

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Karsinoma payudara merupakan penyakit keganasan yang sering dijumpai di masyarakat dan merupakan masalah kesehatan utama bagi wanita. *International Agency for Research of Cancer* (IARC) tahun 2020 mencatat bahwa karsinoma payudara merupakan keganasan yang paling banyak diderita oleh perempuan di seluruh dunia.¹ Di Indonesia 148.11 per 100.000 wanita terdiagnosis karsinoma payudara dengan rata-rata kematian 9.6 orang per 100 penduduk.² Profil kesehatan Indonesia tahun 2020 juga menyebutkan bahwa jumlah kasus penyakit karsinoma yang tertinggi di Indonesia adalah karsinoma payudara diikuti dengan karsinoma leher rahim, dengan insiden karsinoma payudara yang cenderung meningkat.¹ Berdasar data departemen kesehatan tahun 2018, Provinsi Jawa Tengah menduduki peringkat kedua nasional dalam prevalensi karsinoma payudara.² Berdasarkan data registrasi kanker, karsinoma payudara juga merupakan keganasan terbanyak pada perempuan di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama periode tahun 2015 hingga 2019.

Karsinoma payudara invasif merupakan kelompok tumor ganas epitelial yang heterogen dengan morfologi, perilaku biologis, perjalanan klinis dan prognosis yang beragam.^{3,4,5} Klasifikasi WHO saat ini terutama didasarkan pada evaluasi morfologi dan membagi karsinoma payudara invasif menjadi 2 kategori utama yaitu *no special type* (NST) dan *special type*. Tumor juga diklasifikasikan berdasarkan profil ekspresi gen menjadi 4 subtipe molekul intrinsik yaitu luminal A, luminal B, HER2 positif (*non luminal*) dan *basal-like*.^{3,5} Karsinoma payudara terjadi karena proses multifaktorial dan infeksi virus onkogenik baru-baru ini diselidiki sebagai salah satu faktor risiko karsinoma payudara.^{4,6} IARC melaporkan bahwa karsinogen biologis merupakan penyebab dari 18-20% kanker.⁷ Salah satu virus penyebab infeksi pada manusia yang sering dikaitkan

dengan kejadian karsinoma adalah Epstein-Barr virus (EBV). Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa antara 30 sampai 50% tumor payudara dinyatakan positif EBV.^{6,8} Penatalaksanaan karsinoma payudara invasif meliputi terapi pembedahan, terapi sistemik, terapi hormonal dan radiasi. Dalam pengobatan yang bertujuan untuk eradikasi karsinoma dan peningkatan kualitas hidup penderita, telah terjadi perkembangan yang cukup pesat dengan diketahuinya faktor-faktor prognosis yaitu faktor yang mempengaruhi *survival rate* dan *disease free interval* dan dikenali pula beberapa faktor prediktif yaitu faktor yang mempengaruhi atau menentukan respon terapi. Beberapa karakteristik klinikopatologis yang berpengaruh pada prognosis karsinoma payudara diantaranya yaitu ukuran tumor, derajat keganasan, ekspresi *estrogen reseptor* (ER), *progesterone reseptor* (PR) dan HER2, indeks Ki67, keterlibatan kelenjar getah bening (KGB) serta usia. Faktor-faktor biologis tertentu termasuk ER, PR dan HER2, merupakan faktor prognostik sekaligus faktor prediktif.^{9,10,11}

EBV merupakan herpes virus gamma yang termasuk dalam famili herpesviridae yang menginfeksi >90% manusia dan biasanya dibawa seumur hidup sebagai infeksi tanpa gejala. IARC telah mengklasifikasikan EBV sebagai kelompok karsinogen penyebab keganasan limfoid dan epitelial termasuk limfoma burkit, limfoma cell-B, limfoma Hodgkin, dan karsinoma nasofaring.^{7,8,12} Sejumlah penelitian mengusulkan onkogenesis virus sebagai faktor etiologi untuk karsinoma payudara. Kemungkinan hubungan EBV dengan karsinoma payudara dilatarbelakangi dari tingginya insiden karsinoma payudara pria yang dilaporkan di negara-negara mediterania (suatu daerah endemik untuk EBV), serta adanya kesamaan morfologis antara karsinoma meduler payudara dan karsinoma nasofaring.^{5,13} Mendeteksi virus di jaringan karsinoma merupakan langkah pertama untuk mengetahui hubungan antara karsinoma dengan virus. Infeksi EBV terutama ditunjukkan oleh ekspresi gen laten yang dihasilkan antara lain *EBV-encoded nuclear antigen* (EBNA), *Latent Membrane Protein* (LMP), dan *EBV-encoded ribonucleic acid* (EBER). Produk gen yang diekspresikan selama latensi EBV memainkan peran kunci dalam onkogenesis.^{14,9}

