

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Global Burden of Cancer (GLOBOCAN) pada tahun 2020 telah merilis data kanker payudara dan kanker prostat di dunia. Tercatat sebanyak 6,9% dari 11,7% kasus mengalami kematian akibat kanker payudara dan sebanyak 3,8% dari 7,3% kasus kanker prostat juga mengalami kematian.¹ Prevalensi kasus kanker payudara dan kanker prostat yang tinggi juga terjadi di Indonesia. Kanker payudara tercatat sebanyak 9,6% dari 16,6% kasus mengalami kematian dan kanker prostat sebanyak 2,1% dari 3,4% kasus juga mengalami kematian.²

Sekitar 15% hingga 20% kanker payudara yang terdiagnosis disumbangkan oleh *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC). Berdasarkan sub tipe molekul, *cell line* MDA-MB231 merupakan presentasi dari TNBC.³ TNBC merupakan kanker payudara yang tidak mengekspresikan reseptor *Human Epidermal growth factor Reseptor 2* (HER2), *Progesterone Receptor* (PR), dan *Estrogen Receptor* (ER).⁴ Pilihan pengobatan untuk TNBC terbatas karena TNBC tidak sensitif terhadap terapi hormon dan kurangnya target obat spesifik.⁵

Triple Negative Breast Cancer (TNBC) biasanya bersifat lebih agresif daripada tipe kanker payudara lainnya. Penderita TNBC sebagian besar adalah perempuan berusia di bawah 40 tahun.⁶ Pada saat ini untuk pengobatan sistemik, kemoterapi merupakan satu-satunya pilihan pengobatan untuk TNBC, tetapi protokol optimal penggunaan kemoterapi pada TNBC belum ditetapkan.⁷ Terbatasnya pilihan pengobatan pada TNBC merupakan faktor utama yang berkontribusi terhadap prognosis yang buruk dari TNBC.⁸

Hal yang sama juga terjadi pada prognosis kanker prostat. Morbiditas dari kanker prostat tetap mengalami peningkatan meskipun kemajuan diagnosis dan manajemen kanker prostat sedang berkembang pesat. Sekitar 20% pria datang dengan keluhan kanker prostat stadium lanjut atau metastasis. Saat ini, terapi radiasi dan prostatektomi radikal merupakan terapi kanker prostat lokal. Namun, terapi untuk kanker prostat stadium lanjut atau metastasis masih dianggap belum memuaskan. *Androgen Deprivation Therapy* (ADT) telah menjadi standar perawatan untuk manajemen awal kanker prostat stadium lanjut atau metastasis,

tetapi 2 hingga 3 tahun setelah pemberian ADT, kanker prostat dapat berkembang menjadi kanker *Castration Resistant Prostate Cancer* (CRPC). Mekanisme pengembangan CRPC dapat bergantung atau tidak bergantung pada *Androgen Receptor* (AR).^{9,10}

Cell line DU-145 merupakan *cell line* yang dianggap sebagai sel non responsif AR dan tidak mengekspresikan *Prostate Specific Antigen* (PSA).¹¹ Akibatnya, PSA sebagai alat skrining dan terapi hormon untuk kanker prostat *cell line* DU-145 mengalami keterbatasan. Saat ini, penggunaan terapi hormon yang dikombinasikan dengan obat antineoplastik *Glikogen Sintase Kinase-3 β* (GSK-3 β) dapat meningkatkan fungsi AR pada kanker prostat *cell line* DU-145, namun untuk tingkat keefektifan terapinya masih diteliti.¹²

Tindakan penatalaksanaan kanker saat ini berupa tindakan pembedahan, kemoterapi, radioterapi atau penggunaan hormon. Namun penelitian-penelitian terbaru masih terus dikembangkan sebagai upaya penemuan terapi alternatif kanker. Pada beberapa dekade terakhir, penggunaan yodium radioaktif untuk terapi penyakit kanker telah meningkat. Terapi yodium radioaktif merupakan terapi paling efektif dengan tingkat kesembuhan melebihi 95% pada kanker tiroid.¹³ Keefektifan terapi yodium radioaktif pada kanker tiroid dipengaruhi oleh keterlibatan ekspresi *Natrium Iodide Symporter* (NIS) yang membantu *uptake* yodium radioaktif ke dalam sel. NIS juga ditemukan di organ ekstra-tiroid, seperti pada kanker payudara dan kanker prostat.¹⁴

Natrium Iodide Symporter (NIS) pada TNBC diekspresikan sekitar 65%. Sebagian besar NIS pada kanker payudara terletak di sitoplasma.¹⁵ Penelitian Damle, *et al.* (2011) juga melaporkan bahwa ekspresi NIS dan serapan yodium radioaktif pada 50% sampel kanker payudara secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan jaringan normal dari pasien yang sama.¹⁶ Menurut penelitian Liu, *et al.* (2022), *Iodine-131* secara signifikan menekan pertumbuhan tumor dengan menahan proliferasi sel yang diteliti menggunakan *cell line* MDA-MB231.¹⁷

Sekitar setengah dari kasus kanker prostat dapat mengekspresikan NIS yang muncul terutama di asinus prostat.¹⁸ Kloning dan karakterisasi gen *human Natrium Iodide Symporter* (hNIS) memungkinkan untuk transfer NIS ke dalam

sel tumor non tiroid, sehingga sel tumor non tiroid bisa menyerap yodium radioaktif. Menurut penelitian Ahmed, *et al.* (2012) transfer hNIS ke dalam kanker prostat menggunakan vektor adenovirus *in vitro* dan *in vivo* menghasilkan penundaan pertumbuhan tumor yang signifikan, penyerapan *Iodine-131* yang efisien dengan perpanjangan kelangsungan hidup.¹⁹

