

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara wanita merupakan kanker yang paling banyak didiagnosis di dunia. Diperkirakan terdapat 2,3 juta kasus baru kanker payudara (11,7% dari seluruh kasus baru kanker) berdasarkan data GLOBOCAN 2020. Kanker payudara merupakan penyebab mortalitas nomor 5 pada kasus kanker dengan 685.000 kematian (6,9% dari seluruh kematian akibat kanker) di seluruh dunia.¹ Di Indonesia, kanker payudara juga merupakan kanker yang paling banyak didiagnosis dan merupakan penyebab mortalitas akibat kanker nomor 2. Diperkirakan terdapat 65.858 kasus baru (16,6% dari seluruh kasus baru kanker) dengan 22.430 kematian (9,6% dari seluruh kematian akibat kanker) pada tahun 2020 dengan prevalensi 148,11 per 100.000 penduduk.²

Kanker payudara merupakan penyakit yang heterogen dengan sifat molekuler, histopatologis, dan klinis yang bervariasi.^{3,4} Sekitar 95% kanker payudara merupakan adenokarsinoma yang dibagi menjadi karsinoma *in situ* dan karsinoma invasif.^{5,6} *Invasive ductal carcinomas, no special type* (IDC-NST) ditemui pada sekitar 70%-80% kasus karsinoma invasif dan subtipe spesial kanker payudara menyusun sisanya.^{3,7,8} Karsinoma dengan gambaran histologis yang sama dapat memiliki sifat yang berbeda, diperlukan sistem klasifikasi lain untuk menentukan prognosis dan pilihan terapi.³

Grading histologis menilai derajat diferensiasi sel tumor melalui penilaian formasi tubulus, pleomorfisme nukleus, dan proliferasi serta memiliki nilai

prognostik yang kuat.^{3,9,10} Pemeriksaan sub tipe molekuler merupakan pemeriksaan lain yang penting untuk menentukan prognosis dan pilihan terapi.^{9,11} Klasifikasi molekuler kanker payudara dibagi menjadi *luminal A*, *luminal B*, *HER2-enriched*, dan *basal-like/triple-negative*.^{3,7,9,11,12} Pemeriksaan imunohistokimia (IHK) untuk *estrogen receptor (ER)*, *progesterone receptor (PR)*, *human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)*, dan Ki-67 umum dilakukan untuk menggantikan pemeriksaan profil ekspresi gen yang rumit dan mahal.^{3,13} Pada karsinoma invasif pemeriksaan IHK dan *grading* histologis rutin dilakukan.¹⁴

Tumor *luminal A* dan *B* memiliki prognosis yang lebih baik dibanding sub tipe lain dan merespons baik pada terapi endokrin.^{9,12} Sub tipe *HER2-enriched* memiliki prognosis yang buruk dengan *grading* tumor buruk dengan respons yang baik terhadap terapi anti-HER2.^{4,9,11} Tumor *basal-like* memiliki prognosis yang paling buruk karena *grading* yang buruk dan terbatasnya pilihan terapi.^{7,9,12}

Terdapat banyak faktor risiko terjadinya kanker payudara seperti jenis kelamin, usia, riwayat keluarga, faktor reproduksi, faktor hormonal, dan faktor gaya hidup.^{15,16} Penuaan merupakan salah satu faktor risiko yang paling penting.^{8,15,16} Penelitian di Amerika Serikat (AS) berdasarkan data *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)* tahun 2007-2009 menemukan perbedaan yang besar antara risiko kanker payudara pada wanita <40 tahun dan ≥ 40 tahun; 1 dari 202 wanita berisiko mengalami kanker payudara pada usia 0-39 tahun, 1 dari 26 wanita pada usia 40-59 tahun, 1 dari 28 wanita pada usia 60-69 tahun, dan 1 dari 15 wanita pada usia ≥ 70 tahun.¹⁷

