

**SKRIPSI**

**NOVEMBER 2020**

**HUBUNGAN STATUS *ESTROGEN RECEPTOR* DENGAN 3  
*YEARS OVERALL SURVIVAL* PENDERITA KANKER  
PAYUDARA DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO  
MAKASSAR PERIODE JUNI – DESEMBER 2017**



Disusun Oleh:  
**Andi Indah Febriyanti**  
**C011171818**

Pembimbing:  
**dr. Qushay Umar Malinta, M.Sc**

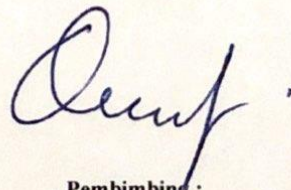
**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK  
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI  
PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2020**

**HUBUNGAN STATUS *ESTROGEN RECEPTOR* DENGAN 3  
YEARS *OVERALL SURVIVAL* PENDERITA KANKER  
PAYUDARA DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO  
MAKASSAR PERIODE JUNI-DESEMBER 2017**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin  
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat  
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Andi Indah Febriyanti  
C011171818



**Pembimbing :**

**dr. Qushay Umar Malinta, M.Sc.**

NIP: 19850726 201012 1 006

**UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN MAKASSAR**

**2020**

**HALAMAN PENGESAHAN**

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

**“HUBUNGAN STATUS *ESTROGEN RECEPTOR* DENGAN 3 YEARS OVERALL SURVIVAL PENDERITA KANKER PAYUDARA DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE JUNI – DESEMBER 2017”**

**Hari, Tanggal** : Senin, 30 November 2020

**Waktu** : 09.00-10.00 WITA

**Tempat** : Virtual Zoom Meeting

Makassar, 30 November 2020



dr. Qushay Umar Malinta, M.Sc.

NIP. 19850726 201012 1 006

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2020

...



HALAMAN PENGESAHAN

HUBUNGAN STATUS *ESTROGEN RECEPTOR* DENGAN 3 YEARS OVERALL  
SURVIVAL PENDERITA KANKER PAYUDARA DI RSUP DR. WAHIDIN  
SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE JUNI – DESEMBER 2017

Disusun dan diajukan oleh:

ANDI INDAH FEBRIYANTI  
C011171818


Menyetujui

Panitia Penguji


No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	dr. Qushay Umar Malinta, M.Sc	Pembimbing	
2.	dr. Nilam Smaradhania, Sp.B(K)Onk	Penguji 1	
3.	dr. Andi Ariyandi, Ph.D	Penguji 2	

Mengetahui,

Wakil Dekan  
Bidang Akademik, Riset &  
Inovasi Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

  
Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes  
NIP. 19671101 199802 1 0001

Ketua Program Studi  
Sarjana Kedokteran  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

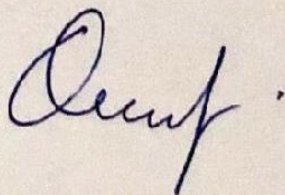
  
Dr. dr. Siti Rafiah, M. Si  
NIP. 19680530 199703 2 0001

**TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK**

**DEPARTEMEN FISILOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
2020**

**“HUBUNGAN STATUS *ESTROGEN RECEPTOR* DENGAN 3  
*YEARS OVERALL SURVIVAL* PENDERITA KANKER  
PAYUDARA DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUDOSO  
MAKASSAR PERIODE JUNI – DESEMBER 2017”**

**Makassar, 30 November 2020**



**(dr. Qushay Umar Malinta, M.Sc)**

**NIP. 19850726 201012 1 006**



## LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Andi Indah Febriyanti  
NIM : C011171818  
Tempat & tanggal lahir : Makassar, 25 Februari 2000  
Alamat Tempat Tinggal : Jl. Paccerakkang, YPPKG Blok K7/30  
Alamat email : febriantiindah@yahoo.com  
Nomor HP : 082196271961

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul “Hubungan Status *Estrogen Receptor* dengan *3 Years Overall Survival* Penderita Kanker Payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Juni – Desember 2017” adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya

Makassar, 29 November 2020

Yang Menyatakan,



Andi Indah Febriyanti

C011171818

**HUBUNGAN STATUS *ESTROGEN RECEPTOR* DENGAN 3 YEARS  
OVERALL SURVIVAL PENDERITA KANKER PAYUDARA DI RSUP  
DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE JUNI –  
DESEMBER 2017**

dr. Qushay Umar Malinta, M.Sc<sup>1</sup>, Andi Indah Febriyanti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Dosen Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin*

<sup>2</sup>*Mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin*

<sup>1</sup>*qushay20019@zoho.com,* <sup>2</sup>*febriantiindah@yahoo.com*

---

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Saat ini klasifikasi kanker payudara sudah tidak hanya berdasarkan pada morfologi jaringannya, namun juga berdasarkan sub tipe molekular yang ditentukan oleh keberadaan reseptor hormonal tertentu pada sel kanker yang merupakan salah satu faktor prediktif untuk menentukan responsivitas pasien terhadap terapi hormonal yang diberikan. Lebih dari 70% kanker payudara yang telah didiagnosis merupakan sub tipe ER+ dimana tipe ini menunjukkan respon yang sangat baik pada pemberian terapi hormonal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara status ER dengan 3 *Years Overall Survival* penderita kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Juni – Desember 2017.

**Metode:** Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan desain penelitian kohort retrospektif . Data yang diambil berasal dari rekam medis dan wawancara langsung via telepon. Data diambil dengan metode *purposive sampling* sesuai dengan kriteria inklusi yang telah ditetapkan oleh peneliti.

