

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **C. Latar Belakang**

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang paling banyak ditemukan dengan angka kematian yang cukup tinggi pada wanita. Berdasarkan data Global (IARC) 2012, Kanker Payudara merupakan kanker tersering kedua di dunia dengan estimasi jumlah 1,67 juta kasus baru dalam tahun 2012(25% dari semua kasus kanker). Angka ini mampu menyumbang bahwa kanker payudara menempati urutan ke 5 penyebab kematian dari semua kasus kanker didunia (522.000 jiwa). Hasil statistik menurut Riskesdas tahun 2013, didapatkan prevalensi penderita kanker pada penduduk semua umur di Indonesia sebesar 1,4%, dengan prevalensi kanker tertinggi berada pada Provinsi DI Yogyakarta, yaitu sebesar 4,1%(Mugi Wahidin, et al., 2015).Sedangkan provinsi Jawa Tengah menempati urutan kedua setelah Yogyakarta dengan prevalesi 0,7% dan jumlah absolut 11.511 kasus pada tahun 2013 (Riskesda,2013)

Penyebab terjadinya kanker payudara belum diketahui secara jelas. Namun diduga faktor usia merupakan salah satu dari sekian faktor yang berkaitan erat pada kanker payudara. Dalam penelitiannya, Swartz menunjukkan bahwa usia memiliki risiko relatif >4 kali dalam menyebabkan kanker payudara dan risiko kanker payudara meningkat seiring meningkatnya usia. Di Asia wanita yang paling banyak menderita Kanker Payudara adalah ia yang berusia 40-50 tahun. Sedangkan, di Negara barat wanita yang paling

banyak menderita kanker payudara adalah ia yang berusia 60-70 tahun(Bo Wang, Xiaoling Wang, 2015). Prevalensi kanker payudara di Yogya pada kelompok umur < 40 tahun sebesar 23,4 %, sedangkan pada kelompok umur  $\geq$  40 tahun sebesar 76,6 %(Wahyuni, 2006). Menurut *National Breast and Ovarian Cancer Centre* mengatakan bahwa dalam 10 tahun terakhir penelitian epidemiologi membuktikan bahwa 75% kasus kanker payudara terjadi pada usia >50 tahun. Hasil penelitian Taha (2010) di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan, menunjukkan tingginya presentase penderita kanker payudara stadium lanjut yang datang pertama kali untuk memeriksakan diri ke pelayanan kesehatan yaitu stadium IV sebesar 39,7% dan stadium IIIB sebesar 34,2% dengan kelompok umur terbanyak < 50 tahun sebesar 61,6%. Begitu pula pada hasil penelitian Made Hartarningsih dan Sudarsa (2012) di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, menunjukkan presentase penderita kanker payudara stadium lanjut pada wanita usia muda (< 40 tahun) tahun 2002-2012 sebesar 79,5% (158 orang) dan bila dilihat dari keseluruhan kelompok umur terbanyak yaitu 40-50 tahun sebesar 45,2% (396 orang). Jika dibandingkan dengan hasil-hasil penelitian di atas terlihat bahwa mayoritas kasus kanker terjadi pada kelompok umur > 40 tahun, maka hasil Riskesdas sesuai dengan hasil-hasil penelitian kanker baik yang di Indonesia maupun diluar negeri, dan faktor usia memang berpengaruh pada kejadian penyakit kanker.

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 dilaporkan terlibat dalam karsinogenesis kanker payudara seperti p53, Ki67, cathepsin D dan HER-2/neu yang dikategorikan sebagai faktor prognostik.