Meskipun jarang, kanker payudara pada wanita muda (sebagian besar penelitian merujuk pada usia <35 tahun atau <40 tahun) memiliki kompleksitas tersendiri.^{18,19} Kanker payudara pada wanita <40 tahun cenderung memiliki sifat klinis dan biologi yang berbeda, menunjukkan kanker payudara pada wanita muda mewakili entitas biologi yang berbeda.^{18,20} Berbagai penelitian menunjukkan kanker payudara pada wanita <40 tahun memiliki karakteristik patologis yang lebih agresif dengan prognosis yang lebih buruk. Ukuran tumor besar, *grading* buruk, persebaran ke nodus limfatik, tumor dengan ER negatif, tumor dengan HER2 positif, dan tumor *triple-negative* lebih banyak ditemukan pada wanita muda.^{19,20}

Hubungan antara usia dengan subtipe molekuler dan *grading* histologis cukup banyak diteliti, tetapi terdapat perbedaan pada temuannya, sedangkan hubungan mengenai usia dengan tipe histologis masih belum banyak diteliti. Beberapa penelitian yang dilakukan di Bali, Medan, dan Yogyakarta tidak menemukan hubungan yang signifikan antara subtipe molekuler karsinoma payudara dengan usia.²¹⁻²³ Berbeda dengan penelitian di Swiss yang menemukan subtipe *basal-like* paling banyak ditemui pada pasien <50 tahun, subtipe HER2-*enriched* pada pasien 50-69 tahun, dan subtipe luminal A dan B pada pasien ≥ 70 tahun dengan hubungan yang signifikan.²⁴ Hal yang serupa ditemukan di AS, insidensi tumor *luminal* A dan B meningkat dengan usia dan persentase tumor *basal-like* berkurang dengan usia dengan hubungan yang signifikan.²⁵ Penelitian lain Semarang tidak menemukan adanya hubungan yang signifikan antara usia dengan derajat diferensiasi, berbeda dengan sebuah penelitian di Irlandia yang

menemukan pasien berusia <40 tahun memiliki *grading* histologis yang lebih buruk.^{26,27}

Belum ada penelitian yang menganalisis hubungan antara usia pasien dengan tipe histologis, subtipe molekuler, dan *grading* histologis karsinoma payudara invasif di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Tugurejo Semarang. Oleh karena itu, pada penelitian ini akan diteliti mengenai hubungan antara usia pasien dengan tipe histologis, subtipe molekuler, dan *grading* histologis karsinoma payudara invasif di RSUD Tugurejo Semarang.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara usia pasien dengan tipe histologis, subtipe molekuler, dan *grading* histologis karsinoma payudara invasif?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan antara usia pasien dengan tipe histologis, subtipe molekuler, dan *grading* histologis karsinoma payudara invasif.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Menganalisis karakteristik pasien karsinoma payudara invasif di RSUD Tugurejo Semarang berdasarkan usia.
- 2) Menganalisis karakteristik pasien karsinoma payudara invasif di RSUD Tugurejo Semarang berdasarkan tipe histologis, subtipe molekuler, dan *grading* histologis.

- 3) Menganalisis hubungan antara usia pasien dengan tipe histologis, subtipe molekuler, dan *grading* histologis karsinoma payudara invasif di RSUD Tugurejo Semarang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Penelitian Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan informasi mengenai hubungan antara usia pasien dengan tipe histologis, subtipe molekuler, dan *grading* histologis karsinoma payudara invasif.

1.4.2 Manfaat Penelitian Bagi Masyarakat

Memberikan pengetahuan bagi masyarakat mengenai hubungan antara usia pasien dengan tipe histologis, subtipe molekuler, dan *grading* histologis karsinoma payudara invasif.

1.4.3 Manfaat Penelitian Bagi Institusi Pendidikan

Memberikan pengetahuan mengenai hubungan antara usia pasien dengan tipe histologis, subtipe molekuler, dan *grading* histologis karsinoma payudara invasif serta menjadi acuan bagi peneliti di masa depan untuk penelitian mengenai tipe histologis, subtipe molekuler, dan *grading* histologis serta pengaruh usia terhadap karsinoma payudara invasif.

