

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Karsinoma payudara adalah salah satu kanker yang paling sering ditemukan pada perempuan dan merupakan penyebab kematian terbanyak akibat kanker pada perempuan. Berdasarkan data yang di dapat dari *International Agency for Research on Cancer* dalam GLOBOCAN (*Global Burden Cancer Statistic*) 2018, jumlah kasus baru karsinoma payudara yang ditemukan di seluruh dunia berkisar 2.088.849 kasus (11,6%) dengan jumlah kematian sebesar 626.679 orang (6.6%). Di Asia disebutkan bahwa karsinoma payudara menempati urutan kedua dengan kejadian kasus kanker tersering, dimana tercatat 911.014 (22,3%) kasus baru yang terdiagnosis dan menjadi penyebab kematian kelima dengan 310.577 (6,05%) kasus. <sup>1</sup>

Berdasarkan data Riskesda (2018), prevalensi kanker di Indonesia mencapai 1,79 per 1000 penduduk. Prevalensi tertinggi terdapat di Yogyakarta sebanyak 4,8 per 1000 penduduk, sementara Sumatera Barat merupakan provinsi yang menempati posisi urutan kedua dengan angka kejadian kasus kanker payudara sekitar 2,4 per 1000 penduduk (Kemenkes RI, 2019). Informasi data yang didapat dari Dinas Kesehatan Sumatera Barat (2020) kasus kanker payudara di Sumatera Barat selalu mengalami peningkatan di setiap tahunnya. Tercatat peningkatan angka kejadian untuk kanker payudara sebagai berikut, tahun 2017 sebanyak 303 kasus, tahun 2018 422 kasus dan pada tahun 2019 sebanyak 479 kasus.<sup>2</sup> Insidensi kanker payudara meningkat seiring bertambahnya usia. Angka kejadian sampai saat ini masih terus meningkat terutama pada perempuan dengan usia di antara 40-45 tahun.<sup>2</sup>

Berdasarkan data dari Amerika Serikat pada tahun 2023, insiden karsinoma payudara yang terbanyak adalah jenis karsinoma payudara invasif. Peningkatan telah

tercatat sejak pertengahan tahun 2000, dengan ratio peningkatan sekitar setengah persen kasus setiap tahun nya dengan jenis karsinoma payudara yang invasif.<sup>3</sup>

Karsinoma payudara adalah keganasan yang berasal dari epitel payudara. Secara umum keganasan pada payudara ini berasal dari epitel *Terminal Ductal Lobular Unit* (TDLU). Karsinoma payudara umumnya terbagi menjadi dua kategori berdasarkan ada atau tidaknya sel ganas yang sudah menembus membran basal. Apabila sel ganas hanya terbatas di dalam duktus dan lobulus dikenal dengan karsinoma in situ atau karsinoma non invasif, dan apabila sel ganas telah menembus membran basal dan menyebar di stroma disebut karsinoma invasif.<sup>3,4</sup>

*Ductal carcinoma in situ* (DCIS) tergolong sebagai salah satu karsinoma payudara non invasif. Pada DCIS sel-sel epitel yang melapisi duktus berproliferasi menjadi sel epitel ganas dan hanya tumbuh pada lumen duktus, tanpa adanya sel ganas yang menembus lapisan mioepitel dan membran basal duktus tersebut. Kebanyakan literatur mengatakan bahwa DCIS dapat disebut sebagai lesi awal non obligat dari karsinoma payudara invasif, dimana sel epitel neoplastik sudah merusak lapisan sel mioepitel dan menembus membran basal duktus kelenjar payudara lalu kemudian tumbuh invasif di stroma jaringan ikat sekitarnya.<sup>3,4</sup>

Secara klinis DCIS merupakan lesi pada payudara yang tidak memiliki gejala dan jarang sekali terdiagnosis sebagai lesi dengan massa atau benjolan yang terlihat atau pun teraba di payudara. Saat ini diagnosa DCIS meningkat karena adanya peningkatan yang signifikan terhadap implementasi pemeriksaan skrining rutin mammografi. Diperkirakan sekitar 1 dari 6 pasien baru didiagnosis dengan DCIS dari karsinoma payudara secara keseluruhan melalui mammografi.<sup>4</sup>

