

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Dalam 25 tahun terakhir, prevalensi obesitas meningkat dua kali lipat di 70 negara, termasuk Amerika Serikat, dan hampir sepertiga orang dewasa di seluruh dunia sekarang kelebihan berat badan atau obesitas (Afshin et al., 2017). Meningkatnya obesitas jelas memprihatinkan karena merupakan faktor risiko yang untuk berbagai penyakit kronis, melemahkan sistem imun, mengancam jiwa, contohnya pada penyakit rheumatoid arthritis, diabetes mellitus tipe 2, penyakit kardiovaskular, dan kanker (WHO, 2000).

Menurut hasil riset kesehatan dasar atau Riskesdas, tingkat obesitas pada orang dewasa di Indonesia tahun 2018 meningkat menjadi 21,8 persen. Prevalensi ini meningkat dari hasil Riskesdas 2013 yang menyebut bahwa angka obesitas di Indonesia hanya mencapai 14,8 persen. Obesitas sendiri mengacu pada kondisi di mana indeks massa tubuh diatas 27. Begitu juga dengan prevalensi berat badan berlebih dengan indeks massa tubuh antara 25 hingga 27, juga meningkat dari 11,5 persen di 2013 ke 13,6 persen di tahun 2018. (Riskesdas, 2018).

Kanker payudara merupakan kasus kanker penyebab kematian terbanyak pada wanita. Insiden kanker payudara pada Negara berkembang di Asia cukup meningkat. Studi pada tahun 1970 menunjukkan wanita obesitas memiliki resiko kanker payudara lebih tinggi (Sun et al, 2017).

Kanker payudara terdiri dari beberapa tipe molecular dan menjadi dasar untuk pengobatan berikutnya yaitu adanya reseptor estrogen, reseptor progesterone, dan *human epidermal growth factor receptor 2 / HER2*. Dan diklasifikasikan kembali menjadi Luminal A, Luminal B, Her-2 positive, dan kanker payudara triple negatif (TNBC). Pada pengobatan kanker payudara saat ini terdapat perkembangan berupa pemblokade *estrogen receptor, progesterone receptor, dan human epidermal growth factor receptor 2 (HER2/neu)*. Terapi tersebut merupakan komponen terapi kanker payudara saat ini pada pasien dengan reseptor estrogen dan progesterone serta HER2 positif (Aysola, 2013). Namun pengobatan pada pasien TNBC yang efektif masih belum ditemukan dan saat ini terapi endokrin dan terapi target belum memiliki respon. TNBC terjadi pada 10-20% dari seluruh kanker payudara, memiliki ekspresi reseptor negatif pada semua subtipe yang memiliki prognosis buruk, kekambuhan lebih awal, dan resiko kematian lebih besar dibandingkan subtipe lain. (Aysola, 2013).

Pada pasien TNBC, angka kejadian rekurensi cenderung terjadi lebih awal, dan survival setelah diagnosis penyakit metastasis hanya sekitar satu tahun meskipun dilakukan penanganan cepat, 19% pasien dilaporkan dengan TNBC yang memiliki kejadian rekurensi, bahaya kematian terbesar dilaporkan terjadi dalam 2 tahun pertama setelah diagnosis awal (Lin et al, 2012).

Pada pasien obesitas dengan kanker payudara, memiliki hasil yang buruk, hal ini sudah terlihat dari beberapa penelitian terutama pada pasien post menopause. Hubungan antara pasien obesitas post menopause dengan hasil kanker payudara yang buruk, diakibatkan karena peningkatan produksi

estrogen dari jaringan adipose, sehingga meningkatkan stimulasi sel kanker payudara terutama pada reseptor estrogen positif. (Mowad, 2013).

Hubungan obesitas dan TNBC masih belum sepenuhnya dijelaskan. Teori berupa resistansi insulin, peningkatan hormon seperti leptin dan adinopectin, merupakan dugaan penyebab meningkatnya insiden TNBC (Mowad, 2013).

Angka kejadian pasien TNBC dengan obesitas lebih tinggi dibandingkan dengan pasien non-obesitas. Sebuah penelitian retrospektif menyebutkan 620 pasien Kaukasia dengan kanker payudara invasif di Barat Virginia, di antaranya obesitas terdapat 49,6% dari pasien TNBC, tetapi hanya 35,8% dari pasien non-TNBC ( $P = 0,0098$ ). Studi lain dari data klinikopatologis yang diperoleh dari 112 pasien TNBC di *Ege University Medical Oncology Clinic* pada periode lebih dari 5 tahun melaporkan bahwa 82 pasien (73,2%) memiliki kelebihan berat badan/obesitas dan 30 pasien (26,8%) memiliki berat badan normal dan *underweight* saat diagnosis ditegakkan (Cakar et al, 2015). Demikian pula seorang peneliti dari Louisiana meninjau database dari total 183 pasien TNBC, di antaranya 24 pasien (13,1%) memiliki berat badan normal ( $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ ), 42 (23,1%), *overweight* ( $BMI = 25-30 \text{ kg/m}^2$ ), dan 117 (63,7%) mengalami obesitas ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ). Ademuyiwa et al, melaporkan data pasien yang diklasifikasikan berdasarkan BMI dalam studi retrospektif dan melaporkan bahwa dari total 418 pasien, 124 pasien (29,7%) memiliki berat badan normal atau *underweight*, 130 (31,1%) *overweight* dan 164 (39,2%) mengalami obesitas (Sun et al, 2017).

