

## **BAB 1. PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Penelitian**

Karsinoma payudara adalah salah satu penyebab utama morbiditas terkait karsinoma dan kematian di kalangan perempuan di seluruh dunia (Zhang *et al.*, 2013). Karsinoma payudara merupakan masalah kesehatan utama yang mempengaruhi kehidupan jutaan manusia. Pada tahun 2012, diperkirakan bahwa 226.870 perempuan di Amerika Serikat didiagnosis dengan karsinoma payudara dan 39.510 yang terdiagnosis karsinoma payudara menyerah dan berputus asa akan penyakitnya. Dengan tingginya angka-angka tersebut karsinoma payudara menduduki urutan kedua setelah kanker paru-paru yang menyebabkan kematian (Ahmad, 2013).

Dengan perkembangan jaman dan ilmu pengetahuan telah banyak dilakukan penelitian pada karsinoma payudara, yang ditujukan untuk mengurangi angka morbiditas yang jumlahnya meningkat dalam beberapa dekade terakhir, namun hal ini berlaku bila karsinoma payudara terdiagnosis

pada tahap awal dan belum terjadi metastasis secara luas. Ketika karsinoma payudara sudah bermetastasis ke organ lain maka pilihan terapi menjadi sangat terbatas dan tingkat keberhasilan terapi menjadi *dubia malam* (Ahmad, 2013).

Banyak tantangan dalam pengelolaan pasien dengan kanker payudara. Pertama, meskipun banyak faktor risiko awal terkait dengan perkembangan dan metastasis tidak adanya dasar utama sebagai pedoman, selain itu, ada kesenjangan pada karsinoma payudara baik kesenjangan sosial ekonomi maupun kesenjangan rasial. Tidak adanya prediktor yang handal dalam mengetahui agresivitas pada pasien karsinoma payudara

Payudara. Pada karsinoma payudara stadium lanjut akan terjadi metastasis dan resistensi obat sehingga sangat membatasi tindakan operatif bedah dan terjadi resistensi terapi (Panis *et al.*, 2010).

Tantangan lain adalah mentargetkan obat yang relevan secara klinis. Banyaknya pasien karsinoma payudara yang tidak berespon terhadap terapi target dari awal yang disebut *de novo* resistensi obat, sedangkan dikatakan resistensi didapat bila menunjukkan ada perbaikan pada tahap awal dengan tamoxifen dan trastuzuma tetapi akhirnya menjadi resistensi. Adanya metastasis serta fenotipe resistensi obat hampir selalu menghasilkan prognosis yang buruk dan menunjukkan penyakit kearah keagresifan (Kris *et al.*, 2010; Panis *et al.*, 2010). Pasien kanker payudara memiliki harapan hidup yang sangat baik dan bebas dari penyakit kanker dan dapat diobati secara dini (Ahmad, 2013).

Kanker payudara merupakan keganasan yang paling sering terjadi pada wanita di seluruh dunia yang merupakan 22% dari semua tumor ganas pada wanita (Ellis *et al.*, 2003). Di Indonesia sendiri karsinoma payudara menempati urutan karsinoma terbanyak pada wanita setelah karsinoma leher rahim. Insidensi karsinoma ini tinggi (80/100.000 wanita) pada beberapa

negara maju dan berkembang di dunia (Tjindarbumi dan Mangunkusumo, 2002).

Banyak sekali faktor risiko yang dapat menyebabkan berkembangnya kanker payudara, dimana secara statistik resiko kanker payudara meningkat pada wanita nullipara, *menarche* dini, *menopause* terlambat dan wanita yang mengalami kehamilan anak pertama di atas usia 30 tahun. Sebanyak kurang dari 1% kanker payudara terjadi pada usia kurang dari 25 tahun, setelah usia lebih dari 39 tahun insiden meningkat cepat dan insiden tertinggi dijumpai pada usia 45-50 tahun (Tjindarbumi dan Mangunkusumo, 2002).

Estrogen reseptor-Progesteron reseptor (ER-PR) dan HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*) dapat digunakan sebagai biomarker untuk prognostik dan prediktif spesifik pada pasien dengan kanker payudara. *Marker* ini berperan yang penting terhadap terapi hormonal (Weigel and Dowsett, 2010).

