

## **BAB I PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling sering ditemui dikalangan wanita sedunia, meliputi 16% dari semua jenis kanker yang diderita oleh kaum wanita dan dilaporkan 519.000 wanita meninggal akibatnya pada tahun 2004 (WHO, 2004). Pada tahun 2012 di Amerika Serikat diperkirakan terdapat 226.870 kasus kanker payudara pada wanita dengan angka kematian 39.510, dan 2.190 pada pria dengan angka kematian 410 (American Cancer Society, 2012).

Menurut data statistik Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2007, kanker payudara adalah kanker terbanyak yang diderita wanita Indonesia dengan angka kejadian 26 per 100.000 wanita, disusul kanker leher rahim dengan angka kejadian 16 per 100.000 wanita dan kanker payudara menempati urutan pertama jumlah pasien rawat inap kanker di seluruh Rumah Sakit di Indonesia (16,85%), disusul kanker leher rahim (11,78%) (Jakarta Race, 2012).

Di Sumatera Barat, kejadian kanker (5,57%) lebih tinggi dari rata-rata nasional (5,03%), yaitu pada urutan tertinggi ke-enam dari 33 provinsi di Indonesia (Riskesdas, 2007). Berdasarkan keterangan Kepala Instalasi Humas dan Pengaduan Masyarakat RSUP Dr. M. Djamil Padang, mengatakan bahwa dari jumlah pasien yang masuk ke RSUP Dr. M. Djamil pada rentang awal tahun 2013, kasus kanker payudara menduduki posisi terbanyak pasien yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang (Febrida, 2013).

Gejala permulaan kanker payudara sering tidak disadari atau dirasakan dengan jelas oleh penderita, sehingga banyak penderita yang berobat dalam

keadaan stadium lanjut. Berdasarkan data dari rekam medis RS Kanker Dharmais pada tahun 2010, hampir 85% pasien kanker payudara datang ke rumah sakit dalam keadaan stadium lanjut. Hal ini akan mempengaruhi prognosis dan tingkat kesembuhan pasien. Padahal jika kanker ditemukan dalam stadium awal, maka prognosis dan tingkat kesembuhan pasien akan sangat baik (RS Kanker Dharmais, 2013).

Terdapat berbagai faktor yang mempengaruhi prognosis kanker payudara, dan digolongkan kedalam dua golongan. Golongan pertama adalah faktor prognostik mayor, seperti kanker invasif, yaitu proliferasi keganasan sel epitel yang membatasi duktus atau lobus payudara yang menginvasi jaringan sekitarnya atau kanker in situ, yaitu proliferasi keganasan yang tidak menginvasi jaringan sekitarnya, metastasis ke kelenjar limfe, metastasis jauh, ukuran tumor, penyakit lokal tahap lanjut, yaitu tumor yang telah menginvasi kulit atau otot rangka, dan kanker inflamatorik, yaitu tumor yang telah menyebabkan pembengkakan dan penebalan kulit payudara. Golongan kedua adalah faktor prognostik minor, seperti subtype histologik, *grading* tumor, reseptor estrogen dan progesteron, HER2/neu, infiltrasi limfovaskular, laju proliferasi, dan kandungan DNA (Kumar *et al.*, 2004).

*Grading* tumor adalah deskripsi tumor berdasarkan keabnormalan sel tumor dan jaringan tumor yang dilihat di bawah mikroskop. *Grading* ini ditentukan berdasarkan bentuk sel tumor dan perilaku sel tumor dibandingkan sel normal, dengan demikian dapat diketahui seberapa cepat sel kanker itu berkembang. *Grading* dihubungkan dengan usia harapan hidup 10 tahun, dimana *grade* I (85%), *grade* II (60%), dan *grade* III (45%). *Grade* I menunjukkan prognosis

yang paling baik, *grade* II menunjukkan prognosis sedang, sedangkan *grade* III menunjukkan prognosis yang paling buruk (Stevens *et al.*, 2009). Menurut hasil penelitian Jonjic *et al.* (2006), *grading* tumor dikaitkan dengan infiltrasi limfovaskular, yaitu kasus dengan adanya infiltrasi limfovaskular adalah kasus dengan *grade* III.

Infiltrasi limfovaskular (LVI) adalah penyebaran sel kanker ke pembuluh limfe lokal maupun ke pembuluh darah. Adanya LVI menandakan bahwa sel kanker telah mencapai kedua pembuluh tersebut. Penyebaran sel kanker payudara ke pembuluh limfe lokal bisa memberikan gambaran *peau d'orange*. Penyebaran yang telah mencapai nodul limfe aksila dan nodul limfe mamaria internal disebabkan oleh adanya embolisasi sel kanker ke nodul, yang terbentuk dari kumpulan sel kanker. Nodul yang terlibat akan membesar, keras, dan pucat. Sedangkan penyebaran sel kanker ke pembuluh darah akan mengawali penyebaran sel kanker ke tempat yang lebih jauh atau metastasis. Metastasis kanker payudara yang tersering adalah ke tulang, otak, hati, paru-paru, pleura, dan ovarium. Adanya infiltrasi limfovaskular menandakan prognosis yang buruk (Stevens *et al.*, 2009).

