

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara (KPD) merupakan kanker yang terjadi di seluruh negara pada perempuan di segala usia setelah pubertas tetapi mengalami peningkatan risiko dengan penambahan usia.¹ Kanker payudara merupakan kumpulan dari keganasan yang berbeda beda yang bermanifestasi di kelenjar susu. Karsinoma lebih dominan terjadi daripada sarkoma pada kasus ini.² Berdasarkan *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) pada 2020, didapatkan 2,3 juta kasus baru untuk kanker payudara dengan persentase 11,7% dari kemunculan kanker baru di seluruh dunia. Kematian akibat kanker payudara pada akhir 2020 didapatkan sebanyak 685 ribu di seluruh dunia dengan persentase 6,9%.³ Angka kejadian maupun angka kematian dari kanker payudara dari tahun ke tahun mengalami peningkatan yang signifikan, dari tahun 2008 diperkirakan angka kejadian kanker payudara meningkat sebesar lebih dari 20% dan angka kematian meningkat sebesar 14%.⁴

Saat ini kanker payudara merepresentasikan seperempat dari seluruh kanker pada perempuan dan menjadi kanker yang paling sering didiagnosis perempuan pada 140 dari 180 negara di seluruh dunia⁴. Angka kejadian KPD di Asia pada 2020 didapatkan 1 juta kasus dan angka kematian sebesar 346 ribu³. Negara Indonesia berdasarkan *Pathological Based Registration*, angka kejadian KPD menjadi urutan pertama dibandingkan kanker lainnya dengan persentase sebesar 18,6%. Di Indonesia banyak kasus KPD ditemukan pada stadium akhir, yaitu lebih dari 80% kasus.⁵ Hal ini menjadikan Indonesia dengan angka kematian KPD tertinggi di Asia Tenggara yaitu 18,6% dari 100.000 populasi.⁶

Kanker Payudara secara molekular diklasifikasikan menjadi 4 kelompok, yaitu subtipe luminal A, subtipe Luminal B, subtipe *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER-2) positif, dan Subtipe Triple Negatif.⁷ Membedakan antara berbagai subtipe tersebut memiliki peran penting karena masing masing memiliki prognosis, terapi, dan respons terapi yang berbeda.² Keempat subtipe ini diidentifikasi berdasarkan pemeriksaan pewarnaan imunohistokimia dengan menilai *Estrogen Receptor* (ER), *Progesteron Receptor* (PR), dan protein HER-2.⁸

Persentase data kejadian Subtipe Luminal A adalah 58,5%, Subtipe Luminal B 14%, Subtipe Triple Negatif 16%, dan Subtipe HER-2 positif 11,5%.⁹

Triple Negative Breast Cancer (TNBC) merupakan subtipe kanker payudara yang didefinisikan dengan ekspresi ER negatif, PR negatif, dan HER2 negatif. Tiap tahunnya diperkirakan muncul 170 ribu kasus baru untuk TNBC di seluruh dunia dan menempati 15-20% dari kejadian kanker payudara invasif di seluruh dunia. Pada perempuan premenopause Asia-Afrika memiliki prevalensi tertinggi dengan 39% dan pada ras lainnya dengan usia yang sama sekitar 15%.^{10,11} Saat ini data prevalensi TNBC di Indonesia masih belum ada, tetapi di RS Dr. Sardjito Yogyakarta terhitung 25% dari kasus kanker payudara merupakan TNBC, subtipe molekuler paling banyak ditemukan pada subtipe TNBC sebesar 87,3% kasus. Berdasarkan hasil penelitian di tahun 2017 kasus TNBC lebih sering terjadi pada usia muda dikarenakan cakupan ER yang lebih tinggi akibat siklus hormon dari ovarium.^{12,13}