**Hasil:** Diperoleh sampel sebanyak 35 orang, 21 orang dengan status ER positif dan 14 orang dengan status ER negatif. Setelah dilakukan observasi, sampel dengan status ER positif yang mampu bertahan lebih dari 3 tahun setelah terdiagnosis adalah sebanyak 12 orang dan yang bertahan kurang dari 3 tahun setelah terdiagnosis adalah sebanyak 9 orang. Sampel dengan status ER negatif yang mampu bertahan lebih dari 3 tahun setelah terdiagnosis yaitu sebanyak 6 orang dan yang bertahan kurang dari 3 tahun setelah terdiagnosis sebanyak 8 orang. Hasil uji analisis *Fisher* diperoleh nilai P sebesar 0,500 ( $p > 0,05$ ) yang menyatakan bahwa secara statistik hubungan antara status ER dengan *3 Years Overall Survival* penderita kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Juni – Desember 2017 tidak berbeda secara signifikan. Namun setelah dilakukan perhitungan terhadap *Relative Risk*, sampel dengan status ER negatif memiliki kemungkinan yang lebih besar 33% dari sampel dengan status ER positif untuk mengalami kematian kurang dari 3 tahun setelah terdiagnosis.

**Kesimpulan:** Studi ini menunjukkan bahwa status *Estrogen Receptor* merupakan faktor prediktif yang kuat untuk menentukan jenis terapi yang diberikan kepada pasien. Meskipun secara statistik hubungan antara kedua variabel dinyatakan tidak berbeda secara signifikan, namun secara klinis terdapat perbedaan tingkat ketahanan hidup dari sampel dengan status ER positif dan sampel dengan status ER negatif.

**Kata Kunci:** *Estrogen Receptor, Overall-Survival*



**THE CORRELATION OF ESTROGEN RECEPTOR STATUS WITH 3 YEARS OVERALL SURVIVAL OF BREAST CANCER PATIENTS IN DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL MAKASSAR PERIOD JUNE – DECEMBER 2017**

dr. Qushay Umar Malinta, M.Sc<sup>1</sup>, Andi Indah Febriyanti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Lecturer in the Department of Physiology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University* <sup>2</sup>*Undergraduate students of the Faculty of Medicine, Hasanuddin University*

<sup>1</sup>*qushay20019@zoho.com*, <sup>2</sup>*febriantiandiindah@yahoo.com*

---

**ABSTRACT**

**Background:** Currently the classification of breast cancer is not only based on tissue morphology, but also based on molecular subtypes that are determined by the presence of certain hormonal receptors on cancer cells which are one of the predictive factors for determining patient responsiveness to given hormonal therapy. More than 70% of diagnosed breast cancers are ER + subtype where this type shows a very good response to hormonal therapy. This study aims to determine the relationship between ER status and 3 *Years Overall Survival* of breast cancer patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo from June to December 2017.

**Methods:** This study is an observational analytic study with a retrospective cohort research design. The data taken came from medical records and direct interviews via telephone. The data were taken by purposive sampling method according to the inclusion criteria set by the researcher.

**Results:** Obtained a sample of 35 people, 21 people with positive ER status and 14 people with negative ER status. After observation, there were 12 samples with positive ER status who were able to survive more than 3 years after diagnosis and 9 people who survived less than 3 years after being diagnosed. There were 6 samples with negative ER status who were able to survive more than 3 years after diagnosis and 8 people who survived less than 3 years after being diagnosed. The results of analysis test *Fisher's* obtained a P value of 0.500 ( $P > 0,05$ ) which states that statistically the relationship between ER status and *3 Years Overall Survival* of breast cancer patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar for the period June - December 2017 is not significantly different. However, after calculating *Relative Risk*, samples with negative ER status have a 33% greater chance rather than positive ER status to experience death less than 3 years after diagnosis.

**Conclusion:** This study shows that status *Estrogen Receptor* is a strong predictive factor for determining the type of therapy given to patients. Although statistically the relationship between the two variables is not significantly different, clinically there is a difference in the survival rate of samples with positive ER status and samples with negative ER status.

**Keywords:** *Estrogen Receptor, Overall-Survival*

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini yang merupakan salah satu tugas akhir mata kuliah Skripsi dengan judul “Hubungan Status *Estrogen Receptor* dengan *3 Years Overall Survival* Penderita Kanker Payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Juni – Desember 2017”. Shalawat dan salam semoga tetap tercurahkan kepada baginda Rasulullah Muhammad SAW. Beliau yang telah mengantarkan umat manusia dari gelapnya zaman kebodohan menuju zaman yang berperadaban.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam menyelesaikan penelitian ini masih banyak terdapat kekurangan dan kelemahan. Hal ini disebabkan karena terbatasnya kemampuan dan pengetahuan yang dimiliki, tetapi penulis tetap berusaha semaksimal mungkin untuk menyelesaikan yang terbaik dan berharap semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Dengan kerendahan hati, penulis menyadari bahwa penelitian ini tidak mungkin terwujud tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, perkenankan penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Qushay Umar Malinta, M.Sc dosen Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, dan selaku pembimbing penelitian ini dengan kesediaan, keikhlasan dan kesabaran meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan nasihat yang sangat berharga kepada penulis.
2. dr. Nilam Smaradhania, Sp.B(K)Onk dan dr. Andi Ariyandi, Ph.D yang telah menjadi penguji sidang skripsi dan memberikan saran, masukan, perbaikan dan bimbingan dalam penyusunan skripsi ini.