Estrogen reseptor dan progesteron reseptor merupakan suatu protein yang banyak berperan pada aspek modulator patologi kelenjar payudara. Estrogen reseptor dan PR bekerja secara sinergi dalam terjadinya mutasi. Estrogen reseptor dan PR mempunyai kemampuan memodulasi secara langsung ekspresi *growth factor pathway*

dan *downstream*, dikenal sebagai protoonkogen *nuclear* (Hewitt and Korack; Klinge, 2001; Palmieri, 2002).

Estrogen reseptor pertama kali diidentifikasi oleh Elwood V. Jensen pada tahun 1950. Sekitar 2/3 wanita karsinoma payudara berumur < 50 tahun menunjukkan ekspresi ER(+) dan wanita berusia > 50 tahun 80% menunjukkan ER(+), sehingga adanya ekspresi ER dapat memprediksi respon terhadap terapi spesifik pada karsinoma payudara yang invasif. Keberadaan dan derajat ekspresi ER dapat digunakan untuk menunjukkan respon terapi obat seperti *tamoxifen* yang bekerja memblok ER dan AIs (Aromatase *Inhibitors*) dengan efek mencegah produksi dari estrogen (Payne *et al.*, 2008).

Estrogen reseptor mengalami over-ekspresi pada sekitar 70% kanker payudara yang disebut ER positif. Estrogen reseptor(+) dan/atau PR(+) mempunyai risiko mortalitas lebih rendah daripada pada pasien karsinoma payudara dibandingkan dengan ER(-) dan/atau PR(-) (Heldring, 2007; Payne *et al.*, 2008; Rollerova and Urbancikova, 2000).

Asam adalah asam berbentuk kristal hasil akhir dari metabolisme purin dan salah satu komponen asam nukleat yang terdapat pada inti sel-sel tubuh (Pasalic *et al.*, 2012).

Prevalensi oleh *Healthand Nutrition Examination Survey* Nasional ketiga ditemukan lebih besar pada laki-laki sebanyak 2% dengan usia diatas 30 tahun dan wanita diatas usia 50 tahun (Ausiello, *et al.*, 2005).

Penyebab hiperurisemia diklasifikasikan menjadi hiperurisemia primer, sekunder dan idiopatik (Putra, 2007). Asam urat mempunyai dua fungsi sebagai oksidan dan antioksidan seperti dua sisi mata pisau yang mempunyai fungsi berbeda. Asam urat merupakan *scavenger* yang kuat dari singlet oksigen, radikal peroksil dan radikal hidroksil. Asam urat bisa sebagai antioksidan utama yang melindungi sel dari kerusakan oksidatif (Johnson & Sautin, 2012).

Hubungan antara asam urat dan kanker dapat dijelaskan bahwa asam urat berkolaborasi bertransformasi menuju tingginya agresifitas kanker. Salah satu hipotesis mengatakan bahwa hiperurisemia sebagian bertanggung jawab atas suatu kondisi inflamasi dalam lingkungan tumor payudara yang berkontribusi untuk proliferasi sel tumor dan metastasis (Fini *et al.*, 2012).

Sepengetahuan penulis, penelitian serupa pada pasien karsinoma payudara yang menggunakan kadar asam urat sebagai

marker inflamasi belum pernah dilakukan di Indonesia.

### B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut diatas, maka disusunlah rumusan permasalahan sebagai berikut :

1. Apakah terdapat hubungan antara ER, PR, dan HER-2 sebagai *marker* prediktif spesifik dan prognostik dengan kadar asam urat sebagai *marker* inflamasi pada pasien dengan karsinoma payudara sebelum terapi?
2. Berapa besar arah hubungan antara ER, PR sebagai *marker* prediktif spesifik dan prognostik dan kadar asam urat sebagai *marker* inflamasi pada pasien dengan karsinoma payudara sebelum terapi?
3. Berapa besar kekuatan korelasi antara HER-2 sebagai *marker* prediktif spesifik dan prognostik dengan kadar asam urat sebagai *marker* inflamasi pada pasien dengan karsinoma payudara sebelum terapi?