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Daftar Penelitian Sebelumnya

No.	Judul Penelitian	Metode penelitian	Hasil penelitian
1.	Samosir EJ. Hubungan Subtipe Imunohistokimia dengan Usia pada Pasien Kanker Payudara di Rsup Haji Adam Malik Medan. Repositori Institusi Universitas Sumatera Utara. 2019. ²¹	Penelitian <i>cross-sectional</i> dengan menggunakan data rekam medis pasien kanker payudara di RSUP Haji Adam Malik dari tahun 2016-2018. Variabel berupa usia (kelompok usia ≤ 40 tahun dan >40 tahun) dan subtipe imunohistokimia (<i>luminal A</i> , <i>luminal B</i> dengan HER2(-), <i>luminal B</i> dengan HER2(+), HER2 <i>enriched</i> dan <i>triple negative</i>)	Tidak didapatkan hasil yang signifikan antara subtipe imunohistokimia dengan usia pada pasien kanker payudara di RSUP Haji Adam Malik Medan (p=0,610).
2.	Wijaya ICP, Manuaba IBTW. Hubungan Subtipe Imunohistokimia dengan Usia pada Pasien Kanker Payudara di RSUP Sanglah Kota Denpasar. E-Jurnal Medika Udayana. 2017. ²²	Penelitian <i>cross-sectional</i> dengan menggunakan data rekam medis pasien kanker payudara di RSUP Sanglah dari bulan Januari 2010 sampai dengan bulan Agustus 2014. Variabel berupa usia (kelompok usia <35 , 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, ≥ 65) dan subtipe imunohistokimia (<i>luminal A</i> , <i>luminal B</i> , HER2 <i>positive</i> , <i>triple-negative</i>).	Subtipe <i>luminal A</i> mempunyai insidensi tertinggi pada usia 40-44 tahun, <i>luminal B</i> pada usia 35-39 tahun, HER2 <i>positive</i> pada usia 40-49 tahun, dan <i>triple-negative</i> pada usia 40-44 tahun. Dengan hasil analisis statistik yang tidak signifikan (p=0.742).
3.	Rahmawati Y, et al. <i>Molecular Subtypes of Indonesian Breast Carcinomas - Lack of Association with Patient Age and Tumor Size</i> . Asian Pac J Cancer Prev. 2018;19(1):161-6. ²³	Penelitian <i>cross-sectional</i> dengan data rekam medis RSUP Dr. Sardjito tahun 2012-2015. Variabel berupa usia (<40 , 40-50, dan >50 tahun), ukuran tumor (<2 , 2-5, dan >2 cm), serta subtipe molekuler (<i>luminal A</i> , <i>luminal B</i> , HER2+, dan <i>triple-negative</i>).	Subtipe molekuler yang paling banyak adalah <i>luminal A</i> , diikuti <i>triple-negative</i> , HER2+, dan <i>luminal B</i> . Tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara usia dan ukuran tumor dengan subtipe molekuler.

Tabel 1. Daftar Penelitian Sebelumnya (lanjutan)

