

# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan masalah utama yang mempengaruhi masyarakat di abad ke dua puluh satu. Secara global, kanker menjadi penyebab sekitar 1 dari 6 kematian (16,8%) dan sekitar 1 dari 4 kematian *non communicable diseases* (NCDs). Selain itu kanker juga menjadi penyebab sekitar 30,3% kematian dini diantara orang berusia 30 - 69 tahun dan menjadi salah satu dari tiga penyebab utama kematian di kelompok usia ini yaitu di 177 dari 183 negara.<sup>1</sup>

Menurut data *American Cancer Society* (ACS) tahun 2024, diperkirakan terdapat sekitar 2.001.140 kasus baru kanker dan 611.720 kematian akibat kanker. Dalam laporan *The Global Cancer Observatory* (GCO) 2020 menunjukkan bahwa insidensi dan mortalitas kanker payudara terus meningkat setiap tahun, dan menjadi penyebab kematian tertinggi kedua akibat kanker pada perempuan di Indonesia. Kementerian kesehatan (kemenkes) Indonesia melaporkan bahwa kanker payudara menjadi penyumbang pertama penyebab kematian akibat kanker dengan jumlah kematian mencapai lebih dari 22 ribu jiwa kasus dan sebesar 70% kasus dideteksi sudah di tahap lanjut.<sup>3,4</sup> Data dari penelitian sebelumnya (Meimonta, 2025) mendapatkan populasi penderita kanker payudara di RSUP Dr.

M. Djamil tahun 2019-2021 adalah sebanyak 166 pasien berdasarkan catatan rekam medis pasien.<sup>5</sup> Sementara itu, data Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Barat sebelumnya mengungkapkan adanya peningkatan jumlah kasus kanker di

Sumatera Barat dari tahun 2017 sebanyak 1746 kasus, naik sebanyak 2396 kasus pada tahun 2018 dan sebanyak 2350 kasus sampai Bulan September 2019.<sup>6</sup>

Kanker payudara merupakan penyakit yang sangat heterogen dan memiliki keragaman biologis yang sangat tinggi. Variasi utama ini muncul dari perbedaan ekspresi genetik dan profil reseptor di sel kanker yang akan mempengaruhi prognosis, respon terhadap terapi serta risiko metastasis yang dikenal dengan sub tipe molekular. Perbedaan pada klasifikasi ini berdasarkan keberadaan ekspresi reseptor hormon estrogen (ER), progesteron (PR) dan Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) yang akan mempengaruhi prognosis, respon terapi dan risiko terjadinya metastasis. Klasifikasi ini berbasis pada perbedaan reseptor hormon yang terbagi menjadi empat sub tipe utama yaitu luminal A, luminal B, HER2 dan *triple negative breast cancer* (TNBC). Masing - masing sub tipe ini dalam penelitian klinis dan teoritis menunjukkan adanya perbedaan agresivitas dan respons terhadap terapi yang berbeda - beda.<sup>7,8</sup>

Penelitian sebelumnya di Indonesia terkait sub tipe molekular dilakukan oleh Widiana, et al (2020) di Denpasar, Bali yang menemukan sub tipe kanker payudara paling umum adalah luminal B (43,2%), diikuti oleh luminal A (21,7%), TNBC (18,1%), dan terakhir, HER2 type (17%).<sup>9</sup> Sementara itu, penelitian di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta oleh Rahmawati, et al (2018) mendapatkan hasil bahwa sub tipe Luminal A merupakan sub tipe molekular kanker payudara paling banyak (41,3%), diikuti oleh TNBC (25,5%), HER2 type (19,4%) dan Luminal B (13,8%).<sup>10</sup>

Studi awal yang mengidentifikasi perbedaan molekular ini dilakukan oleh Perou et al (2000) yang memperlihatkan adanya profil molekular yang berbeda -

beda antara subtype dengan menggunakan analisis ekspresi gen. Temuan ini menjadi dasar klasik dari klasifikasi molekular kanker payudara saat ini yang digunakan secara luas. Lebih lanjut, studi oleh Prat et al (2015) menegaskan bahwa masing - masing subtype memiliki karakteristik biologis dan klinis yang berbeda, termasuk tingkat agresivitas dan respon terhadap terapi, yang menegaskan pentingnya pengelompokan tersebut dalam pengambilan keputusan klinis.<sup>6,7</sup>

