

# BAB 1 PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Karsinoma payudara merupakan keganasan terbanyak ditemukan pada perempuan di seluruh dunia (Ferlay *et al.*, 2010). Tumor ganas ini terutama berasal dari epitel duktus payudara (Hein *et al.*, 2016). 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 didefinisikan sebagai karsinoma payudara yang secara histologik dapat menunjukkan fokal komponen, satu atau lebih ciri khas karsinoma payudara invasif tipe spesifik seperti karsinoma invasif lobular atau tubular (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 keseluruhan kasus keganasan baru yang didiagnosis pada perempuan (*American Cancer Society*, 2015; Ferlay *et al.*, 2015). Sekitar <1% kasus karsinoma payudara dapat ditemukan pada laki-laki (Humphries *et al.*, 2015; Sanguinetti *et al.*, 2016) akan tetapi, insiden pada perempuan ditemukan 100 kali lipat lebih banyak (Makki, 2015).

Insiden rata-rata karsinoma payudara di dunia sekitar 43,3 kasus per 100.000 penduduk. Insiden karsinoma payudara paling tinggi ditemukan pada negara maju di bagian Barat seperti Amerika dan Eropa. Angka insiden karsinoma payudara di negara tersebut dilaporkan lebih dari 90 kasus per 100.000 penduduk (*American Cancer Society, 2015; Ferlay et al., 2015*). Sementara itu, insiden karsinoma payudara di Indonesia dilaporkan sebesar 40,3 kasus per 100.000 penduduk atau sebanyak 48.998 kasus. Jumlah ini menempati urutan ketiga terbanyak di kawasan Asia Pasifik setelah Cina dan Jepang (*Youlde et al., 2014*). Laporan dari Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI pada tahun 2013 menyebutkan bahwa karsinoma payudara merupakan keganasan kedua terbanyak pada perempuan di Indonesia setelah kanker serviks (*Kementerian Kesehatan RI, 2016*). Data dari Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia melaporkan bahwa karsinoma payudara merupakan keganasan primer terbanyak didiagnosis di seluruh Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Indonesia pada tahun 2013 dengan jumlah kasus yang didiagnosis sebanyak 6.324 kasus (21,02%). Data yang sama juga menyebutkan bahwa karsinoma payudara merupakan kasus keganasan yang paling banyak didiagnosis di Sumatera Barat dengan jumlah kasus sebanyak 473 kasus (29,29%) (*Badan Registrasi Kanker, 2017*). 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*).

Angka kematian akibat karsinoma payudara masih tergolong tinggi, meskipun metode pengobatan telah mengalami kemajuan yang sangat pesat dan

keluaran penderita dilaporkan menunjukkan perbaikan dalam 20 tahun terakhir. Karsinoma payudara merupakan penyebab kematian terbanyak pada perempuan di seluruh dunia. Angka kematian penderita karsinoma payudara menempati urutan kelima dari seluruh kematian akibat keganasan di dunia yaitu sebanyak 522.000 atau 13 kasus per 100.000 penduduk. Sebagian besar kasus baru dan kematian akibat karsinoma payudara saat ini terjadi di negara kurang berkembang (Mook, 2011; *American Cancer Society*, 2015; Ferlay *et al.*, 2015).

Resistensi terhadap terapi target merupakan salah satu faktor penyebab masih tingginya angka kematian akibat karsinoma payudara (Martin *et al.*, 2014). Jenis terapi non-operasi sebagian besar terhalang oleh efek samping sistemik yang hebat dan terjadinya resistensi. Hal ini menyebabkan peningkatan morbiditas dan penurunan ketahanan hidup penderita karsinoma payudara (Denduluri *et al.*, 2015).

Salah satu jalur karsinogenesis yang terlibat dalam proses terjadinya karsinoma payudara adalah jalur yang terkait dengan amplifikasi gen HER-2 (Lester, 2015). Gen HER-2 terletak pada kromosom 17q dan berfungsi mengkode protein HER-2 yang merupakan reseptor tirosin kinase transmembran anggota keluarga *epidermal growth factor receptor* (EGFR/HER). Aktivasi reseptor tirosin kinase ini akan menginisiasi kaskade sinyal *downstream* yaitu jalur *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K)-Akt, *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan *phospholipase C $\gamma$*  (PLC $\gamma$ ) yang berperan terhadap berbagai proses biologik seperti pertumbuhan dan proliferasi sel (Gajria and Chandralapaty, 2011; Pareja *et al.*, 2015; Dey *et al.*, 2016).

