

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma payudara adalah tumor ganas yang berasal dari epitel duktus payudara (Pinder *et al.*, 2014). Sekitar 75% karsinoma payudara merupakan jenis karsinoma invasif tidak spesifik (*invasive carcinoma of no special type/NST*) yang sebelumnya dikenal sebagai karsinoma duktal invasif (*invasif ductal carcinoma*). Karsinoma payudara invasif tidak spesifik adalah jenis karsinoma payudara yang tidak mempunyai gambaran spesifik secara histologik dan dapat menunjukkan fokal komponen, satu atau lebih ciri khas karsinoma payudara invasif tipe spesifik (Ellis *et al.*, 2012; Hoda, 2014; Tan and Sahin, 2017).

Berdasarkan data *Global Cancer International Agency for Research on Cancer* (GLOBOCAN IARC) pada tahun 2012, jumlah kasus baru karsinoma payudara di dunia diperkirakan sebanyak 1,67 juta kasus atau 43 kasus per 100.000 penduduk. Jumlah ini menempati urutan kedua kasus keganasan terbanyak di dunia setelah paru dan merupakan 25% dari seluruh kasus keganasan baru yang didiagnosis pada perempuan. Sekitar 403,876 kasus penderita karsinoma payudara ditemukan di kawasan Asia Pasifik. Indonesia merupakan negara ketiga terbanyak setelah Cina dan Jepang dengan jumlah kasus sekitar 48.998 dan insiden kejadian sekitar 40,3 kasus per 100.000 penduduk (Youliden *et al.*, 2014; *American Cancer Society*, 2015; Ferlay *et al.*, 2015).

Data Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia menyebutkan bahwa karsinoma payudara merupakan keganasan primer terbanyak yang didiagnosis di seluruh Sentra Diagnostik Patologi Anatomik

Indonesia pada tahun 2014 dengan jumlah kasus sebanyak 7.746 kasus (22,47%). Karsinoma payudara juga merupakan kasus keganasan terbanyak yang didiagnosis di Sumatera Barat dengan jumlah kasus sebanyak 558 kasus (27,54%) (Badan Registrasi Kanker, 2018). Informasi dari registrasi karsinoma payudara Divisi Onkologi Bagian Bedah RSUP Dr. M. Djamil Padang didapatkan jumlah penderita kanker payudara yang datang berobat pada tahun 2013 sebanyak 253 kasus dengan rata-rata umur penderita 47 tahun (Harahap, 2014; Khambri, 2015).

Karsinoma payudara pada perempuan merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Angka kematian akibat karsinoma payudara pada perempuan menempati urutan kelima terbanyak di dunia dengan jumlah kasus sekitar 522.000 atau 13 kasus per 100.000 penduduk meskipun angka ketahanan hidup penderita di berbagai negara terutama negara maju mengalami peningkatan dalam 50 tahun terakhir (Allemani *et al.*, 2015; Ferlay *et al.*, 2015; Fayanju and Lucci, 2018). Salah satu penyebab tingginya angka kematian akibat karsinoma payudara yaitu terjadinya resistensi terhadap jenis terapi non-bedah dan munculnya efek samping sistemik yang hebat (Martin *et al.*, 2014; Denduluri *et al.*, 2015).

Tujuan utama penatalaksanaan karsinoma payudara saat ini adalah mencegah timbulnya kekambuhan lokal-regional setelah tindakan bedah dilakukan. Sekitar 3%-32% penderita karsinoma payudara mengalami kekambuhan lokal-regional dalam kurun waktu 10 tahun setelah tindakan mastektomi, sekitar 80% kasus ditemukan pada 5 tahun pertama. Kekambuhan lokal-regional berhubungan secara signifikan dengan prognosis yang buruk yaitu tingginya angka metastasis dan berkurangnya angka ketahanan hidup pada penderita karsinoma payudara (Wapnir *et al.*, 2018). Konsensus St. Gallen dan

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) menganjurkan pemberian kemoterapi sistemik pada karsinoma payudara dini kategori risiko tinggi yang ditandai dengan adanya keterlibatan kelenjar getah bening (KGB) regional dan/atau sub tipe *triple negative* untuk mencegah timbulnya kekambuhan lokal-regional setelah mastektomi (Gradishar *et al.*, 2017; Santa-Maria and Gradishar, 2018). Penelitian *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)* 2012 menyebutkan pemberian kemoterapi berbasis *anthracycline* diketahui lebih efektif pada penderita karsinoma payudara stadium dini dibandingkan dengan regimen kemoterapi *cyclophosphamide*, *methotrexate* dan *fluorouracil* (CMF) yang sebelumnya digunakan (EBCTCG, 2012). Akan tetapi, pemberian *anthracycline* jangka lama dapat menyebabkan kerusakan sel otot jantung yang dapat berujung pada gagal jantung (Waks and Winer, 2018) sehingga diperlukannya penanda prognostik spesifik yang mengindikasikan pemberian kemoterapi sitotoksik ini.

