

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Kanker payudara merupakan penyumbang terbesar morbiditas dan mortalitas pada wanita di seluruh dunia. Menurut Ferlay *et al.* (2015), dalam penelitian GLOBOCAN 2012 insiden terjadinya kanker payudara sejumlah 1,67 juta wanita, dan insiden kanker payudara meningkat sejumlah lebih dari 20% sementara angka mortalitas meningkat sebesar 14% dari penelitian GLOBOCAN 2008 (Bray *et al.*, 2013). Di tahun 2012 tercatat kanker payudara sebagai penyebab mortalitas kelima dari seluruh kanker dengan didapkannya sejumlah 522.000 kematian (Ferlay *et al.*, 2015), sedangkan di Indonesia, menurut data dari data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013, kanker payudara merupakan penyebab kanker terbesar kedua setelah kanker serviks, dimana angka prevalensinya sebesar 0,5% dan di tahun 2013 terdapat 61.582 wanita dengan kanker payudara di seluruh Indonesia (Infodatin, 2015).

Penyakit kanker menimbulkan beban yang cukup besar untuk negara dan dunia oleh karena adanya perubahan pola hidup tidak sehat menyebabkan insiden kanker menjadi semakin meningkat. Insiden kanker payudara semakin meningkat di negara berkembang karena adanya perubahan pola hidup dan karena tingkat ekonomi yang rendah sehingga perkembangan terapi kanker tidak dapat menjangkau lebih kepada wanita dengan kanker payudara wanita. Pada tahun 2012, di negara maju didapatkan insiden 794.000 pasien dan angka

mortalitas 198.000 pasien karena kanker payudara, sementara di negara berkembang didapatkan insiden sejumlah 883.000 dan angka mortalitas 324.000 (Ferlay *et al.*, 2015).

Masih tingginya angka insidensi dan mortalitas akibat kanker payudara, program deteksi dini masih terus digalakkan agar penegakkan diagnosis kanker payudara dapat dilakukan sedini mungkin sehingga dapat dicapai angka harapan hidup yang lebih panjang pada wanita dengan kanker payudara. Banyak riset terus dilakukan untuk mengetahui patogenesis yang lebih mendalam dari kanker payudara dan proses metastasis dari sel kanker.

Faktor risiko terjadinya kanker payudara dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain usia *menarche*, usia menopause, ras, lingkungan yang dapat memicu terjadinya kanker, pola hidup (merokok, diet yang kurang sehat, alkoholisme), mutasi genetik, dan faktor-faktor tersebut apabila terjadi bersamaan akan mengubah pola terjadinya kanker (Coughlin dan Cypel, 2013).

Kanker payudara adalah perkembangan abnormal dari sel payudara yang tidak terkendali, dan bersifat ganas apabila sel kanker dapat menginvasi jaringan sekitar yang menyebabkan pembesaran besarnya jaringan kanker, invasi ke limfonodi dan bermetastasis ke organ lain yang jauh dari payudara. *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) mengembangkan cara mendiagnosis kanker payudara menggunakan sistem *tumor-node-metastasis* (TNM) dengan T adalah ukuran tumor primer, N merupakan adanya penyebaran di limfonodi regional atau kelenjar getah bening (KGB), dan M

menunjukkan adanya metastasis ke organ lain. Hasil klasifikasi kanker payudara dengan sistem TNM kemudian disatukan menjadi klasifikasi stadium kanker payudara dengan diharapkan adanya penentuan stadium kanker pada pasien dapat digunakan untuk menentukan modalitas terapi pasien, menentukan prognosis dari setiap stadium dengan pemberian terapi yang disepakati, pemeriksaan standar dari masing-masing stadium T dan yang terutama penentuan stadium N dan M, serta juga dapat dimanfaatkan untuk keperluan penelitian multisenter (AJCC, 2009; PERABOI, 2010). Dengan adanya klasifikasi stadium kanker payudara maka diharapkan dapat membantu penentuan derajat perkembangan dari kanker payudara, daya tahan hidup, *survival* bebas penyakit, dan AJCC juga menyarankan untuk meningkatkan penggunaan faktor prognosis non anatomi (AJCC, 2009).

