

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker adalah pertumbuhan yang tidak terkendali dari sel-sel, yang dapat menyerang dan menyebar ke bagian tubuh yang jauh. Kanker dapat memiliki konsekuensi kesehatan yang parah, dan merupakan salah satu penyebab utama kematian. (WHO, 2016). 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. (Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 2015).

Dari tahun 2008 sampai tahun 2012 di seluruh dunia terdapat 124,8 kasus baru kanker payudara per 100.000 penduduk berjenis kelamin perempuan. Jumlah kematian karena kanker payudara sebanyak 21,9 untuk setiap 100.000 penduduk wanita. Diperkirakan 12,3 persen wanita akan di diagnosis dengan kanker payudara selama masa hidupnya. (SEER (Surveillences Epidemiology and End Results), 2016).

Penyakit kanker serviks dan payudara merupakan penyakit kanker dengan prevalensi tertinggi di Indonesia pada tahun 2013, yaitu kanker serviks sebesar 0,8% dan kanker payudara sebesar 0,5%. Provinsi Kepulauan Riau, Provinsi Maluku Utara, dan Provinsi D.I. Yogyakarta memiliki prevalensi kanker serviks tertinggi yaitu sebesar 1,5%, sedangkan prevalensi kanker payudara tertinggi terdapat pada Provinsi D.I. Yogyakarta, yaitu sebesar 2,4%. Berdasarkan estimasi

jumlah penderita kanker serviks dan kanker payudara terbanyak terdapat pada Provinsi Jawa Timur dan Provinsi Jawa Tengah. (Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 2015).

Salah satu faktor prognostik terbaik pada kanker payudara adalah *grade* histologi, yang merupakan penilaian morfologi karakteristik biologi tumor dan telah terbukti dapat menghasilkan informasi penting terkait dengan perilaku klinis dari kanker payudara. Kanker payudara invasif secara morfologis dapat dikelompokkan menurut pola pertumbuhan, dan derajat diferensiasi sel kanker, diferensiasi sel kanker dinilai dengan membandingkan seberapa miripnya sel tersebut dengan sel epitel payudara yang normal. Pembagian ini dapat dilakukan dengan cara pemeriksaan histopatologi untuk menilai tipe histologis dan, *grade* histologi kanker payudara. (Rakha, *et al.*, 2010).

Ekspresi HER-2 (human epidermal growth factor receptor-2) yang berlebihan atau amplifikasi dari gen yang mengkode HER-2 merupakan factor prognosis dan prediktif pada pasien dengan kanker payudara. (Curigliano *et al*, 2009). Gen HER-2 (ErbB2) adalah anggota dari kelompok reseptor tirosin kinase epitel, reseptor ini juga mencakup HER1 (yang merupakan reseptor EGFR), HER3 (ErbB3), dan HER4 (ErbB4). (Incorvati, *et al.*, 2013). HER-2 adalah proto-onkogen yang terletak di lengan panjang kromosom 17. (Hoff, *et all*, 2002). HER-2 tidak memiliki ligan yang telah diidentifikasi, yang memungkinkannya untuk selalu berada pada konformasi terbuka untuk dimerisasi dengan HER1, HER3, dan HER4. (Incorvati, *et al.*, 2013). Jadi, ketika gen HER-2 ini diperkuat dan diekspresikan, memungkinkan untuk pertumbuhan sel, kelangsungan hidup, dan diferensiasi sel

melalui berbagai macam transduksi sinyal antar sel. (Arteaga, *et al.*, 2012). Sebelum terapi HER-2 yang terarah diciptakan, memiliki kanker payudara dengan HER-2 positif berarti ada hiperaktifitas pertumbuhan sel, yang menyebabkan angka kekambuhan tinggi dan peningkatan mortalitas. Pengembangan dari terapi yang menargetkan HER-2, telah meningkat secara signifikan hasil pengobatan untuk pasien dengan kanker payudara positif HER-2. (Incorvati, *et al.*, 2013).

Pemeriksaan *grade* histologi, dan HER-2 sangat bermanfaat untuk menentukan prognosis kanker payudara, sehingga harapan kesembuhan pada pasien bisa semakin baik. Mengingat pentingnya pemeriksaan tersebut dalam menentukan prognosis pasien kanker payudara, maka diperlukan penelitian yang lebih mendalam tentang hubungan antara kedua factor histologi kanker payudara tersebut.

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. *Grade* histologi, dan ekspresi HER-2 merupakan faktor predictor prognosis yang baik. Oleh karena itu

penulis merasa perlu untuk dilakukan penelitian tentang hubungan overekspresi HER-2 dengan *grading* pada pasien kanker payudara.