Secara histopatologi derajat diferensiasinya dinilai berdasar penilaian mikroskopis jumlah sel yang mengalami mitosis, kemiripan sel ganas dengan asalnya, serta homogenitas sel. Kanker payudara dibagi menjadi tiga berdasar histopatologis, yaitu ringan (*grade I*), sedang (*grade II*), dan berat (*grade III*). Menurut data *cancer registry* di Bali, distribusi histopatologi TNBC sebesar 17,4% kasus dengan diferensiasi sedang (*grade II*), 82,6% kasus dengan diferensiasi buruk (*grade III*), dan tidak ditemukan kasus dengan diferensiasi ringan (*grade I*).^{14,15} Sebagai tipe molekuler yang agresif TNBC menampilkan kecenderungan yang tinggi untuk bermetastasis.^{10,16} Kurangnya ER, PR, dan HER-2 sebabkan kurang efektifnya terapi endokrin ataupun terapi HER-2 hal ini memperburuk prognosis dan menjadikan kecenderungan relaps yang tinggi. Rata-rata kejadian relaps pada pasien TNBC hanya 19-40 bulan, dibandingkan dengan non-TNBC sekitar 35-67 bulan.¹⁷ Kejadian metastasis pada TNBC memiliki predileksi di paru-paru, hati, dan 15% dari pasien mengalami metastasis ke otak. Kejadian metastasis otak pada kasus ini lebih tinggi daripada kasus KPD lainnya.¹⁰

Berdasarkan tingginya angka kejadian metastasis dan kejadian relaps menjadikan TNBC memiliki *Disease Free Survival* (DFS) yang rendah dan apabila pada tahun pertama hingga tahun ketiga muncul penyakit residual maka *Overall*

Survival (OS) yang jauh lebih buruk daripada non-TNBC. Angka kematian pasien TNBC dalam 3 bulan setelah kejadian relaps adalah 75%.^{10,17} *Overall Survival* adalah jumlah persentase dari pasien menjalani perawatan yang masih hidup setelah didiagnosa suatu penyakit atau memulai terapi suatu penyakit seperti kanker dalam kurun waktu tertentu. *Overall Survival* biasanya dinyatakan dalam *five-years survival rate* yang artinya jumlah persentase dari pasien yang masih hidup setelah 5 tahun didiagnosis atau menjalani terapi.¹⁸ *Disease Free Survival* (DFS) adalah rentang waktu terapi utama bagi kanker berakhir dan pasien selamat tanpa adanya tanda atau gejala dari kanker tersebut. Biasanya digunakan untuk menilai apakah terapi baru efektif atau tidak.¹⁹

Terapi untuk kanker payudara saat ini adalah pembedahan, radioterapi, dan farmakoterapi sistemik seperti kemoterapi, endokrin, dan terapi biologis. Terapi tersebut memiliki efektivitas yang berbeda-beda tergantung dari subtipe kanker yang di terapi.²⁰ Pada subtipe HER-2+ yang memiliki ER negatif, PR negatif, dan HER2 positif maka terapi yang menjadi *gold standart* adalah trastuzumab yang merupakan antibodi rekombinan target HER2.²¹ Pada subtipe Luminal A dikarenakan tampilan ER positif dan/atau PR positif, dan HER2 negatif terapi yang digunakan adalah terapi hormonal yaitu terapi endokrin tanpa perlu dilakukan kemoterapi.²² Pada subtipe Luminal B dengan tampilan ER positif dan/atau PR positif, dan HER2 positif atau negatif terapi yang digunakan adalah terapi endokrin praoperasi, tetapi saat ini sudah ada beberapa pilihan terapi target lainnya seperti *Insulin-like Growth Factor 1 Receptor* (IGF-1R) dan Inhibitor *Phosphoinositide 3-kinase* (PI3K). Pada Luminal B memiliki prognosis, angka kejadian berulang, dan derajat histopatologis yang lebih buruk daripada luminal A.^{23,24} Berbeda halnya pada kasus kanker payudara TNBC yang tak memiliki estrogen atau progesteron reseptor dan sangat sedikit bahkan tidak ada protein HER2, oleh karena itu terapi hormonal dan terapi target HER2 tidak memberikan hasil pengobatan yang efektif pada pasien kanker payudara TNBC, sehingga pilihan pengobatan sistemik utama pada kasus TNBC adalah kemoterapi.²⁵

Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) memiliki reaksi efektivitas yang lebih baik terhadap TNBC. Hasil penelitian menunjukkan terapi ini memberikan manfaat lebih pada TNBC dibandingkan dengan subtipe lainnya.²⁶ Kemoterapi *neoadjuvant*

menyediakan sarana untuk meningkatkan intervensi bedah berikutnya dan menguji terapi atau kombinasi baru. Perawatan NAC menggambarkan intervensi terapeutik sebelum operasi. Tujuan dari NAC adalah mengecilkan ukuran tumor yang awalnya tidak bisa direseksi menjadi bisa dilakukan operasi, selain itu juga mengecilkan kemungkinan mastektomi.²⁷ *Neoadjuvant Chemotherapy* mengalami peningkatan penggunaan terkhusus untuk menangani tumor ≥ 2 cm praktik klinis standar perawatan, dan respons patologis dinilai secara rutin untuk evaluasi dari keseluruhan prognosis.²⁸