Ditemukannya ekspresi NIS pada kanker payudara dan kanker prostat memungkinkan penggunaan yodium radioaktif sebagai terapi alternatif seperti halnya terapi yodium radioaktif pada kanker tiroid.²⁰ Yodium radioaktif merupakan unsur dari yodium yang memiliki susunan muatan inti atom tidak stabil karena adanya kelebihan proton atau neutron yang dapat memancarkan suatu energi jika bereaksi.²¹ Yodium radioaktif dapat menghasilkan efek langsung dan efek tidak langsung terhadap sel target kanker. Radiasi pengion dapat mengganggu struktur *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA). Perubahan struktur DNA dapat mengakibatkan kerusakan sel atau bahkan kematian sel. Efek lainnya berupa inaktivasi protein perbaikan DNA, peningkatan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS), dan radiasi pada sel-sel di sekitar sel target kanker.^{21,22}

Iodine-131 merupakan salah satu jenis yodium radioaktif yang secara signifikan menghambat proliferasi sel kanker yang dinilai dalam viabilitas sel yang mengalami penurunan.²² Viabilitas sel merupakan jumlah sel yang dapat bertahan hidup dalam suatu sampel dengan proliferasi sel sebagai parameter dalam mekanisme kerja gen, protein, dan jalur tertentu yang berhubungan dengan kelangsungan hidup sel atau kematian sel setelah terpapar agen toksik.²³ Viabilitas *cell line* MDA-MB231 dan *cell line* DU-145 yang telah diberikan *Iodine-131* dapat diukur melalui uji *clonogenic assay* dan *Methyl Thiazol Tetrazolium* (MTT) *assay*.^{24,25} Keefektifan *Iodine-131* tidak hanya dilihat dari kemampuannya dalam menurunkan viabilitas sel kanker, namun keefektifan *Iodine-131* juga dilihat dari bagaimana *Iodine-131* memengaruhi sel-sel di sekitar sel target kanker. Pengaruh *Iodine-131* terhadap sel-sel di sekitar sel target kanker dapat diuji menggunakan *cell line* HaCaT. *Cell line* HaCaT merupakan *cell line* yang berasal dari keratinosit kulit. *Cell line* HaCaT banyak digunakan dalam penelitian karena kemampuannya yang tinggi untuk berproliferasi dan fenotipenya mendekati sel normal.^{26,27}

Merujuk dari pemaparan di atas, meningkatnya prevalensi kasus kanker payudara dan kanker prostat, maka akan memengaruhi pilihan terapi yang diberikan. Keterbatasan ekspresi hormon dan prognosis yang buruk dari TNBC dan kanker prostat non responsif AR juga mengakibatkan terbatasnya pilihan terapi yang tersedia. Keefektifan terapi *Iodine-131* pada pasien kanker tiroid diperantarai oleh adanya ekspresi NIS yang juga ditemukan pada TNBC dan kanker prostat non responsif AR. Penggunaan *Iodine-131* sebagai terapi alternatif memunculkan peluang untuk digunakan pada terapi kanker payudara dan kanker prostat. Oleh karena itu, penulis ingin meneliti pengaruh pemberian *Iodine-131* terhadap viabilitas *cell line* MDA-MB231 kanker payudara dan *cell line* DU-145 kanker prostat.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah penulis paparkan di atas, maka dapat dirumuskan permasalahan penelitian yaitu bagaimana pengaruh pemberian *Iodine-131* terhadap viabilitas *cell line* MDA-MB231 kanker payudara dan *cell line* DU-145 kanker prostat.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *Iodine-131* terhadap viabilitas *cell line* MDA-MB231 kanker payudara dan *cell line* DU-145 kanker prostat.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai persentase viabilitas *cell line* MDA-MB231 kanker payudara pasca pemberian *Iodine-131*.
2. Mencari nilai IC_{50} *Iodine-131* pada *cell line* MDA-MB231 kanker payudara.
3. Menilai persentase viabilitas *cell line* DU-145 kanker prostat pasca pemberian *Iodine-131*.
4. Mencari nilai IC_{50} *Iodine-131* pada *cell line* DU-145 kanker prostat.
5. Menilai persentase viabilitas *cell line* HaCaT pasca pemberian *Iodine-131*.

6. Mencari nilai IC_{50} *Iodine-131* pada *cell line* HaCaT.
7. Membandingkan viabilitas *cell line* MDA-MB231 kanker payudara dan *cell line* DU-145 kanker prostat dengan *cell line* HaCaT pasca pemberian *Iodine-131*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Sebagai upaya untuk meningkatkan pengetahuan, kemampuan menulis, serta pengalaman penelitian mengenai pengaruh pemberian *Iodine-131* terhadap viabilitas *cell line* MDA-MB231 kanker payudara dan *cell line* DU-145 kanker prostat.

1.4.2 Bagi Ilmu Pengetahuan

1. Dapat memberikan informasi ilmiah baru mengenai pengaruh pemberian *Iodine-131* terhadap viabilitas *cell line* MDA-MB231 kanker payudara dan *cell line* DU-145 kanker prostat.
2. *Iodine-131* dapat dipilih sebagai salah satu terapi alternatif pada kanker payudara dan kanker prostat.
3. Dapat menggunakan hasil penelitian ini sebagai rujukan lanjutan penelitian sejenis yang berkaitan dengan pengaruh pemberian *Iodine-131* terhadap viabilitas *cell line* MDA-MB231 kanker payudara dan *cell line* DU-145 kanker prostat.

