

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang Masalah

Payudara merupakan salah satu bagian tubuh wanita yang memiliki kedudukan istimewa baik secara lahir dan batin. Selain memiliki nilai estetika, bagian tubuh ini juga akan mengeluarkan air susu pada saat wanita melahirkan dan sudah menjadi kewajibannya untuk menyusui anaknya sebagaimana terkandung dalam Al Baqarah ayat 233:

﴿ وَالْوَالِدَاتُ يُرْضِعْنَ أَوْلَادَهُنَّ حَوْلَيْنَ كَامِلَيْنَ لِمَنْ أَرَادَ أَنْ يُتِمَّ  
الرِّضَاعَةَ وَعَلَى الْمَوْلُودِ لَهُ رِزْقُهُنَّ وَكِسْوَتُهُنَّ بِالْمَعْرُوفِ لَا تُكَلِّفُ نَفْسٌ  
إِلَّا وُسْعَهَا لَا تُضَارَّ وَالِدَةٌ بِوَلَدِهَا وَلَا مَوْلُودٌ لَهُ بِوَالِدِهِ وَعَلَى  
الْوَارِثِ مِثْلُ ذَلِكَ فَإِنْ أَرَادَا فِصَالًا عَنِ تِرَاضٍ مِّنْهُمَا وَتَشَاوُرٍ فَلَا  
جُنَاحَ عَلَيْهِمَا وَإِنْ أَرَدْتُمْ أَنْ تَسْتَرْضِعُوهُمَا أُولَادَكُمْ فَلَا جُنَاحَ عَلَيْكُمْ إِذَا  
سَلَّمْتُمْ مَا ءَانَيْتُمْ بِالْمَعْرُوفِ وَأَتَّقُوا اللَّهَ وَاعْلَمُوا أَنَّ اللَّهَ بِمَا تَعْمَلُونَ  
بَصِيرٌ ﴾

*"Para ibu hendaklah menyusukan anak-anaknya selama dua tahun penuh,..."*

Begitu besarnya makna dan manfaat payudara bagi seorang wanita sehingga mereka juga rela melakukan berbagai upaya untuk merawat dan menjaganya. Mereka akan merasa sangat cemas ketika mengalami gangguan kesehatan di payudaranya, salah satunya adalah penyakit kanker payudara.

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta kematian disebabkan oleh kanker. Kanker paru, hati, perut, kolorektal, dan kanker payudara adalah penyebab terbesar kematian akibat kanker setiap tahunnya. Lebih dari 30% dari kematian akibat kanker disebabkan oleh lima faktor risiko perilaku dan pola makan, yaitu: (1) Indeks massa tubuh tinggi, (2) Kurang konsumsi buah dan sayur, (3) Kurang aktivitas fisik, (4) Penggunaan rokok, dan (5) Konsumsi alkohol berlebihan (RI, 2015).

Menurut data GLOBACAN (IARC), bahwa perkiraan kasus baru kanker payudara 1,7 juta di tahun 2012 dan 6,3 juta wanita hidup telah didiagnosis dengan kanker payudara pada lima tahun sebelumnya, dan sekarang merupakan penyebab paling umum kematian kanker pada wanita (522.000 kematian). Sejak tahun 2008 perkiraan insidensi kanker payudara meningkat lebih dari 20%, sedangkan angka kematian telah meningkat sebesar 14% (Globocan, 2012).

Di Indonesia, pada tahun 2013, prevalensi tertinggi kanker payudara terdapat pada Provinsi D.I. Yogyakarta, yaitu sebesar 2,4% (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 2013). Didapatkan di tiga rumah sakit di Yogyakarta (RSUP Sardjito, RS Panti Rapih, dan RS Patmasuri) selama 10 tahun dari 1993-2003 penderita kanker payudara berjumlah 245. Data ini menunjukkan bahwa sebagian besar penderita usia kurang dari 50 tahun (52,6%), terbanyak pada usia 40-49 tahun, datang sudah pada stadium IIA (klinis 47,2%, patologis 25,3%), metastasis kelenjar lime positif (62,4%) dan

ukuran tumor lebih dari 2 cm (81,4%). Dari data tersebut terlihat bahwa populasi kanker payudara di Yogyakarta menunjukkan tendensi prevalensi kearah umur yang lebih muda, dengan fenotipe dan genotype yang agresif, kanker payudara usia muda memiliki gambaran lebih agresif dibanding usia tua yang ditunjukkan dengan lebih banyak kelenjar positif, ukuran tumor lebih dari 2 cm, lebih banyak tumor dengan kecepatan tumbuh tinggi, ekspresi HER-2/neu dan gen supresor tumor p53 yang tinggi pula (Aryandono, 2006).