Progresivitas kanker payudara dimulai dengan kondisi *in situ* yaitu belum ada invasi sel kanker ke membran basalis ke dalam jaringan stroma, selanjutnya sel kanker akan menginvasi membran basalis dan sel mioepitel, pada akhirnya sel kanker dapat menyebar ke dalam aliran darah dan limfe menuju organ lain. Di dalam proses invasi kanker terjadi komunikasi secara fisik, seluler, dan adaptasi molekular antara sel kanker dan sel di dalam *microenvironment* dengan inisiasi jalur sinyal dan terus berkelanjutan sehingga dapat mengubah dinamika sitoskeletal dan hubungan antar sel dan proses kompleks ini berjalan terus menerus (Friedl dan Alexander, 2011).

Reaksi inflamasi berkaitan dengan karsinogenesis karena hubungan antara sel kanker dengan sel-sel stroma serta sel imun yang berespon terhadap sinyal

sehingga terjadi perubahan reparasi jaringan, respon proliferasi, invasi dan metastasis. *Signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) dan *nuclear factor- κ B* (NF κ B) memicu beberapa jalur sinyal dalam jaringan kanker yang menginduksi inflamasi. Jalur sinyal STAT3 dan NF κ B saling mengaktivasi dengan adanya aktivitas sitokin *interleukin 6* (IL6) menyebabkan aktivasi proses proliferasi, angiogenesis, metastasis dan menurunkan apoptosis di dalam jaringan kanker sehingga menyebabkan perkembangan kanker yang progresif (Elinav *et al.*, 2013).

Hipoksia dalam jaringan kanker memicu NF κ B untuk mengaktivasi gen target yang berperan dalam angiogenesis seperti bFGF, IL8, *matrix metalloproteinase* (MMP) 9. MMPs mendegradasi membran basalis dan merubah matriks ekstraselular yang akan membantu migrasi sel dan membantu angiogenesis baik pada endotel maupun metastasis sel kanker di *microenvironment* yang lain (Xia *et al.*, 2014).

Meskipun beberapa *biomarker* telah ditemukan dan digunakan dalam penegakkan diagnosis dan penentuan terapi, penelitian terus dilakukan untuk mengetahui lebih detail mengenai proses perjalanan kanker payudara salah satunya tentang proses angiogenesis dimana proses ini sangat penting untuk membantu pertumbuhan dan penyebaran sel kanker.

Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1) adalah salah satu glikoprotein pada permukaan sel, merupakan *immunoglobulin* (Ig) *superfamily* dan diekspresikan pada kadar rendah oleh fibroblas, leukosit, keratinosit, endotel, epitel, makrofag, namun ekspresinya akan meningkat saat merespon proses

inflamasi (Hubbard dan Rothlein, 2000; Paulsen *et al.*, 2015). Pemecahan secara proteolisis menyebabkan ektodomain ICAM1 dilepaskan dari membran sel, dan dapat terdeteksi di dalam darah dan cairan tubuh dan dinamakan *soluble* ICAM1 (sICAM1), dan sICAM1 ini mengandung semua bagian ekstrasel dari *Ig-like domains*. Endotel, sel kanker, keratinosit, astrosit dapat memproduksi sICAM1, dan secara fungsional sICAM1 dapat berfungsi aktif dan menginduksi inflamasi dengan cara melekat dengan integrin leukosit (Tsakadze *et al.*, 2004). Overekspresi protein ICAM1 ditemukan pada beberapa jaringan karsinoma antara lain pada kanker lambung, pankreas, dan payudara, dan kadarnya meningkat terutama pada pasien dengan metastasis (Maruo *et al.*, 2002; Tempia-Caliera *et al.*, 2002; Schroeder *et al.*, 2011).

Kostler *et al.* (2001) menemukan adanya peningkatan sICAM1 pada serum pasien kanker payudara yang sudah mengalami metastasis daripada pasien stadium dini yang sudah menjalani operasi. Ekspresi ICAM1 meningkat pada *cell-lines* yang memiliki kemampuan metastatik daripada yang bersifat non metastatik dari hasil pemeriksaan *messenger RNA* (mRNA) ICAM1 dan *flow-cytometry* (Rosette *et al.*, 2005). Penelitian lain yang dilakukan oleh Schroeder *et al.* (2011) dengan sampel jaringan kanker payudara dan mendapatkan hasil peningkatan ekspresi ICAM1 pada jaringan yang diperiksa dengan metode *western blotting*, dan *immunohistochemistry* (IHC), dan mRNA ICAM1, dan berkorelasi dengan kanker dengan diferensiasi buruk, ER yang negatif, dan adanya penyebaran ke limfonodi regional.

