

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan jenis keganasan terbanyak pada wanita diseluruh dunia dan menjadi penyebab kematian tertinggi kedua setelah kanker paru-paru. Kanker payudara sendiri menyumbang 25% dari semua jenis kanker dan sebanyak 1.7 juta wanita telah didiagnosis sebagai penderita kanker payudara pada tahun 2012. Berdasarkan publikasi statistik GLOBOCAN tahun 2012 kejadian kanker payudara mengalami peningkatan lebih dari 20% sejak tahun 2008 dan angka kematian juga telah mengalami peningkatan hingga mencapai 14% (Torre *et al.*, 2015; IARC, 2013). Angka kejadian kanker payudara ditemukan lebih banyak terjadi di Negara maju daripada Negara berkembang. Insiden tertinggi di Negara maju ditempati oleh negara Eropa Utara dan Barat, Amerika Utara, Australia serta Selandia Baru (Parkin, *et al.*, 2002; Parkin, 2004).

Berbeda halnya di Indonesia, Insiden kanker payudara menempati urutan kedua tertinggi setelah kanker serviks dengan prevalensi mencapai 0,5‰ pada tahun 2013. Data Riset Kesehatan Dasar 2013 melaporkan bahwa provinsi Sumatera Barat berada di urutan ke-3 untuk prevalensi kanker payudara yang mencapai 0.9‰ dengan angka estimasi jumlah absolut 2.285 kasus setelah provinsi D.I Yogyakarta dan Kalimantan Timur (Kementrian Kesehatan RI, 2015). Kejadian kanker payudara di RSUP DR. M. Djamil Padang tahun 2013 yang datang berobat sebanyak 235 kasus yang terdiri dari stadium lanjut (stadium IIIB

dan IV) sebesar 77,2%, sedangkan yang berobat pada stadium dini (stadium I dan II) hanya 22,8% (Khambri, 2015).

Kanker payudara telah terbukti menjadi kelompok penyakit yang heterogen pada tingkat molekuler, patologis, dan klinis (Kim *et al.*, 2015). Saat ini, strategi dalam terapi kanker payudara tidak hanya berdasarkan stadium kanker, tetapi berdasarkan sifat biologis dari kanker payudara (Nishimura, 2010). Penanda biologis yang dapat memberikan informasi prognostik dan prediktif untuk pasien kanker payudara adalah *Estrogen Receptor (ER)*, *Progesterone Receptor (PR)*, *Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER2)* dan antigen Ki67, bersama dengan usia, ukuran tumor, derajat keganasan dan keterlibatan kelenjar getah bening (Falck *et al.*, 2013).

Kanker sangat berhubungan dengan proliferasi yang tinggi. Proliferasi kanker dapat dinilai dengan melihat ekspresi Ki67 melalui pemeriksaan IHC. Ekspresi Ki67 dapat dinilai pada fase siklus sel, yaitu fase S, G1, G2, dan M, tetapi tidak ditemukan pada fase G0. Kanker payudara dengan ekspresi Ki67 yang tinggi berhubungan dengan prognosis yang buruk dengan resiko tinggi (Haroon *et al.*, 2013; Kristiina *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2015).

*International Ki67 in Breast Cancer Working Group* dan *St Gallen Consensus conference* tahun 2011, 2013 serta 2015 merekomendasikan pemakaian Ki67 sebagai marker proliferasi berdasarkan bukti mengenai penilaian dan interpretasi dari Ki67 (Dowsett *et al.*, 2011; Mizuno *et al.*, 2014; Kilickap *et al.*, 2014; Esposito *et al.*, 2015). Ekspresi biomarker selain Ki67 yaitu ER, PR, HER2 dapat mengklasifikasikan kanker payudara menjadi 4 sub tipe molekuler. Empat

subtipe molekuler terdiri dari Luminal A, Luminal B (HER2-), Luminal B (HER2+), HER2 positif, dan TNBC (Inic *et al.*, 2014).

Subtipe HER2 positif dicirikan dengan ekspresi tinggi dari gen HER2 yang terletak pada kromosom *17q12*. Ekspresi tinggi gen ini, berhubungan dengan proliferasi tinggi (Chandran *et al.*, 2015; Alco *et al.*, 2015). Hubungan proliferasi dengan prognostik buruk ditetapkan dengan biomarker Ki67 sebagai penanda proliferasi tambahan dalam pengaturan klinis (Falck, *et al.*, 2013).

