

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan salah satu penyebab kematian utama pada wanita di dunia maupun Indonesia. Menurut *World Health Organization* (WHO) terdapat sekitar 1,5 juta wanita yang menderita kanker payudara dengan angka kematian sekitar 570.000 wanita pada tahun 2015.⁽¹⁾ Berdasarkan data *American Cancer Society* pada tahun 2017, estimasi jumlah kanker payudara invasif yang terdiagnosis pada wanita sekitar 252.710 kasus baru, dengan angka kematian sekitar 40.610 orang.⁽²⁾ Kejadian kanker payudara di Indonesia cenderung meningkat setiap tahunnya. Berdasarkan *Pathological Based Registration*, kanker payudara menempati urutan pertama dengan angka kejadian 12/100.000 wanita di Indonesia.⁽³⁾ Estimasi jumlah kasus kanker payudara di Sumatera Barat menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 didapatkan sekitar 2.285 kasus dan menempati posisi ke 8.⁽⁴⁾

Keganasan pada kanker payudara terjadi akibat terganggunya sistem pertumbuhan sel dalam jaringan payudara yang berasal dari lobulus ataupun duktus.⁽²⁾ Klasifikasi keganasan ini dapat digolongkan menurut observasi morfologis, *grade* tumor, histologis, status nodus limfe, dan imunohistokimia. Menurut klasifikasi imunohistokimia penggolongan kanker payudara didasarkan pada pemeriksaan marker prediktif yaitu *Estrogen Receptor* (ER), *Progesterone Receptor* (PR), *Human Epidermal Receptor-2* (HER-2) dan Ki67.⁽³⁾ Subtipe molekular kanker payudara dapat dibagi menjadi subtipe Luminal A, Luminal B, *Claudin low*, *Basal like Breast Cancer*, dan *HER 2 over expression*.⁽⁵⁾ Luminal A merupakan salah satu subtipe kanker payudara yang paling sering ditemukan. Sekitar 50-60% populasi penderita kanker payudara termasuk ke dalam subtipe Luminal A.⁽⁶⁾ Subtipe ini menunjukkan hasil pemeriksaan *marker* ER(+), PR(+), HER2(-) dan Ki67 rendah.⁽⁵⁾ Pasien dengan kanker payudara luminal A mempunyai prognosis yang lebih baik dengan angka relaps lebih rendah daripada subtipe yang lain. Metastasis ke hati, paru, dan sistem saraf pusat terjadi pada kurang dari 10%

pasien. Namun, sekitar 29% pasien penderita kanker payudara subtipe luminal A memiliki angka rekuren yang lebih tinggi karena terjadinya resisten hormon relatif.⁽⁶⁾

Gen Myc merupakan salah satu protoonkogen yang menyandikan faktor transkripsi dan berperan penting dalam regulasi pertumbuhan sel, proliferasi, diferensiasi dan apoptosis sel.⁽⁷⁾ Ekspresi gen Myc yang berlebihan terjadi apabila gen Myc mengalami mutasi menjadi onkogen yang menyebabkan kerusakan DNA dan pertumbuhan sel menjadi tidak terkontrol.⁽⁸⁾ Myc bersifat aktif dan menstimulasi sel untuk terus membelah pada kanker paru, leukemia, lymphoma, payudara, dan beberapa kanker lainnya.⁽⁷⁾ Myc memiliki peran penting dalam tumorigenesis dan sangat berperan dalam kelangsungan hidup sel kanker yang resisten terhadap terapi anti kanker. Ekspresi gen Myc yang berlebihan terjadi sekitar 30-50% sel tumor *grade* tinggi kanker payudara.⁽⁹⁾ Amplifikasi Myc pada sekitar 15% kanker payudara berhubungan dengan prognosis yang buruk.⁽⁸⁾ Selain itu, Myc merupakan gen yang responsif terhadap estrogen.⁽⁹⁾ Ekspresi Myc diregulasi oleh estrogen melalui jalur phosphatidylinositol-4,5-biphosphate 3 kinase (PI-3 Kinase).⁽⁸⁾ Myc mRNA juga berhubungan secara signifikan dengan gen pada translasi dan metabolisme protein seluler pada kanker payudara dengan ER (+).⁽⁸⁾ Ekspresi Myc yang berlebihan telah diamati pada MCF-7, model sel kanker payudara ER+.⁽⁹⁾ *Breast cancer Cell line* MCF-7 juga mudah dikultur dan bersifat mempertahankan ekspresi reseptor estrogen ketika diterapi.⁽¹⁰⁾ Hal ini menjadikan *Cell Line* MCF-7 ini suatu model yang tepat mewakili kanker payudara subtipe Luminal A.⁽⁵⁾

