

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Kanker payudara merupakan kanker yang paling sering ditemukan pada wanita di seluruh dunia. Berdasarkan data GLOBOCAN, *International Agency for research on Cancer* (IARC) pada tahun 2012 terdapat sekitar 1,67 juta kasus kanker payudara baru yang terdiagnosis (25% dari seluruh kanker pada wanita). Kasus kanker payudara lebih banyak terjadi di daerah kurang berkembang (883.000 kasus) dibandingkan dengan negara yang lebih maju (794.000 kasus). Kanker payudara menempati urutan kelima penyebab kematian akibat kanker secara keseluruhan (522.000 kematian), setelah kanker paru, hati, perut dan kolorektal.<sup>1-2</sup>

Berdasarkan estimasi Globocan, *international Agency for Research on Cancer* (IARC) pada tahun 2012, insidensi kanker pada wanita di Indonesia 134 per 100.000 penduduk dengan insidensi tertinggi pada wanita adalah kanker payudara sebesar 40 per 100.000 diikuti oleh kanker leher rahim 17 per 100.000 dan kanker kolorektal 10 per 100.000 perempuan. Prevalensi kanker di Indonesia meningkat seiring dengan bertambahnya usia.<sup>3-4</sup>

Banyak hal yang menjadi faktor risiko seseorang mudah menderita tumor payudara. Faktor resiko diantaranya adalah usia. Usia yang lebih tua (diatas 30 tahun) menunjukkan peningkatan risiko dibanding usia yang lebih muda..<sup>5-7</sup> TNBC lebih sering terjadi pada wanita muda kurang dari 40 tahun, Afrika-Amerika dan mutasi BRCA1.<sup>8</sup>

Berdasarkan *gene profiling* ada atau tidaknya hormon reseptor seperti esterogen (ER+/ER-)/ progesterone receptor (PR+/PR-) dan Human epidermal growth factor receptor-2 (HER2+/HER2-), *invasive breast carcinoma* dibagi menjadi beberapa subtype. Salah satunya adalah *Triple negative breast cancer* (TNBC) yang tidak memiliki reseptor estrogen (ER),

progesteron reseptor (PR), dan juga *Human epidermal growth factor receptor-2* (HER2). TNBC bersifat agresif dan memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan subtype yang lain. Subtipe ini terhitung sebanyak 15%-20% dari keseluruhan kanker payudara, dua kali lebih sering pada wanita kulit hitam dibanding kulit putih, lebih sering pada indeks massa tubuh yang lebih tinggi (BMI), paritas lebih tinggi, menarcho pada usia yang lebih muda. TNBC memiliki ukuran tumor lebih besar, frekuensi metastasis ke KGB aksila yang tinggi dan berada pada stadium lanjut. Walaupun angka kematian akibat kanker payudara secara umum cenderung menurun, namun angka kematian bagi subtype TNBC tetap tinggi.<sup>9-10</sup> TNBC sering menginvasi stroma dan bermetastasis ke KGB aksila yang merupakan salah satu prediktor yang berpengaruh terhadap rekurensi dan kematian, metastasis ke KGB aksila membuktikan kemampuan tumor untuk bermetastasis ke tempat lain.<sup>2</sup>

Metastasis adalah proses memisahkan diri dari tumor primer untuk membentuk anak sebar ke jaringan atau organ melalui pembuluh darah ataupun pembuluh limfe. Metastasis kanker payudara disebabkan karena hilangnya adhesi sel yang satu terhadap yang lain dan transisi dari epitelial menjadi mesenkim (*Epithelial-mesenchymal transition/EMT*). Hal inilah yang menyebabkan invasi ke stroma di sekeliling massa tumor.<sup>9,11</sup> Adhesi antar sel diatur oleh dua jenis junction yaitu adherens junction dan tight junction. Telah banyak penelitian tentang protein transmembran pada adherens junction yang disebut dengan E-cadherin. Protein ini berperan juga sebagai tumor supresor pada berbagai jaringan dan juga berfungsi sebagai indikator prognostik pada beberapa tumor dan penurunan ekspresi berhubungan dengan metastasis kelenjar getah bening.<sup>11-12</sup>