3. Orang tua tercinta dan kakak tercinta yang telah banyak memberikan doa dan tak henti-hentinya memberikan dukungan hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini tepat waktu.
4. Seluruh pasien penderita kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Juni – Desember 2017 yang telah berpartisipasi menjadi responden penelitian.
5. Sahabat-sahabat Vitreous khususnya Keluarga Cemara yang telah banyak membantu selama penulis melakukan penelitian serta semua pihak yang tidak sempat disebutkan satu persatu yang telah membantu penulis selama penyusunan penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih sangat jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik dari semua pihak demi penyempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Makassar, 28 November 2020



Andi Indah Febriyanti

C011171818

## DAFTAR ISI

BAB I.....	1
PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	3
1.3. Hipotesis .....	3
1.3.1. Hipotesis Null (H <sub>0</sub> ).....	3
1.3.2. Hipotesis Alternatif (H <sub>A</sub> ).....	3
1.4. Tujuan Penelitian .....	3
1.5. Manfaat Penelitian .....	4
1.5.1. Manfaat Teoritis .....	4
1.5.2. Manfaat Praktis .....	4
BAB II.....	6
TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1. Kanker Payudara.....	6
2.1.2. Definisi.....	6
2.1.3. Faktor Risiko.....	6
2.1.4. Klasifikasi Molekular.....	11
2.2. Status Estrogen Receptor .....	14
2.3. <i>Overall Survival</i> Kanker Payudara .....	18
BAB III .....	20
KERANGKA KONSEPTUAL.....	20
3.1 Kerangka Teori dan Kerangka Konsep.....	20
3.1.1 Kerangka Teori .....	20
3.1.2 Kerangka Konsep.....	21
BAB IV .....	22
METODE PENELITIAN.....	22
4.1. Desain Penelitian .....	22
4.2. Variabel Penelitian.....	22
4.2.1 Variabel Independen .....	22
4.2.2 Variabel dependen.....	22
4.3. Waktu dan Lokasi .....	22

4.3.1 Waktu.....	22
4.4. Populasi dan Sampel .....	23
4.4.1 Populasi.....	23
4.4.2. Sampel.....	23
4.4.3 Cara pengambilan sampel .....	24
4.5. Kriteria Sampel .....	24
4.5.1 Kriteria Inklusi .....	24
4.5.2. Kriteria Eksklusi .....	24
4.6. Jenis Data dan Instrumen Penelitian .....	24
4.6.1 Jenis Data Penelitian .....	24
4.6.2 Instrumen Penelitian .....	25
4.7. Prosedur Penelitian .....	25
4.7.1 Tahap Persiapan .....	25
4.7.2 Tahap Pelaksanaan .....	25
4.7.3 Tahap Pelaporan.....	26
4.8. Pengolahan dan Penyajian Data.....	26
4.8.1 Pengolahan Data .....	26
Pengolahan data pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan bantuan laptop memakai program software Microsoft Office Excel 2007 dan SPSS. ....	26
4.8.2 Penyajian Data .....	26
4.9. Etika Penelitian .....	27
4.10 Alur Penelitian .....	27
4.11 Jadwal Penelitian .....	28
BAB V .....	30
HASIL PENELITIAN .....	30
5.1. Analisis Univariat .....	30
5.2. Analisis Bivariat.....	33
BAB VI .....	36
PEMBAHASAN.....	36
6.1. Pembahasan Hasil Penelitian .....	36
6.2. Keterbatasan Penelitian.....	38
BAB VII.....	39
KESIMPULAN & SARAN .....	39
7.1. Kesimpulan .....	39



7.2. Saran .....	39
DAFTAR PUSTAKA .....	40

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif Sampel.....	21
Tabel 4.3. Jadwal Penelitian .....	28
Tabel 5.1. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Usia.....	30
Tabel 5.2. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Immunohistokimia .....	31
Tabel 5.3. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Stadium Saat Terdiagnosis .....	31
Tabel 5.4. Distribusi Frekuensi Usia Berdasarkan Stadium Terdiagnosis.....	32
Tabel 5.5. Uji Normalitas Data.....	34
Tabel 5.6. Tabulasi Silang Antara Status ER dengan 3 <i>Years Overall Survival</i> .....	34

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Biodata Penulis.....	43
Lampiran 2. Surat Permohonan Izin Penelitian dari Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.....	45
Lampiran 3. Surat Rekomendasi Persetujuan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.....	46
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian di RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar.....	47
Lampiran 5. Hasil SPSS.....	49



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling sering diderita oleh perempuan, juga merupakan penyebab jumlah terbesar kematian terkait kanker di kalangan perempuan. Berdasarkan data yang diperoleh dari GLOBOCAN *International Agency for Research* di Indonesia pada tahun 2018, kanker payudara berada pada peringkat satu sebagai kanker dengan jumlah kasus baru terbanyak, yaitu mencapai angka 58.256 dari total 348.809 kasus baru kanker secara keseluruhan.

Kanker payudara merupakan penyebab kematian terkait kanker yang paling sering pada perempuan di daerah yang kurang berkembang (324.000 kematian, 14,3% dari total). Sementara di daerah yang lebih maju, kanker payudara menempati urutan kedua sebagai penyebab kematian kedua terbanyak akibat kanker (198.000 kematian, 15,4% dari total) setelah kanker paru-paru. (InfoDatin, 2016)

Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian yang terus berkembang serta uji klinis yang telah dilakukan mengenai kanker payudara telah membuahkan informasi mengenai klasifikasi molekular atau *molecular subtype* dari kanker payudara. Penting untuk mengetahui *molecular subtype* dari sel-sel kanker sebab dengan memeriksakan *molecular subtype* menggunakan pemeriksaan

immunohistokimia, maka dapat diketahui status *hormone receptor* dari sel-sel kanker tersebut.