Pathological Complete Response (pCR) dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik dalam uji coba TNBC NAC dan telah menjadi penanda pengganti kelangsungan hidup.²⁸ Meta-analisis terbaru menilai efek dari NAC terhadap pCR dan *Survival Rate* dari pasien TNBC. Dengan diberikan NAC pada pasien TNBC didapatkan hasil rentang pCR meningkat pesat daripada pasien non-TNBC. Pada pasien TNBC *5-year DFS* dan *Overall Survival* (OS) memiliki nilai yang sangat rendah dibandingkan dengan non-TNBC. Namun, apabila pasien yang mencapai nilai pCR 35-45% maka nilai *survival rate* akan meningkat pesat dibandingkan mereka yang tidak mencapai nilai pCR. *Neoadjuvant Chemotherapy* pada pasien TNBC akan mendapat nilai pCR yang lebih tinggi walaupun nilai *survival rate* yang lebih rendah dari pasien non-TNBC. Hal ini menggambarkan bahwa pCR dapat menjadi prediksi dari keselamatan pada pasien dengan TNBC.^{28,29}

Terbatasnya pengobatan yang efektif untuk TNBC menjadikan kemoterapi sebagai modalitas utama terapi. Keberhasilan pengobatan kemoterapi dapat dilihat berdasarkan dari penilaian respons kemoterapi, dengan melihat hasil respons kemoterapi inilah ditentukan regimen kemoterapi apa yang paling efektif untuk diberikan pada masing-masing pasien. Melalui respons kemoterapi ini juga kita dapat menilai kemungkinan adanya kemoresistensi selama pengobatan. Sangat disayangkan belum seluruh rumah sakit di Padang melakukan penilaian respons kemoterapi. Sedikitnya informasi, penelitian, dan database mengenai respons *Neoadjuvant Chemotherapy* terhadap pengobatan TNBC di Indonesia terkhusus di Padang. Selain itu, karakter klinikopatologi kanker payudara *triple negative* berdasarkan usia, derajat deferensiasi histopatologis yang berbeda pada setiap pasien. Oleh karena itu, penulis tertarik untuk melakukan penelitian: Respons

Kemoterapi terhadap Kanker Payudara *Triple Negative* di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, didapatkan rumusan masalah penelitian sebagai berikut “Bagaimana respons kemoterapi pada pasien kanker payudara *triple negative* di RSUP Dr. M. Djamil Padang?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui respons kemoterapi terhadap kanker payudara *triple negative* di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi frekuensi kejadian karsinoma payudara *triple negative* di RSUP Dr. M. Djamil Padang
2. Mengetahui karakteristik klinikopatologi kanker payudara *triple negative* yang meliputi usia, derajat diferensiasi histopatologis, dan TNM di RSUP Dr. M. Djamil Padang
3. Mengetahui distribusi frekuensi respons kemoterapi kanker payudara *triple negative* berdasarkan kriteria Miller Payne di RSUP Dr. M. Djamil Padang

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini dapat menjadi media untuk memberikan pengetahuan terhadap peneliti mengenai respons kemoterapi terhadap kanker payudara *triple negative* di RSUP Dr. M. Djamil di Padang.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Peneliti berharap hasil penelitian ini dapat diaplikasikan dalam ilmu pengetahuan dan informasi ilmiah mengenai respons kemoterapi terhadap kanker payudara *triple negative*.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi

Peneliti berharap hasil penelitian ini dapat menjadi referensi dan menambah pembendaharaan bacaan bagi mahasiswa kedokteran. Selain itu, menjadi landasan penelitian khususnya pada kanker payudara subtipe *triple negative*.

1.4.4 Manfaat Bagi Peneliti Lain

Dapat digunakan sebagai referensi untuk melakukan penelitian lebih lanjut dan memberikan data ilmiah mengenai respons kemoterapi terhadap kanker payudara *triple negative* di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