*Epithelial Cadherin (E-cadherin)*, anggota famili Cadherin tipe 1 yang merupakan protein adhesi transmembran yang tergantung pada kalsium (transmembrane calcium-dependent adhesion protein), yang terletak pada adherens junction, dengan berat molekul 120 kDa dan diekspresikan oleh sel epitel.<sup>12,13</sup> E-cadherin terletak pada lokus kromosom 16q22.1

dengan encoding CDH1 yang sama seperti pada kanker payudara dan mutasi CDH1 akan terjadi EMT.<sup>14-15</sup>

Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan adanya korelasi antara berkurangnya kadar ekspresi E-cadherin dengan derajat histologi tumor, metastasis KGB dan stadium klinik,<sup>13</sup> namun ada pula hasil penelitian yang menunjukkan korelasi lemah atau tidak menunjukkan korelasi antara kadar ekspresi E-cadherin dengan prognosis kanker payudara.<sup>5</sup> Sedangkan bagi TNBC, hanya sedikit yang diketahui mengenai kadar ekspresi E-cadherin.

Sejauh ini masih sedikit sekali laporan penelitian tentang kadar ekspresi E-cadherin pada kasus TNBC terutama di Indonesia. Pengetahuan ini sangat penting untuk mengetahui dan mendapatkan petanda prognosis bagi kasus-kasus TNBC di Indonesia. Oleh karena itu, penelitian ini dirancang untuk mengetahui hubungan antara kadar ekspresi E-cadherin status metastasis KGB pada penderita TNBC di RSUP Dr.Kariadi Semarang.

## **1.2. Perumusan Masalah**

Dari latar belakang yang telah diuraikan di atas, peneliti ingin mengetahui: “Bagaimana hubungan kadar ekspresi E-cadherin dengan status metastasis KGB pada TNBC?” di RSUP Dr.Kariadi Semarang.

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan kadar ekspresi E-cadherin dengan status metastasis KGB pada TNBC di RSUP DR.Kariadi Semarang.

### 1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui kadar ekspresi E-Cadherin pada pada TNBC.
2. Untuk mengetahui hubungan kadar ekspresi E-Cadherin dengan status metastasis KGB pada TNBC.
3. Untuk mengetahui hubungan kadar ekspresi E-Cadherin dengan jumlah KGB yang terlibat pada TNBC.
4. Untuk mengetahui hubungan kadar ekspresi E-Cadherin dengan usia pada TNBC.
5. Untuk mengetahui hubungan kadar ekspresi E-Cadherin dengan ukuran tumor pada TNBC.

### 1.4. Manfaat Penelitian

1. Dapat memberikan informasi atau data ilmiah tentang hubungan kadar ekspresi E-cadherin dengan usia, ukuran tumor, jumlah KGB yang terlibat dan status metastasis penderita TNBC sehingga dapat memprediksi adanya metastasis dan sebagai indikator prognosis.
2. Data yang diperoleh dapat digunakan sebagai data awal untuk penelitian selanjutnya.

### 1.5. Keaslian Penelitian

Beberapa penelitian mengenai ekspresi imunohistokimia E-cadherin pada kasus-kasus TNBC antara lain:

Tabel 1.1 Penelitian yang serupa

Peneliti dan Judul	Metode Penelitian	Hasil
1. Anna Brzozowka, Tomazs Sodolski, Darius Duma, Tomasz Mazurkiewicz	89 kasus kanker payudara yang dirawat dan dipilih untuk studi di pusat onkologi di Lublin selama	-Rata-rata kelangsungan hidup pasien tanpa ekspresi E-cadherin lebih pendek dibandingkan dengan