Subtipe TNBC memiliki prognosis yang buruk karena tidak memiliki target untuk terapi trastuzumab atau tamoxifen tetapi berespon baik terhadap kemoterapi (Keam *et al.*, 2011; Lam *et al.*, 2014). Subtipe TNBC dengan Ki67 yang tinggi memperlihatkan prognosis yang buruk, onset pada usia yang lebih muda dan potensi tinggi untuk melakukan invasif (Li *et al.*, 2015). Indek Ki67 membagi TNBC yang berbeda respon dan prognosisnya. Subtipe TNBC terbagi menjadi dua, yaitu TNBC dengan Ki67 yang tinggi dan TNBC dengan Ki67 yang rendah. Semua pasien TNBC dengan Ki67 yang tinggi diberikan neoadjuvan kemoterapi memperlihatkan pencapaian pada *pathological complete response* (pCR) dan peningkatan kelangsungan hidup. Sebaliknya, pasien TNBC dengan Ki67 yang rendah setelah diberikan neoadjuvan tidak mencapai pCR tetapi kelangsungan hidup mirip dengan pasien TNBC yang mencapai pCR setelah kemoterapi (Adamo dan Andres, 2011).

Indeks Ki67 untuk subtipe TNBC dan subtipe HER2 + sama-sama menunjukkan persentase berapapun untuk keduanya (Ribelles *et al.*, 2013). Penelitian yang dilakukan oleh Shokouh, memperlihatkan ekspresi berlebihan

Ki67 terjadi lebih tinggi pada subtipe HER2 + dibandingkan dengan subtipe TNBC (Shokouh *et al.*, 2015). Hal yang sama juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Sarode yang menunjukkan ekspresi tinggi Ki67 berhubungan secara signifikan dengan subtipe kanker payudara yang mengekspresikan HER2 secara berlebihan (Sarode *et al.*, 2011). Penelitian yang dilakukan oleh Elzawahry menunjukkan ekspresi Ki67 yang lebih tinggi terjadi pada kanker payudara dengan HER2 + (Elzawahry *et al.*, 2013).

Berdasarkan latar belakang, diasumsikan bahwa terdapat perbedaan kecenderungan kejadian persentase Ki67 pada subtipe molekuler (subtipe HER2 + dengan subtipe TNBC) walaupun keduanya sama-sama menunjukkan persentase Ki67 berapapun. Oleh karena itu, peneliti tertarik membuktikan perbedaan kecenderungan tersebut dengan melihat hubungan ekspresi Ki67 dengan subtipe molekuler (subtipe HER2 + dan subtipe TNBC) pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas, maka dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut:

1. Bagaimana distribusi kanker payudara berdasarkan ekspresi Ki67 pada kanker payudara ?
2. Bagaimana distribusi kanker payudara berdasarkan subtipe HER2 + dan subtipe TNBC pada kanker payudara ?

3. Apakah terdapat hubungan antara Ekspresi Ki67 dengan subtipe HER2 + dan subtipe TNBC pada kanker payudara ?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara ekspresi Ki67 dengan subtipe molekuler (subtipe HER2 + dan subtipe TNBC) pada penderita kanker payudara.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui distribusi frekuensi kanker payudara berdasarkan ekspresi Ki67 pada penderita kanker payudara.
2. Mengetahui distribusi frekuensi kanker payudara berdasarkan subtipe HER2 + dan subtipe TNBC pada penderita kanker payudara.
3. Mengetahui hubungan ekspresi Ki67 dengan subtipe molekuler (HER2 + dan subtipe TNBC) pada penderita kanker payudara.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan**

Memberikan informasi molekuler dan menambah wawasan mengenai hubungan ekspresi Ki67 dengan subtipe molekuler (subtipe HER2 + dan subtipe TNBC) pada penderita kanker payudara.



### 1.4.2 Bagi Klinisi

Sebagai bahan evaluasi dalam peningkatan mutu pelayanan kesehatan dengan memberikan dasar pertimbangan untuk menggunakan Ki67 sebagai penilaian prognostik dan prediktif pada pasien kanker payudara.

### 1.4.3 Bagi Masyarakat

Memberikan informasi dan menambah wawasan masyarakat mengenai nilai prognostik dan prediktif kanker payudara berdasarkan hasil penilaian ekspresi Ki67 dengan sub tipe molekuler (HER2 + dan TNBC), sehingga masyarakat mengetahui bahwa kanker payudara merupakan penyakit yang heterogen dengan tampilan semakin tinggi proliferasinya semakin buruklah prognosisnya.