Sekitar 20%-30% karsinoma payudara merupakan sub tipe HER-2 positif disebabkan oleh overekspresi dan/atau amplifikasi gen HER-2 (Vu and Claret, 2012; Dittrich *et al.*, 2014). Overekspresi HER-2 berhubungan dengan perilaku klinis yang agresif pada karsinoma payudara. Karsinoma payudara yang agresif ditandai dengan derajat tumor yang tinggi, pertumbuhan tumor yang cepat serta angka kekambuhan dan kematian yang tinggi (Matsumoto *et al.*, 2016).

Overekspresi HER-2 merupakan faktor prediktif pemberian terapi target anti-HER-2 pada karsinoma payudara. Antibodi rekombinan trastuzumab (Herceptin) merupakan anti-HER-2 pertama yang diterima oleh *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat sebagai agen terapi target pada karsinoma payudara HER-2 positif stadium dini dan yang bermetastasis pada tahun 1998 (Dey *et al.*, 2016; Matsumoto *et al.*, 2016; Masoud and Pagés, 2017).

Pemberian anti-HER-2 secara adjuvan mampu memperbaiki keluaran penderita karsinoma payudara HER-2 positif yang ditandai dengan meningkatnya *overall survival* (OS) dan *disease-free survival* (DFS) serta berkurangnya angka kekambuhan dan metastasis tumor (Lester, 2015; Matsumoto *et al.*, 2016). Akan tetapi, keberhasilan pemberian terapi target anti-HER-2 pada penderita karsinoma payudara HER-2 positif ternyata hanya menunjukkan keberhasilan pada sepertiga kasus saja sedangkan sebagian besar penderita menunjukkan resistensi (Lester, 2015; Mulligan and O'Malley, 2015).

Resistensi primer (*de novo*) anti-HER-2 terjadi pada sekitar 65% karsinoma payudara HER-2 positif. Sekitar 70% resistensi sekunder dapat terjadi pada karsinoma payudara HER-2 positif yang pada awalnya mempunyai respon terapi yang baik (Martin *et al.*, 2014). Sejumlah mekanisme molekular diduga menjadi

penyebab terjadinya resistensi tersebut. Salah satu diantaranya adalah adanya jalur alternatif lain yang dapat mengaktivasi kaskade sinyal *downstream* yang diinisiasi oleh HER-2, sehingga meskipun pensinyalan HER-2 secara efektif telah dihambat, proliferasi sel tumor terus berlanjut (Dittrich *et al.*, 2014; Martin *et al.*, 2014).

*Insulin-like growth factor type-1 receptor* (IGF-1R) merupakan reseptor transmembran tirosin kinase anggota keluarga *insulin receptor* (IR) (Janssen and Varewijck, 2014). Peranan IGF-1R pada keganasan menjadi perhatian karena ekspresinya yang meningkat pada keganasan termasuk karsinoma payudara. Ekspresi IGF-1R diketahui berperan pada mitosis (Shin *et al.*, 2014; Sun *et al.*, 2015). Ikatan IGF-1R dengan *ligand*-nya IGF-1 terutama akan mengaktivasi jalur sinyal *downstream* PI3K/Akt yang penting untuk ketahanan hidup sel tumor (Aaltonen *et al.*, 2014; Masoud and Pagès, 2017). Selain itu, ikatan IGF-1R dengan IGF-1 juga dapat mengaktivasi jalur sinyal MAPK yang berperan terhadap proliferasi sel (de Groot *et al.*, 2016). Pada karsinoma payudara, jalur sinyal IGF-1R diketahui mempunyai *cross-talk* yang luas dengan jalur pensinyalan ER dan HER-2 (Iams and Lovly, 2015).

