

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma payudara invasif merupakan istilah yang digunakan untuk menggambarkan kelompok besar dan heterogen dari neoplasma epitel ganas yang berasal dari kelenjar payudara. Entitas ini ditandai oleh kemampuan sel tumor untuk menembus membran basal, menyusup ke jaringan sekitarnya, dan berpotensi menyebar melalui jalur limfatik maupun hematogen.¹

Kanker payudara secara umum saat ini masih menjadi masalah global dan merupakan kanker dengan insidensi tertinggi pada perempuan. Kanker payudara mencakup seperempat dari seluruh kasus kanker pada perempuan dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker pada kelompok tersebut.^{1,2} Data Global Cancer Statistics (GLOBOCAN) tahun 2020 menunjukkan bahwa kanker payudara menyumbang 2.261.419 kasus baru (11,7% dari seluruh kasus kanker) dan 684.996 kematian (6,9% dari seluruh kematian akibat kanker) di seluruh dunia.²

Di Indonesia, kanker payudara juga menempati peringkat pertama sebagai keganasan tersering pada perempuan dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker. Pasien kanker payudara di Indonesia cenderung berusia lebih muda, dengan rerata usia sekitar 48 hingga 49 tahun, dibandingkan usia 68 tahun di negara-negara Eropa. Sebagian besar pasien didiagnosis pada stadium lanjut, yaitu sekitar 71% berada pada stadium III–IV, dan sekitar 20,1% pasien telah mengalami metastasis jauh saat pertama kali terdiagnosis.²⁻⁴ Kondisi ini berdampak pada rendahnya angka kesintasan jangka panjang dan tingginya mortalitas akibat kanker payudara di Indonesia.⁵

Di tingkat regional, beban kanker di Provinsi Sumatera Barat tergolong tinggi. Prevalensi kanker di Sumatera Barat berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 adalah 2,47‰, lebih tinggi dibandingkan angka nasional 1,79‰.⁶ Kanker payudara merupakan diagnosis terbanyak di antara seluruh pasien kanker yang menjalani radioterapi di Rumah Sakit Universitas Andalas pada periode 2019– 2020, yaitu sebesar 42,5% (217 pasien), dan pada pasien perempuan mencapai 58,4% dari seluruh kasus kanker. Data klinikopatologik Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang tahun 2019 juga menunjukkan sebagian besar pasien berada pada kelompok usia 40–49 tahun (35,1%) dan mayoritas datang pada stadium lanjut, dengan stadium IV sebagai stadium terbanyak (63,96%). Temuan ini menunjukkan bahwa karakteristik kanker payudara di Sumatera Barat serupa dengan pola nasional, yaitu dengan usia yang cenderung lebih muda dan sebagian besar terdiagnosis pada stadium lanjut.^{7,8}

Angka kesintasan pasien karsinoma payudara invasif sangat dipengaruhi oleh parameter prognostik yang telah terstandarisasi. WHO Classification of Breast Tumours edisi ke-5 menegaskan bahwa faktor prognostik utama di antaranya meliputi derajat histologi, status invasi limfovaskular (LVI), keterlibatan kelenjar getah bening (KGB) dan stadium penyakit. Parameter-parameter tersebut tidak hanya berperan dalam stratifikasi risiko, namun juga berkaitan erat dengan potensi metastasis tumor. Angka kesintasan lima tahun pasien dengan kanker payudara terlokalisasi dapat melebihi 95%, menurun menjadi sekitar 85% ketika terdapat keterlibatan KGB regional, dan turun drastis menjadi sekitar 25% pada penyakit dengan metastasis. Temuan ini sejalan dengan penelitian oleh Bertozzi dkk. (2025) yang melaporkan angka kelangsungan hidup lima tahun pasien kanker payudara

tanpa metastasis lebih dari 99%, dibandingkan sekitar 23,6% pada pasien dengan metastatis Data ini menegaskan peran metastasis sebagai penentu utama mortalitas pada karsinoma payudara invasif. ^{1,9}

Derajat histologi Nottingham, sebagai salah satu faktor prognostik morfologis penting pada karsinoma payudara invasif, menilai tiga komponen utama, yaitu pembentukan tubulus, pleomorfisme inti, dan aktivitas mitosis. Penilaian ketiga komponen ini dikombinasikan menjadi skor dan dikelompokkan menjadi derajat rendah, sedang, dan tinggi. Derajat histologi yang lebih tinggi mencerminkan diferensiasi yang lebih buruk dan dikaitkan dengan perilaku tumor yang lebih agresif, laju proliferasi yang lebih tinggi, serta luaran klinis yang kurang baik. ^{1,10}

