

# BAB 1 PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Kanker payudara adalah pertumbuhan sel secara abnormal yang terjadi di jaringan payudara yang menyebabkan sel berkembang secara tidak terkendali. Kanker payudara merupakan kanker terbanyak yang terjadi pada perempuan. Menurut data statistik GLOBOCAN pada tahun 2020, kanker payudara menempati urutan pertama sebagai kanker yang paling sering terjadi dengan 2,26 juta kasus dengan 1,8 juta kematian. Insiden dan kematian dari kanker payudara telah meningkat selama tiga dekade terakhir karena perubahan profil faktor risiko. Saat sekarang ini, sekitar 80% penderita kanker payudara yang terdiagnosis merupakan pasien di atas 50 tahun. Tingkat kelangsungan hidup bergantung pada stadium dan subtipe molekuler dari kanker payudara. Kanker payudara invasif meliputi perluasan tumor yang menunjukkan variasi gejala klinis, perkembangan dan morfologi dari kanker payudara tersebut.<sup>1</sup>

Berdasarkan data di RSUP Dr. M. Djamil Padang, prevalensi jenis kanker tertinggi adalah payudara dari seluruh data kanker yang ada. Menurut data Rekam Medik RSUP Dr. M. Djamil Padang di Rawat Inap Bedah tahun 2013, tercatat ada 160 kasus kanker payudara, lalu pada tahun 2014 mengalami penurunan yaitu 139 kasus dan kembali meningkat pada tahun 2015 dengan data 174 kasus.<sup>2</sup> Pada tahun 2016 didapatkan sebanyak 4.132 pasien penderita kanker payudara pada kunjungan rawat jalan dan terjadi penurunan jumlah pada tahun 2017 dengan jumlah kunjungan 1.941 pasien.<sup>3</sup>

Kanker payudara merupakan penyakit heterogen dengan variasi pada profil biologis dan prognosis pada klinisnya. Prognostik dan prediktif pasien dapat berdasar pada penanda biologis dalam tumor primernya, termasuk *Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER2)*, *Estrogen Receptor (ER)*, *Progesterone Receptor (PR)*, dan antigen Ki67. Faktor lain yang bisa menjadi informasi prognostik dan prediktif adalah usia, ukuran tumor, derajat keganasan dan metastasis kelenjar getah bening.<sup>4</sup>

Berdasarkan St. Gallen International Expert Consensus 2013 menyatakan bahwa kanker payudara dibagi atas beberapa sub tipe berdasarkan ekspresi gen reseptor di jaringan kanker payudara yaitu Luminal A, Luminal B, HER-2 Positif, dan *Triple Negative*.<sup>5</sup>

Kanker payudara sub tipe HER2+ memiliki karakteristik HER2 yang diekspresikan secara berlebihan dan cenderung berkembang lebih cepat dan agresif daripada sub tipe lainnya. Ekspresi HER-2 secara berlebihan akan memicu proliferasi sel kanker payudara yang juga berdampak pada peningkatan derajat keganasan sel kanker, metastasis jauh serta prognosis yang buruk.<sup>6</sup> Sub tipe HER2+ merupakan sub tipe kedua terbanyak yaitu mencakup sekitar 20-25% dari kanker payudara dan menurut data National Cancer Institute, prevalensi kanker payudara sub tipe HER2+/HR- antara tahun 2016-2020 adalah 5,1 per 100.000 kasus dengan perempuan Afrika Amerika sebagai ras terbanyak dan kanker payudara dengan HR+/HER2- adalah 87,2 per 100.000 kasus dengan perempuan kulit putih sebagai ras terbanyak.<sup>7</sup> Overekspresi HER-2 bekerja dengan mengamplifikasi gen HER-2 bebas dan biasanya mempunyai prognosis bertahan hidup yang buruk daripada sub tipe lainnya dan membutuhkan terapi spesifik untuk menekan pertumbuhan HER2 seperti trastuzumab, pertuzumab, dan lapatinib.<sup>8</sup>

Reseptor hormonal kanker payudara diekspresikan pada beberapa sub tipe kanker payudara. Pada karsinoma lobular invasif terjadi ekspresi reseptor estrogen pada 70-95% kasus, dan pada karsinoma duktus invasif 70-80% kasus dan ekspresi reseptor progesteron terjadi pada 60-70% karsinoma payudara invasif. Pada sub tipe HER2+ dimana keadaan HER2 diekspresikan secara berlebihan cenderung tidak ditemukan ekspresi dari reseptor hormonal. Ekspresi ER dan PR pada kanker payudara memiliki prognosis yang baik pada pasien karena bisa ditangani dengan terapi hormonal sehingga hubungan ER,PR, dan HER2 berperan dalam menentukan manajemen kanker payudara.<sup>9</sup>