Topoisomerase 2-alpha (TOPO2A) diketahui merupakan target molekular direk *anthracycline* (Yao *et al.*, 2017). Protein TOPO2A dikode oleh gen TOPO2A yang terletak pada kromosom 17q12-21. Enzim pengikat DNA inti ini terutama bertanggung jawab terhadap ketepatan pemisahan kromosom selama mitosis. Secara spesifik TOPO2A bekerja mengubah topologi DNA sehingga proses metabolisme DNA seperti transkripsi, replikasi dan rekombinasi dapat berlangsung. Kadar TOPO2A mencapai puncak pada fase G2/M siklus sel dan turun hingga kadar minimum pada akhir mitosis. Abnormalitas TOPO2A berperan terhadap *chromosome instability* (CIN) dan tumorigenesis (Chen *et al.*, 2015; Schaefer-Klein *et al.*, 2015).

Penelitian menunjukkan bahwa status TOPO2A mempunyai nilai prognostik dan prediktif terhadap pemberian kemoterapi berbasis *anthracycline* pada penderita karsinoma payudara, meskipun masih terdapat kontroversi mengenai hal tersebut. Sampai saat ini belum jelas apakah kelainan gen atau ekspresi protein TOPO2A yang dapat dijadikan sebagai faktor prediktif pemberian kemoterapi berbasis *anthracycline*. Hal tersebut mungkin disebabkan karena kelainan gen TOPO2A diketahui tidak berhubungan dengan ekspresi protein TOPO2A (Romero *et al.*, 2012; Ren *et al.*, 2018). Sekitar 7%-24% amplifikasi gen TOPO2A terdeteksi melalui pemeriksaan FISH pada karsinoma payudara sedangkan ekspresi protein TOPO2A dilaporkan sekitar 50%-80% pada pemeriksaan imunohistokimia dengan *cut off point* 10% (Qiao *et al.*, 2015).

Kelainan gen TOPO2A ditemukan pada 30%-90% karsinoma payudara dengan amplifikasi gen HER-2 (Dai *et al.*, 2016). Penelitian terhadap karsinoma payudara HER-2 positif menyebutkan bahwa ko-amplifikasi gen TOPO2A dan HER-2 berhubungan dengan sensitifitas terhadap kemoterapi berbasis *anthracycline* (Fountzilias *et al.*, 2012). Gen TOPO2A terletak proksimal dari gen HER-2 pada kromosom 17q12-21 (Tokiniwa *et al.*, 2012; Almeida *et al.*, 2014). Gen HER-2 berfungsi mengkode protein HER-2 salah satu reseptor tirosin kinase transmembran anggota keluarga *epidermal growth factor receptor* (EGFR/HER). Overekspresi HER-2 atau amplifikasi gen HER-2 ditemukan pada 15%-20% karsinoma payudara dan berhubungan dengan perilaku klinis yang agresif berupa derajat tumor yang tinggi, pertumbuhan tumor yang cepat serta tingginya angka kekambuhan dan kematian. Saat ini, status HER-2 merupakan faktor prediktif

untuk pemberian terapi target anti-HER-2 (*trastuzumab*) pada karsinoma payudara (Dey *et al.*, 2016; Matsumoto *et al.*, 2016; Sledge, 2018).

Ekspresi protein TOPO2A dianggap sebagai penanda proliferasi karena diekspresikan dengan kuat pada sel yang mengalami proliferasi. *Topoisomerase-2 alpha* dianggap dapat menjadi alternatif Ki-67, satu-satunya penanda proliferasi yang saat ini disetujui St. Gallen untuk membedakan sub tipe karsinoma payudara *luminal A* dan *B* (An *et al.*, 2018). Kelebihan TOPO2A dibanding dengan Ki-67 terkait fungsinya sebagai penanda prediktif terhadap terapi dengan *topoisomerase inhibitors* atau *anthracycline* (Neubauer *et al.*, 2016).