### C. Tujuan Penelitian

Tujuan Umum:

Menganalisis hubungan antara ER, PR, dan HER-2 sebagai *marker* prediktif spesifik dan prognostik dan kadar asam urat

sebagai *marker* inflamasi pada karsinoma payudara sebelum terapi

Tujuan Khusus :

1. Menganalisis hubungan antara ER dan kadar asam urat pada pasien karsinoma payudara sebelum terapi
2. Menganalisis hubungan antara PR dan kadar asam urat pada pasien karsinoma payudara sebelum terapi
3. Menganalisis korelasi antara HER-2 dan kadar asam urat pada pasien karsinoma payudara sebelum terapi
4. Menganalisis hubungan antara ER, PR, HER-2 sebagai *marker* prediktif spesifik dan prognostik dan kadar asam urat sebagai *marker* inflamasi pada pasien dengan karsinoma payudara

### D. Manfaat Penelitian

Klinik:

Apabila pada pasien karsinoma payudara sebelum terapi terbukti terdapat hubungan antara ER, PR, HER-2 dan kadar asam urat, maka ER, PR, HER-2 dapat dipertimbangkan digunakan secara luas di klinik untuk mengestimasi adanya suatu respons terapi dan lebih lanjut dapat digunakan untuk memprediksi tingkat keberhasilan terapi serta progresifitas pada pasien karsinoma payudara sebelum dilakukan terapi. Pemeriksaan ER, PR, dan

HER-2 merupakan pemeriksaan yang spesifik, bermanfaat dan tersedia di laboratorium patologi anatomi, sedangkan pemeriksaan asam urat merupakan pemeriksaan yang sederhana, murah dan banyak tersedia di laboratorium patologi klinik

Akademik:

1. Hasil penelitian ini dapat memberikan tambahan data mengenai adanya peningkatan kadar asam urat dan ER, PR, dan HER-2 sebagai marker prediktif spesifik dan prognostik pada pasien karsinoma payudara sebelum terapi, sehingga dapat digunakan sebagai strategi pengelolaan karsinoma payudara
2. Dalam bidang penelitian, dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan untuk penelitian selanjutnya.
3. Dalam bidang kedokteran keluarga, menambah wawasan ilmu dan pengetahuan di bidang kedokteran keluarga mengenai berbagai faktor terkait sehingga pelayanan dokter keluarga dapat lebih ditingkatkan secara holistik

#### E. Keaslian Penelitian

Penelitian cohort (Levine, *et al.*, 1989) yang dievaluasi pada 6797 wanita usia 35-64

taahun yang diikuti selama 11,5 tahun di *Chicago Heart Association Detection Project in Industry* (CHA) menunjukkan hubungan yang signifikan kuat antara kadar asam urat serum dengan kanker, dimana pengaruh hormonal berperan dalam mekanisme patofisiologi terkait asam urat dengan mortaliti pada wanita dengan kelompok usia terbanyak 55-64 tahun.

Penelitian cohort (Petersson, *et al.*, 1984) pada 7935 subjek dewasa perempuan usia 46-48 tahun di populasi RS. Umum Malmö bagian penyakit dalam Sweden menunjukkan terdapat asosiasi positif antara kanker dan kadar asam urat.

Penelitian cohort (L'yasova, *et al.*, 2005) pada 2438 subjek dewasa usia 70-79 tahun yang berpartisipasi pada *Health Aging and Body Composition study* menunjukkan terdapat asosiasi positif kuat antara marker inflamasi (CRP) dan kematian kanker.

Penelitian cohort (Allin & Nordestgaard, 2011) pada subjek 63500 orang dewasa di Copenhagen menunjukkan asosiasi positif kuat antara peningkatan kadar CRP sebagai marker inflamasi dengan prediksi risiko dan prognosis terhadap tipe kanker tertentu.

Penelitian Panis, *et al.*, 2012 menyatakan bahwa adanya suatu stress oksidatif dan inflamasi diindikasikan

sebagai mediator utama selama karsinogenesis dan progresi kanker. Adanya korelasi yang positif antara gangguan respon immune dengan progresivitas kanker pada stadium lanjut dan mediator inflamasi tumor.

Penelitian cohort (Linder, *et al.*, 2012) menunjukkan asosiasi yang positif kuat antara penurunan aktivitas XOR (*Xanthine oxidoreductase*) dengan prognosis yang buruk pada pasien dengan kanker ovarium.

Penelitian *cross sectional* (Mudigdo, 2012) pada 50 sampel yang diambil secara acak dari kasus keganasan payudara periode 1 Januari 2012 sampai 31 Oktober 2012 di Surakarta menunjukkan tidak didapat hubungan yang signifikan antara ekspresi ER, PR dan HER2 dengan umur dan volume tumor; terdapat hubungan signifikan antara ekspresi HER2 dengan adanya metastasis pada penderita kanker payudara.