Salah satu penyebab utama tingginya mortalitas kanker payudara adalah kemampuan sel kanker untuk bermetastasis ke organ - organ vital seperti paru, hati, tulang dan otak. Penelitian oleh Zhang, et al (2025) berdasarkan database SEER pada 200.558 wanita dengan kanker payudara mendapatkan bahwa tulang merupakan lokasi metastasis yang paling umum (21,3%), diikuti oleh paru (16,1%), hati (9,2%), dan otak. (2.9%). Selain itu penelitian tersebut juga menyatakan bahwa subtype molekular menunjukkan organotropisme yang berbeda: tumor HR+/HER2 – cenderung bermetastasis hanya ke tulang, sedangkan subtype HER2 type dan triple-negatif lebih mungkin melibatkan metastasis ke organ dalam dan otak.<sup>11</sup> Penelitian sebelumnya di RSUP Dr. M. Djamil Padang oleh Susanti, et al (2022) menggunakan data kanker payudara tahun 2019 mendapatkan hasil bahwa metastasis jauh paling banyak terjadi pada paru (37,8%). Hal ini dipengaruhi oleh proporsi subtype molekular terbanyak yang ditemui.<sup>12</sup> Penelitian oleh Nindita, et al (2024) di RSUP Dr. M. Djamil Padang, mendapatkan hasil bahwa sepanjang tahun 2016-2021 didapatkan sebanyak 11/110 pasien TNBC dan 99/110 pasien non-TNBC. Pasien TNBC cenderung mengalami metastasis jauh (90,9%) dengan sebagian besar terjadi pada paru dan

hepar sedangkan pada pasien non-TNBC mengalami metastasis jauh hanya sebanyak 54,5%.<sup>13</sup>

Metastasis merupakan proses yang kompleks yang melibatkan pelepasan sel tumor dari lokasi primer, invasi ke pembuluh darah dan menginfiltrasi jaringan organ target. Masing - masing subtype menunjukkan preferensi metastasis (*organotropisme*) yang berbeda - beda. Subtipe luminal A dan B yang umumnya bersifat hormo-sensitif paling sering menunjukkan metastasis ke tulang yang memiliki mikroenvironment kaya akan faktor pertumbuhan seperti *transforming growth factor-beta* (TGF  $\beta$ ) dan *chemokine ligand 12* (CXCL-12) yang mendukung perkembangan sel kanker.<sup>14</sup>

Sementara itu untuk subtype molekular HER2 type dan TNBC yang bersifat lebih agresif menunjukkan kecenderungan metastasis ke organ visceral dan sistem saraf pusat termasuk paru dan otak.<sup>15,16</sup> Penelitian oleh Xing et al (2021) menunjukkan bahwa HER2 memiliki risiko 4 kali lipat lebih tinggi untuk metastasis otak dibanding subtype luminal A. TNBC menunjukkan karakter invasif tinggi dengan insiden metastasis paru mencapai 40% dan otak hingga 25% pada stadium lanjut. Sebaliknya subtype luminal A memiliki perjalanan yang lebih lambat dan kecenderungan metastasis yang lebih lama dan terbatas ke tulang.<sup>17,18</sup>

Meskipun banyak bukti yang telah dikumpulkan dari negara maju, data epidemiologi dan molekular dari Indonesia masih sangat terbatas, khususnya Sumatera Barat. Padahal faktor genetik, lingkungan dan sosio-demografi dapat mempengaruhi distribusi subtype metastasis. Masih minimnya data lokal terkait distribusi metastasis berdasarkan subtype molekular di Indonesia, khususnya di Sumatera Barat, tingginya angka mortalitas akibat metastasis kanker payudara

yang dapat dicegah dengan deteksi dini berdasarkan pola penyebaran serta perlu adanya dasar ilmiah untuk tatalaksana kanker payudara secara personal berdasarkan subtipe pada masing - masing pasien menjadikan alasan ketertarikan peneliti untuk mengevaluasi hubungan spesifik antara subtipe molekular ini terhadap lokasi metastasis organ spesifik pada populasi Indonesia yang menderita kanker payudara, khususnya di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Penelitian ini penting untuk memahami pola biologis lokal yang dapat memandu pengembangan strategi pengobatan yang lebih personal dan efektif. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara subtipe molekular kanker payudara dengan lokasi metastasis organ spesifik, sehingga diharapkan dapat memberikan wawasan yang berkontribusi terhadap upaya pengendalian dan penanganan kanker payudara secara lebih optimal di Indonesia.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat hubungan antara subtipe molekular dengan lokasi metastasis organ spesifik pada pasien kanker payudara di RSUP Dr M Djamil Padang ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara subtipe molekular dengan lokasi metastasis organ spesifik pada pasien kanker payudara di RSUP Dr M Djamil Padang

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Mengidentifikasi distribusi subtipe molekular kanker payudara di RSUP Dr M Djamil Padang

- b. Mendeskripsikan lokasi metastasis organ pada penderita kanker payudara di RSUP Dr M Djamil Padang
- c. Menganalisis hubungan subtipe molekuler dengan lokasi metastasis pada kanker payudara.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Bidang Akademik**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar bagi penelitian berikutnya dalam mengembangkan terapi yang lebih bertarget pada subtipe kanker payudara tertentu dengan pola metastasis organ spesifik.

##### **1.4.2 Bidang Klinis**

Penelitian ini diharapkan dapat membantu klinisi dalam memahami gambaran kemungkinan penyebaran kanker payudara dan membantu menentukan pilihan pengobatan yang paling efektif berdasarkan lokasi metastasis yang mungkin terjadi.

##### **1.4.3 Bidang Pelayanan Masyarakat**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat akan berbagai subtipe molekuler kanker payudara beserta dengan pola metastase organ spesifiknya, sehingga dapat meningkatkan kewaspadaan masyarakat akan kemungkinan risiko yang dapat terjadi.