Dalam realitanya DCIS mewakili kelompok lesi heterogen dalam hal presentasi klinis, fitur histologis, profil biomarker, kelainan genetik, dan potensi

perkembangan yang bervariasi. DCIS juga merupakan lesi prekursor non obligat dimana tidak semua DCIS akan berubah menjadi kanker payudara invasif.<sup>1</sup> Fitur klinis dan patologis tertentu telah dikaitkan dengan tingkat progresivitas yang lebih tinggi, seperti usia <50 tahun, tingkat atipia inti, dan adanya nekrosis komedo. Kemampuan untuk mengidentifikasi secara akurat DCIS yang berisiko berkembang menjadi invasif akan memungkinkan pendekatan yang lebih khusus terhadap perawatan pasien dengan DCIS. Sejumlah kriteria histologis dan sitologis telah ditetapkan untuk membagi lesi ke dalam kelompok dengan prognosis yang berbeda.<sup>3-</sup>

5

Secara umum DCIS dapat diklasifikasikan berdasarkan derajat atipia inti dan pola pertumbuhan arsitektural proliferasi sel epitel. Berdasarkan pola pertumbuhan arsitektural DCIS terbagi atas varian komedo dan non komedo (solid, kribriform, papiler, dan mikropapiler), dan berdasarkan atipia inti DCIS dapat dikelompokkan sebagai DCIS tingkat tinggi (*high-grade*) dan DCIS tingkat rendah (*low-grade*).<sup>2</sup> DCIS *low-grade* akan menampilkan proliferasi sel bulat oval kromatin halus dengan nukleoli tidak nyata, sedangkan DCIS *high-grade* akan tampak proliferasi sel epitel yang pleomorfik, dengan kromatin vesikular atau kasar, membrane inti tidak teratur, nukleolus menonjol atau multiple, jumlah mitosis tinggi, sering disertai dengan kelompok sel apoptotik dan nekrosis komedo (nekrosis di bagian tengah proliferasi epitel). Dibandingkan dengan DCIS *low-grade*, DCIS *high-grade* memiliki risiko perkembangan lebih tinggi untuk menjadi karsinoma invasif dibanding dengan DCIS *low-grade*.<sup>4,5,6,7</sup>

Suatu studi retrospektif menyimpulkan bahwa wanita yang terbukti DCIS melalui pemeriksaan histopatologi memiliki risiko 10 kali lipat lebih tinggi untuk berkembang menjadi karsinoma invasif dibandingkan wanita tanpa riwayat DCIS.

Diperkirakan setidaknya sepertiga dari kasus DCIS kemungkinan besar akan berlanjut ke invasif duktal karsinoma jika tidak mendapatkan pengobatan yang tepat. Angka kejadian terjadinya perubahan menjadi kanker payudara invasif dari pasien DCIS yang tidak ditatalaksana dengan tepat berkisar antara 10-53%.<sup>4,7</sup>

Dengan demikian lesi DCIS merupakan lesi yang penting untuk di diagnosis secara tepat. Informasi klinis, radiologi dan patologis merupakan komponen yang diperlukan dalam menegakkan diagnosis DCIS.<sup>1</sup> Konfirmasi histopatologi dicapai melalui biopsi jaringan, eksisi bedah dan pemeriksaan patologi yang tepat. *Underinterpretasi* dan *overinterpretasi* DCIS merupakan tantangan diagnostik bagi patolog. Sekitar 25% kasus invasif duktal karsinoma memiliki komponen DCIS pada pemeriksaan jaringan secara histopatologi setelah dilakukan operasi. *Overdiagnosis* yang terjadi pada DCIS diperkirakan bervariasi sekitar 20-91%, dengan cakupan angka 61 % untuk *overdiagnosis* terhadap DCIS *low grade* dan 45 % untuk *overdiagnosis* terhadap DCIS *high grade*. Hal ini menimbulkan *overtreatment* pada pasien, terutama jika dilakukan pada pasien dengan DCIS nonprogresif, yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien tanpa menurunkan mortalitas kanker payudara.<sup>3-5</sup>

Pengobatan DCIS direkomendasikan untuk mencegah perkembangan menjadi penyakit invasif. Standar pengobatan untuk sebagian besar kasus DCIS adalah pengangkatan lesi dengan tindakan bedah. Namun mengingat ketidakpastian tentang risiko perkembangan DCIS menjadi kanker invasif, pengobatan standar terkadang bisa menjadi pengobatan yang berlebihan bagi sebagian kasus DCIS. Akibatnya, banyak wanita dengan DCIS risiko rendah diobati secara berlebihan dengan pembedahan (lumpektomi atau mastektomi), radiasi, dan terapi hormon.<sup>5,6</sup>