B. Perumusan Masalah

Apakah ada hubungan antara overekspresi HER-2 dengan *grading* pada pasien kanker payudara ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui perilaku biologi kanker payudara terkait dengan ekspresi HER-2 dan *grade* histologi.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui overekspresi HER-2 pada pasien kanker payudara.
- b. Mengetahui *grade* histologi pada pasien kanker payudara.
- c. Mengetahui apakah terdapat hubungan antara overekspresi HER-2 dengan *grade* histologi pada pasien kanker payudara.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah :

1. Bagi ilmu pengetahuan dapat mengetahui tentang hubungan overekspresi HER-2 dengan *grading* pada pasien kanker payudara.
2. Bagi pemerintah dapat menerapkan kebijakan yang lebih baik dalam penanganan pasien kanker payudara.
3. Bagi pembaca dapat memberikan informasi mengenai hubungan overekspresi HER-2 dengan *grading* pada pasien kanker payudara, dan sebagai tambahan untuk bisa dilakukan penelitian sejenis yang lebih baik di kemudian hari.

E. Keaslian Penelitian

Penelitian tentang hubungan overekspresi HER-2 dengan *grade* histologi pada pasien kanker payudara yang melakukan pemeriksaan imunohistokemistri (IHC), dan histopatologi di AMC Yogyakarta, dan RSUD Tidar Magelang, belum pernah dilakukan sebelumnya, tetapi terdapat beberapa penelitian yang berkaitan dengan penelitian ini, antara lain :

Tabel 1: Keaslian Penelitian

No.	Peneliti	Judul	Hasil	Perbedaan
1.	Onitilo, <i>et al.</i> , 2009	Breast Cancer Subtype Based on ER/PR and HER-2 Expression: Comparison of Clinicopathologic Features and Survival	Penelitian tersebut adalah penelitian retrospektif sejauh 7 tahun dengan sampel sebanyak 1134. Penelitian ini dilakukan di Amerika Serikat. Kesimpulan dari penelitian ini adalah pasien kanker payudara dengan subtype tripel negatif memiliki prognosis bebas penyakit yang paling buruk, dan pada pasien dengan HER-2 negatif mempunyai <i>grade</i> histologi yang baik yaitu <i>grade</i> I, dan II. (P < 0,001)	Pada penelitian tersebut menggunakan desain penelitian kohort retrospektif, dan dilakukan di Amerika Serikat. Pada penelitian yang dilakukan menggunakan desain penelitian potong lintang, yang dilakukan di Yogyakarta, Indonesia.

No.	Peneliti	Judul	Hasil	Perbedaan
2.	Hoff, <i>et al.</i> , 2002	HER-2/neu Amplification in Breast Cancer Stratification by Tumor Type and Grade	<p>Penelitian tersebut menggunakan desain penelitian potong lintang, yang melibatkan 401 sampel. Pada penelitian tersebut peneliti menghubungkan ekspresi HER-2 dengan tipe histologi dan <i>grade</i> histologis pada pasien kanker payudara di Amerika Serikat. Penelitian mengemukakan bahwa terdapat hubungan antara ekspresi HER-2 dengan tipe histologi, dan <i>grade</i> histologi pada pasien kanker payudara. Pada ekspresi HER-2 yang berlebihan (HER-2 positif) dikaitkan dengan <i>grade</i> histologi II, dan III ($P < 0.005$). Pada ekspresi HER-2 yang tidak berlebihan (HER-2 negatif) dikaitkan dengan <i>grade</i> histologi I ($P < 0,001$).</p>	<p>Pada penelitian tersebut peneliti menghubungkan ekspresi HER-2 dengan tipe histologi, dan <i>grade</i> histologi pada pasien kanker payudara di Amerika Serikat, sedangkan penelitian yang dilakukan penulis menghubungkan ekspresi HER-2 dengan <i>grade</i> histologi di Indonesia.</p>
3.	Curigliano, <i>et al.</i> , 2009	Clinical Relevance of HER-2 Overexpression/Amplification in Patients With Small Tumor Size and Node-Negatif Breast Cancer	<p>Pada penelitian tersebut menggunakan desain penelitian kohort dari tahun 1999 sampai 2006, yang melibatkan 2.130 sampel. Kesimpulan dari penelitian tersebut adalah pasien dengan kanker payudara metastasis nodus limfe negatif, dan HER-2 positif, memiliki resiko rendah untuk kambuh kembali dalam 5 tahun.</p>	<p>Pada penelitian tersebut menggunakan desain penelitian kohort, dan dilakukan di Eropa, sedangkan penelitian yang dilakukan penulis menggunakan desain cross sectional dan dilakukan di Indonesia.</p>

