

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma mammae merupakan salah satu penyebab utama kematian pada perempuan di seluruh dunia. Menurut data *Global Cancer International Agency for Research on Cancer* (GLOBOCAN IARC) tahun 2012, karsinoma mammae menempati urutan keganasan kedua terbanyak di dunia setelah paru dan diperkirakan terdapat 1,7 juta kasus baru karsinoma mammae di dunia dengan angka kematian sekitar 521.900 kasus. Karsinoma mammae sendiri memberikan sekitar 25% dari seluruh kasus karsinoma dan 15% dari seluruh kematian akibat karsinoma dikalangan perempuan.^{1,2} Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2015 terdapat sekitar 1,5 juta perempuan yang menderita karsinoma mammae dengan angka kematian sekitar 570.000.³ Di Indonesia berdasarkan data Badan Registrasi Kanker Ikatan Ahli Patologi Anatomi (BRKI-API) dan Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2013 karsinoma mammae merupakan keganasan primer terbanyak pada perempuan dengan jumlah kasus yang didiagnosis sebanyak 6324 kasus (21,02%). Dari data yang sama dilaporkan bahwa di Sumatera Barat, karsinoma mammae merupakan keganasan primer terbanyak yang didiagnosis dan didapatkan sekitar 473 kasus (29,29%).⁴

Insidensi karsinoma mammae tertinggi terdapat pada perempuan kulit putih non Hispanik yaitu 128,7 per 100.000 perempuan, sedangkan di Amerika ditemukan 100,7 per 100.000 perempuan. Insidensi karsinoma mammae di Asia jauh lebih

rendah yaitu sekitar 90,7 per 100.000 perempuan.⁵ Di Indonesia angka insidensi karsinoma mammae yaitu 36,2 per 100.000 perempuan.²

Karsinoma mammae pada perempuan paling sering didiagnosis pada usia 55 sampai 64 tahun dengan usia rata-rata pada saat didiagnosis adalah 61 tahun. Kurang dari 5% karsinoma mammae terjadi pada perempuan dibawah usia 40 tahun.⁶

Karsinoma mammae merupakan karsinoma yang memiliki prognosis dan respon pengobatan yang berbeda, meskipun memiliki kesamaan dalam tipe histologi, derajat dan stadium tumor. Hal ini dipercaya bahwa perilaku klinis yang berbeda dari karsinoma mammae disebabkan oleh karakteristik molekuler yang berbeda.^{7,8}

Secara umum berdasarkan status hormon reseptor (ER dan PR) karsinoma mammae dibagi atas 2 subtipe yaitu subtipe luminal dan subtipe non-luminal. Subtipe ini dibagi lagi menjadi 4 subtipe dasar yaitu Luminal A, Luminal B, Her-2-*enriched*, dan *Triple-negative* yang dinilai dari pemeriksaan imunohistokimia ER, PR, Her-2 dan Ki-67. Masing-masing subtipe memiliki peran penting terhadap respon pengobatan dan prognosis.^{9,10}

Sekitar 50%-65% karsinoma mammae merupakan tipe luminal (ER+/PR+, Her-2-). Berdasarkan indeks proliferasi (Ki-67) tipe luminal dibagi atas 2 sub grup yaitu subtipe Luminal A (indeks proliferasi rendah/Ki-67<20%) dan subtipe Luminal B (indeks proliferasi tinggi/Ki-67>20%).¹⁰ Subtipe Luminal A merupakan subtipe yang paling sering dijumpai yaitu sekitar 40%-55% dari karsinoma mammae. Di Asia dan di Indonesia subtipe Luminal A adalah subtipe yang paling umum ditemukan.^{11,12} Karsinoma mammae dengan subtipe ini biasanya ditemukan pada perempuan usia tua, angka rekurensi rendah serta memiliki prognosis yang lebih baik bila

dibandingkan sub tipe Luminal B. Metastasis terjadi setelah jangka waktu yang lama dan paling umum ditemukan pada tulang (70%) dibandingkan pada organ viseral (25%) atau otak (<10%). Sub tipe ini mempunyai respon yang baik terhadap terapi hormonal, namun kurang sensitif dengan kemoterapi. Sub tipe Luminal B ditemukan sekitar 10% dari karsinoma mammae. Sub tipe ini sangat sensitif dengan kemoterapi.¹⁰

Sub tipe non-luminal terdiri atas sub tipe *Her-2-enriched* dan sub tipe *Triple-negative*. Sub tipe *Her-2-enriched* ditemukan sekitar 20% dari karsinoma mammae. Tumor ini memiliki overekspresi dari protein Her-2. Adanya overekspresi ini dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Namun, bila dibandingkan dengan sub tipe *Triple-negative*, sub tipe ini memiliki prognosis jauh lebih baik karena memiliki target terapi yaitu anti-Her-2 (*endocrine therapy/trastuzumab/herceptin*).⁹

Sub tipe *Triple-negative* ditemukan sekitar 15% dari seluruh karsinoma mammae. Karsinoma dengan sub tipe *Triple-negative* biasanya ditemukan pada usia muda, memiliki derajat histopatologik yang tinggi dan dapat bermetastasis jauh terutama pada organ viseral dan otak. Pertumbuhan karsinoma sub tipe ini tidak dikendalikan oleh hormon estrogen/progesteron dan atau onkogen Her-2, sehingga dalam pengobatan sub tipe *Triple-negative* tidak memiliki target untuk diterapi. Alhasil karsinoma sub tipe ini memiliki pertumbuhan yang agresif dan prognosis yang lebih buruk dibandingkan sub tipe lainnya.¹³