Beberapa penelitian mengemukakan bahwa terdapat hubungan antara resisten terapi pada kanker payudara sub tipe HER2+ dengan *bidirectional crosstalk* kompleks antara reseptor estrogen dan HER2 *pathway* dimana overekspresi HER2 berhubungan

dengan resisten terapi endokrin dan ER *pathway* dapat menjadi jalur alternatif reaktivasi HER2 pada saat pemberian terapi target. Hal ini mengakibatkan jika dilakukan terapi dengan menargetkan salah satu *pathway* akan meningkatkan regulasi *pathway* lainnya yang mengakibatkan sel kanker yang resisten terhadap terapi.<sup>10</sup>

Penelitian lain juga menduga bahwa terdapat hubungan antara overekspresi HER2 dan reseptor hormonal yang mengarah kepada penurunan atau absennya reseptor hormonal pada kanker payudara. Hal ini terjadi karena *bidirectional ER/HR crosstalk* yang mempengaruhi masing masing *pathway* sehingga menyebabkan perubahan kadar ekspresi dan aktivitasnya. Penurunan ekspresi ER pada mRNA dan protein diduga disebabkan oleh anggota pensinyalan HER seperti FOXO3a yang meregulasi transkripsi gen ER. Selain itu, aktivasi dari p44/42 MAPK secara langsung juga berperan dalam degradasi ER.<sup>11,12</sup>

Menurut penelitian Huang, terdapat hubungan antara HER2 yang diekspresikan secara berlebihan dengan reseptor hormon sehingga pada keadaan overekspresi HER2 terjadi penurunan atau absennya reseptor hormonal.<sup>13</sup> Ekspresi dari reseptor hormonal yaitu reseptor estrogen juga diduga menyebabkan resisten terapi target pada kanker payudara dengan overekspresi HER2 dimana *pathway* reseptor estrogen berperan sebagai jalur alternatif dari reaktivasi HER2 pada pemberian terapi target.<sup>14</sup> Dengan mengetahui adakah hubungan overekspresi HER2 dengan reseptor hormonal akan dapat menentukan terapi yang signifikan pada kanker payudara dengan overekspresi HER2.

Berdasarkan uraian pada latar belakang permasalahan di atas, peneliti tertarik untuk meneliti apakah terdapat hubungan antara overekspresi HER2 dengan reseptor hormonal (ER dan PR) pada pasien kanker payudara.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang, maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana karakteristik pasien kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2017-2021?
2. Apakah terdapat hubungan antara overekspresi HER2 dengan ER pada kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2017-2021?
3. Apakah terdapat hubungan antara overekspresi HER2 dengan PR pada kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2017-2021?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan overekspresi *Human Epidermal Growth Factor* (HER2) dengan status reseptor hormonal (ER dan PR) kanker payudara RSUP Dr. M. Djamil Padang.

### Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini sebagai berikut.

1. Mengetahui karakteristik pasien kanker payudara berdasarkan usia, jenis histopatologi, dan subtipe molekuler pasien di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2017-2021.
2. Mengetahui hubungan overekspresi *human epidermal growth factor* (HER2) dengan reseptor estrogen pada penderita kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2017-2021.
3. Mengetahui hubungan overekspresi *human epidermal growth factor* (HER2) dengan reseptor progesteron pada penderita kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2017-2021.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Bagi Peneliti**

1. Penelitian ini dapat menambah pengetahuan, wawasan, dan pengalaman peneliti mengenai kanker payudara.
2. Meningkatkan kemampuan berfikir dan analisis dalam mengidentifikasi hubungan overekspresi *human epidermal growth factor* (HER2) dengan status reseptor hormonal kanker payudara.

### **1.4.2 Bagi Ilmu Pengetahuan**

Penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi ilmiah mengenai hubungan overekspresi *human epidermal growth factor* (HER2) dengan status reseptor hormonal kanker payudara sehingga memberi kontribusi terhadap ilmu pengetahuan di bidang kesehatan, khususnya bidang onkologi.

### **1.4.3 Bagi Institusi Pendidikan**

Penelitian ini diharapkan dapat menambah sumber referensi atau kepustakaan terkait hubungan overekspresi *human epidermal growth factor* (HER2) dengan status reseptor hormonal kanker payudara.

