat 190 kasus yang

dicurigai kanker payudara sepanjang tahun 2018-2020 di Sumatera Barat dari hasil pemeriksaan deteksi dini.⁵

Untuk menyaring kanker payudara dengan cepat dan akurat, banyak metode diagnostik berdasarkan pencitraan dan bioteknologi molekuler. Pemeriksaan imunohistokimia (IHK) merupakan metode tambahan untuk mendiagnosis kanker payudara. Saat ini, IHK adalah metode diagnostik terbaik untuk menilai reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR) pada kanker payudara. Prinsip dasar IHK adalah pengikatan antigen spesifik antibody dan antibodi ini biasanya diberi label dengan reagen warna (seperti fluorescein dan ion logam) untuk mendeteksi antigen, protein, peptida, dan lain-lain. Imunohistokimia dapat menyaring dan mendiagnosis pasien kanker payudara dengan mengevaluasi tingkat protein *biomarker*. Pemeriksaan ini juga mengkonfirmasi apakah gen HER2 diamplifikasi secara abnormal pada pasien kanker payudara dengan mendeteksi tingkat protein.⁶

Berdasarkan pewarnaan imunohistokimia, sistem klasifikasi untuk subtipe kanker payudara disajikan di *St. Gallen Consensus*, yang membagi kanker payudara menjadi Luminal A, Luminal B dengan HER2 negatif, Luminal B dengan HER2 positif, *HER2-enriched* dan *Triple negative Breast Cancer* (TNBC).⁷ Pengklasifikasian ini didasarkan pada pewarnaan imunohistokimia (IHC) sebagai berikut: luminal A (ER+ dan/atau PR+, HER2 dan Ki67% < 20%), luminal B HER2- (ER+ dan/atau PR+, HER2- dan Ki67% ≥20%), luminal B HER2+ (ER+ dan/atau PR+ dan HER2+), *HER2 Over expression* (ER-, PR-, HER2+) dan TNBC (ER-, PR- dan HER2-). Tumor dianggap ER+ dan PR+ jika pewarnaan >1%. Tumor dianggap HER2+ jika mendapat skor +3. Dalam kasus skor HER2 +2, tumor

dianggap HER2+ jika FISH (*fluorescence in situ hybridization*) atau SISH (*silver in situ hybridization*) menunjukkan amplifikasi gen HER2.⁸

Subtipe molekuler kanker payudara, derajat diferensiasi, dan metastasis kelenjar getah bening merupakan faktor prognostik dan prediktif kanker payudara. Penelitian-penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa subtipe molekuler menentukan kejadian metastasis KGB, derajat diferensiasi sel kanker serta kelangsungan hidup penderita kanker payudara. Penelitian oleh Setyawati dkk tahun 2017 pada 247 pasien dengan karsinoma payudara invasif di Rumah Sakit Umum Dr. Sardjito menemukan diantara semua subtipe, Luminal A menyusun sebagian besar subtipe kanker payudara, diikuti oleh TNBC, HER2-*enriched* dan Luminal B. Pada penelitian didapatkan derajat diferensiasi berkaitan dengan subtipe molekuler karsinoma payudara dengan *grade* I dikaitkan dengan Luminal A, sedangkan *grade* III dikaitkan dengan subtipe Luminal B, HER2 dan TNBC.⁹ Penelitian lainnya juga dilakukan oleh Singh dkk tahun 2021 pada 476 pasien kanker payudara menemukan bahwa metastasis sel kanker ke KGB aksila dapat diprediksi oleh subtipe molekuler kanker payudara. Pada penelitian ini, uji Post Hoc mengungkapkan bahwa kanker payudara subtipe HR-/HER2Neu+ memiliki risiko tertinggi dan HR+/HER2Neu- memiliki risiko metastasis KGB aksila yang terendah.¹⁰

Kelangsungan hidup secara keseluruhan (*overall survival* - OS) tetap menjadi titik akhir standar emas untuk menilai kemanjuran pengobatan untuk wanita dengan kanker payudara. Kelangsungan hidup keseluruhan didefinisikan sebagai tanggal diagnosis pertama kali sampai penderita meninggal dengan sebab apapun. *Disease free survival* (DFS) adalah waktu yang tercatat antara tanggal

dilakukan terapi pembedahan (tidak ditemukan lagi secara klinis adanya kanker payudara) hingga terjadinya kekambuhan lokal, regional maupun jauh.¹¹