Invasi limfovaskular merepresentasikan invasi sel tumor ke dalam pembuluh limfatik atau vaskular. Keberadaan LVI menunjukkan bahwa sel tumor telah mencapai tahap intravasasi dan memiliki potensi lebih besar untuk menyebar ke KGB regional maupun organ jauh. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa LVI berhubungan dengan peningkatan risiko metasis serta penurunan kesintasan, bahkan pada kanker payudara stadium awal dan tanpa keterlibatan KGB. ^{1,11,12}

Keterlibatan KGB regional merupakan salah satu faktor prognostik paling kuat pada karsinoma payudara invasif. Status KGB mencerminkan keberhasilan penyebaran sel tumor melalui jalur limfogen dan berhubungan erat dengan risiko metastasis sistemik. Jumlah dan luas keterlibatan KGB berkorelasi dengan penurunan angka kesintasan dan menjadi komponen utama dalam penentuan kategori N pada sistem *staging* American Joint Committee on Cancer (AJCC). Status KGB juga berperan penting dalam penentuan strategi terapi dan penilaian risiko kekambuhan. ^{1,10,13}

Sistem *staging* AJCC edisi ke-8 menetapkan stadium klinis anatomis pada karsinoma payudara invasif berdasarkan tiga parameter utama, yaitu ukuran tumor primer (T), keterlibatan KGB regional (N), dan metastasis jauh (M). Kombinasi ketiga komponen tersebut digunakan untuk mengelompokkan penyakit ke dalam stadium awal hingga lanjut, yang berkorelasi dengan risiko kekambuhan dan kesintasan pasien.¹³

American Joint Committee on Cancer edisi ke-8 juga mengintegrasikan faktor biologis tumor seperti derajat histologi serta reseptor estrogen (*estrogen receptor/ER*), progesteron (*progesterone receptor/PR*), dan *Human Epidermal Growth Factor Receptor* (HER2) ke dalam sistem stadium prognostik yang lebih komprehensif. Pendekatan ini meningkatkan akurasi stratifikasi risiko, namun variasi luaran klinis masih dapat dijumpai pada pasien dengan stadium anatomis dan profil penanda biologis yang serupa. Kondisi ini menunjukkan bahwa parameter histopatologi dan biomarker standar yang digunakan saat ini belum sepenuhnya mampu merepresentasikan kompleksitas perilaku biologis tumor, terutama yang berkaitan dengan kemampuan invasi dan metastasis.^{1,13,14}

Proses metastasis karsinoma payudara merupakan rangkaian peristiwa biologis yang kompleks dan bertahap, mencakup invasi lokal ke jaringan sekitar, intravasasi ke dalam pembuluh darah atau limfatik, ekstravasasi, serta kolonisasi di organ target.¹⁵ Berbagai literatur menunjukkan bahwa *epithelial mesenchymal transition* (EMT) memainkan peran sentral dalam memfasilitasi tahap awal proses metastasis tersebut, terutama melalui peningkatan kemampuan migrasi dan invasi sel tumor payudara.^{15,16} *Epithelial mesenchymal transition* merupakan suatu proses biologis di mana sel epitel kehilangan karakteristik epitelialnya, termasuk polaritas

sel dan adhesi antar sel, serta memperoleh sifat mesenkimal yang ditandai oleh peningkatan motilitas dan kemampuan invasif.^{15,17}

Salah satu ciri molekuler utama EMT adalah terjadinya *cadherin switching*, yaitu pergeseran ekspresi *cadherin* dari fenotipe epitelial menuju mesenkimal. Dalam keadaan fisiologis, *E-cadherin* berperan penting dalam mempertahankan adhesi antar sel epitel dan stabilitas jaringan, sedangkan *N-cadherin* terutama diekspresikan pada jaringan mesenkimal dan berhubungan dengan peningkatan motilitas sel.^{17,18} Pada karsinoma payudara, penurunan ekspresi *E-cadherin* yang disertai peningkatan ekspresi *N-cadherin* merupakan representasi molekuler EMT dan telah dikaitkan dengan peningkatan kemampuan migrasi, invasi, dan potensi metastasis sel tumor.^{15,17}