Menurut hasil penelitian Mohammed *et al.* (2013), infiltrasi limfovaskular dihubungkan dengan ekspresi protein pada kanker payudara, dimana adanya infiltrasi limfovaskular merupakan faktor prognosis buruk pada kanker dengan ER (Reseptor Estrogen) positif maupun pada kanker dengan ER negatif. Saat ini memang sedang dikembangkan berbagai pemeriksaan untuk menganalisis profil DNA dan ekspresi protein, yaitu ER (Reseptor Estrogen), PR (Reseptor Progesteron), dan HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) untuk

mengetahui berbagai perubahan yang terjadi pada sel kanker, yang berguna tidak hanya untuk mengidentifikasi tipe tumor, tetapi juga berguna untuk memperkirakan prognosis dan respons terhadap terapi. Meskipun pemeriksaan ini tidak mungkin dilakukan pada semua kasus kanker payudara, namun pemeriksaan ini akan menghasilkan informasi yang menyempurnakan uji diagnostik, prognostik, dan terapeutik yang dapat diterapkan pada semua pasien (Kumar *et al.*, 2004).

Berdasarkan variasi ekspresi gen (ER, PR, dan HER2), kanker payudara dapat diklasifikasikan ke dalam 4 subtipe molekuler utama, yaitu Luminal A (ER+, PR+, HER2-, dan Ki-67  $\leq 14\%$ ), Luminal B (ER+, PR+, HER2-, dan Ki-67  $> 14\%$ ; ER+ dan/atau PR+, HER2+), tipe HER2+ (ER-, PR-, dan HER2+), dan Tripel Negatif/*Basal-Like* (ER-, PR-, dan HER2-) (Minhao *et al.*, 2011). Ki-67 adalah antigen inti yang berhubungan dengan proliferasi sel, yang dinamakan berdasarkan kota tempat peneliti pertama kali menemukannya, yaitu kota Kiel di negara Jerman (Urruticochea *et al.*, 2005).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Kadivar *et al.* tahun 2012 di Iran, terdapat hubungan antara subtipe molekuler dengan karakteristik tumor, seperti ukuran, *grading*, serta infiltrasi limfovaskular. Luminal A merupakan subtipe molekuler paling sering, kemudian luminal B, lalu *basal-like*, dan terakhir tipe HER2. Tipe *basal-like* dan HER2 umumnya memiliki *grade* III, sedangkan luminal A memiliki *grade* I. Untuk LVI, umumnya sering terdapat pada tipe HER2. Sedangkan menurut penelitian Shomaf *et al.* tahun 2013 di Jordania, pada tipe HER2 dan *basal-like*, sebagian besar kasus pada tumor *grade* III, dan tidak ada satupun kasus pada tumor *grade* I.

Setelah mengetahui tingginya angka kejadian kanker payudara di seluruh dunia dan tingginya angka kematian yang disebabkan oleh kanker ini, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai kanker payudara. Selain itu, banyak pasien kanker payudara yang datang berobat ketika sudah stadium lanjut, hal ini tentu akan mempengaruhi prognosis serta kesembuhan pasien. Saat ini perkembangan molekular di bidang kanker payudara sudah sangat berkembang, yaitu dengan mengetahui subtype molekular maka dapat ditentukan modalitas terapi yang lebih efektif. Karena itu peneliti tertarik untuk mengetahui hubungan antara subtype molekular dengan faktor prognostik minor, yaitu *grading* histopatologi dan infiltrasi limfovaskular pada kanker payudara invasif di bagian bedah RSUP Dr. M. Djamil Padang periode 1 Januari 2010 – 31 Desember 2013.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah apakah terdapat hubungan antara *grading* histopatologi dan infiltrasi limfovaskular dengan subtype molekular pada kanker payudara invasif di bagian bedah dan di bagian patologi anatomi RSUP Dr. M. Djamil Padang periode 1 Januari 2010 – 31 Desember 2013 ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara *grading* histopatologi dan infiltrasi limfovaskular dengan subtype molekular pada kanker payudara invasif di bagian bedah RSUP Dr. M. Djamil Padang periode 1 Januari 2010 – 31 Desember 2013.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- 1.3.2.1 Mengetahui distribusi frekuensi sub tipe molekuler pada kanker payudara invasif.
- 1.3.2.2 Mengetahui distribusi frekuensi *grading* histopatologi pada kanker payudara invasif.
- 1.3.2.3 Mengetahui distribusi frekuensi infiltrasi limfovaskular pada kanker payudara invasif.
- 1.3.2.4 Mengetahui hubungan *grading* histopatologi dengan sub tipe molekuler pada kanker payudara invasif.
- 1.3.2.5 Mengetahui hubungan infiltrasi limfovaskular dengan sub tipe molekuler pada kanker payudara invasif.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Teoritis**

##### 1.4.1.1 Bagi Peneliti

Hasil penelitian ini dapat menambah wawasan, pengetahuan, dan pengalaman peneliti dalam ilmu onkologi dan mengetahui tentang hubungan antara *grading* histopatologi dan infiltrasi limfovaskular dengan sub tipe molekuler pada kanker payudara invasif.

##### 1.4.1.2 Bagi Peneliti Selanjutnya

Hasil penelitian ini dapat menjadi acuan bagi peneliti selanjutnya untuk lebih mengembangkan penelitian selanjutnya tentang kanker payudara invasif dengan menggunakan variabel lain.

## **1.4.2 Praktis**

### **1.4.2.1 Bagi Intitusi Pendidikan**

Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan masukan bagi tenaga kedokteran dalam menghadapi kasus kanker payudara invasif. Khususnya dari segi sub tipe molekuler dan menjadi data dasar untuk penelitian selanjutnya.

### **1.4.2.2 Bagi Institusi Pelayanan**

Sebagai informasi dan masukan bagi kalangan medis maupun mahasiswa kedokteran dalam meningkatkan penanganan terhadap pasien yang datang dalam keadaan stadium lanjut, melalui diagnosis yang tepat serta modalitas terapi yang efektif.