Rykala *et al.* (2011) melakukan penelitian dengan menggunakan *FASTQuant Microspot Assays for Angiogenesis Factor Quantification* dengan sampel jaringan kanker dan serum pada pasien kanker payudara dan mendapatkan bahwa faktor angiogenesis *platelet-derived growth factor-BB* (PDGF-BB), *basic fibroblast growth factor* (bFGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *tissue inhibitor of metalloproteinases 1* (TIMP1) dan *angiopoietin 2* (Ang2) kadarnya cukup tinggi pada jaringan kanker, sementara terdapat peningkatan *angiogenin* (Ang), bFGF, *keratinocyte growth factor* (KGF) dan ICAM1 baik pada kanker jinak maupun ganas. Kadar VEGF dan ICAM1 meningkat dengan adanya keterlibatan limfonodi regional, dan hanya VEGF yang meningkat pada kanker yang bermetastasis. Peningkatan ICAM1 dijumpai pula pada kanker payudara yang ukurannya semakin membesar. Pada serum penderita kanker ganas kadar Ang2, PDGF-BB, bFGF, ICAM1 dan VEGF dibandingkan dengan penderita kanker jinak payudara. Kadar TIMP1, ICAM1, dan VEGF meningkat pada serum pasien kanker dengan adanya penyebaran kanker pada limfonodi payudara.

Sel kanker payudara yang mengekspresikan ICAM1, peningkatannya ditemukan pada jaringan kanker, menggambarkan progresivitas kanker seperti yang telah diteliti oleh peneliti sebelumnya (Rosette *et al.*, 2005; Schroder *et al.*, 2011; Rykala *et al.*, 2011). Ekspresi sICAM1 akan meningkat karena pengaruh kemoterapi dan radioterapi (Eggeman, 2011; Kaur dan Asea, 2012). Adanya sICAM1 sebagai hasil proteolisis ICAM1 yang juga berfungsi secara

aktif dan dapat menginduksi proses inflamasi, dilepaskan disirkulasi darah diharapkan dapat menjadi *marker* dalam perkembangan kanker payudara.

Diagnosis kanker payudara menggunakan sistem TNM yang selanjutnya digunakan untuk penentuan stadium kanker payudara pada pasien seperti yang dikembangkan oleh AJCC, diharapkan dapat membantu penentuan derajat perkembangan dari kanker payudara, daya tahan hidup dan *survival* bebas penyakit. Penelitian mengenai perbedaan antara kadar sICAM1 serum dengan derajat stadium kanker payudara sebelum pasien mendapatkan kemoterapi dan radioterapi sejauh pengetahuan penulis belum pernah dilakukan di Indonesia.

B. PERUMUSAN MASALAH

Kanker payudara memiliki risiko mengalami pembesaran ukuran kanker, penyebaran ke limfonodi, dan metastasis ke organ lain yang jauh dari payudara. Diagnosis kanker payudara dibuat berdasarkan pemeriksaan klinis dan pemeriksaan Patologi Anatomi. Pada jaringan kanker payudara dijumpai ekspresi beberapa *marker* angiogenesis yaitu PDGF-BB, bFGF, VEGF, TIMP1, Ang-2, Ang, KGF, ICAM1. Ekspresi sICAM1 pada pasien kanker payudara sebelum mendapatkan kemoterapi dan radioterapi sebelumnya belum pernah diteliti, dengan meneliti sICAM1 maka diharapkan selanjutnya sICAM1 dapat digunakan sebagai salah satu *marker* untuk melihat perkembangan kanker payudara sesuai dengan derajat stadium kanker payudara menurut AJCC.

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah tersebut di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Adakah perbedaan antara kadar sICAM1 serum pada pasien kanker payudara stadium dini dan stadium lanjut sebelum mendapatkan kemoterapi dan radioterapi?