Dengan adanya kemajuan ilmu pengetahuan telah membawa kita era biologi molekuler sebagai era baru dalam usaha memperdalam pengertian proses-proses kehidupan tingkat seluler termasuk proses keganasan. Pada kanker payudara, salah satu gen yang banyak diteliti adalah HER-2/neu yang amplifikasinya meningkat pada sebagian kasus kanker payudara (Carpenter, 2005).

Kanker payudara memiliki perilaku biologik yang sangat heterogen, sehingga diperlukan banyak parameter untuk penentuan prognosis dan terapi yang akurat. Sebelumnya, parameter yang dipakai dalam penentuan prognosis dan terapi adalah gambaran histopatologi tumor, ukuran tumor, angka mitosis, usia penderita, adanya metastase ke kelenjar getah bening dan status hormonal. Namun dengan berkembangnya penelitian semakin banyak gen yang terlibat dalam karsinogenesis kanker payudara seperti p53, Ki67, cathepsin D dan HER-2/neu yang dikategorikan sebagai aktor prognostik dan terapi (Wahid, Miskad, & Djimahit, 2008).

Nabi Muhammad SAW. pernah bersabda yang diriwayatkan oleh Imam Bukhari di dalam shahihnya, dari shahabat Abu Hurairah sebagai berikut :

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

*“Tidaklah Allah turunkan penyakit kecuali Allah turunkan pula obatnya”*

Sesuai dengan hadist tersebut yang mengatakan bahwa semua penyakit pasti ada obatnya, maka kanker payudara juga pasti ada obatnya. Sehingga kita harus terus berusaha untuk mencari terapi yang tepat pada pasien kanker payudara. Salah satu cara untuk mendapatkan terapi yang baik adalah dengan menentukan faktor-faktor yang dapat menunjang prognosis pasien kanker payudara. Ukuran tumor dan ekspresi HER-2 merupakan faktor prediktor prognosis dan terapi yang baik.

Gen HER-2/neu bertanggung jawab untuk membuat protein HER-2/neu yang bekerja mengatur proses pertumbuhan dan pembelahan sel, terutama sel epitel. Ketika HER-2/neu mengalami amplifikasi, dapat berubah menjadi onkogen sehingga menyebabkan kanker. Para ahli berpendapat onkogen ini mempunyai relasi dengan faktor pertumbuhan tumor. Selain itu, juga terjadi ketika terjadi mutasi p53 dan overekspresi HER-2/neu yang berhubungan dengan amplifikasi gen 17q21. Amplifikasi e-erb B2 (HER-2/neu) dijumpai pada 20-30% kanker payudara (Kamarlis, 2009).

Saat ini baku emas cara pendeteksian amplifikasi HER-2/neu adalah dengan berbagai metode berbasis imunohistokimia yang akan memberi nilai semi kuantitatif terhadap amplifikasi gen ini (DiLeo., 2002)

Berdasarkan hal-hal di atas, dengan mengetahui status HER-2/neu, kita dapat memperkirakan prognosis penderita, terapi yang tepat untuk melihat penderita, dan menghubungkan antara ekspresi HER-2/neu dengan grading serta ukuran tumor kanker payudara pada wanita. Atas dasar tingginya prevalensi kanker payudara di Provinsi D.I. Yogyakarta dan dapat menghubungkan ekspresi HER-2/neu dengan ukuran histopatologi kanker payudara, maka peneliti merasa tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan antara ekspresi HER-2/neu dengan ukuran tumor pada pasien kanker payudara.

## **B. Perumusan Masalah**

Apakah terdapat hubungan antara overekspresi HER-2/neu dengan ukuran tumor pada penderita kanker payudara ?

## **C. Tujuan Penelitian**

### 1. Tujuan Umum

Mengetahui perilaku biologi kanker payudara terkait dengan ekspresi HER-2/neu dan ukuran tumor.

### 2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui overekspresi HER-2/neu pada pasien kanker payudara.
- b. Mengetahui berbagai ukuran tumor pada pasien kanker payudara.

- c. Mengetahui hubungan antara overekspresi HER-2/neu dengan ukuran tumor pada pasien kanker payudara.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini adalah:

1. Masyarakat Umum: Dapat mengetahui informasi terkait hubungan HER-2/neu pada jaringan kanker payudara.
2. Pemberi layanan kesehatan: Menjadikan pedoman dan memprediksikan prognosis bagi penderita kanker payudara berdasarkan overekspresi HER-2/neu.
3. Pembaca/peneliti: Dapat digunakan sebagai data dasar acuan untuk penelitian selanjutnya.