*Hormone receptor* adalah reseptor yang berikatan dengan hormon tertentu, dalam hal ini hormon yang dimaksud adalah estrogen, progesteron dan HER2. Apabila pada permukaan sel kanker tersebut terdapat reseptor yang mampu berikatan dengan estrogen, maka kanker tersebut diklasifikasikan sebagai ER+ (*Estrogen Receptor Positive*). Apabila reseptor yang ditemukan mampu berikatan dengan progesteron maka kanker tersebut diklasifikasikan sebagai PR+ (*Progesterone Receptor Positive*). Apabila reseptor yang ditemukan mampu berikatan dengan HER2 maka kanker tersebut diklasifikasikan sebagai HER2/neu positif. Sedangkan apabila tidak ditemukan reseptor hormon tertentu pada permukaan sel maka kanker tersebut diklasifikasikan sebagai *Triple Negative*. Status *hormone receptor* tersebut bersifat krusial karena mampu menunjukkan apakah sel kanker tersebut bersifat responsif terhadap terapi hormonal atau tidak.

Lebih dari 70% kanker payudara yang telah didiagnosis merupakan subtipe ER+. Hal ini berarti sel-sel kanker tersebut terstimulasi oleh estrogen, dimana estrogen telah terbukti memainkan peran penting dalam perkembangan sel kanker melalui keberadaan *Estrogen Receptor*. Di sisi lain, dikarenakan tipe ini responsif terhadap terapi hormonal maka *Overall Survival* pada tipe ini dinilai lebih baik dibandingkan subtipe ER-. (ZHANG, MAN, ZHAO, DONG, & MA, 2014)

Berdasarkan hal tersebut maka penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk melihat apakah terdapat hubungan antara status *Estrogen Receptor* dengan

*3 Years Overall Survival* pasien penderita kanker payudara di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Bagaimanakah hubungan status *Estrogen Receptor* dengan *3 Years Overall Survival* penderita kanker payudara di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo ?

## **1.3. Hipotesis**

### **1.3.1. Hipotesis Null (H<sub>0</sub>)**

Tidak terdapat hubungan antara status *Estrogen Receptor* dengan *3 Years Overall Survival* penderita kanker payudara di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar.

### **1.3.2. Hipotesis Alternatif (H<sub>A</sub>)**

Terdapat hubungan antara status *Estrogen Receptor* dengan *3 Years Overall Survival* penderita kanker payudara di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar.

## **1.4. Tujuan Penelitian**

Diketahui hubungan antara status *Estrogen Receptor* dengan *3 Years Overall Survival* penderita kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Juni – Desember 2017.

## **1.5. Manfaat Penelitian**

### **1.5.1. Manfaat Teoritis**

Untuk menambah wawasan dan pengetahuan di bidang kesehatan khususnya mengenai hubungan antara status *Estrogen Receptor* dengan *3 Years Overall Survival* pasien penderita kanker payudara di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar.

### **1.5.2. Manfaat Praktis**

#### 1. Bagi petugas kesehatan

Diharapkan dengan adanya penelitian ini maka petugas kesehatan bisa menambah wawasan terkait pentingnya pemeriksaan *Hormone Receptor* dalam menunjang terapi yang akan dijalani oleh pasien penderita kanker payudara.

#### 2. Bagi masyarakat

Diharapkan penelitian ini mampu mengedukasi masyarakat terkait kanker payudara, yaitu mengenai pilihan terapi hormonal dan hubungannya dengan ketahanan hidup penderita.

### 3. Bagi peneliti

Diharapkan penelitian ini mampu menambah wawasan dan menjadi pembelajaran untuk perkembangan ilmu pengetahuan kedepannya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Kanker Payudara**

##### **2.1.2. Definisi**

Kanker payudara adalah suatu kondisi dimana sel telah kehilangan pengendalian dan mekanisme normalnya, sehingga dapat mengalami pertumbuhan yang tidak normal dan tidak terkendali yang terjadi pada jaringan payudara. Kanker payudara merupakan keganasan yang berasal dari kelenjar, saluran kelenjar dan jaringan penunjang tidak termasuk kulit payudara. (Mulyani dan Rinawati, 2013)

##### **2.1.3. Faktor Risiko**

###### **2.1.3.1. Usia**

Risiko terkena kanker payudara akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Kanker payudara seringkali dijumpai pada penderita yang telah mengalami menopause. Pada distribusi usia populasi pasien kanker payudara, 80% diantaranya berusia 50 tahun keatas. Berdasarkan epidemiologi, 50% pasien kanker payudara berada pada usia 50-69 tahun. Secara signifikan, kanker payudara lebih jarang ditemukan pada usia dibawah 45 tahun. (Kamińska, Ciszewski, Łopacka-szatan, Miotła, & Starosławska, 2015)

### **2.1.3.2. Riwayat keluarga**

Hampir seperempat dari seluruh kasus kanker payudara berkaitan dengan riwayat keluarga. Wanita yang memiliki ibu atau saudara kandung yang menderita kanker payudara sangat rentan terhadap penyakit ini. Sebuah studi kohort terhadap 113.000 wanita di Inggris menunjukkan bahwa wanita yang memiliki satu *first-degree relative* yang menderita kanker payudara, berisiko 1,75 kali lipat menderita penyakit yang sama dibandingkan wanita tanpa *first-degree relative* yang menderita penyakit tersebut. Risiko tersebut bisa menjadi 2,5 kali lipat lebih tinggi apabila jumlah *first-degree relative* yang terlibat adalah dua orang atau lebih.