C. TUJUAN PENELITIAN

Menganalisis perbedaan antara kadar sICAM1 serum pada pasien kanker payudara stadium dini dan stadium lanjut sebelum mendapatkan kemoterapi dan radioterapi

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Manfaat teoritis

Apabila dalam penelitian ini terbukti didapatkan adanya perbedaan antara kadar sICAM1 serum pada pasien kanker payudara stadium dini dan stadium lanjut sebelum mendapatkan kemoterapi dan radioterapi, maka penggunaan *marker* sICAM1 dapat dimanfaatkan untuk melihat perkiraan progresivitas kanker oleh karena sICAM1 terdapat di dalam darah sehingga dapat digunakan untuk monitoring pasien kanker payudara.

2. Manfaat akademik

a. Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai adanya peningkatan sICAM1 serum yang sejalan dengan perkembangan kanker berdasarkan stadium kanker payudara, maka sICAM1 dapat digunakan sebagai *marker* prediktif pada pasien kanker payudara sebelum

mendapatkan kemoterapi dan radioterapi sehingga dapat bermanfaat sebagai bahan pertimbangan dalam memberikan terapi pasien dengan kanker payudara.

- b. Dalam bidang penelitian, dapat digunakan sebagai salah satu bahan pertimbangan dalam penelitian selanjutnya.

E. KEASLIAN PENELITIAN

Sepengetahuan penulis, penelitian tentang perbedaan antara kadar sICAM1 serum pada pasien kanker payudara stadium dini dan stadium lanjut sebelum mendapatkan kemoterapi dan radioterapi belum pernah dilakukan di Indonesia. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian-penelitian sebelumnya adalah peneliti menggunakan subjek pasien kanker payudara sebelum mendapatkan kemoterapi dan radioterapi oleh karena kadar sICAM1 dapat mengalami peningkatan akibat kemoterapi dan radioterapi serta pasien tersebut belum menjalani operasi dengan harapan kadar sICAM1 menggambarkan ekspresi ICAM1 oleh jaringan kanker, dan pada penelitian ini kadar sICAM1 serum diperiksa dengan menggunakan metode *sandwich enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA). Penelitian yang dilakukan oleh Kostler *et al.* (2001) meneliti kadar sICAM1 serum dengan menggunakan subjek penelitian pasien stadium dini yang sudah menjalani operasi payudara, dan hasilnya ditampilkan masing-masing berdasarkan klasifikasi T, N, dan M. Penelitian Rykala *et al.* (2011) membandingkan ekspresi ICAM1 pada jaringan kanker dengan kadar sICAM1 serum pasien sebelum menjalani

operasi payudara, dengan menggunakan metode *FASTQuant Microspot Assays for Angiogenesis Factor Quantification* yang menggunakan teknologi *array* untuk mengevaluasi beberapa *marker* angiogenesis sekaligus termasuk ICAM1 dan hasilnya ditampilkan sebagai kadar sICAM1 pada masing-masing variabel T, N, M. Beberapa penelitian yang melihat hubungan ekspresi ICAM1 pada jaringan kanker atau sICAM1 pada serum pasien kanker payudara dengan variabel T, N, M, serta hubungan kadar ICAM1 pada *cell-lines* kanker payudara dengan kemampuan migrasi sel kanker dapat dilihat pada Tabel 1 berikut ini.

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Peneliti dan Judul Penelitian	Jumlah Subjek	Tujuan dan Hasil Penelitian
1	Penelitian oleh Kostler <i>et al.</i> , 2001 <i>Soluble ICAM1 in breast cancer: clinical significance and biological implications.</i>	88	<ul style="list-style-type: none"> • Tujuan untuk mengetahui relevansi secara biologis dari kadar sICAM1 pada pasien kanker payudara. • Sampel: Pasien kanker payudara stadium awal <i>post-operatif</i> dan semua pasien mendapatkan obat (yang dihentikan selama 4 bulan saat penelitian dilakukan). • Hasil: pada pasien kanker payudara stadium awal kadar sICAM1 lebih rendah daripada pada pasien dengan metastasis, namun tidak berkorelasi dengan parameter klinis yang dinilai dengan klasifikasi T, N, dan M. Terdapat peningkatan sICAM1 pada pasien kanker payudara dengan metastasis yang berkorelasi dengan <i>carcinoembryonic antigen</i> (CEA) dan <i>cancer antigen</i> (CA) 15-3. Interaksi ICAM1 dengan <i>lymphocyte function associated antigens 1</i> (LFA1) merupakan salah satu faktor pengenalan sel tumor dan perlekatan dengan sel target. Kadar sICAM1 dapat digunakan sebagai tumor <i>marker</i> pada kanker derajat tinggi yang sudah mengalami metastasis.