## E. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No.	Peneliti	Judul Penelitian	Hasil	Perbedaan
1.	Mahir <i>et al.</i> , 2016	Correlation of ER, PR and HER-2 With Clinico-pathological Parameters In Infiltrating Ductal Carcinoma of Breast In Morocco	Pada penelitian ini membutuhkan 78 sampel pasien dengan duktal karsinoma kanker payudara dari 1 Januari 2010 sampai 31 Desember 2013. Klasifikasi ukuran tumor yang digunakan $\leq 2$ cm dan $>2$ cm. Uji chi square digunakan untuk menguji variabel kategori dan hubungan antara HER-2 / neu status dan variabel klinikopatologikal lainnya. Didapatkan hasil tidak signifikan pada ukuran tumor kanker payudara ( $p=0,603$ ).	Pada penelitian ini dilakukan hanya pada duktal karsinoma kanker payudara dan dilakukan di Institusi Onkologi Vojvodina, Sremska Kamenica. Sedangkan peneliti melakukan sampel ke semua pasien kanker payudara dan di Semarang.
2.	Ayadi <i>et al.</i> , 2008	Correlation of HER-2 Over-expression With Clinico-pathological Parameters In Tunisian Breast Carcinoma	Pada penelitian ini menggunakan 178 sampel wanita kanker payudara dan yang memenuhi data secara lengkap sebanyak 155 sampel. Pengambilan data dilakukan dari Januari 2000 sampai Desember 2004. Klasifikasi yang digunakan $\leq 5$ cm dan $>5$ cm. Dari hasil penelitian didapatkan hasil yang tidak signifikan antara HER-2/neu dengan ukuran tumor payudara ( $p=0,104$ ).	Pada penelitian ini berbeda tempat dan berbeda jumlah sampel yang digunakan.

No	Peneliti	Judul Penelitian	Hasil	Perbedaan
3.	Bouchbika <i>et al.</i> , 2008	Association between Overexpression of HER-2 and Other Clinicopathological Prognostic Factors In Breast Cancer In Morocco	Penelitian ini membutuhkan 1508 kasus dengan diagnosis Invasif kanker payudara yang telah dilakukan pengobatan di radioterapi onkologi. Penelitian ini dilakukan dari Januari 2008 sampai Desember 2010. Klasifikasi ukuran tumor yang digunakan $\leq 5$ cm dan $> 5$ cm. Berdasarkan uji Univariate (Chi 2 Test and Student's Test) and Multivariate (Logistic Regression) didapatkan hasil yang signifikan terhadap ukuran tumor payudara ( $p=0,005$ )	Penelitian ini berbeda untuk kriteria inklusi, tempat dan jumlah sampel pasien.
4.	Curigliano <i>et al.</i> , 2015	Clinical Relevance of HER-2 Overexpression /Amplification in Patients With Small Tumor Size and Node-Negatif Breast Cancer	Penelitian ini menggunakan metode cohort dilakukan Januari 1999-Desember 2006. Penelitian ini menggunakan sampel hanya 150. Penelitian menggunakan klasifikasi $\leq 5$ cm dan $> 5$ cm. Dari hasil penelitian ini, didapatkan antara HER-2/neu dengan ukuran tumor kanker payudara mengalami hasil yang signifikan ( $p=0,001$ )	Penelitian ini berbeda pada jumlah sampel, metode penelitian, dan tempat penelitian.
5.	Farzami <i>et al.</i> , 2007	Association Between The Expression of Hormone Receptors, HER-2/neu Overexpression and Tumor Characteristics In Women With Primary Breast Cancer	Penelitian ini membutuhkan sampel sebanyak 226 dengan kanker payudara primer. Penelitian ini menggunakan klasifikasi ukuran tumor $\leq 2$ cm dan $> 2$ cm. Didapatkan hasil antara HER-2/neu terhadap ukuran tumor tidak signifikan ( $p=0,497$ ).	Perbedaan diagnosis, tempat dan jumlah sampel yang digunakan



Berdasarkan hasil penelitian Curigliano (2015) dijelaskan ada hubungan yang signifikan secara statistika terlihat antara overekspresi HER-2/neu dengan ukuran tumor. Sedangkan pada penelitian Ayadi (2008) dijelaskan tidak terdapat hubungan signifikan antara overekspresi HER-2/neu dengan ukuran tumor. Dari perbedaan tersebut, terlihat ada perbedaan dalam hasil penelitian. Selain itu, penelitian tentang membandingkan overekspresi HER-2 dengan histopatologi jaringan kanker payudara sedang marak dilakukan di luar negeri baru-baru ini, untuk di Yogyakarta sendiri masih sangat jarang, sehingga penelitian ini sangat diperlukan untuk dilakukan.