HER2 ( HER-2/neu, erbB2) merupakan anggota family erbB/HER dari reseptor transmembran tirosin kinase yang dikode oleh gen HER2. Gen HER2 merupakan protoonkogen yang ditemukan pada kromosom 17 dan berfungsi sebagai reseptor membran sel. Gen HER2 mengkode glikoprotein transmembran 185-kDa yang memiliki aktifitas intrinsik protein kinase. HER family berperan penting untuk mengatur pertumbuhan, kelangsungan hidup, dan diferensiasi sel. Gen HER2 berperan dalam regulasi pertumbuhan, proliferasi, dan pembelahan sel normal, namun mengekspresikan reseptor di permukaan sel dalam jumlah sedikit. Reseptor HER2 terdiri atas domain ekstraseluler, domain transmembran, dan domain intraseluler (Gray MJ, Gallick GE, 2010; Grushko TA, Olopade OI, 2008). Pada pertumbuhan kanker payudara terjadi amplifikasi gen, pada keadaan normal terjadi dua penggandaan gen HER2, sedangkan pada kanker payudara terjadi penggandaan berlipat ganda, sehingga terjadi overekspresi protein HER-2 pada permukaan sel. Hal ini berkaitan dengan peningkatan aktifitas sel kanker, tumor tumbuh lebih cepat, lebih agresif, kurang sensitif terhadap terapi

hormonal dan kemoterapi dan berhubungan dengan prognosis jelek dan angka kekambuhan yang tinggi.

مَا لَأَنْزَرَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

“Tidaklah Allah turunkan penyakit kecuali Allah turunkan pula obatnya”

❖ وَالْوَالِدَاتُ يُرْضِعْنَ أَوْلَادَهُنَّ حَوْلَيْنِ كَامِلَيْنِ 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 عَنْ تَرَاضٍ مِنْهُمَا وَتَشَاوُرٍ فَلَا  
جُنَاحَ عَلَيْهِمَا وَإِنْ أَرَدْتُمْ أَنْ تَسْتَرْضِعُوا أَوْلَادَكُمْ فَلَا جُنَاحَ عَلَيْكُمْ إِذَا  
سَلَّمْتُمْ مَا آتَيْتُمْ بِالْمَعْرُوفِ وَاتَّقُوا اللَّهَ وَاعْلَمُوا أَنَّ اللَّهَ بِمَا تَعْمَلُونَ  
بَصِيرٌ

“Para ibu hendaklah menyusukan anak-anaknya selama dua tahun penuh, ...”.

Dari firman Allah tersebut kita ketahui bahwa peran payudara sangat penting bagi seorang ibu untuk anaknya. Sebagai tenaga medis harus meyakini bahwa setiap penyakit pasti ada obatnya, sehingga harus berjuang sebaik mungkin demi kepentingan pasien. Maka berbekal ayat tersebut penulis ingin meneliti lebih lanjut tentang protein HER-2/neu pada pasien kanker payudara.

Dengan mengetahui status HER-2/neu kita dapat memperkirakan prognosis penderita, dan terapi yang tepat untuk penderita kanker payudara. Selain itu, saat ini hubungan ekspresi HER-2/neu pada berbagai distribusi sudah belum banyak diteliti secara luas di Indonesia. Atas dasar

tersebut maka peneliti ingin mengetahui terkait perbedaan overekspresi HER-2/neu pada berbagai distribusi usia pasien kanker payudara, dimana kedua hal tersebut merupakan faktor prognosis pada pasien kanker payudara.

#### **D. Rumusan Masalah**

Apakah ada hubungan ekspresi HER-2/neu terhadap usia pasien kanker payudara?

#### **E. Tujuan Penelitian**

##### 1. Tujuan Umum :

Untuk mengetahui hubungan antara overekspresi HER-2/neu pada distribusi usia pasien kanker payudara

##### 2. Tujuan Khusus :

- a. Untuk mengetahui berbagai distribusi usia pasien kanker payudara
- b. Untuk mengetahui presentase pasien kanker payudara dengan overekspresi HER-2/neu positif

#### **F. Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini adalah dapat memberikan tambahan ilmu tentang ekspresi HER-2/neu terhadap usia pasien kanker payudara sebagai salah satu unsur prognosis.