2	Penelitian oleh Rosette <i>et al.</i> , 2005 <i>Role of ICAM1 in invasion of human breast cancer cells.</i>	eksperimen <i>in vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tujuan mengetahui peran ICAM1 dalam proliferasi dan invasi sel kanker payudara. • Hasil: Penelitian secara <i>in vitro</i> yang dilakukan dengan <i>cell-lines</i> kanker payudara: sel MCF-7 (non metastatik), sel MDA-MB-231 (sel metastatik), dan sel MDA-MB-435 (daya metastatik yang tinggi), menunjukkan bahwa <i>small interfering ribonucleic acid</i> (siRNA) ICAM1 tidak mengurangi proliferasi dari sel kanker, namun dapat menghambat invasi sel kanker, dan hal ini dikonfirmasi dengan inkubasi sel MDA-MB-435 dengan antibodi anti ICAM1 dapat memblokir invasi sel tanpa mempengaruhi daya migrasi sel tersebut. Ekspresi ICAM1 dengan menghitung mRNA ICAM1 dengan <i>quantitative polymerase chain reaction</i> (qPCR) berkorelasi positif dengan ekspresi ICAM1 pada kelima <i>cell-lines</i> dengan <i>flow-cytometer</i>, dan kadar mRNA ICAM1 pada jaringan kanker payudara lebih tinggi dibandingkan dengan jaringan yang normal.
3	Penelitian oleh Schroder <i>et al.</i> , 2011 <i>Prognostic value of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 expression in breast cancer.</i>	104 sampel dengan western blotting, dan 169 sampel dengan mRNA ICAM1	<ul style="list-style-type: none"> • Tujuan: mengetahui peran ICAM1 dalam proses malignansi pada pasien dengan kanker payudara. • Hasil: Evaluasi protein dan mRNA ICAM1 pada pasien kanker payudara dengan <i>western blotting</i> dan IHC dan <i>microarray</i> didapatkan hasil ekspresi ICAM1 yang tinggi berkorelasi dengan kanker yang diferensiasinya buruk, ER negatif, dan ada keterlibatan limfonodi, serta adanya overekspresi mRNA ICAM1 yang berkaitan dengan peningkatan mRNA <i>urokinase plasminogen activator</i> (uPA), <i>urokinase plasminogen activator receptor</i> (uPAR), VEGF, dan peningkatan protein uPA, <i>plasminogen activator inhibitor 1</i> (PAI-1), dan Ki67.

4	Penelitian oleh Rykala <i>et al.</i> , 2011 <i>Angiogenesis markers quantification in breast Cancer and their correlation with clinico pathological prognostic variables.</i>	127 jaringan kanker, 76 serum pasien kanker, 38 serum pasien kanker jinak	<ul style="list-style-type: none"> • Tujuan: menilai performa diagnostik dari <i>marker</i> angiogenesis pada jaringan kanker dan kadarnya dalam serum pada pasien kanker payudara. • Hasil: Kadar PDGF-BB, bFGF, VEGF, TIMP1 dan Ang2 cukup tinggi pada jaringan kanker, sementara terdapat peningkatan Ang, bFGF, KGF dan ICAM1 baik pada kanker jinak maupun ganas. Kadar VEGF dan ICAM1 meningkat dengan adanya keterlibatan limfonodi, dan VEGF yang meningkat pada kanker yang bermetastasis. Peningkatan protein ICAM1 dijumpai pula pada semakin besarnya ukuran kanker payudara. Sementara pada serum penderita kanker ganas kadar Ang2, PDGF-BB, bFGF, ICAM1 dan VEGF dibandingkan dengan penderita kanker jinak payudara. Kadar TIMP1, ICAM1, dan VEGF meningkat pada serum pasien kanker dengan adanya penyebaran kanker pada limfonodi payudara.
---	--	---	---