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa *N-cadherin* dapat diekspresikan pada karsinoma payudara invasif dan berhubungan dengan karakteristik biologis yang lebih agresif. Analisis imunohistokimia (IHK) pada karsinoma payudara invasif menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi *N-cadherin* berhubungan dengan derajat histopatologi yang lebih tinggi, keterlibatan KGB, serta prognosis yang lebih buruk.^{19,20} *N-cadherin* dilaporkan tidak hanya berperan sebagai penanda EMT, namun juga berfungsi sebagai mediator fungsional yang terlibat dalam regulasi adhesi sel, interaksi dengan stroma dan endotel, serta modulasi jalur pensinyalan yang berkaitan dengan perilaku agresif sel tumor.^{17,21-23}

Ekspresi *N-cadherin* secara IHK dapat terdeteksi pada berbagai kompartemen subseluler, terutama membran sel dan sitoplasma, serta juga dilaporkan pada inti sel pada karsinoma nasofaring. Penelitian oleh Luo dkk. (2012) yang mengevaluasi ekspresi *N-cadherin* berdasarkan lokalisasi subseluler

(membran, sitoplasma, dan inti) pada karsinoma nasofaring menunjukkan bahwa ekspresi N-cadherin pada inti berkorelasi dengan kesintasan yang lebih pendek dan merupakan indikator prognostik independen pada analisis multivariat. Pada karsinoma payudara invasif, sebagian besar penelitian menilai ekspresi N-cadherin pada membran sel dan sebagian mencatat pewarnaan sitoplasma, namun analisis yang secara sistematis memisahkan pola lokalisasi subseluler membran, sitoplasma, dan inti serta mengaitkannya dengan faktor prognostik masih terbatas.^{17-20,24-26}

Berdasarkan uraian diatas, penulis tertarik untuk meneliti hubungan lokalisasi ekspresi subseluler N-cadherin (membran, sitoplasma, dan inti) dengan faktor prognostik pada karsinoma payudara invasif, meliputi derajat histologi, LVI, keterlibatan KGB, dan stadium klinis anatomis.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah “Apakah terdapat hubungan antara lokalisasi ekspresi subseluler N-cadherin dengan faktor prognostik pada karsinoma payudara invasif?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara lokalisasi ekspresi subseluler N-cadherin dengan faktor prognostik pada karsinoma payudara invasif, meliputi derajat histologi, LVI, keterlibatan KGB, dan stadium klinis anatomis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik klinikopatologi berdasarkan usia, derajat histopatologi, LVI, keterlibatan KGB, stadium klinis anatomis, serta lokalisasi ekspresi subseluler N-cadherin (membran, sitoplasma, dan inti).

2. Mengetahui hubungan ekspresi *N-cadherin* pada membran dengan faktor prognostik pada karsinoma payudara invasif, meliputi derajat histologi, LVI, keterlibatan KGB, dan stadium klinis anatomis.
3. Mengetahui hubungan ekspresi *N-cadherin* pada sitoplasma dengan faktor prognostik pada karsinoma payudara invasif, meliputi derajat histologi, LVI, keterlibatan KGB, dan stadium klinis anatomis.
4. Mengetahui hubungan ekspresi *N-cadherin* pada inti dengan faktor prognostik pada karsinoma payudara invasif, meliputi derajat histologi, LVI, keterlibatan KGB, dan stadium klinis anatomis.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Peneliti

1. Menambah wawasan dan pemahaman mengenai penilaian lokalisasi ekspresi subseluler *N-cadherin* serta hubungannya dengan faktor prognostik pada karsinoma payudara invasif.
2. Menjadi referensi untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai penilaian lokalisasi ekspresi *N-cadherin* pada karsinoma payudara invasif.

1.4.2 Manfaat untuk Institusi

Menjadi data dasar penelitian mengenai lokalisasi ekspresi subseluler *N-cadherin* serta hubungannya dengan faktor prognostik pada karsinoma payudara invasif di laboratorium patologi anatomi RSUP M Djamil Padang.

1.4.3 Manfaat untuk Klinisi

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tambahan mengenai lokalisasi ekspresi subseluler *N-cadherin* pada karsinoma payudara invasif serta hubungannya dengan faktor prognostik. Temuan penelitian ini diharapkan dapat memperkaya pemahaman mengenai aspek biologis yang berperan dalam proses invasi dan metastasis pada karsinoma payudara invasif, serta memberikan dasar ilmiah mengenai potensi *N-cadherin* sebagai penanda prognostik.