#### **G. Keaslian Penelitian**

Penelitian tentang hubungan HER-2/neu dan usia pasien pada kanker payudara sudah pernah diteliti di Yogyakarta. Berikut adalah penelitian serupa

di Yogyakarta pada tahun 2007 dan penelitian yang terkait penelitian ini antara lain :

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Peneliti	Judul	Hasil	Perbedaan
1.	Zineb Bouchbik a., <i>et al.</i> , 2012	Association between overexpression of HER-2 and Other Clinicopathologic Prognostic Factor in Breast Cancer in Morocco	Pada penelitian ini usia pasien yang diambil sebagai sampel memiliki rata-rata usia pasien 48,4 +/- 10,6 tahun tahun. Hasil dari penelitian ini adalah usia tidak tampak sebagai faktor yang berhubungan dengan status HER-2/neu positif ( $p=0,33$ ) dalam analisa univariat.	Penelitian ini dilakukan tahun 2012 di University Hospital Ibn Rochd of Casablanca, sedangkan penulis melakukan penelitian di Yogyakarta. Dan analisa pada penelitian ini adalah bivariat.
2.	B.K Seo., <i>et al.</i> , 2006	Correlation of HER-2/neu Overexpression with mammography and age distribution in primary breast cancer	Penelitian ini dilakukan dengan metode cross sectional yaitu dengan mengambil database system pada rumah sakit North Carolina pada tahun 2001-2003. Fokus penelitian ini adalah peneliti ingin mengetahui distribusi usia berdasar temuan mammografi pada pasien dengan overekspresi HER-2/neu dan tanpa overekspresi HER-2/neu. Wanita <40 tahun mempunyai frekuensi lebih besar terhadap overekspresi HER-2/neu dibanding wanita pada usia >70 tahun dan wanita usia 50-59 tahun tahun pada pasien kanker payudara ( $p<0,05$ )	Fokus penelitian sama yang penulis lakukan sama dengan penelitian Danwo, namun menggunakan pemeriksaan histopatologi bukan mammografi. Perbedaan dengan penelitian yang penulis lakukan adalah pada tempat pengambilan sampel
3.	Ma'ruf,	Parameter	Penelitian ini	Perbedaan dengan

Anang., 2007	Klinikopatologi dan Imunohistokimia (HER-2/neu, Hormonal Reseptor) sebagai faktor Prognosis Kategori I Pasien Kanker Payudara di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta	menggunakan metode penelitian cohort dengan fokusnya yaitu mengetahui faktor prognosis dominan diantara 6 variabel ketahanan hidup (usia, stadium, ukuran tumor, kelenjar limfe aksila, hormonal resptor, dan ekspresi HER-2) pada kanker payudara yaitu usia, stadium klinis, dan ekspresi HER-2/neu. Sedangkan ekspresi HER-2/neu tidak berhubungan signifikan dengan usia ( $p=0,315$ )	penelitian ini terdapat pada metode yang digunakan. Pada penelitian tersebut digunakan metode restrospektif cohort, sedangkan penulis menggunakan metode <i>cross-sectional</i> . Dan fokus penelitian yang penulis lakukan untuk mengetahui distribusi usia berdasarkan pemeriksaan histopatologi pada pasien dengan overekspresi HER-2/neu dan tanpa overekspresi HER-2/neu
-----------------	---	--	---

Dari ketiga penelitian di atas, pada penelitian Ma'ruf, Anang(2007) dan Bouchbika, Zineb., *et al*(2012) dari hasil penelitian tidak didapatkan hubungan bermakna pada ekspresi HER-2/neu terhadap berbagai distribusi usia pasien kanker payudara. Sedangkan, pada penelitian B.K. Seo., *et al* (2006) didapatkan hasil bermakna pada hubungan ekspresi HER-2/neu terhadap berbagai distribusi usia pasien kanker payudara( $p<0,05$ ) Berdasarkan kontraversi tersebut maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait hubungan ekspresi HER-2/neu terhadap usia pasien kanker payudara.