### **2.1.3.3. Predisposisi Genetik**

Sekitar 20%-25% dari seluruh pasien kanker payudara memiliki riwayat keluarga yang positif menderita kanker tersebut, namun 5-10% diantaranya juga menunjukkan adanya perubahan genetik yang bersifat *autosomal dominant*. Alel-alel yang berisiko tinggi mengalami predisposisi atau mutasi genetik akan memberikan 40%-85% risiko seumur hidup untuk berkembang menjadi kanker payudara, termasuk mutasi pada BRCA1 dan BRCA2 dimana setengah dari kasus kanker payudara yang didasari oleh mutasi genetik berkaitan dengan kedua gen tersebut. Wanita yang mengalami mutasi pada BRCA1 dan BRCA2 secara signifikan memiliki risiko yang lebih tinggi untuk menderita kanker payudara. (Shah, Rosso, & David Nathanson, 2014)



#### **2.1.3.4. *Personal History***

Sebuah studi retrospektif yang bertujuan untuk menilai pentingnya *personal history* kanker payudara sebagai faktor risiko bagi pasien yang dirujuk untuk *screening* MRI payudara didapati bahwa dari total 702 pasien yang diperiksa, 208 diantaranya pernah memiliki *personal history* kanker payudara sebelumnya. (American Journal of Roentgenology, 2014)

Wanita dengan riwayat kanker payudara sebelumnya, memiliki risiko jangka panjang untuk kembali terdiagnosis mengidap kanker payudara, yang mungkin merupakan kanker payudara primer atau kekambuhan pada ipsilateral maupun kontralateral. Risiko munculnya kanker payudara sekunder baik pada payudara yang sama ataupun pada payudara yang sebelumnya tidak ditumbuhi oleh sel kanker, bergantung pada faktor-faktor yang berhubungan dengan munculnya sel kanker tersebut serta terapi yang diberikan pada kanker payudara primer sebelumnya. (Houssami & Cho, 2018)

#### **2.1.3.5. Faktor Reproduksi**

Usia menarche dini merupakan faktor risiko, baik pada perempuan di masa premenopausal dan perempuan yang telah mengalami menopause. Keterlambatan menarche dua tahun berhubungan dengan berkurangnya risiko kanker payudara sebanyak 10%. Dalam sebuah penelitian kohort prospektif yang diadakan di Eropa mengenai kanker dan nutrisi, didapatkan bahwa perempuan yang mengalami menarche dini ( $\leq$

13 tahun) lebih berisiko hampir dua kali lipat untuk mengidap tumor payudara tipe hormone reseptor positif.

Keterlambatan usia menopause juga menjadi salah satu faktor risiko. Keterlambatan satu tahun pada menopause meningkatkan risiko sebanyak 3%, sedangkan keterlambatan lima tahun meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara sebanyak 17%. Selain itu, tingginya kadar hormon seks endogen juga dapat menjadi faktor risiko pemicu timbulnya kanker payudara. Perempuan postmenopause yang memiliki kadar testosterone yang tinggi, lebih berisiko mengalami kanker payudara (RR 2,86-3,28). Menyusui terbukti efektif untuk menurunkan kadar seks endogen, sehingga satu tahun masa menyusui mampu menurunkan risiko kanker payudara diperkirakan sebanyak 4,3%. (Shah et al., 2014)

#### **2.1.3.6. Estrogen**

Estrogen endogen sangat erat kaitannya dengan peningkatan risiko kanker payudara pada wanita postmenopause, oleh sebab itu obat-obatan anti-estrogen seperti Raloxifen dan Tamoxifen teruji efektif untuk mengurangi angka kejadian kanker payudara. Bukti dari penelitian yang dilakukan pada hewan juga mendukung bahwa estrogen meningkatkan kejadian munculnya tumor mammae, sedangkan penurunan paparan estrogen pada hewan tersebut memiliki efek yang sebaliknya. Dengan demikian, adanya gangguan pada hormon endogen, khususnya estrogen endogen, merupakan faktor risiko besar untuk kanker payudara pada manusia. (Tian, Ran, Zhang, Yan, & Li, 2018)

Hubungan penggunaan kontrasepsi hormonal sebagai salah satu sumber estrogen eksogen terhadap peningkatan risiko kanker payudara masih bersifat kontroversial. Namun saat ini, semua penggunaan kontrasepsi hormonal mendapat peringatan untuk peningkatan risiko kanker payudara. Selain itu, International Agency for Research on Cancer (IARC) telah mengklasifikasikan estrogen dan progesteron eksogen dalam Group I sebagai substansi kimia yang bersifat karsinogenik, termasuk *estrogen therapy* pada perempuan postmenopause serta penggunaan *estrogen-progesteron oral contraceptive (combined)*, dikarenakan adanya aksi mitogenik dan metabolit karsinogen pada kedua hormon tersebut. (Nicholas A. Bokulich<sup>1,2,3</sup>, Sathish Subramanian<sup>4</sup>, Jeremiah J. Faith<sup>4</sup>, Dirk Gevers<sup>5</sup>, Jeffrey I. Gordon<sup>4</sup>, Rob Knight<sup>6,7</sup>, David A. Mills<sup>1,2,3</sup>, and J. Gregory Caporaso<sup>8</sup>, 2017)