Berbagai faktor prognostik telah menjadi dasar dalam pemberian terapi adjuvan. Faktor prognostik yang telah digunakan diantaranya stadium penyakit

(ukuran tumor dan metastasis kelenjar getah bening), tipe histologi, derajat histopatologik, invasi limfovaskuler dan indeks proliferasi.¹⁴

Beberapa molekul lain juga sedang diteliti untuk mengetahui fungsinya sebagai faktor prognostik. Salah satunya disebutkan bahwa survivin dapat digunakan sebagai faktor prognostik dalam karsinoma mammae.^{15,16}

Survivin merupakan suatu *Protein Baculoviral Inhibitor of Apoptosis Repeat-Containing 5* (BIRC-5) dan biasanya ditemukan dengan ekspresi berlebihan pada karsinoma mammae. Fungsi utama survivin adalah menghambat apoptosis dan mengatur mitosis yang berhubungan dengan karsinogenesis.¹⁷

Perkembangan terjadinya suatu karsinoma mammae disebabkan karena tidak seimbangnya antara proses proliferasi dan apoptosis sel. Sel-sel normal berubah menjadi ganas ketika suatu sel tidak mengalami proses apoptosis. Sel-sel ini tidak mengalami proses tersebut disebabkan oleh adanya ekspresi protein anti-apoptosis tertentu yang disebut *Inhibitor Apoptosis Protein* (IAP). Protein ini menghambat terjadinya apoptosis dengan cara menghalangi kaskade *caspase* dan melalui pengaturan jalur intrinsik dan ekstrinsik.^{18,19}

Pada beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan terdapat hubungan antara ekspresi survivin yang tinggi dengan salah satu faktor prognostik seperti hormon reseptor (ER, PR).^{18,20} Penelitian Youssef *et al.* mengemukakan bahwa terdapat ekspresi survivin yang rendah pada subtype luminal dan ekspresi yang tinggi pada subtype Her-2 dan *Triple-negative*. Penelitian Song *et al.* menyatakan bahwa ekspresi survivin yang tinggi berhubungan dengan buruknya angka harapan hidup pada pasien karsinoma mammae.²⁰

Penelitian mengenai hubungan antara ekspresi survivin dengan subtipe molekuler pada karsinoma mammae invasif di Sumatera Barat belum ada. Pengetahuan tentang ekspresi survivin berdasarkan subtipe molekuler diharapkan dapat menggambarkan prognosis. Berdasarkan hal tersebut serta latar belakang diatas maka penulis tertarik untuk mengetahui lebih lanjut apakah terdapat hubungan antara ekspresi survivin dengan subtipe molekuler pada karsinoma mammae invasif.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah “ Apakah terdapat hubungan antara ekspresi survivin dengan subtipe molekuler karsinoma mammae invasif ?”

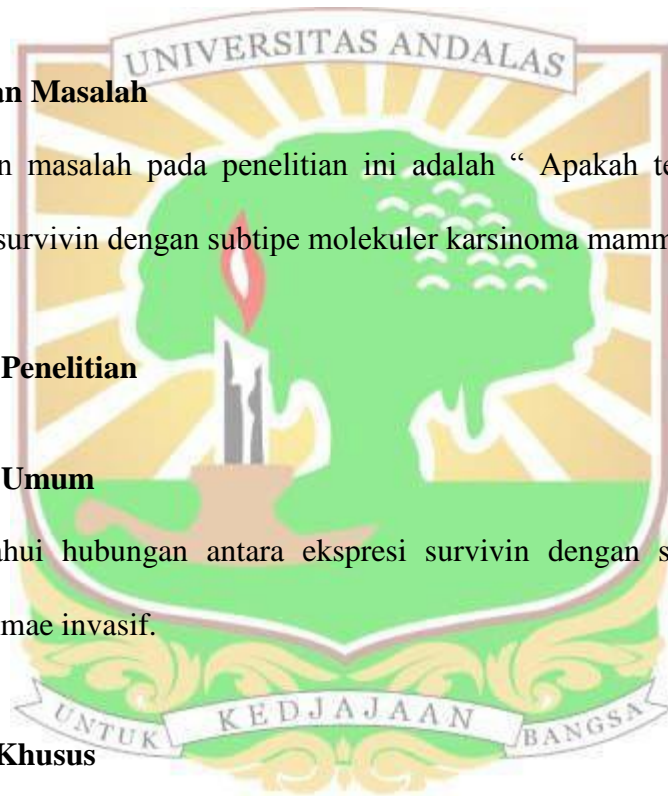
1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara ekspresi survivin dengan subtipe molekuler karsinoma mammae invasif.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik subtipe molekuler karsinoma mammae invasif berdasarkan usia.
2. Mengetahui hubungan ekspresi survivin dengan subtipe molekuler karsinoma mammae invasif.



1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Peneliti

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan kontribusi perlu atau tidaknya pemeriksaan survivin pada sub tipe molekuler karsinoma mammae invasif dalam menentukan prognosis.

1.4.2 Manfaat untuk Klinisi

Memberi masukan bagi klinisi yang nantinya berguna untuk tatalaksana pasien karsinoma mammae invasif secara medikamentosa.

1.4.3 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan mengenai hubungan antara ekspresi survivin dengan sub tipe molekuler karsinoma mammae invasif dan menjadi referensi bagi penelitian lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai sub tipe molekuler karsinoma mammae invasif.