Latent Membrane Protein 1 (LMP1) adalah salah satu antigen dari EBV yang diekspresikan pada fase laten dari EBV. LMP1 adalah protein yang sangat onkogenik yang meniru pensinyalan CD40, yang menyebabkan stimulasi beberapa jalur, termasuk *nuclear factor kappa beta* (NF- κ B), yang memberikan sifat onkogeniknya melalui berbagai mekanisme seperti meningkatkan kelangsungan hidup dan proliferasi sel tumor, menghambat apoptosis, serta meningkatkan risiko metastasis.^{14,15} Deteksi molekuler EBV dapat dilakukan dengan beberapa cara. PCR adalah teknik yang sangat sensitif dan spesifik untuk mendeteksi DNA EBV.^{8,16} Kerugian utama dari PCR adalah tidak dapat melokalisasi genom virus, yaitu tidak dapat membedakan EBV dalam sel tumor dari EBV di sekitar limfosit. Imunohistokimia adalah pendekatan yang banyak digunakan dan langsung untuk deteksi EBV karena selain lebih banyak tersedia di banyak laboratorium, teknik imunohistokimia juga memungkinkan melihat langsung protein virus di dalam sel tumor.⁸ Peneliti pada penelitian ini menggunakan imunohistokimia LMP1 untuk mendeteksi EBV pada jaringan tumor payudara.

Dengan mengetahui hubungan antara karsinoma payudara invasif dan infeksi EBV, dapat meningkatkan pemahaman etiologi karsinoma payudara, deteksi dini, pencegahan, dan pengobatan karsinoma payudara invasif. Sebagian besar penelitian yang telah dilakukan untuk mendeteksi hubungan karsinoma payudara dengan infeksi EBV dilakukan di negara-negara barat. Beberapa penelitian menunjukkan korelasi substansial antara ekspresi EBV dan beberapa faktor klinikopatologis untuk karsinoma payudara, diantaranya mengamati bahwa karsinoma payudara dengan ekspresi EBV memiliki karakteristik yang lebih agresif, termasuk peningkatan negatifitas ER dan derajat histologis yang tinggi.^{10,11,17} Penelitian lain juga menyebutkan bahwa LMP1 terbukti penting untuk transformasi sel dan pathogenesis sehingga LMP1 merupakan target terapi yang sangat baik untuk strategi intervensi keganasan terkait EBV.¹⁸ Sejauh ini hanya beberapa studi yang telah dilaporkan dari negara-negara Asia termasuk Indonesia, diantaranya yaitu Qi ML et al pada tahun 2014 yang meneliti hubungan infeksi EBV dan merokok pasif terhadap faktor risiko karsinoma payudara

perempuan di China, Yudisaputro WD et al pada tahun 2021 yang meneliti hubungan infeksi EBV terhadap faktor prognosis karsinoma payudara di RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan metode PCR.

Dengan penelitian ini peneliti ingin mengetahui hubungan antara infeksi laten EBV terhadap wanita dengan karsinoma payudara invasif di RSUP Dr.Kariadi Semarang dengan menggunakan metode imunohistokimia LMP1 Epstein-Barr virus. Penelitian ini bertujuan menganalisa hubungan antara ekspresi LMP1 terhadap beberapa karakteristik klinikopatologis karsinoma payudara yang meliputi usia, ukuran tumor, derajat keganasan, ekspresi ER, PR dan HER2, indeks Ki67 serta keterlibatan kelenjar getah bening aksilla ipsilateral. Penelitian ini diharapkan dapat memperluas pemahaman etiologi karsinoma payudara dan membantu mengarahkan klinisi dalam menentukan prognosis karsinoma payudara.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah ekspresi LMP1 mempunyai hubungan dengan karakteristik klinikopatologis karsinoma payudara invasif seperti usia, ukuran tumor, derajat keganasan, ekspresi ER, PR dan HER2, indeks Ki67, sub tipe molekuler dan keterlibatan KGB aksilla ipsilateral?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisa hubungan antara ekspresi LMP1 dengan karakteristik klinikopatologis karsinoma payudara invasif.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisa hubungan ekspresi LMP1 dengan usia pasien karsinoma payudara invasif.
2. Menganalisa hubungan ekspresi LMP1 dengan ukuran tumor pada pasien karsinoma payudara invasif.
3. Menganalisa hubungan ekspresi LMP1 dengan derajat keganasan pada pasien karsinoma payudara invasif.

4. Menganalisa hubungan ekspresi LMP1 dengan ekspresi ER pada pasien karsinoma payudara invasif.
5. Menganalisa hubungan ekspresi LMP1 dengan ekspresi PR pada pasien karsinoma payudara invasif.
6. Menganalisa hubungan ekspresi LMP1 dengan perbedaan ekspresi HER2 pada pasien karsinoma payudara invasif.
7. Menganalisa hubungan ekspresi LMP1 dengan indeks Ki67 pada pasien karsinoma payudara invasif.
8. Menganalisa hubungan ekspresi LMP1 dengan subtipe molekuler karsinoma payudara invasif.
9. Menganalisa hubungan ekspresi LMP1 dengan keterlibatan KGB aksilla ipsilateral pada pasien karsinoma payudara invasif.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Aspek pendidikan dan ilmu pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi keilmuan mengenai pengaruh keterlibatan infeksi laten EBV dalam kasus karsinoma payudara invasif.