No.	Peneliti	Judul	Hasil	Perbedaan
4.	Traina, <i>et al.</i> , 2006	HER-2/neu Expression in Relation To Clinicopathologic Features of Breast Cancer Patients	Penelitian tersebut menggunakan desain kohort retrospektif dengan jumlah sampel 1.355. penelitian tersebut dilakukan di Palermo, Italia. Kesimpulan dari penelitian tersebut menyatakan bahwa terdapat hubungan antara ekspresi HER-2 dengan <i>grade</i> histologi, dengan pasien yang memiliki ekspresi HER-2 yang berlebihan (HER-2 positif) dikaitkan dengan <i>grade</i> histologi III ($P < 0.001$).	Penelitian tersebut menggunakan metode kohort retrospektif, sedangkan penelitian yang dilakukan penulis menggunakan metode potong lintang.
5.	Lee, <i>et al.</i> , 2015	Clinicopathologic Significance of the Intratumoral Heterogeneity of <i>HER-2</i> Gene Amplification in <i>HER-2</i> -Positive Breast Cancer Patients Treated With Adjuvant Trastuzumab	Penelitian tersebut menggunakan metode kohort retrospektif, dengan sampel sebanyak 443. Kesimpulan dari penelitian tersebut menyebutkan bahwa Evaluasi heterogenitas intratumoral, terutama dalam kasus-kasus dengan reseptor hormon positif, mungkin berharga untuk menilai prognosis pasien <i>HER-2</i> -positif mengantisipasi pengobatan dengan terapi sistemik ajuvan dan trastuzumab. Dalam penelitian tersebut juga disebutkan bahwa ekspresi <i>HER-2</i> yang lemah (<i>HER-2</i> negatif) berkaitan dengan <i>grade</i> histology yang baik ($P = 0,005$)	Penelitian tersebut menggunakan metode kohort retrospektif, sedangkan penelitian yang dilakukan penulis menggunakan metode potong lintang.

No.	Peneliti	Judul	Hasil	Perbedaan
6.	Nugraha, 2007	Hubungan antara Hasil Pemeriksaan HER-2/NEU Metode MLPA dengan Reseptor Hormonal , Klinikopatologis dan Angka Ketahanan Hidup Penderita Kanker Payudara.	Pada penelitian tersebut menggunakan desain penelitian kohort prospektif yang dilakukan di RS Dr Sardjito Yogyakarta , dengan jumlah sampel 66. Pada penelitian tersebut peneliti menghubungkan ekspresi HER-2 dengan ukuran tumor, status kelenjar limfe, usia, <i>grade</i> histologi, gambaran histologi, kematian, dan status hormonal. Namun, dalam penelitian tersebut didapatkan tidak terdapat hubungan antara HER-2 dengan factor prognostic lain yang diteliti oleh peneliti. Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara ekspresi HER-2 dengan <i>grade</i> histologi ($P > 0,005$).	Pada penelitian tersebut dilakukan di RS Dr. Sardjito Yogyakarta, sedangkan penelitian yang dilakukan penulis dilakukan di AMC Yogyakarta.
7.	Naeem, <i>et al.</i> , 2008	Frequency Of Her-2/Neu Receptor Positivity And Its Association With Other Features Of Breast Cancer	Penelitian tersebut menggunakan metode kohort, dengan jumlah sampel sebanyak 24. Penelitian tersebut dilakukan di Peshawar, Pakistan. Kesimpulan dari penelitian ini menyebutkan bahwa tidak ada hubungan antara ekspresi HER-2 dengan <i>grade</i> histologi ($P > 0,05$)	Penelitian tersebut menggunakan metode kohort retrospektif, sedangkan penelitian yang dilakukan penulis menggunakan metode potong lintang. Pada penelitian tersebut dilakukan di Peshawar, Pakistan, sedangkan penelitian ini dilakukan di Yogyakarta, Indonesia.

Dari ketujuh penelitian di atas penelitian yang dilakukan oleh Curigliano, *et al.*, (2009), Hoff, *et al.*, (2002), Onitilo, *et al.*, (2009), Lee, *et al.*, (2015), dan Traina, *et al.*, (2006) menunjukkan adanya hubungan antara ekspresi HER-2 dengan *grade* histologi pada pasien kanker payudara, tetapi penelitian yang dilakukan oleh Nugraha, (2007), dan Naeem, *et al.*, (2008) menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara ekspresi HER-2 dengan *grade* histologi pada pasien kanker payudara. Dari penelitian yang telah diuraikan di atas menunjukkan adanya perbedaan hasil, oleh karena itu peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang hubungan ekspresi HER-2 dengan *grade* histologi pada pasien kanker payudara.