

# BAB 1

## Pendahuluan

### 1.1 Latar Belakang

Kanker payudara adalah salah satu keganasan utama penyebab kematian wanita di dunia. Kanker payudara meliputi 22,9% dari total kanker yang diderita wanita di dunia. Setiap tahunnya, satu juta wanita terserang kanker payudara dan sekitar 300.000 diantaranya akan kehilangan nyawa. Penyakit ini menyerang 29% wanita yang berusia di bawah 50 tahun.<sup>1</sup> Menurut data WHO pada tahun 2015-2016, tercatat sekitar 231.840 kasus baru kanker payudara terdiagnosis pada wanita, dengan prakiraan angka kematian sekitar 40.290 kasus. Kejadian kanker payudara pada wanita cenderung meningkat setiap tahunnya. *Pathological Based Registration* menyebutkan bahwa, frekuensi relatif kanker payudara di Indonesia sekitar 18,6% sehingga menempati urutan pertama penyakit kanker pada wanita di Indonesia, dengan angka kejadian 12/100.000 wanita.<sup>2</sup> Berdasarkan data dari Infodatin mengenai kanker di tahun 2015, Kanker payudara termasuk lima besar penyebab kematian tertinggi akibat kanker di Indonesia setelah kanker paru, hati, perut, dan kolorektal. Sementara itu, menurut data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2013, di Provinsi Sumatera Barat estimasi jumlah kasus kanker payudara menempati posisi ke-8 dengan jumlah 2.285 kasus.<sup>3</sup>

Banyak faktor yang terlibat dan berperan dalam munculnya kanker payudara, diantaranya genetik, lingkungan, gaya hidup, menopause dini, radiasi, obesitas, aktivitas fisik kurang, urbanisasi, dan lain-lain tergantung pada bagaimana tipe masyarakat dimana kanker ini terjadi. Diantara seluruh faktor risiko tersebut, faktor genetik memegang peranan terbesar sekitar 3-10 % dari semua kasus kanker payudara. Mutasi somatik pada gen BRCA1 merupakan salah satu faktor genetik dan faktor hereditas yang sering dijumpai pada kanker payudara. Biasanya, kanker jenis ini merupakan kanker yang diturunkan secara autosomal dominan dan menunjukkan onset dini bentuk penyakit bilateral.<sup>1</sup> Wanita dengan mutasi pada gen BRCA memiliki risiko terkena kanker payudara sebesar 45-75%. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Mehrgou dan Akouchekian pada tahun 2016 didapatkan bahwa pasien kanker payudara dengan

ekspresi gen BRCA 1 carrier positif memiliki *overall survival* lebih buruk dibandingkan pasien dengan BRCA negatif serta risiko meninggal 30% lebih tinggi dibandingkan pasien kanker payudara BRCA negatif.<sup>4</sup> Namun berbeda wilayah, berbeda pula gen utama yang terlibat dengan munculnya kanker payudara pada wanita di seluruh dunia. Misalnya, pada populasi perempuan di Jewish, gen BRCA1 merupakan gen dominan yang ditemukan pada wanita dengan kanker payudara, sementara itu pada wanita di Italia, gen BRCA2 merupakan gen lebih banyak dijumpai pada kasus kanker payudara.<sup>1</sup> Normalnya, gen BRCA 1 berfungsi sebagai *Tumor supresor gene* yang berperan menghambat pertumbuhan sel abnormal. Menurut Gowen dkk dalam buku Ilmu Onkologi Dasar, dikatakan bahwa gen BRCA1 ini diperlukan tubuh untuk mentranskripsi protein yang dibutuhkan untuk memperbaiki DNA yang rusak akibat oksidasi. Mutasi yang terjadi pada gen BRCA 1 membuat fungsinya menjadi tidak ada dan berhubungan dengan kejadian kanker payudara.<sup>5</sup>

Berdasarkan klasifikasi imunohistokimia, penggolongan subtipe kanker payudara dapat dibagi menjadi subtipe Luminal A, Luminal B, *Basal like breast cancer*, *Claudin low* dan *HER 2 over expression*.<sup>6</sup> Penggolongan ini didasarkan pada 4 pemeriksaan marker prediktif yaitu Estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal receptor-2 (HER-2) dan Ki67.<sup>2</sup> Namun, setiap tipe molekular kanker payudara mempunyai karakteristik, prognosis dan respon yang berbeda terhadap kemoterapi.<sup>7</sup> Salah satu subtipe kanker payudara yang paling umum ditemukan adalah subtipe Luminal A. mewakili sekitar 50-60% populasi penderita kanker payudara.<sup>8</sup> Luminal A adalah subtipe kanker payudara dengan onset penebalan pada dinding duktus.<sup>1</sup> Subtipe kanker ini menunjukkan hasil pemeriksaan marker ER(+), PR(+), HER2 (-) dan Ki67 yang rendah.<sup>6</sup> Kanker payudara subtipe ini memiliki grade histologis dan tingkat polimorfisme nukleus yang rendah dengan pola metastasis paling umum mengenai tulang. Selain itu, kanker payudara subtipe Luminal A memiliki aktivitas mitotik yang rendah serta prognosis yang baik serta angka kejadian relapse yang signifikan lebih rendah dibanding subtipe yang lain.<sup>8</sup>