Sedangkan diantara pasien dengan TNBC, angka progresifitas dan kelangsungan hidup bebas penyakit (*disease free survival/DFS*) sangat berhubungan dengan obesitas. (Choi et al, 2016). Salah satu penyebab obesitas memperburuk prognosis pasien TNBC yaitu obesitas menyebabkan inflamasi kronik dengan cara memicu akumulasi neutrophil pada paru-paru yang memicu metastasis pada kanker payudara. ( Quail et al, 2017). Selain itu obesitas juga memicu inflamasi local pada jaringan adipose yang di mediasi oleh infiltrasi dan aktifasi makrofag yang juga memicu inflamasi pada jaringan adipose di payudara. ( Howe et al, 2013). Obesitas juga menghasilkan proinflammatory metabolically activated (MMe) / ATM phenotype. MMe phenotype merupakan asam lemak tersaturasi yang dilepaskan oleh adiposit resistan insulin walaupun paling banyak pada jaringan subkutan dan terdapat juga pada lemak payudara. MMe makrofag mensekresikan IL-6 nicotinamid adenine dinucleotide phosphate oxidase 2 (NOX2) yang mempromosikan pembentukan tumor. Temuan ini merupakan mekanisme penting dimana obesitas meningkatkan tumorigenesis pada pasien TNBC. (Payal Tiwari et al, 2019). Hal lain juga ditemukan adanya M2 macrofag teraktivasi dalam jumlah besar pada jaringan stroma yang kemudian memproduksi EGF dan TGF- $\beta$ . Aktivasi tersebut merupakan pretanda suatu prognosis buruk karena keduanya bersifat invasi, metastasis dan *progenitor cell turnover*. (Eric C et al, 2018)

Selain itu obesitas dengan BMI>40% pada pasien TNBC memiliki prognosis yang jauh lebih buruk, hal ini ditunjukkan oleh disease free survival dan overall survival yang jauh lebih rendah dibandingkan subtype lain dan BMI yang lebih rendah (Widshwendter et al, 2015). Pasien obesitas

tersebut memiliki factor resiko gangguan jantung, gangguan fungsi glucose dan lemak, serta hipertensi yang berakhir pada gangguan metabolik.

Oleh karena alasan tersebut di atas kami sangat tertarik untuk meneliti hubungan obesitas dengan peningkatan kejadian rekurensi pada pasien *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC). Beberapa pertimbangan kami adalah : 1. Kasus kanker payudara di Surabaya cukup banyak. 2. Pasien dengan TNBC memiliki prognosis yang buruk, kekambuhan awal, dan pemberian terapi masih terbatas pada kemoterapi. 3. Dengan adanya obesitas pada pasien TNBC, menurunkan disease free survival dan overall survival. 4. Penelitian ini belum pernah dilakukan di RSUD Dr Soetomo. Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat menjadi faktor prognostic pada pasien TNBC dengan obesitas.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah ada hubungan obesitas dengan kejadian rekurensi pasien Kanker Payudara Triple Negatif

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui hubungan obesitas dengan kejadian rekurensi pasien kanker payudara triple negatif di RSUD Dr. Soetomo

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui kejadian pasien Kanker Payudara Triple Negatif di RSUD Dr Soetomo.
2. Mengetahui kejadian pasien Kanker Payudara Triple Negatif dengan

obesitas di RSUD Dr Soetomo.

3. Mengetahui kejadian rekurensi pasien Kanker Payudara Triple Negatif dengan obesitas di RSUD Dr Soetomo.
4. Mencari hubungan atas kejadian rekurensi pasien Kanker Payudara Triple Negatif dengan obesitas di RSUD Dr Soetomo.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Mengetahui hubungan obesitas dengan kejadian rekurensi pasien Kanker Payudara Triple Negatif di RSUD Dr Soetomo.

### **1.4.2 Manfaat Klinis**

Mendapatkan hasil penelitian untuk dapat digunakan sebagai faktor prognostik pada pasien kanker payudara triple negatif yang disertai dengan obesitas.

Memberikan edukasi kepada pasien obesitas kanker payudara triple negatif untuk menurunkan berat badan di RSUD Dr Soetomo.