

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker payudara merupakan masalah dalam bidang onkologi karena menyebabkan kematian tertinggi terkait kanker pada perempuan baik di negara maju maupun berkembang (WHO, 2019). Secara global terdapat 2,1 juta kasus baru kanker payudara setiap tahunnya. Pada tahun 2018, diperkirakan 627.000 perempuan meninggal karena kanker payudara, yaitu sekitar 15% dari semua kematian akibat kanker di kalangan perempuan (UICC, 2019).

Tingkat insiden (*incident rate*) sangat bervariasi di seluruh dunia dari 19,3 per 100.000 perempuan di Afrika Timur hingga 89,7 per 100.000 perempuan di Eropa Barat. Sementara itu, di Indonesia ditemukan sebanyak 58.256 kasus baru kanker payudara pada tahun 2018 (UICC, 2019). Tingkat kelangsungan hidup (*survival rate*) kanker payudara pun sangat bervariasi di seluruh dunia, mulai dari 80% atau lebih di Amerika Utara, Swedia dan Jepang, hingga sekitar 60% di negara berpenghasilan menengah, dan di bawah 40% di negara berkembang (Coleman *et al.*, 2008).

Pada tahun 2018, di Indonesia terdapat 22.692 orang meninggal akibat kanker payudara di (UICC, 2019). Di Departemen Bedah RSUP Dr. M. Djamil Padang terdapat 509 pasien dalam rentang 2008 hingga 2017 (Harahap dan Khambri, 2018). Tingkat kelangsungan hidup yang rendah di negara berkembang terutama disebabkan oleh kurangnya program deteksi dini dan diagnosis yang memadai serta fasilitas perawatan, sehingga banyak pasien ditemukan dalam

kondisi stadium akhir dan telah bermetastasis. Selain itu, terapi yang inadkuat juga dapat mengakibatkan relaps (White *et al.*, 2014).

Kekambuhan (relaps) kanker payudara dapat terjadi dalam dua bentuk: metastasis jauh (umumnya tulang, otak, hati, paru-paru, dan kelenjar getah bening jauh) dan kambuh lokoregional (kekambuhan pada payudara, dinding dada, atau kelenjar getah bening regional). Relaps lokoregional terjadi pada sekitar 10% pasien (Yates *et al.*, 2017). Metastasis kanker payudara hampir secara universal berakibat fatal dalam 5-10 tahun perjalanan penyakit, data ini tidak banyak berubah dalam 20-30 tahun terakhir. Diketahui bahwa pasien dengan *human epidermal growth factor receptor 2-enriched* (HER2-positif) memiliki kecenderungan bermetastasis dan prognosis yang buruk (Tevaarwerk *et al.*, 2013).

Beberapa faktor risiko kanker payudara telah didokumentasikan dengan baik. Riwayat keluarga dari kanker payudara meningkatkan dua hingga tiga kali risiko terkena. Konsumsi alkohol, obesitas, dan kurangnya aktivitas fisik juga meningkatkan risiko. Beberapa mutasi, terutama gen BRCA1, BRCA2 dan p53 menghasilkan risiko yang sangat tinggi untuk kanker payudara (IARC, 2007; Tamimi *et al.*, 2012). Faktor reproduksi yang terkait dengan paparan estrogen yang berkepanjangan, seperti menarche dini, menopause lanjut, usia tua saat melahirkan anak pertama adalah beberapa faktor risiko penting untuk kanker payudara. Pengguna kontrasepsi oral dan terapi sulih hormon berisiko lebih tinggi dibandingkan bukan pengguna. Di sisi lain, menyusui memiliki efek perlindungan terhadap kanker payudara (IARC, 2007; Tamimi *et al.*, 2012). Berbagai faktor risiko tersebut dapat menyebabkan peningkatan *proto oncogene* dan penekanan

suppressor tumor gene sehingga mengakibatkan terbentuknya kanker (Barlow *et al.*, 2002; Koo *et al.*, 2017; Colakoglu *et al.*, 2018).

Klasifikasi kanker payudara dapat dibagi berdasarkan stadium (TNM), histopatologis, dan molekuler. Klasifikasi TNM tumor dibuat berdasarkan; (1) informasi tentang ukuran tumor dan seberapa jauh telah menyebar di dalam payudara dan ke jaringan yang berdekatan (T), (2) sejauh mana penyebaran ke kelenjar getah bening terdekat (N), dan (3) ada tidaknya metastasis jauh (penyebaran) ke organ jauh (M) (Giuliano *et al.*, 2017).

Pada klasifikasi berdasarkan histopatologis terdapat dua macam kanker yaitu *in situ* dan *invasive*. Ada dua jenis utama dari kanker payudara *in situ*: *ductal carcinoma in situ* (DCIS) dan *lobular carcinoma in situ* (LCIS), juga dikenal sebagai lobular neoplasia. Sekitar 80% kanker payudara bersifat invasif yang berarti sel telah menembus dinding kelenjar atau saluran di mana mereka berasal dan tumbuh ke jaringan di sekitar payudara (Allred, 2010; Sharma *et al.*, 2019).