*Cell line* MCF-7 merupakan sel yang berasal dari efusi pleura seorang wanita yang menderita karsinoma mammae. *Cell line* MCF-7 merupakan sel punca

kanker yang bervariasi dan mampu beregenerasi sehingga dapat dijadikan model untuk heterogenitas tumor payudara, baik dari segi genomik maupun ekspresi RNA. Selain itu, MCF-7 juga mudah dikultur dan bersifat mempertahankan ekspresi reseptor estrogen ketika diterapi.<sup>9</sup> Hal ini menjadikan Cell Line MCF-7 ini suatu model yang tepat mewakili kanker payudara subtype Luminal A.<sup>6</sup> Cell line MCF-7 juga terbukti mengekspresikan BRCA-1 secara imunohistokimia pada kondisi *cell line* yang konfluens 60% dibandingkan *cell line* lainnya.<sup>10</sup>

Jika ditilik dari modalitas terapi kanker payudara yang telah dilaksanakan selama ini, terapi yang dilakukan adalah pembedahan yang diikuti dengan terapi adjuvant seperti terapi hormonal, radiasi, kemoterapi dan imunoterapi. Keempat terapi ini memiliki berbagai macam efek samping, diantaranya alopesia, mual, muntah, mialgia, neuropati, dan lain-lain.<sup>11</sup> Jenis terapi adjuvant disesuaikan dengan tipe molekular kanker payudara. Sampai saat ini masih kontroversial mengenai pilihan modalitas terapi Luminal A.<sup>12</sup> Salah satu terapi adjuvant yang sedang dikembangkan pada penderita kanker payudara adalah terapi sel punca (*stem cell therapeutic*). Sel punca memiliki kemampuan memperbaiki diri (self renewal). Sel punca dapat diisolasi dari berbagai jaringan seperti sumsum tulang, jaringan lemak, sel darah tepi, plasenta, darah tali pusat, cairan amnion, dan lain sebagainya. Sel ini berfungsi menghancurkan sel punca kanker serta menghentikan proliferasi dan migrasi sel-sel kanker. Jenis sel punca yang paling banyak dipelajari dan diaplikasikan adalah *Umbilical Cord Blood Mesenchymal Stemcell* (UCB MSC's).<sup>13</sup>

Berdasarkan hal di atas penulis ingin mengidentifikasi perubahan ekspresi gen BRCA 1 pada *cell line* kanker payudara MCF-7 yang mewakili subtype Luminal A setelah terapi sel punca. Jika penelitian ini membuktikan bahwa terdapat peningkatan atau penurunan terhadap ekspresi gen BRCA-1 sebelum dan sesudah diberikan terapi sel punca, maka akan membuka peluang lebih lanjut mengenai pemberian sel punca terhadap berbagai subtype kanker payudara yang lainnya.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah perubahan ekspresi gen BRCA 1 pada *Cell Line* MCF-7 dengan pemberian sel punca?

## 1.3. Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mendapatkan informasi mengenai ekspresi gen BRCA 1 pada *Cell Line* MCF-7 dengan pemberian sel punca.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui ekspresi gen BRCA 1 secara semi kuantitatif pada *Cell Line* MCF-7
2. Mengetahui ekspresi gen BRCA 1 secara semi kuantitatif pada stem sel *Umbilical Cord Blood Mesenchymal Stem Cell* (UCB MSC)
3. Mengetahui ekspresi gen BRCA 1 secara semi kuantitatif pada *Cell Line* MCF-7 dengan pemberian sel punca
4. Melihat perbedaan ekspresi gen BRCA 1 pada kelompok control *Cell Line* MCF-7 dengan kelompok perlakuan *Cell Line* MCF-7 dengan pemberian sel punca pada waktu inkubasi 24 dan 48 jam

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Bagi Institusi Pendidikan

Hasil penelitian diharapkan dapat memberi manfaat dan menambah perbendaharaan bahan bacaan bagi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Andalas untuk penelitian selanjutnya.

### 1.4.2 Bagi Perkembangan IPTEK

1. Memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan mengenai ekspresi gen BRCA 1 pada kanker payudara subtipe luminal A yang diterapi dengan sel punca.

2. Dapat dijadikan sebagai data dasar bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh penggunaan sel punca sebagai modalitas terapi kanker payudara terhadap ekspresi gen BRCA 1.

#### **1.4.3 Bagi Masyarakat**

Informasi terapi dengan menggunakan sel punca ini membuka peluang alternatif modalitas terapi baru dalam pengobatan kanker payudara bagi masyarakat.