Modalitas terapi kanker payudara yang dilaksanakan selama ini adalah pembedahan dan diikuti dengan terapi adjuvant seperti terapi hormonal, radiasi, kemoterapi dan imunoterapi. Keempat terapi ini cenderung merugikan pasien dengan berbagai macam efek samping, diantaranya alopesia, mual, muntah, mialgia, neuropati, dan lain-lain.⁽³⁾

Terapi hormon cukup efektif dalam mengobati kanker payudara dengan ER+, tetapi 29% dari semua kasus kanker payudara subtipe ini tidak memberikan respon terhadap pengobatan dan sering terjadi resistensi terhadap terapi.⁽⁶⁾ Selain

itu, ekspresi berlebihan gen Myc pada sekitar 11% kanker payudara subtipe Luminal A juga memberikan prognosis yang buruk.⁽¹⁰⁾ Data penelitian menunjukkan bahwa apabila gen Myc diekspresikan berlebihan, hal ini dapat menyebabkan resistensi terapi pada kanker payudara ER+.⁽⁹⁾

Jenis terapi adjuvant dapat dipilih sesuai dengan tipe molekular kanker payudara. Pilihan modalitas terapi untuk kanker payudara subtipe luminal A sampai saat ini masih kontroversi.⁽¹⁰⁾ Salah satu terapi baru yang sedang dikembangkan pada penderita kanker payudara adalah dengan pemberian sel punca (*stem cell therapeutic*) yang memiliki kemampuan berdiferensiasi dan membelah diri (*self renewal*).⁽¹³⁾ Sel punca merupakan sel yang menjadi awal mula dari pertumbuhan sel lain yang menyusun seluruh tubuh manusia. Seluruh jaringan dan organ tubuh yang sudah matur, terbukti mengandung sel punca dewasa. Sel punca dewasa dapat diisolasi dari berbagai jaringan seperti sumsum tulang, jaringan lemak, sel darah tepi, plasenta, darah tali pusat, cairan amnion, dan lain sebagainya. Sel punca dewasa dapat dibagi menjadi sel punca hematopoietic, jantung, kulit, mesenkimal, jaringan kulit dan jaringan saraf.⁽¹³⁾ *Umbilical cord blood mesenchymal stemcell* (UCB MSC's) dapat berdiferensiasi menjadi osteosit, kondrosit, adiposit, dan berbagai jenis sel penyusun jaringan ikat. Keuntungan penggunaan UCB MSC's adalah penyembuhan yang bersifat non invasif, jumlahnya banyak, serta karakteristik yang diketahui dengan jelas.⁽¹⁴⁾

Berdasarkan hal di atas penulis ingin mengidentifikasi ekspresi gen Myc pada subkultur MCF-7 *breast cancer cell line* yang mewakili kanker payudara subtipe Luminal A setelah pemberian sel punca.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah ekspresi gen Myc pada subkultur MCF-7 *breast cancer cell line* dengan sel punca?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mendapatkan informasi mengenai ekspresi gen Myc pada subkultur MCF-7 *breast cancer cell line* dengan sel punca.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi ekspresi gen Myc secara semi kuantitatif pada *cell line* MCF-7
2. Mengidentifikasi ekspresi gen Myc secara semi kuantitatif pada *Umbilical Cord Blood Mesenchymal Stem Cell (UCBMSC)*
3. Mengidentifikasi ekspresi gen Myc secara semi kuantitatif pada subkultur *cell line* MCF-7 dengan sel punca pada inkubasi 24 dan 48 jam.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Klinisi

Menambah pengetahuan tentang ekspresi gen Myc pada subkultur *cell line* MCF-7 dengan sel punca.

1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan

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

1.4.3 Bagi Perkembangan IPTEK

1. Memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan mengenai ekspresi gen Myc pada MCF-7 sebagai perwakilan kanker payudara subtipe luminal A yang diberikan 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 Myc.

1.4.4 Bagi Masyarakat

Informasi mengenai potensi pemberian sel punca sebagai terapi alternatif dalam pengobatan kanker payudara bagi masyarakat.