Subtipe molekuler telah diidentifikasi menggunakan penanda biologis yang dievaluasi secara rutin, termasuk ada atau tidaknya *hormon receptor* estrogen atau progesteron (HR+/HR-), tingkat *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2+/HER2-), dan nilai Ki67. Empat subtipe molekuler yaitu Luminal A, Luminal B, HER2-positif, dan *triple negative breast cancer* (TNBC) (Tamimi *et al.*, 2012; Dieci *et al.*, 2014; He *et al.*, 2019).

Human epidermal growth factor receptor 2 merupakan salah satu *proto oncogene* yang berfungsi menstimulasi proliferasi sel dengan aktivasi tirosin kinase. Secara fisiologis, HER2 akan berhenti bekerja jika sel yang dibutuhkan telah tercukupi. Namun, pada sel kanker terjadi amplifikasi HER2. Hal ini akan

mengaktivasi jalur *Ras/Raf/mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan *phosphoinositide 3-kinase/Akt* (PI3K/Akt) (Fink dan Chipuk, 2013; Dey *et al.*, 2016). Aktivasi jalur tersebut menyebabkan proliferasi, *survival*, diferensiasi, angiogenesis, dan invasi sel tumor (Vu dan Claret, 2012; Baker *et al.*, 2014; Iqbal dan Iqbal, 2014).

Elastin-Cadherin/E-Cadherin (CDH1) diekspresikan dalam jaringan epitel payudara dan berfungsi sebagai perekat (adhesi) antar sel epitel. E-cadherin berikatan dengan β -catenin membentuk kompleks E-cadherin- β -catenin untuk mempertahankan adhesi sel. E-cadherin dianggap memiliki sifat penekan tumor (*suppressor tumor gene*) di mana ketiadaannya dikaitkan dengan karsinogenesis dan metastasis. Berkurangnya E-cadherin akan memicu *epithelial-to-mesenchymal transition* (EMT), yaitu suatu proses perubahan epitel menjadi mesenkim yang berperan dalam proses karsinogenesis di lokasi primer dan pada tahap awal metastasis (Darwin *et al.*, 2017; Yamashita *et al.*, 2018). Pada saat sel kanker berpindah ke lokasi sekunder maka E-cadherin akan diekspresikan ulang melalui proses *mesenchymal-to-epithelial transition* (MET). E-cadherin yang diekspresikan ulang dapat bersifat normal ataupun mutan (Mendonça *et al.*, 2018).

Efek sinergis dari kompleks HER2/E-cadherin ini masih belum diklarifikasi dengan baik. Pada beberapa penelitian didapatkan bahwa tidak ada hubungan antara ekspresi E-cadherin dengan HER2 (Panigoro *et al.*, 2017; Januardi *et al.*, 2019). Kesimpulan ini didukung oleh Ingthorsson *et al.* (2016) yang menemukan bahwa HER2 dapat memicu EMT secara langsung tanpa keterlibatan E-cadherin. Sehingga, hal ini memungkinkan ekspresi E-cadherin tetap kuat pada saat terjadi overekspresi HER2. Namun, pada penelitian lain didapatkan bahwa inaktivasi E-

cadherin menyebabkan ekspresi HER2 yang berlebihan dengan dampak yang lebih buruk pada prognosis kanker (Corso *et al.*, 2018). Selain itu, sistem adhesi E-cadherin dapat terganggu oleh tirosin kinase c-erbB-2/HER2/neu (Januardi *et al.*, 2019). Hal ini didukung oleh Zeng *et al.*, (2019) yang merumuskan suatu jalur HER2-ATF4-ZEB1-E-cadherin. Mereka mendapatkan bahwa ada hubungan timbal balik yang nyata antara status HER2 dengan ekspresi E-cadherin. Dinyatakan bahwa peningkatan HER2 akan mengakibatkan *downregulation* E-cadherin (Zeng *et al.*, 2019).

Berdasarkan hal-hal tersebut di atas, maka akan dilakukan penelitian mengenai "Hubungan Ekspresi *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) dengan Ekspresi E-Cadherin (CDH1) pada Pasien Kanker Payudara". Hal ini penting dilakukan untuk membantu diagnosis dan memprediksi prognosis pasien kanker payudara.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah gambaran ekspresi HER2 pada pasien kanker payudara?
2. Bagaimanakah gambaran ekspresi E-Cadherin pada pasien kanker payudara?
3. Apakah ada hubungan ekspresi HER2 dengan ekspresi E-Cadherin pada pasien kanker payudara?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis hubungan ekspresi HER2 dengan ekspresi E-Cadherin pada pasien kanker payudara.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran ekspresi HER2 pada pasien kanker payudara.
2. Mengetahui gambaran ekspresi E-Cadherin pada pasien kanker payudara.
3. Menganalisis hubungan ekspresi HER2 dengan ekspresi E-Cadherin pada pasien kanker payudara.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai peranan E-cadherin terhadap diagnosis dan prognosis pasien kanker payudara dengan HER2-Positif.

1.4.2. Manfaat untuk Klinisi

Dengan hasil penelitian ini diharapkan klinisi dapat mempertimbangkan untuk melakukan pemeriksaan E-cadherin secara rutin terhadap pasien kanker payudara, khususnya HER2-Positif, untuk memperkirakan kekambuhan serta prognosis pasien.