Penelitian oleh Nguyen dkk tahun 2021 pada 522 pasien kanker payudara menemukan hubungan subtipe molekuler dengan kelangsungan hidup penderita kanker payudara. Pada penelitian ini didapatkan OS pada pasien luminal A dan B secara signifikan lebih lama ($87,6 \pm 2,1$ bulan dan $86,8 \pm 1,1$ bulan) dibandingkan subtipe molekuler lainnya dengan subtipe HER2 memiliki OS paling rendah. Hal yang sama juga didapatkan pada penilaian DFS dengan periode paling lama dimiliki oleh Luminal A dan B secara berturut-turut $86,0 \pm 2,3$ bulan dan $86,8 \pm 1,1$ bulan.¹²

Karsinoma invasif secara morfologis dibagi menurut pola pertumbuhan dan tingkat diferensiasinya, yang mencerminkan seberapa dekat kesamaannya dengan sel epitel payudara normal. Pembagian ini dilakukan dengan menilai derajat diferensiasi. Derajat diferensiasi tumor didasarkan pada tingkat diferensiasi jaringan tumor. Derajat diferensiasi ini dinilai berdasarkan Sistem *Grading Nottingham* yang dibagi menjadi tumor berdiferensiasi baik (Grade 1) yang menunjukkan homogenitas tinggi terhadap unit lobular duktus terminal payudara normal dengan pembentukan tubulus $>75\%$ dan pleomorfisme nuklir derajat ringan serta jumlah mitosis rendah; Tumor berdiferensiasi sedang (Grade 2); Tumor berdiferensiasi buruk (Grade 3) dengan derajat pleomorfisme seluler yang nyata dan terjadi mitosis yang sering dan tidak ada pembentukan tubulus ($<10\%$).¹³

Wang dkk tahun 2021 menilai hubungan derajat diferensiasi dengan survival dan rekuensi pada 1567 pasien kanker payudara. Pada penelitian tersebut didapatkan tumor derajat diferensiasi tinggi menunjukkan peningkatan risiko kekambuhan dibandingkan dengan kelompok diferensiasi sel rendah sehingga

berpengaruh pada *disease free survival* pada pasien. Penelitian ini juga mengidentifikasi derajat differensiasi yang lebih tinggi terkait dengan tumor yang lebih agresif yang berefek pada memburuknya survival keseluruhan (OS) pada pasien.¹⁴

Diagnosis dini melalui skrining dan penerapan terapi adjuvan sistemik pasca-bedah telah menyebabkan penurunan angka kematian secara signifikan akibat kanker payudara di negara maju. Namun, kanker payudara tetap menjadi penyebab utama kematian akibat kanker meskipun terdapat kemajuan, dengan ~90% dari kematian ini disebabkan oleh metastasis sel tumor ke organ lain. Salah satu langkah paling penting dalam menentukan stadium pasien yang baru didiagnosis kanker payudara adalah menentukan apakah kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening regional. Kelenjar getah bening regional adalah situs utama drainase limfatik dari semua area payudara, dan tingkat keterlibatannya dalam kanker payudara dianggap sebagai prediktor kuat kekambuhan dan kelangsungan hidup.¹⁵ Emboli tumor biasanya bersarang pertama di sinus subkapsular pada tahap awal metastasis kelenjar getah bening. sel-sel tumor yang terisolasi seringkali sulit untuk diidentifikasi secara histologis karena mereka sering bercampur dengan sel-sel histiositik di dalam nodus limfe. Pada tahap lanjut, metastasis kanker ke KGB dapat menyerang melalui kapsul ke jaringan adiposa yang berdekatan, melalui korteks atau medula. Temuan ini biasanya berkorelasi dengan kesan klinis nodus yang terfiksir atau mengkerut pada saat palpasi.¹⁶

Analisis multivariat oleh Singh dkk tahun 2020 menunjukkan bahwa T patologis ($p < 0,001$), status menstruasi ($p = 0,030$), dan LNR ($p < 0,001$) merupakan faktor prognostik independen untuk DFS. T patologis ($p < 0,001$) dan

rasio metastasis KGB dari yang diperiksa ($p < 0,001$) adalah faktor prognostik independen yang mempengaruhi OS. Namun, Kim dkk menemukan hal berbeda pada tahun 2021 dimana jumlah KGB positif tidak terkait dengan DFS.^{17,18}

Pemeriksaan subtipe molekuler dan stadium klinis saat ini telah rutin digunakan dalam pemilihan terapi pada pasien kanker payudara. Hanya saja belum ada penelitian yang menilai kaitan subtipe molekuler, derajat differensiasi, metastasis KGB dengan *survival* pasien kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Berdasarkan pemaparan tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian terkait hubungan subtipe molekuler, derajat differensiasi, dan metastasis kelenjar getah bening dengan *overall survival* serta *disease free survival* pasien kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1. 2. Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan subtipe molekuler, derajat differensiasi, metastasis kelenjar getah bening dengan *survival* pasien kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang?

