

BAB I PENDAHULUAN

Salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia, kanker merupakan penyakit yang menyerang orang di seluruh dunia dan terus meningkat. Menurut statistik, ada 14 juta kejadian kanker di seluruh dunia pada tahun 2018 dengan tingkat kematian tahunan 8,2 juta. Menurut Observatorium Kanker Global, ada 18,1 juta kasus baru kanker di seluruh dunia, dan angka kematian meningkat. Pada tahun 2020, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) melaporkan bahwa ada 396.914 kasus kanker secara keseluruhan di Indonesia dan 234.511 kasus kematian terkait kanker. Kanker payudara adalah salah satu kanker yang paling umum, terhitung 65.858 kasus baru, atau 16% dari semua kasus kanker (396.914).

Di seluruh dunia dan di Indonesia, kanker payudara adalah kondisi yang mempengaruhi banyak wanita. Penyebab utama kematian wanita adalah kanker payudara. Sekitar 250.000 wanita Amerika di bawah usia 40 tahun didiagnosis menderita kanker payudara setiap tahun, dan ada 1.200 kasus baru kanker payudara di antara orang-orang di bawah usia 30 tahun. (Organisasi Kesehatan Dunia, 2012).

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia, kanker payudara mempengaruhi 2,1 juta wanita setiap tahun dan merupakan mayoritas kematian terkait kanker pada wanita; namun demikian, pria juga dapat terpengaruh oleh kondisi ini pada frekuensi 1%. Pada tahun 2018, terdapat 137.514 kasus baru kanker payudara di Asia Tenggara, 58.256 di antaranya berada di Indonesia. Menurut International Cancer Monitoring Center (UICC), akan ada 76.809 kasus baru kanker payudara di Indonesia pada tahun 2030. Seiring dengan perubahan gaya hidup masyarakat, perilaku dan kebiasaan makan merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kejadian kanker di Indonesia. Kanker di Indonesia Bisa Menjadi Ancaman (Kemenkes RI, 2015).

Kanker payudara adalah gangguan di mana sel-sel sehat di payudara berubah, berkembang biak di luar kendali, dan berpotensi menyebar ke area tubuh lainnya. Struktur dan fungsi organ-organ di dalam sel-sel ini rusak sebagai akibat dari pertumbuhan sel-sel ini secara liar dan tidak terkendali. Sel-sel ganas pada kanker payudara dapat dimulai di epitel duktus atau lobar, berkembang biak secara infiltratif atau destruktif, dan menyebar ke bagian tubuh lainnya. Kanker payudara dimulai ketika sel-sel payudara tumbuh di luar kendali; sel-sel ini terbentuk dan sering terlihat pada sinar-x atau dapat dirasakan sebagai benjolan, menurut American Cancer Society. Hanya hiperplasia seluler dengan perkembangan sel atipikal yang pada awalnya akan

terlihat; namun, ketika sel-sel ini berkembang, mereka berubah menjadi karsinoma in situ dan menembus stroma. Kanker membutuhkan waktu 7 tahun untuk berkembang dari satu sel menjadi massa yang teraba (Pintarti & Widyastuti, 2020).

Pemeriksaan sitologi, histopatologi, dan imunohistokimia merupakan bagian dari evaluasi patologi kanker payudara. Standar emas untuk mendiagnosis kanker payudara adalah pemeriksaan histologis, yang dapat mengungkapkan jenis, subtype, dan grading kanker. Kanker payudara dapat didiagnosis dengan berbagai metode selain analisis histologis. diawali dengan pemeriksaan fisik disertai riwayat penyakit dan faktor risiko (Ramli, 2015). Usia, genetika, hormonal (paparan estrogen), gaya hidup, dan faktor lingkungan hanyalah beberapa dari sekian banyak variabel yang dapat meningkatkan risiko kanker payudara.

Kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi kedokteran memberi pasien kanker payudara berbagai alternatif terapi. Kemoterapi, radiasi, terapi hormonal, dan terapi bertarget adalah semua bentuk pengobatan. Untuk mendiagnosis dan mengobati orang dengan kasus payudara, imunohistokimia (IHK) adalah tes yang digunakan. Pilihan obat hormon dan terapi yang ditargetkan sering melibatkan evaluasi imunohistokimia ini. Hasil dari Human Epidermal Receptor-2 (HER-2), Estrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PR), dan protein Ki-67 akan diperoleh pada pengujian imunohistokimia. Pasien dengan kanker payudara dapat mengambil manfaat dari penggunaan reseptor ini sebagai target prognostik dan terapeutik. Hasil imunohistokimia reseptor estrogen positif biasanya terjadi pada wanita setelah menopause, dan mereka akan diobati menggunakan target hormonal untuk mencegah pertumbuhan kanker payudara. Karena reseptor estrogen dapat mengontrol proliferasi sel dan dapat ditargetkan sebagai terapi untuk menurunkan pertumbuhan sel kanker, pengujian imunohistokimia sangat penting untuk menentukan pengobatan dan prognosis pasien pada pasien kanker payudara (Shanle & Xu, 2010). Sebagian besar kasus kanker payudara di seluruh dunia terjadi pada wanita yang reseptor estrogennya positif. Kanker payudara reseptor progesteron positif (PR+) mempengaruhi 60% hingga 75% wanita dengan kanker payudara reseptor estrogen positif (ER+). (2011) Fernández dkk.