Salah satu indikator proliferasi yang paling kuat adalah *mitotic activity index* (MAI). Jumlah mitosis telah dilaporkan sebagai komponen derajat histopatologik yang paling penting dan merupakan faktor prognostik yang kuat. Penelitian melaporkan pada tumor berukuran kecil dengan derajat rendah dan tidak adanya keterlibatan KGB, jumlah mitosis yang tinggi (≥ 10 per $1,6\text{mm}^2$) secara akurat menunjukkan bahwa penderita berisiko terhadap metastasis jauh atau kematian (Hoda, 2014; Neumayer and Viscusi, 2018).

Derajat histopatologik karsinoma payudara invasif tidak spesifik adalah gambaran pola pertumbuhan mikroskopik serta diferensiasi sel tumor. Sistem penderajatan yang paling banyak digunakan pada karsinoma payudara adalah modifikasi sistem penderajatan Scarff-Bloom-Richardson oleh Elston dan Ellis atau yang lebih sering dikenal sebagai *the Nottingham combined histologic grade*. Sejumlah penelitian melaporkan semakin tinggi derajat histopatologik semakin tinggi angka kekambuhan penyakit (Hoda, 2014; Ellis *et al.*, 2012).

Beberapa publikasi penelitian yang menilai ekspresi TOPO2A dan HER-2 pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik telah ada sebelumnya. Akan tetapi, penelitian yang sama belum ada di Sumatera Barat. Adanya etnis yang bervariasi dapat menjadi salah satu faktor penyebab adanya perbedaan perkembangan karsinoma payudara di Indonesia. Sebagai contoh, tidak semua faktor risiko karsinoma payudara di negara Barat ditemukan pada perempuan etnis Minang di Sumatera Barat. Karsinoma payudara pada perempuan etnis Minang di Sumatera Barat berhubungan dengan umur muda (<50 tahun), multipara, tubuh yang kurus, masa laktasi yang lama, pendapatan rata-rata yang rendah, *menarche* lama dan menopause dini (Harahap, 2014). Sementara itu, karsinoma payudara invasif tidak spesifik merupakan subtype karsinoma payudara yang menunjukkan heterogenitas yang paling tinggi dibandingkan subtype lain dan dikarenakan tiga perempat karsinoma payudara merupakan jenis karsinoma payudara invasif tidak spesifik maka karakteristik karsinoma tersebut mempunyai pengaruh yang besar terhadap penelitian laboratorium, klinis dan patologi (Strumfa *et al.*, 2012; Hoda, 2014).

Berdasarkan uraian di atas maka peneliti tertarik untuk menganalisis ekspresi TOPO2A dan HER-2 serta hubungannya dengan faktor prognostik histopatologi karsinoma payudara invasif tidak spesifik.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Bagaimanakah karakteristik umum penderita karsinoma payudara invasif tidak spesifik di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang?

2. Bagaimanakah hubungan ekspresi TOPO2A dengan jumlah mitosis pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik?
3. Bagaimanakah hubungan ekspresi TOPO2A dengan derajat histopatologik karsinoma payudara invasif tidak spesifik?
4. Bagaimanakah hubungan ekspresi HER-2 dengan jumlah mitosis pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik?
5. Bagaimanakah hubungan ekspresi HER-2 dengan derajat histopatologik pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis ekspresi TOPO2A dan HER-2 serta hubungannya dengan faktor prognostik histopatologik karsinoma payudara invasif tidak spesifik.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik umum penderita karsinoma payudara invasif tidak spesifik di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.
2. Mengetahui hubungan ekspresi TOPO2A dengan jumlah mitosis pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik.
3. Mengetahui hubungan ekspresi TOPO2A dengan derajat histopatologik pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik.
4. Mengetahui hubungan ekspresi HER-2 dengan jumlah mitosis pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik.
5. Mengetahui hubungan ekspresi HER-2 dengan derajat histopatologik pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

1. Mengetahui peranan TOPO2A dan HER-2 terhadap patogenesis dan perkembangan karsinoma payudara invasif tidak spesifik.
2. Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekspresi TOPO2A dan HER-2 pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik.

1.4.2 Manfaat untuk Institusi

Menjadi data penelitian mengenai ekspresi TOPO2A dan HER-2 pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas khususnya dan Indonesia pada umumnya.

1.4.3 Manfaat untuk Klinisi

1. Memberikan informasi kepada klinisi tentang hubungan ekspresi TOPO2A dan HER-2 pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
2. Memberi masukan kepada klinisi terkait tatalaksana penderita karsinoma payudara invasif tidak spesifik khususnya dalam pemilihan regimen kemoterapi yang tepat.