

BAB 1 **PENDAHULUAN**

1.1 Latar Belakang

Karsinoma jaringan payudara, yang berasal dari epitel duktus atau lobulus, dikenal sebagai kanker payudara.¹ Hingga saat ini, kanker payudara merupakan jenis keganasan yang paling sering didiagnosis di seluruh dunia, dengan jumlah kasus mencapai 2,3 juta dan mayoritasnya terjadi pada wanita.² Secara global, insidensi kanker payudara tercatat di 157 negara, sementara angka mortalitasnya dilaporkan di 112 negara, dengan estimasi sebanyak 685.000 perempuan meninggal dunia akibat penyakit ini.^{2,3} Puncak kejadian kanker payudara terjadi pada wanita berusia 65-80 tahun. Namun, tren peningkatan juga terlihat pada wanita muda di bawah usia 50 tahun, dengan laju insiden sebesar 0,2 persen per tahun.⁴ Pada tahun 2025 diperkirakan terdapat sekitar 316.950 wanita yang menderita kanker payudara invasif.⁵ Menurut data Globocan (*Global Cancer Observatory*) 2020 di Indonesia terdapat 65.800 kasus kanker payudara dengan 22.430 kematian.⁶ Prevalensi kasus tertinggi tercatat di Daerah Istimewa Yogyakarta sebesar 2,4%, disusul oleh Kalimantan Timur sebesar 1,0%, Sumatera Barat sebesar 0,9%, dan Sumatera Utara sebesar 0,4%.⁷ Berdasarkan data rekam medis RSUP Dr. M. Djamil pada tahun 2020, tercatat 286 kasus kanker payudara dengan angka mortalitas sebesar 17,81% (51 pasien).⁸

Klasifikasi histopatologi merupakan aspek penting dalam memahami karakteristik kanker payudara bagi sistem klasifikasi lainnya. Klasifikasi ini mengidentifikasi antara kanker payudara *in situ* dan invasif, penentuan jenis serta tingkat diferensiasi tumor, serta perbedaan kanker payudara primer atau sekunder.⁹ Kanker payudara invasif terdiri dari berbagai tumor dengan presentasi klinis perilaku dan morfologi yang berbeda. Subkelompok yang paling sering terjadi mencapai angka 50% hingga 75% yaitu karsinoma duktal invasif atau disebut juga *Invasive Breast Carcinoma-No Special Type* (IBC-NST).¹⁰⁻¹² Angka kejadian IBC-NST adalah 75-80%.¹⁰ IBC-NST juga memiliki nama lain seperti *Invasive Breast Carcinoma, Not Otherwise Specified* (NOS) dan *Invasive Ductal Carcinoma* (IDC).¹⁰ IBC-NST ditandai dengan adanya struktur tubular atau kelenjar dan keragaman morfologi sel kanker.¹³ Faktor prognostik IBC-NST yang

signifikan yaitu ukuran tumor, stadium tumor, *grade* tumor, status kelenjar getah bening, tipe histologis, profil *biomarker* klinis, dan tanda ekspresi gen.¹⁰ Profil *biomarker* klinis adalah salah satu faktor prognostik yang sangat penting dalam diagnosis penyakit yang akurat dan pemilihan strategi pengobatan yang tepat untuk pasien. Pemeriksaan profil *biomarker* klinis dapat dilakukan dengan imunohistokimia (IHK). Hasil pemeriksaan IHK biasanya meliputi *estrogen receptor* (ER), *progesterone receptor* (PR), *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2), dan Ki-67.¹⁴