Salah satu reseptor esensial yang memediasi aktivitas hormon estrogen dalam tubuh adalah reseptor estrogen. Fungsi estrogen mirip dengan hormon lain dengan menempel pada reseptor pada organ target. Ada dua reseptor estrogen dalam tubuh: reseptor estrogen alfa (ER) dan reseptor estrogen beta (ER). Reseptor estrogen terdapat pada membran inti sel target

(Pratiwi, 2019). Jenis jaringan yang berbeda termasuk reseptor ini. Berbeda dengan RE yang ditemukan pada sel ginjal, otak, tulang, jantung, paru-paru, mukosa usus, prostat, dan sel endotel, RE ditemukan pada sel kanker endometrium, payudara, ovarium, dan hipotalamus. Transkripsi gen tertentu yang merupakan komponen spesifik estrogen terjadi sebagai akibat dari aktivasi kedua kelas reseptor ini. Sel target yang mengalami mutasi reseptor estrogen akan mengekspresikan dirinya secara berbeda dari yang seharusnya, sehingga meningkatkan risiko terkena kanker (Crandall et al, 2009) Salah satu faktor prognostik dan prediktif utama yang dipelajari pada kanker payudara adalah reseptor estrogen. Ketika sel kanker kekurangan reseptor estrogen, status reseptor estrogennya dianggap negatif. Sekitar 70% tumor payudara yang diklasifikasikan sebagai reseptor estrogen positif memiliki ekspresi reseptor estrogen yang berlebihan (ER positif).

Mutasi herediter pada gen Kanker Payudara 1 (BRCA1) atau Kanker Payudara 2 (BRCA2) adalah penyebab paling sering dari kanker payudara. Gen-gen ini umumnya menghasilkan protein yang dapat memperbaiki kerusakan DNA, tetapi mereka mampu bermutasi untuk menghasilkan pertumbuhan menyimpang penyebab kanker. Mutasi gen BRCA1 atau BRCA2 memberi seorang wanita 7 dari 10 kemungkinan menderita kanker payudara pada usia 80 tahun. (Amin, 2017). Jika salah satu anggota keluarga seseorang menderita kanker payudara, risikonya meningkat dua kali lipat.

Salah satu bahaya yang erat kaitannya dengan kanker payudara adalah usia. Pada tahun 2016, wanita antara usia 40 dan 60 merupakan sekitar 99,3% dan 71,2% dari kematian akibat kanker payudara di Amerika. Oleh karena itu, skrining dini pada wanita berusia 40 tahun atau lebih diperlukan (Sun et al., 2017). Seorang wanita mengalami paparan estrogen yang lebih tinggi selama siklus menstruasi, terutama sebelum ovulasi. Peningkatan risiko kanker payudara juga dipengaruhi usia awal menstruasi, paparan estrogen selama siklus menstruasi dapat meningkatkan risiko kanker payudara (Lanfranchi, 2005). Keteraturan siklus menstruasi menggambarkan frekuensi eksposur estrogen, Oleh karena itu, seorang wanita menerima eksposur yang lebih besar daripada wanita yang memiliki siklus menstruasi yang terlambat lebih awal dia menstruasi (sekitar 12 tahun) (Rianti et al, 2012).

Kejadian kanker payudara juga dipengaruhi oleh paritas wanita; wanita nulipara lebih mungkin terkena kanker payudara karena mereka terpapar hormon estrogen untuk jangka waktu yang lebih lama. Karena wanita multipara menghasilkan lebih banyak progesteron daripada

wanita nulipara, inilah masalahnya. Progesteron merupakan hormon yang dapat menurunkan produksi estrogen yang dapat memicu terjadinya kanker payudara (Sulistiyowati, 2012).

Pada dasarnya, produksi estrogen menurun seiring bertambahnya usia, dan kadar estrogen yang tinggi pada pasien kanker payudara pascamenopause sering dikaitkan dengan paparan yang tinggi terhadap hormon yang bersirkulasi. Selanjutnya, paparan juga terjadi melalui metabolisme steroid lokal dan sintesis di jaringan payudara. Reseptor dan metabolit estrogen jaringan payudara dapat berkontribusi pada perkembangan kanker payudara, dan enzim seperti CYP1A1, CYP1B1, dan 17-hydroxysteroid dehydrogenase (17-HSD) dapat mendorong pertumbuhan sel kanker. Kompleks reseptor estrogen akan mendorong perkembangan jaringan epitel payudara dan memiliki dampak lokal pada reseptor estrogen atau salah satu gen enzim, yang mengakibatkan perubahan pada daerah payudara dan potensi keganasan (Crandall *et al.*, 2009).

Menurut beberapa penelitian di Dr. H Abdul Moeloek Palembang, wanita berusia di atas 50 tahun memiliki risiko 13,5 kali lebih tinggi terkena kanker payudara dibandingkan responden berusia di bawah 50 tahun. (Suryani *et al.*, 2015). Menurut penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Kanker Dharmas di Jakarta, wanita berusia di atas 50 tahun berisiko lebih tinggi terkena kanker payudara daripada wanita di bawah 50 tahun. Perubahan terkait usia dalam paparan hormon dan perubahan fisiologis fungsi organ dan daya tahan tubuh keduanya terkait dengan peningkatan paparan hormon (Rianti *et al.*, 2012).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pola hubungan antara reseptor estrogen dengan usia, riwayat keluarga, dan paritas. Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, usia merupakan salah satu unsur utama dalam mengatur reseptor estrogen. Penelitian ini dimaksudkan untuk memberikan informasi atau bukti ilmiah tentang hubungan antara penuaan dan reseptor estrogen dan akan membantu dalam menentukan prognosis dan pilihan terapi bagi penderita kanker payudara. Hubungan antara usia, riwayat keluarga, dan paritas dengan reseptor estrogen pada pasien kanker payudara adalah premis penelitian ini.