Berbagai upaya terus dilakukan untuk mengidentifikasi kasus DCIS berdasarkan progresifitas perkembangan dengan tujuan mengurangi manajemen

pengobatan yang berlebihan terutama untuk DCIS *low grade* atau non progresif. Salah satu uji coba yang sedang dilakukan adalah pengurangan pemberian tindakan radiasi terhadap pasien dengan DCIS non progresif (*low grade*).<sup>5,6,7</sup>

Saat ini manajemen non bedah melalui pemantauan aktif menjadi perhatian khusus dan beberapa uji klinis sedang berlangsung. Terdapat uji klinis internasional, uji coba LORIS, LORD dan COMET, di Inggris, Eropa dan Amerika Serikat yang menyelidiki pendekatan “*watch and wait*” dibandingkan dengan pengobatan segera untuk pengelolaan DCIS tingkat rendah. Fokus upaya penelitian saat ini adalah untuk mengidentifikasi apakah pengobatan DCIS dapat bervariasi tergantung pada prognostik dan tingkat progresivitas penyakitnya.<sup>5,7</sup>

Salah satu temuan histopatologi yang penting dalam diagnosa DCIS adalah keberadaan sel mioepitel pada membran basal TDLU. Sel mioepitel membentuk lapisan yang terintegrasi untuk memberikan mekanisme pertahanan sel epitel luminal terhadap proses karsinogenesis. Perkembangan DCIS menjadi invasif akan terjadi ketika kontinuitas membran basal mioepitel terganggu. Namun terkadang deteksi ini sulit dipastikan hanya dengan pemeriksaan histopatologi rutin pewarnaan hemoksilin eosin saja. Penanda mioepitel seperti protein p63 dapat membantu melihat keberadaan sel mioepitel dan kecurigaan terhadap adanya sel ganas yang telah menembus membran sel pada TDLU.<sup>6,7</sup>

Sel mioepitel ini mudah terlihat pada jaringan payudara normal, namun jika struktur ini mengalami dilatasi dan sel pelapisnya mengalami proliferasi atau kompresi maka sel mioepitel sulit diidentifikasi dengan pewarnaan rutin hematoksin-eosin (HE) sehingga perlu dilakukan pewarnaan khusus seperti p63.<sup>8,9</sup> Suatu studi yang membandingkan p63 dengan calponin dan *Smooth Muscle Myosin Heavy Chain* (SMMHC) menemukan bahwa p63 paling spesifik diantara yang lain.<sup>6</sup>

Pada payudara normal, p63 akan diekspresikan pada sel mioepitel. p63 merupakan koordinat gen transkripsi yang berfungsi pada *survival* sel, *stem cell self-renewal*, migrasi, diferensiasi, dan transisi epitel-mesenkimal. Melalui regulasi proses biologis ini p63 berkontribusi tidak hanya pada perkembangan jaringan epitelial normal namun juga pada patogenesis kanker yang berasal dari epitel.<sup>6,7,8</sup>

Imunohistokimia p63 banyak digunakan pada klasifikasi tumor. Pada patologi diagnostik, ekspresi p63 pada sel dan tipe jaringan yang spesifik digunakan untuk tujuan diagnostik. Studi sebelumnya membandingkan p63 dan SMMHC dan ditemukan pewarnaan menggunakan p63 terlihat disekitar jaringan duktus normal dan tumor jinak tetapi tidak ditemukan pada karsinoma invasif. Para ahli memverifikasi dan mengamati bahwa penanda mioepitel p63 adalah penanda spesifik untuk sel-sel mioepitel pada jaringan payudara yang memiliki peran dalam membedakan lesi in situ dan lesi invasif. Suatu studi yang membandingkan p63 dengan calponin dan SMMHC menemukan bahwa p63 paling spesifik diantara yang lain.<sup>8,9</sup> Aden dkk dalam penelitiannya yang mengevaluasi berbagai lesi neoplastik payudara dan mempelajari ekspresi penanda mioepitel p63, menemukan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan hilangnya ekspresi p63 antara DCIS *low-grade* dan *high-grade* ( $p < 0.001$ ), dan penanda mioepitel p63 akan hilang pada lesi invasif. p63 spesifik untuk sel mioepitel dan tidak bereaksi silang dengan sel sekretori, sel stromal payudara, sel otot polos, perisit, dan sel neural Dalam penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Teresa *et al* pemeriksaan imunohistokimia p63 dilakukan untuk mengetahui agresivitas DCIS payudara berdasarkan varian morfologi. Penanda mioepitel p63 pada penelitian ini digunakan untuk mendeteksi keberadaan sel mioepitel di sekeliling duktus payudara agar dapat memprediksi potensi keganasan