2. Aspek pelayanan kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi para klinisi tentang manfaat penggunaan imunohistokimia LMP1 pada pasien karsinoma payudara invasif sehingga dapat dijadikan pertimbangan sebagai salah satu target terapi dalam penanganan kasus karsinoma payudara invasif di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

3. Aspek penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan untuk penelitian lebih lanjut mengenai hubungan ekspresi LMP1 dengan faktor prognostik karsinoma payudara invasif.

1.5. Orisinalitas penelitian

Tabel 1.1 Orisinalitas Penelitian

| Penulis | Judul/Penerbit | Hasil |
|-------------------------------|---|---|
| Shechter O et al (2022) | <i>Epstein–Barr Virus (EBV) Epithelial Associated Malignancies: Exploring Pathologies and Current Treatments</i> | EBV berperan dalam patogenesis karsinoma payudara. Produk gen yang diekspresikan selama latensi EBV memainkan peran kunci dalam onkogenesis. ¹⁵ |
| Arias-Calvachi C et al (2022) | <i>Epstein-Barr Virus Association with Breast Cancer: Evidence and Perspectives</i> | Terdapat peningkatan risiko karsinoma payudara dengan adanya EBV. Asosiasi ini tampaknya lebih kuat di negara-negara Asia jika dibandingkan dengan negara-negara Eropa. ¹⁹ |
| Shahi V et al (2022) | <i>Detection of Epstein-Barr Nuclear Antigen-1 (EBNA-1), Early Antigen 1F, 2R (EA-1F, EA-2R) along with Epstein–Barr virus Latent Membrane Protein 1 (LMP1) in Breast Cancer of Northern India: An Interim Analysis</i> | Sebanyak 19.23% (25 kasus) jaringan karsinoma payudara memiliki hasil PCR EBV positif, 11 dari 25 kasus positif PCR menunjukkan imunoekspresi positif untuk LMP1. ⁸ |

| | | |
|--------------------------|---|--|
| Salih MM et al (2022) | <i>Incidence of Epstein-Barr Virus Among Women With Breast Cancer Using Monoclonal Antibodies for Latent Membrane Protein 1 (LMP1)</i> | EBV positif dikaitkan dengan kasus karsinoma payudara tingkat tinggi. Kepositifan EBV tidak secara signifikan berkorelasi dengan derajat tumor, ekspresi PR, atau ekspresi HER2. Namun, hubungan yang signifikan ditemukan antara EBV dan keterlibatan kelenjar getah bening, kelompok usia, dan status ER. ¹¹ |
| Yu-Pei Chen et al (2015) | <i>Effect of latent membrane protein 1 expression on overall survival in Epstein-Barr virus-associated cancers: a literature-based meta-analysis.</i> | Ekspresi LMP1 dapat digunakan sebagai biomarker prognostik pada pasien NPC, NHL, dan HD. Data ini menunjukkan bahwa terapi baru yang menargetkan LMP1 dapat meningkatkan hasil klinis untuk pasien karsinoma terkait EBV. ²⁰ |

Penelitian ini berbeda dengan penelitian-penelitian yang telah ada sebelumnya karena penelitian ini menggunakan metode imunohistokimia LMP1 Epstein-Barr Virus pada pasien karsinoma payudara invasif di RSUP dr. Kariadi Semarang.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Shechter O et al dan penelitian oleh Arias-Calvachi C et al, perbedaannya dengan penelitian ini adalah penelitian-penelitian tersebut mengumpulkan data tentang peran EBV dalam patogenesis karsinoma payudara dan meringkas informasi epidemiologi mengenai keberadaan EBV pada karsinoma payudara dari berbagai literatur yang di dikumpulkan dari PubMed dan Google Scholar.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Shahi V et al, perbedaannya dengan penelitian ini adalah penelitian tersebut mendeteksi *Epstein-Barr Nuclear Antigen-1* (EBNA-1) dengan metode PCR. Pada penelitian yang dilakukan oleh Salih MM et al, perbedaannya dengan penelitian ini adalah penelitian tersebut menganalisis keberadaan virus Epstein-Barr (EBV) menggunakan metode imunohistokimia LMP1 dan menentukan korelasi antara keberadaan EBV dan karakteristik klinikopatologis karsinoma payudara pada populasi wanita Sudan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Yu-Pei Chen et al, perbedaannya dengan penelitian ini adalah penelitian tersebut meneliti tentang ekspresi LMP1 sebagai biomarker prognostik pada pasien NPC, NHL, dan HD.