Ki-67 menjadi *biomarker* yang sangat baik untuk menentukan proliferasi kanker payudara.¹⁴ Ekspresi Ki-67 yang tinggi menunjukkan aktivitas proliferasi sel yang tinggi, yang berkorelasi dengan agresivitas tumor dan respon terhadap kemoterapi sitotoksik.¹⁵ Ki-67 merupakan protein nuklir yang tidak ada atau rendah diekspresikan pada fase G0 (Gap 0) dan G1 (Gap 1) awal dari siklus sel, tetapi mulai terakumulasi pada fase S (Sintesis), G2 (Gap 2), dan M (Mitosis). Hal ini dapat menjadi indikator yang sensitif terhadap sel yang sedang aktif membelah. Ekspresi rendah Ki-67 selama fase G0 berhubungan dengan jumlah sel yang mengalami dormansi. Penurunan kadar Ki-67 pada akhir mitosis dan fase G0/G1 disebabkan oleh proses degradasi. Sel kanker tidak seperti sel normal menghabiskan lebih sedikit waktu dalam fase-fase istirahat (interfase) dan lebih cepat kembali ke fase S, sehingga ekspresi Ki-67 mereka relatif lebih tinggi.¹⁶ Ki-67 dianggap sebagai *biomarker* penting dalam menilai keganasan sel kanker, sekaligus digunakan dalam prediksi prognosis dan perencanaan terapi pada pasien kanker payudara.^{15,16} Sejumlah studi menunjukkan bahwa ekspresi Ki-67 yang tinggi berkorelasi dengan tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah. Pasien dengan Ki-67 tinggi ditemukan memiliki tingkat kelangsungan hidup 8 tahun jauh lebih rendah dibandingkan pasien dengan Ki-67 yang rendah.^{11,17} Pada penelitian lain ditemukan bahwa pasien dengan kadar Ki-67 yang tinggi mengalami penurunan *relapse-free survival* (RFS) yang signifikan setelah tiga tahun dari operasi, yang menunjukkan ekspresi Ki-67 yang tinggi berhubungan dengan resistensi endokrin sekunder pada pasien yang menerima kemoterapi.¹⁸

Parameter histopatologis lain yang digunakan untuk menilai proliferasi sel kanker selain Ki-67 adalah indeks mitosis (*mitotic index*, MI). MI mencerminkan

tingkat aktivitas pembelahan sel secara langsung, terlepas dari fase siklus sel tertentu. Indeks mitosis merupakan salah satu komponen penting dalam *Nottingham Histological Score* (juga dikenal sebagai sistem grading Elston-Ellis), yang digunakan untuk menentukan grading histologis kanker payudara. Sistem ini mengklasifikasikan kanker ke dalam tiga derajat (*grade*), bukan stadium yaitu *grade 1, 2, dan 3*. *Grade 1 (well-differentiated)* menunjukkan sel kanker jarang membelah diri untuk menghasilkan sel kanker baru (tingkat mitosis rendah). *Grade 2 (moderately differentiated)* menunjukkan sel normal yang sehat tumbuh dan membelah sedikit lebih cepat (aktivitas mitosis sedang). *Grade 3 (poorly differentiated)* menunjukkan banyak sel membelah diri untuk menghasilkan sel kanker (tingkat mitosis tinggi).¹⁹ *Grading* dan *staging* adalah hal yang berbeda. *Grading* menilai agresivitas kanker dan susunan sel kanker, sedangkan *staging* menentukan stadium kanker, ukuran tumor, lokasinya, dan penyebaran kanker.²⁰ Selain itu, angka mitosis juga dapat menunjukkan karakteristik mitosis abnormal atau atipikal, seperti multipolar spindle atau kromosom yang tersebar tidak merata. Kehadiran mitosis atipikal merupakan tanda pembelahan sel patologis dan dianggap sebagai indikator kuat dari keganasan sel tumor.²¹

Ekspresi Ki-67 dan indeks mitosis memiliki kelebihan dan keterbatasan masing-masing. Ki-67 mampu mendeteksi semua sel yang berada dalam fase aktif siklus sel, tidak terbatas pada fase mitosis saja.²² Namun, interpretasinya dapat dipengaruhi oleh variasi morfologis sel, sehingga berisiko menimbulkan *underestimation* maupun *overestimation* terhadap tingkat proliferasi.²³ Di sisi lain, penilaian indeks mitosis relatif lebih cepat dan telah menjadi komponen penting dalam *Nottingham Histological Score*, meskipun hanya menilai sel pada fase mitosis.^{19,22}