No.	Judul Penelitian	Metode penelitian	Hasil penelitian
4.	Spitale A, et al. <i>Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland</i> . <i>Annals of Oncology</i> . 2009 Apr 1;20(4):628–35. ²⁴	Penelitian menggunakan data pasien kanker payudara dari <i>Ticino Cancer Registry</i> dari tahun 2003-2007. Variabel berupa karakteristik klinikopatologi, <i>overall survival</i> jangka pendek, usia (kelompok usia <50 tahun, 50-69 tahun, dan ≥70 tahun) dan sub tipe molekuler dengan pemeriksaan imunohistokimia (<i>luminal A, luminal B, Her2/neu, dan basal-like</i>).	Sub tipe <i>basal-like</i> paling banyak ditemui pada pasien berusia <50 tahun, sub tipe <i>HER2-enriched</i> pada usia 50-69 tahun, dan sub tipe <i>luminal A dan B</i> pada pasien berusia ≥70 tahun dengan hasil yang signifikan secara statistik ($P=0,0002$).
5.	Jenkins EO, et al. <i>Age-Specific Changes in Intrinsic Breast Cancer Subtypes: A Focus on Older Women</i> . <i>The Oncologist</i> . 2014 Oct 1;19(10):1076–83. ²⁵	Penelitian menggunakan data klinis dan pemeriksaan ekspresi gen pasien kanker payudara yang tersedia di publik. Variabel berupa sub tipe molekuler berdasarkan algoritma PAM50 (<i>luminal A, luminal B, HER2-enriched, basal-like, dan normal-like</i>), usia (kelompok usia 21-39, 40-49, 50-59, 60-69, dan 70-93 tahun), dan tingkat <i>survival</i> pasien.	Insidensi tumor <i>luminal A, luminal B, dan luminal A+B</i> meningkat dengan usia ($p<0.01, p<0,0001, dan p<0,0001$). Sedangkan, persentase tumor <i>basal-like</i> berkurang dengan usia ($p<0,0001$).
6.	Firasi AA, Yudhanto E. Hubungan Usia terhadap Derajat Diferensiasi Kanker Payudara pada Wanita. <i>Diponegoro Medical Journal</i> (Jurnal Kedokteran Diponegoro). 2016;5(4):327–36. ²⁶	Penelitian <i>cross-sectional</i> dengan data rekam medis RSUP dr. Kariadi Semarang tahun 2011-2013. Variabel berupa usia (<40 tahun dan ≥ 40 tahun) dan derajat diferensiasi yang dinilai berdasarkan metode Elston dan Ellis.	Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara usia dan derajat kanker payudara.

Tabel 1. Daftar Penelitian Sebelumnya (lanjutan)

No.	Judul Penelitian	Metode penelitian	Hasil penelitian
7.	Kheirelseid EA, Boggs JM, Curran C, Glynn RW, Dooley C, Sweeney KJ, et al. <i>Younger age as a prognostic indicator in breast cancer: A cohort study.</i> BMC Cancer. 2011 Aug 28;11(1):383. ²⁷	Penelitian menggunakan data dari <i>Galway University Hospital</i> tahun 1989-2009. Variabel berupa usia (<40 dan >40 tahun), ukuran tumor, <i>grading</i> histologis, tipe histologis, <i>staging</i> tumor, sifat biologi (status ER, PR, dan HER2), pilihan terapi, serta <i>overall survival</i> .	Pasien berusia <40 tahun cenderung memiliki <i>grading</i> dan <i>staging</i> tumor tinggi, insidensi tumor lobular lebih rendah, serta ekspresi ER(-) dan HER2(+) yang lebih tinggi. Tidak terdapat perbedaan signifikan dalam ukuran tumor dan <i>overall survival</i> antar kelompok usia.

Penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan Samosir, pada penelitian ini digunakan 4 kelompok subtype molekuler serta analisis mengenai hubungan usia terhadap tipe histologi dan *grading* histologis.²¹ Berbeda dengan penelitian yang dilakukan Wijaya, Rahmawati, Spitale, dan Jenkins, pada penelitian ini digunakan kelompok usia <40 tahun dan ≥ 40 tahun serta analisis mengenai hubungan usia terhadap tipe histologi dan *grading* histologis.²²⁻²⁵ Berbeda dengan penelitian yang dilakukan Firasi, pada penelitian ini dilakukan analisis mengenai hubungan usia terhadap subtype molekuler dan *grading* histologis.²⁶ Berbeda dengan penelitian yang dilakukan Kheirelseid, pada penelitian ini digunakan 4 kelompok subtype molekuler.²⁷ Penelitian ini juga berbeda dari aspek populasi dan lokasi penelitian dibandingkan dengan penelitian-penelitian sebelumnya.²¹⁻²⁷