Overekspresi IGF-1R dapat menjadi salah satu penyebab terjadinya resistensi terhadap terapi anti-HER-2 pada karsinoma payudara HER-2 positif disebabkan IGF-1R juga dapat mengaktivasi jalur sinyal *downstream* yang sama dengan yang diaktivasi oleh HER-2. Akibatnya, diduga ekspresi IGF-1R dan HER-2 yang bersamaan akan memberikan efek yang lebih tinggi terhadap perkembangan karsinoma payudara. Selain itu, overekspresi IGF-1R sering ditemukan pada sel yang resisten terhadap terapi dengan trastuzumab (Martin *et*

*al.*, 2014; Masoud *and* Pagès, 2017). Hal ini menimbulkan dugaan bahwa IGF-1R dapat dijadikan sebagai salah satu penanda prognostik dan target terapi dalam penatalaksanaan karsinoma payudara.

Sejumlah faktor prognostik dari histopatologik mikroskopik dapat memprediksi keluaran penderita karsinoma payudara. Faktor prognostik tersebut antara lain derajat histopatologik, nekrosis, infiltrasi sel radang, infiltrasi sel tumor dalam pembuluh dan invasi perineural. Faktor prognostik ini merupakan variabel yang harus dilaporkan pada diagnosis mikroskopik karsinoma payudara invasif tidak spesifik (Hoda, 2014).

Laju pertumbuhan tumor merupakan salah satu faktor prognostik pada karsinoma payudara dan dapat dinilai melalui hitung mitosis. Jumlah mitosis telah dilaporkan sebagai komponen derajat histopatologik yang paling penting dalam sistem penderajatan karsinoma payudara. Penelitian melaporkan bahwa tumor dengan jumlah mitosis yang tinggi (>10 per 10 LPB) biasanya bersifat agresif dan mempunyai prognosis yang lebih buruk (Roux *et al.*, 2013; Hoda, 2014; Bonert *and* Tate, 2017).

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

Karsinoma payudara dikenal sebagai penyakit yang sangat heterogen secara klinis dan patologik. Tumor dapat menunjukkan berbagai gambaran histopatologik dengan keluaran klinis dan respon terhadap terapi sistemik yang berbeda (Viale, 2012; Wu *and* Sahin, 2014). Tumor dengan jenis histologik yang sama dapat mempunyai perjalanan klinis yang berbeda. Karsinoma payudara invasif tidak spesifik menunjukkan heterogenitas yang paling tinggi dibandingkan subtype karsinoma payudara yang lain (Strumfa *et al.*, 2012; Hoda, 2014).

Penelitian yang melihat hubungan ekspresi IGF-1R dengan HER-2 serta hubungannya dengan parameter histopatologik pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik telah banyak dilakukan di luar negeri dengan hasil yang masih kontroversial. Di Indonesia, belum ada publikasi penelitian yang menilai ekspresi IGF-1R dan HER-2 pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik. Selain itu etnis yang bervariasi dapat menjadi salah satu faktor penyebab perbedaan perkembangan karsinoma payudara di Indonesia. Sebagai contoh, tidak semua faktor risiko yang ditemukan pada perempuan di negara Barat diketahui berperan terhadap munculnya karsinoma payudara pada masyarakat etnis Minang di Sumatera Barat (Harahap, 2014). Oleh karena alasan di atas maka peneliti tertarik untuk meneliti analisis ekspresi IGF-1R dan HER-2 terhadap faktor histopatologik karsinoma payudara invasif tidak spesifik.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

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

2. Apakah ada hubungan ekspresi IGF-1R dengan jumlah mitosis pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik?
3. Apakah ada hubungan ekspresi IGF-1R dengan derajat histopatologik karsinoma payudara invasif tidak spesifik?
4. Apakah ada hubungan ekspresi HER-2 dengan jumlah mitosis pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik?
5. Apakah ada hubungan ekspresi HER-2 dengan derajat histopatologik pada karsinoma payudara invasif tidak spesifik?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Menganalisis ekspresi IGF-1R dan HER-2 terhadap faktor histopatologik karsinoma payudara invasif tidak spesifik.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

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

### **1.4.2 Manfaat untuk Institusi**

Menjadi data penelitian mengenai ekspresi IGF-1R 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 IGF-1R dan HER-2 serta patogenesisnya terhadap perkembangan karsinoma payudara invasif tidak spesifik di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
2. Menjadi masukan kepada klinisi terkait tatalaksana penderita karsinoma payudara invasif tidak spesifik.