DCIS payudara melalui penurunan imunoekspresi p63 oleh sel mioepitel pada varian morfologis DCIS.<sup>9</sup>

Sejauh ini penelitian untuk mengidentifikasi kegunaan p63 sebagai penanda spesifik mioepitel pada payudara masih sangat sedikit. Oleh karena itu, penulis tertarik untuk mengamati hubungan ekspresi penanda mioepitel P63 dengan grading dan varian morfologi histopatologi *ductal carcinoma in situ* (DCIS) payudara, serta mempelajari apakah hilangnya ekspresi penanda mioepitel p63 pada DCIS konsisten untuk memprediksi tingkat agresivitas DCIS berdasarkan grading dan varian morfologi histopatologi.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian ini adalah “Apakah ada hubungan ekspresi p63 dengan grading dan varian morfologi histopatologi *ductal carcinoma in situ* payudara?”

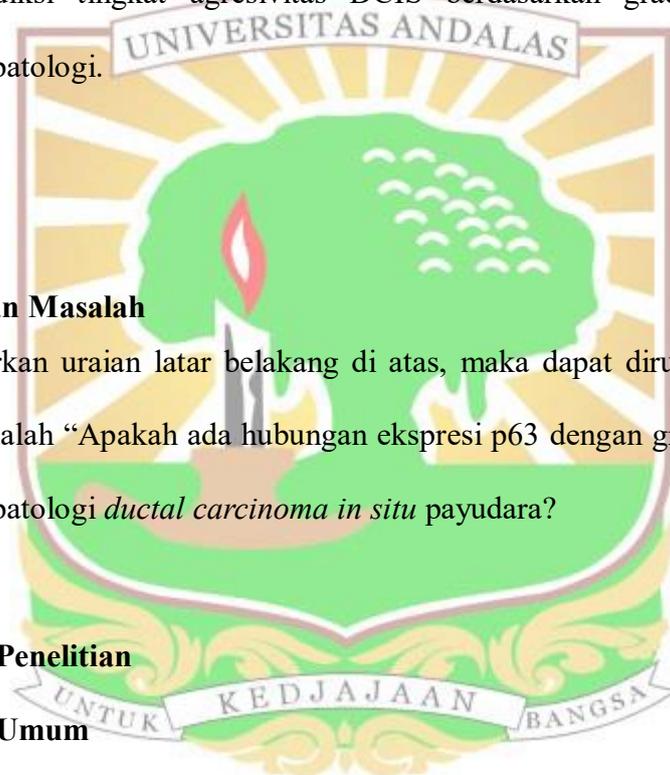
## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan ekspresi p63 dengan grading dan varian morfologi histopatologi *ductal carcinoma in situ* payudara.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran grading histopatologi dan varian morfologi histopatologi *ductal carcinoma insitu* payudara berdasarkan pewarnaan H.E.



2. Mengetahui hubungan ekspresi p63 dengan grading histopatologi *ductal carcinoma in situ* payudara.
3. Mengetahui hubungan ekspresi p63 dengan varian morfologi histopatologi *ductal carcinoma in situ* payudara.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat Untuk Peneliti**

1. Meningkatkan wawasan peneliti tentang *ductal carcinoma in situ*.
2. Meningkatkan pengetahuan peneliti tentang grading dan varian histopatologi *ductal carcinoma in situ* payudara di laboratorium Patologi Anatomi wilayah kota Padang.

##### **1.4.2 Manfaat untuk Klinis**

Menjadi tambahan pengetahuan bagi klinisi dalam menentukan diagnosis dan merencanakan terapi pada kasus DCIS berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia.

##### **1.4.2 Manfaat untuk Institusi**

1. Menjadi data epidemiologi karakteristik klinik dan patologi *ductal carcinoma in situ* payudara di laboratorium Patologi Anatomi wilayah Sumatera Barat.
2. Menjadi data dasar untuk penelitian *ductal carcinoma in situ* payudara selanjutnya.
3. Menjadi data profil *ductal carcinoma in situ* payudara di laboratorium Patologi Anatomi wilayah kota Padang.