1. 3. Tujuan Penelitian

1. 3. 1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan subtipe molekuler, derajat differensiasi, metastasis kelenjar getah bening dengan *survival* pasien kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1. 3. 2. Tujuan Khusus

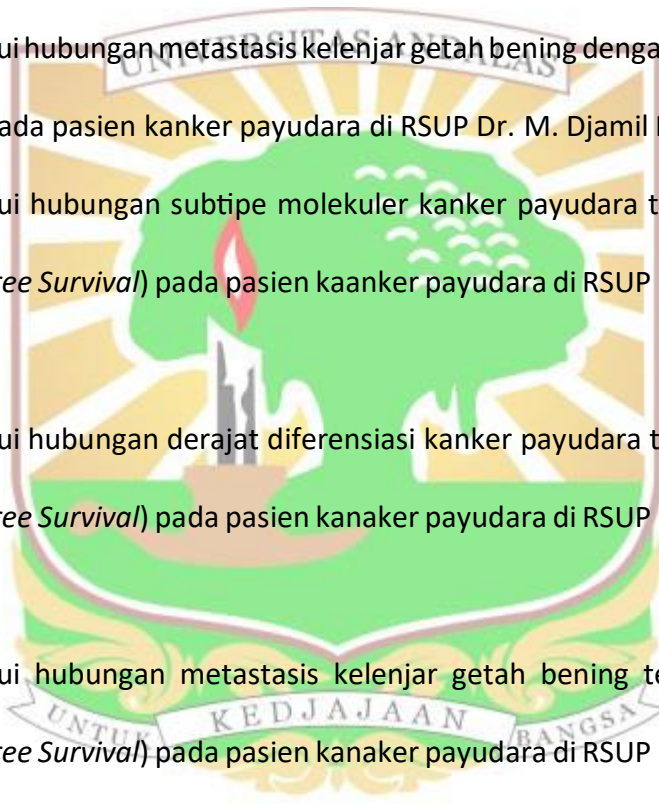
1. Mengetahui karakteristik pasien kanker payudara berdasarkan subtipe molekuler,

derajat diferensiasi dan metastasis kelenjar getah bening di



RSUP Dr. M. Djamil Padang.

2. Mengetahui hubungan sub tipe molekuler kanker payudara terhadap OS (*Overall Survival*) pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
3. Mengetahui hubungan derajat diferensiasi kanker payudara dengan OS (*Overall Survival*) pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
4. Mengetahui hubungan metastasis kelenjar getah bening dengan OS (*Overall Survival*) pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
5. Mengetahui hubungan sub tipe molekuler kanker payudara terhadap DFS (*Disease Free Survival*) pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
6. Mengetahui hubungan derajat diferensiasi kanker payudara terhadap DFS (*Disease Free Survival*) pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
7. Mengetahui hubungan metastasis kelenjar getah bening terhadap DFS (*Disease Free Survival*) pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
8. Untuk mengetahui variabel yang dominan mempengaruhi OS (*Overall Survival*) pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
9. Untuk mengetahui variabel yang dominan mempengaruhi DFS (*Disease Free Survival*) pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang.



1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini dapat digunakan untuk menambah pengetahuan mengenai kegunaan subtipe molekuler kanker payudara, derajat diferensiasi, dan metastasis kelenjar getah bening sebagai faktor prognostik pasien kanker payudara

1.4.2. Bagi Institusi

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi pada akademisi dan klinisi mengenai hubungan subtipe molekuler kanker payudara, derajat diferensiasi, metastasis kelenjar getah bening dengan *survival* sehingga dapat memprediksi prognosis pada pasien kanker payudara.

1.4.3. Bagi Peneliti

Hasil penelitian ini diharapkan bisa memperkaya pengetahuan terkait hubungan subtipe molekuler kanker payudara, derajat diferensiasi, metastasis kelenjar getah bening dengan *survival* dan menjadi referensi untuk penelitian selanjutnya.