Studi terdahulu menemukan bahwa protein Ki-67 diekspresikan selama fase aktif siklus sel, sehingga hanya ditemukan pada sel-sel yang sedang mengalami pembelahan, baik sel normal maupun sel ganas. Dengan sifat ini, Ki-67 digunakan sebagai indikator untuk mengukur tingkat proliferasi sel, termasuk pada tumor. Ekspresi Ki-67 mencerminkan seberapa cepat sel tumor dalam berkembang biak sehingga sering digunakan dalam prediksi perilaku biologis kanker payudara dan respon terhadap terapi. Dalam praktik histopatologis, pemeriksaan IHK terhadap

Ki-67 sering dipakai sebagai alternatif atau pelengkap dari penilaian indeks mitosis untuk menilai proliferasi sel tumor.²⁴ Penelitian oleh Wei. et al (2020) menemukan bahwa kedua parameter tersebut saling mendukung dalam menggambarkan aktivitas proliferatif tumor. Berdasarkan penelitian tersebut, Ki-67 dapat dianggap sebagai pengganti atau pelengkap indeks mitosis dalam penilaian keganasan sel tumor.²⁵ Pada penelitian lain disebutkan bahwa penilaian indeks mitosis adalah metode yang telah teruji cepat untuk menilai proliferasi sel dalam kanker payudara, meskipun tidak selalu sejalan dengan ekspresi Ki-67 karena keduanya menilai fase siklus sel yang berbeda. Dengan demikian, terdapat kemungkinan perbedaan hasil penilaian proliferasi antara kedua parameter ini.²² Secara klinis, perbedaan tersebut memiliki implikasi penting karena dapat memengaruhi penilaian derajat keganasan maupun pengambilan keputusan terapi pasien. Analisis ekspresi Ki-67 dan indeks mitosis secara bersamaan berpotensi memberikan gambaran proliferasi yang lebih komprehensif dan meningkatkan akurasi penilaian prognostik kanker payudara. Saat ini, belum ada penelitian yang secara langsung membahas gambaran ekspresi Ki-67 dan indeks mitosis pasien *invasive breast carcinoma-no special type* khususnya, di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang bertujuan menganalisis gambaran ekspresi Ki-67 dan indeks mitosis pasien *invasive breast carcinoma-no special type* di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam penilaian karakteristik tumor yang lebih akurat dan menjadi bahan informasi untuk pengembangan penelitian serta praktik klinis.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana karakteristik pasien *invasive breast carcinoma of no special type* di RSUP Dr. M. Djamil Padang berdasarkan usia, jenis kelamin, dan prosedur yang diterima?
2. Bagaimana ekspresi KI-67 pasien *invasive breast carcinoma of no special type* di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
3. Bagaimana indeks mitosis pasien *invasive breast carcinoma of no special type* di RSUP Dr. M. Djamil Padang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini memiliki tujuan untuk mengetahui gambaran ekspresi Ki-67 dan indeks mitosis pasien *invasive breast carcinoma of no special type* di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui karakteristik pasien *invasive breast carcinoma of no special type* di RSUP Dr. M. Djamil Padang berdasarkan usia, jenis kelamin, dan prosedur yang diterima.
2. Untuk mengetahui ekspresi Ki-67 pasien *invasive breast carcinoma of no special type* di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
3. Untuk mengetahui indeks mitosis pasien *invasive breast carcinoma of no special type* di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Terhadap Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan di bidang patologi anatomi dan onkologi, khususnya terkait dengan *invasive breast carcinoma of no special type*.

1.4.2 Manfaat Terhadap Institusi

Penelitian ini dapat menyediakan data ilmiah mengenai gambaran ekspresi Ki-67 dan indeks mitosis pasien *invasive breast carcinoma of no special type* di RSUP Dr. M. Djamil Padang sehingga dapat digunakan sebagai referensi untuk penelitian lanjutan.

1.4.3 Manfaat Terhadap Masyarakat

Penelitian ini dapat memberikan informasi dan edukasi tidak langsung kepada masyarakat mengenai pentingnya mengetahui ekspresi Ki-67 dan indeks mitosis *invasive breast carcinoma of no special type* agar dapat menentukan prognosis, pilihan terapi, dan progresivitas kanker.