#### **2.1.3.7. Pola Hidup**

Dalam beberapa tahun terakhir, beberapa penelitian kohort skala besar dan studi kasus-kontrol dengan sampel yang besar mengenai peranan perubahan pola hidup terhadap pencegahan kanker payudara telah dilakukan. Beberapa faktor mengenai pola dihidup dinilai dapat saling berinteraksi satu sama lain sehingga dapat meningkatkan atau menurunkan risiko terjadinya kanker payudara. Peningkatan aktivitas fisik terbukti dapat menurunkan risiko kanker payudara. Pengaruh latihan fisik terhadap risiko kanker payudara pada wanita premenopause dinilai masih kontroversial, namun pada wanita postmenopause, peningkatan aktivitas dan latihan fisik mampu menurunkan risiko kanker payudara dengan cara

mengubah metabolisme estrogen, insulin dan IGF-1. Selain itu, latihan fisik juga secara positif mampu mempengaruhi faktor lain seperti obesitas dan resistensi insulin. Latihan fisik post-diagnosis juga mampu meningkatkan *survival chance* dari penderita kanker payudara. Selain aktivitas fisik dan faktor diet, merokok dan konsumsi alkohol juga merupakan faktor risiko yang penting terhadap kejadian kanker payudara. IARC sendiri juga telah memasukkan minuman beralkohol dan asap tembakau sebagai kelompok 1 agen karsinogenik terhadap manusia. (Hashemi, Karimi, & Mahboobi, 2014)

#### **2.1.4. Klasifikasi Molekular**

Semua jenis metode analisis molekuler yang digunakan pada pemeriksaan jaringan kanker payudara sangatlah membantu untuk menentukan faktor prognostik dan faktor prediktif kanker. Bersamaan dengan munculnya aplikasi teknologi berbasis *microarray* yang merupakan salah satu metode analisis molekuler, pengembangan dan penggunaan studi terhadap genomik serta profil ekspresi hormon dan gen telah mengarah pada pengembangan sistem klasifikasi kanker payudara berdasarkan aspek biologi tumor, dimana dulunya pengklasifikasian kanker payudara hanya berdasar pada morfologi jaringannya.

Klasifikasi molekular dibagi berdasarkan marker yang diperoleh dari hasil pemeriksaan imunohistokimia. Marker-marker tersebut antara lain ER, PR, HER2, Ki-67, EGFR, dan *cytokeratin basal* (CK14 dan

CK5/6). Marker ini kemudian akan digunakan untuk membedakan tipe luminal A, luminal B, HER2/neu dan basal like.

#### **2.1.4.1. Luminal A**

Ditinjau dari segi pola ekspresi gen, subtipe luminal A mengekspresikan cytokeratin luminal dengan berat molekul rendah. Selain itu subtipe ini juga mengekspresikan hormon reseptor dalam kadar yang tinggi. Secara klinis, 50% dari kanker payudara invasif merupakan subtipe luminal A. Pada pemeriksaan immunohistokimia, akan dijumpai ER/PR positif dan HER2/neu negatif. Subtipe ini berkaitan dengan kanker payudara dengan tipe karsinoma tubular, karsinoma cribriform, karsinoma duktal invasive tingkat rendah, NOS dan karsinoma lobular klasik. Tingginya ekspresi hormon reseptor pada luminal A membuat subtipe ini sangat berespon baik terhadap terapi endokrin (tamoxifen dan aromatase inhibitor) dan jenis kemoterapi lainnya sehingga penderita kanker payudara dengan subtipe ini cenderung memiliki prognosis yang baik.

#### **2.1.4.2. Luminal B**

Seperti luminal A, luminal B juga turut mengekspresikan cytokeratin luminal dengan berat molekul rendah. Namun dalam hal pengekspresian hormon reseptor, luminal B hanya mengekspresikan hormon reseptor tersebut dalam jumlah sedang bahkan sangat rendah. Secara klinis, 20% dari kanker payudara invasif merupakan subtipe luminal B. Dari hasil pemeriksaan immunohistokimia akan dijumpai ER/PR positif namun dapat pula negatif, HER2/neu yang bervariasi

(negatif atau positif), serta proliferasi dan klasifikasi histologi yang lebih tinggi dibanding luminal A. Subtipe ini sering dijumpai pada karsinoma ductal invasif, NOS dan karsinoma micropapilar. Dikarenakan hormon reseptor yang diekspresikan tidak sebanyak luminal A, maka respon subtipe ini terhadap terapi endokrin tidak sebaik dan seefektif luminal A. Untuk jenis kemoterapi lainnya, penderita dengan subtipe luminal B memiliki respon yang bervariasi namun cenderung sedikit lebih baik dibanding luminal A, namun tetap saja prognosinya tidak lebih baik dibanding prognosis luminal A. (Eliyatkin, Yalcin, Zengel, Aktaş, & Vardar, 2015)

#### **2.1.4.3. HER2/neu**

HER2 (*Human Epidermal Growth factor Receptor 2*), juga dikenal sebagai *c-erbB-2*, adalah onkogen yang penting pada kanker payudara dan berlokasi di lengan panjang dari kromosom 17 (17q12). Gen ini homolog dengan *Neu*, onkogen yang pertama kali diidentifikasi dalam sel neuroblastoma pada tikus yang diinduksi oleh 3-methylcholanthrene yang merupakan senyawa hidrokarbon aromatic polisiklik yang bersifat sangat karsinogenik. 3-methylcholanthrene ini mampu menginduksi aktivitas estrogen melalui interaksi dengan Ahr-Estrogen Receptor Alpha (ER Alpha). (Sun et al., 2017)

Subtipe ini mengekspresikan HER2/neu dalam jumlah yang tinggi, dan mengekspresikan hormon reseptor hanya dalam jumlah yang sangat sedikit. 15% dari kanker payudara invasif merupakan subtipe HER2/neu.

Dari hasil pemeriksaan immunohistokimia akan diperoleh HER2/neu positif, ER/PR negatif, proliferasi yang tinggi, mutasi TP53 secara difus, dan klasifikasi histologi yang lebih tinggi. Subtipe ini banyak dijumpai pada karsinoma duktal invasif tingkat tinggi dan NOS. dikarenakan ekspresi HER2/neu yang tinggi, maka subtipe ini berespon baik terhadap pemberian trastuzumab (herceptin) serta kemoterapi dengan antracyclins. Namun prognosis dari subtipe ini juga dinilai tidak cukup baik.