<p>Evaluation of prognostic parameters of E-cadherin status in breast cancer treatment.(2012).<sup>14</sup></p>	<p>1995 sampai 1996.</p> <p>Data pasien: ukuran tumor, status KGB axilla, <i>staging</i>, Status ER,PR dan HER2</p> <p>IHC: E-cadherin,monoclonal antibody.</p> <p>Metode analisis: Statistik analisis</p>	<p>yang memiliki ekspresi E -cadherin.</p> <p>-Berkurangnya ekspresi E-cadherin lebih sering ditemukan pada pasien yang metastasis jauh.</p> <p>-Perubahan tingkat E-cadherin tidak tergantung pada ukuran tumor, <i>grade</i>, metastasis kelenjar getah bening,ER,PR,HER2 dan kondisi hormonal dan adanya jaringan kanker di pembuluh limfatik dan infiltrasi kapsul kelenjar getah bening.</p>
<p>2.Peng li, Tingting sun, Qingzhong Yuan, guozheng Pan, Jian Zhang, Diwen sun, (Onco targets and therapy, 2016) The expressions of neDD9 and e-cadherin correlate with metastasis and poor prognosis in triple-negative breast cancer patients (2016).<sup>15</sup></p>	<p>106 kasus TNBC dan 120 kasus non TNBC yang belum mendapat kemoterapi atau radioterapi.</p> <p>IHC: Monoclonal antibody E-cadherin (clone NCH-38, dilution 1:200; Dako Denmark A/S, Glostrup, Denmark) dan human NEDD9 (1:100; Abcam, Cambridge, MA, USA).</p> <p>Evaluasi imunohistokimia memakai skor :0 (&lt;,5%), 1 (5%–25%), 2 (26%–50%), and 3 (&gt;50%) .</p> <p>Intensitas : 0 (Tidak tercatat), 1 (tercat lemah), 2 (tercat sedang),</p>	<p>Ekspresi NEDD9 dan E-cadherin berkorelasi dengan metastais <i>lymph node</i> dan <i>staging</i> (P&lt;0.05) dan tidak berkorelasi dengan usia, ukuran, <i>grade</i>, status menopause atau tipe histologis.</p>

---

		and 3 (tercat kuat).
		Skor NEDD9: 0–3 low expression, 4-9 high expression.
		Skor E-cadherin: 0-1 negatif, 2-9 positif.
		Hasil dikorelasikan dengan usia, status menopause, tipe histologi, ukuran tumor, grade, metastasis <i>lymph node, staging</i> .
		Metode analysis: $\chi^2$ atau Fisher's exact tests

---

<p>3. Jayaprakash Shetty dan Chandrika Rao. Expression of E cadherin and Ki 67: Emerging Prognostic Markers in Triple-Negative Breast Cancer. (2019).<sup>16</sup></p>	<p>141 kasus TNBC yang didiagnosis di Departemen Patologi, Akademi Medis K S Hegde, Deralakatte, Mangalore. Kasus ditinjau berdasarkan parameter klinikopatologi termasuk usia saat diagnosis, jenis tumor, ukuran tumor, derajat tumor, dan metastasis kelenjar getah bening. Tingkat histologis dinilai dengan sistem skoring Bloom-Richardson. Studi observasional prospektif. <i>Statistical Analysis: The chi-square test.</i></p>	<p>-Ekspresi Ki 67 yang tinggi dikaitkan dengan derajat histologis yang lebih tinggi, ukuran tumor yang lebih besar, status kelenjar getah bening positif, kelangsungan hidup bebas penyakit yang pendek, dan kelangsungan hidup secara keseluruhan pada kanker payudara. -Hilangnya ekspresi E cadherin dikaitkan dengan ukuran tumor yang lebih besar, tingkat tumor yang lebih tinggi, dan metastasis kelenjar getah bening pada kanker payudara. - TNBC dikaitkan dengan kelompok usia yang lebih muda,</p>
--	---	---

---

---

dan mayoritas berdiferensiasi buruk dengan ekspresi Ki 67 yang tinggi dan sejumlah besar kasus positif kelenjar getah bening menunjukkan hilangnya ekspresi E cadherin.

-Analisis ekspresi E cadherin dan ekspresi Ki 67 akan membantu untuk mengevaluasi implikasi prognostik.

---