#### **2.1.4.4. Basal like**

Subtipe ini mengekspresikan gen dari sel epitel di lapisan basal payudara, serta sitokeratin basal dalam jumlah yang tinggi. Subtipe ini mengekspresikan ER, PR, serta HER2 hanya dalam jumlah yang sangat sedikit. Pada pemeriksaan immunohistokimia maka akan didapati ER/PR/HER2/neu yang negatif sehingga seringkali disebut sebagai *triple-negative*. Subtipe ini sering dijumpai pada karsinoma duktal invasif tingkat tinggi, NOS, karsinoma metaplastik dan karsinoma medular. Sedikitnya hormon reseptor yang diekspresikan, membuat subtipe ini tidak berespon terhadap terapi endokrin maupun trastuzumab. Subtipe ini sensitif terhadap kemoterapi *platinum group* dan PARP inhibitor. Dibanding ketiga subtipe lainnya, basal like memiliki prognosis yang jauh lebih buruk. (Eliyatkin et al., 2015)

## **2.2. Status Estrogen Receptor**

Pada tahun 1958, Elswood Jensen menemukan estrogen receptor, yang merupakan reseptor hormon yang paling pertama ditemukan. Fungsi dari reseptor



ini sendiri adalah mengambil estrogen dari sirkulasi yang kemudian berikatan dengan protein pada reseptor untuk digunakan pada jaringan reproduksi. Elsworth kemudian memaparkan bahwa reseptor yang berikatan dengan estrogen mampu bermigrasi ke dalam nucleus dan menimbulkan transkripsi pada gen. Estrogen receptor yang paling pertama ditemukan ini kini dikenal sebagai ER $\alpha$ . 10 tahun kemudian, tim peneliti yang dipimpin oleh Dr. Jan-Ake Gustafsson menemukan bahwa terdapat protein yang baru teridentifikasi yang diekspresikan oleh sel granulosa ovarium, yang sifatnya homolog dengan ER $\alpha$ . Berdasarkan kesamaan ini maka protein itu disebut sebagai ER $\beta$ . (Jia et al., 2019)

Fungsi fisiologis dari estrogen sebagian besar dimodulasi oleh ER $\alpha$  dan ER $\beta$ . Protein ini bekerja di dalam nukleus sel untuk mengatur transkripsi gen target spesifik. Pada manusia, kedua reseptor tersebut diekspresikan ke dalam banyak sel dan jaringan untuk mengatur fungsi fisiologis dari beberapa organ, termasuk sistem reproduksi, sistem skeletal, kardiovaskular, sistem saraf pusat, serta secara spesifik pada jaringan payudara dan ovarium.

ER $\alpha$  memiliki peran yang lebih menonjol pada kelenjar susu dan uterus, serta menjaga homeostasis tulang dan regulasi metabolisme. ER $\beta$  tampaknya berperan pada sistem saraf pusat dan sistem kekebalan tubuh, serta umumnya melawan hiperproliferasi sel yang dipromosikan oleh ER $\alpha$  pada jaringan payudara dan uterus. Seperti pada banyak kasus kanker payudara, aktivasi ER $\alpha$  oleh estrogen dianggap sebagai pemicu terjadinya peningkatan proliferasi. Sedangkan ER $\beta$  bekerja sebagai penetralisir yaitu member efek anti proliferasi.

Oleh karena itu, secara teoritis pasien kanker payudara dengan sub tipe estrogen reseptor positif, seharusnya berespon baik terhadap pengobatan menggunakan ER $\alpha$ -antagonis dan atau ER $\beta$ -agonis. Namun respon ini juga sangat bergantung terhadap tingkat ekspresi kedua reseptor ini di dalam jaringan kanker dan juga tahap dari neoplasia itu sendiri. Sebagai contoh, pada kanker payudara tipe duktal yang sangat proliferasif menunjukkan ekspresi ER $\alpha$  yang tinggi dan ekspresi ER $\beta$  yang rendah pada stadium awal. Kemudian kanker payudara duktal invasif tingkat tinggi kehilangan ekspresi dari kedua reseptor. Di sisi lain, kanker payudara tipe lobular pada tahap awal menunjukkan ekspresi kedua reseptor dalam jumlah yang banyak, sedangkan pada stadium lanjut tipe ini hanya menunjukkan ekspresi ER $\alpha$  sedangkan ER $\beta$  sudah tidak diekspresikan. Akibatnya, penggunaan ER $\beta$ -agonis digunakan hanya pada kanker payudara tipe duktal stadium awal, dimana pemberian ER $\beta$ -agonis dapat mencegah perkembangan penyakit yang lebih invasif. Sedangkan pemberian ER $\alpha$ -antagonis dapat diberikan sebagai pengobatan pada kanker payudara tipe lobular stadium lanjut yang hanya mengekspresikan ER $\alpha$  atau pada kanker payudara tipe duktal stadium awal yang mengekspresikan ER $\alpha$  dalam jumlah yang tinggi. (Paterni, Iliaria. Granchi, Katzenellenbogen, & Minutolo, 2014)

Terapi hormonal bertujuan untuk mencegah interaksi antara estrogen dan *estrogen-dependent pathways* yang menstimulasi pembentukan sel-sel neoplasma. Hal tersebut dapat dilakukan melalui dua cara yaitu dengan menghambat produksi estrogen dan menghambat aksi estrogen terhadap pertumbuhan sel-sel tumor. Menghambat produksi estrogen dapat dilakukan dengan beberapa cara, pertama yaitu dengan tindakan *oophorectomy* bilateral, kedua dengan menggunakan terapi

radiasi, ketiga dengan menggunakan LHRH analog, keempat dengan menggunakan Aromatase Inhibitor. Menghambat aksi estrogen terhadap sel tumor dapat dilakukan dengan menggunakan *Selective Estrogen Receptor Modulator* (SERM) yang bisa bekerja sebagai agonis maupun antagonis estrogen tergantung pada target jaringannya. Selain itu dapat pula digunakan *Selective Estrogen Receptor Degradar* (SERD) yang bekerja menghambat aktivitas estrogen reseptor.

Dalam praktik klinis, kanker payudara yang termasuk dalam subtipe luminal A maupun luminal B yang keduanya positif memiliki reseptor hormon, penatalaksanaan endokrin yang seringkali digunakan setelah kemoterapi adalah pemberian Aromatase Inhibitor, SERM dan tindakan *oophorectomy* bilateral. Aromatase Inhibitor yang sering digunakan adalah Anastrozol 1 mg/hari peroral dan Letrozol 2,5 mg/hari peroral. SERM yang seringkali digunakan yaitu Tamoxifen 20mg/hari peroral, bersifat antagonis untuk estrogen pada sel kanker payudara namun agonis pada sel endometrium dan tulang. (Drăgănescu & Carmocan, 2017)

Pada penderita kanker payudara dengan estrogen receptor negatif terdapat tiga distribusi kelompok. Pertama yaitu kelompok dengan ER negatif namun PR positif, kedua yaitu kelompok dengan HER2 positif dan ketiga yaitu kelompok yang sama sekali tidak memiliki reseptor hormonal atau biasa disebut dengan *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC) dimana hasil pemeriksaannya yaitu ER-, PR- & HER2-. Pada kelompok dengan estrogen receptor negatif namun progesteron receptor positif, maka terapi endokrin yang diberikan setelah kemoterapi akan serupa dengan ER positif yaitu dengan pemberian terapi

antiestrogen sebab progesteron reseptor juga dikode oleh gen yang bersifat *estrogen-dependent*. Untuk kelompok dengan HER2+ maka terapi endokrin yang diberikan setelah menjalani kemoterapi yaitu pemberian Trastuzumab (Herceptin). Sementara untuk TNBC tidak dapat dilakukan pemberian terapi endokrin/hormonal sebagai terapi adjuvant sehingga tatalaksana yang dapat dilakukan setelah kemoterapi yaitu pemberian agen antiangiogenik untuk menghambat pertumbuhan dan metastasis sel kanker, garam platinum untuk mencegah kerusakan pada DNA akibat sel kanker dan penghambat PARP untuk menghambat proses perbaikan dari sel kanker. (ZHANG et al., 2014)

### **2.3. Overall Survival Kanker Payudara**

Berdasarkan data yang diunggah oleh *Surveillance, Epidemiology, and End Result Program (SEER), 5 Years Overall Survival* atau dikenal pula sebagai *5 Years Survival Rates* kanker payudara di tahun 2009-2015 mencapai angka 89,9%. Angka ini telah mengalami peningkatan dalam beberapa dekade terakhir. Pada tahun 1975-1990, angka mortalitas pernah meningkat sebanyak 0,4% per tahunnya namun beberapa tahun setelahnya diketahui bahwa angka tersebut terus menurun sebanyak 1,8%-3,2% setiap tahunnya.

Adanya skrining kanker payudara dengan mammografi yang memungkinkan kanker payudara dapat diidentifikasi lebih awal, perbaikan pada sistem penatalaksanaan serta terapi endokrin adjuvant diyakini sebagai kontributor utama terhadap penurunan angka mortalitas akibat kanker payudara selama periode ini. Namun, peningkatan pada angka ketahanan hidup pasien dengan

kanker payudara juga dikaitkan dengan subtipe kanker payudara yang ditentukan oleh ada tidaknya hormon reseptor. Hormon reseptor sendiri merupakan parameter yang penting dalam menentukan angka ketahanan hidup pasien sebab terapi endokrin adjuvant hanya memberikan manfaat pada kanker payudara dengan subtipe hormon reseptor positif.

Pasien kanker payudara dengan subtipe ER+/PR+ mengalami peningkatan *survival rates* yang signifikan pada semua stage mulai dari stage I sampai stage IV, dimana stage III dan stage IV mengalami peningkatan dalam jumlah yang terbesar yaitu sebanyak 1,0% dan 2,3% per tahunnya. Walaupun subtipe hormon reseptor positif dinilai mengalami peningkatan *survival rates* akibat pengaruh dari terapi endokrin adjuvant, namun data statistik juga menunjukkan adanya peningkatan *survival rates* pada subtipe ER-/PR-. Kanker payudara dengan subtipe ER-/PR- turut mengalami peningkatan secara konsisten pada *survival rates* sebanyak 3,8% untuk stage III dari tahun 2000-2006, sedangkan untuk stage IV mengalami peningkatan sebanyak 3,6% per tahun dari tahun 1992-2006. Peningkatan ini kemungkinan terjadi akibat adanya peningkatan pada pilihan agen-agen terapeutik untuk pasien dengan subtipe ER-/PR-. Contohnya adalah penggunaan trastuzumab atau anti-herceptin dimana obat ini telah disetujui penggunaannya pada tahun 1998 untuk diberikan kepada pasien yang mengekspresikan HER2 secara berlebih. Namun tentu saja hal ini juga dapat dipengaruhi oleh pemberian modalitas terapi yang lain, gaya hidup serta komorbid pasien penderita kanker payudara itu sendiri. (Chen, Linden, Anderson, & Li, 2014)