

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan keganasan yang paling sering dijumpai pada wanita dengan angka kejadian 2,4 juta kasus baru dan angka kematian 523.000 per tahun pada tahun 2015 (Bellanger *et al.*, 2018). Berdasarkan data *Globocan* 2018, kanker payudara merupakan kanker terbanyak kedua di seluruh dunia setelah kanker paru, yaitu sebanyak 2.088.849 (11,6%) dengan angka kematian terbesar kelima di dunia sebesar 626.679 jiwa (6,6%) (Globocan, 2018). Data riset kesehatan dasar yang dikeluarkan oleh kementerian kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2013 menyebutkan bahwa kanker payudara merupakan kanker dengan jumlah tertinggi kedua pada perempuan setelah kanker serviks dengan prevalensi sebesar 0,5% dan estimasi jumlah penderita sebanyak 61.682 jiwa (Pusdatin, 2016). Jumlah kasus kanker payudara di Instalasi Patologi Anatomik RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama Januari 2018 hingga Desember 2018 sebanyak 485 kasus dengan diagnosis histopatologi terbanyak adalah *invasive carcinoma of no special type* sebesar 380 kasus (78,35%). *Invasive carcinoma of NST* merupakan tipe tersering dari kanker payudara sekitar 80% dari seluruh kanker payudara (Feng *et al.*, 2018).

Karsinoma payudara memiliki banyak faktor prognosis, meliputi ukuran tumor, metastasis kelenjar getah bening regional, metastasis jauh (stadium TNM), status *estrogen receptor* (ER), dan *grading* secara histologi yang akan mempengaruhi luaran dan angka kesintasan hidup pasien (Han *et al.*, 2017).

Metastasis tumor merupakan salah satu faktor penting yang menandakan prognosis pasien, dimana 90% dari angka kematian pasien merupakan tumor dengan metastasis (Li *et al.*, 2013). Banyak bukti yang melaporkan bahwa sel punca kanker memiliki peran penting dalam inisiasi, peningkatan angka kejadian dan metastasis suatu kanker. Beberapa penanda sel punca kanker tersebut diantaranya adalah CD44, ALDH1, dan CD133 (Han *et al.* 2017).

CD133 atau *prominin-1* merupakan *glycoprotein* transmembran yang terdiri dari 5 segmen. Sebagai penanda sel punca kanker, CD133 terekspresi pertama kali pada sel punca / sel progenitor hematopoietik (Wu dan Wu, 2009). CD133 juga terdeteksi pada sel punca kanker berbagai tumor solid, seperti tumor otak, kolon, pankreas, prostat, paru dan hati (Glumac dan LeBau, 2018). Han *et al.* (2017) dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa ekspresi CD133 pada kanker payudara berhubungan dengan *grade* yang lebih tinggi, metastasis kelenjar getah bening, ER/PR negatif, HER2 positif, peningkatan stadium, dan angka kesintasan hidup yang buruk. Peningkatan ekspresi CD133 akan mengaktivasi Src-FAK yang dapat menekan *E-cadherin* dan meningkatkan transisi epitelial-mesenkimal. Transisi epitelial-mesenkimal akan meningkatkan motilitas, invasi dan migrasi sel tumor (Aghajani *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2016). Ekspresi CD133 diinduksi oleh HIF dan memerlukan ikatan dengan SOX2 dan OCT4 pada regio *promoter* P1, namun SOX2 dan OCT4 dapat meningkatkan transkripsi CD133 tanpa keterlibatan HIF (Lida *et al.*, 2012).

*Sex Determining Region Y – box 2* (SOX2) berperan penting dalam peningkatan ekspresi CD133 (Liou, 2019). SOX2 merupakan faktor transkripsi

yang berhubungan dengan pluripotensi pada sel punca embrional. SOX2 memiliki peran penting pada proses organogenesis dan perkembangan embrional beberapa jaringan. Ekspresi SOX2 yang tinggi berhubungan dengan tingkat diferensiasi yang rendah (Lengerke *et al.*, 2011). Jaringan payudara dewasa yang sehat tidak menunjukkan ekspresi SOX2 yang signifikan, namun SOX2 terdeteksi pada beberapa pasien dengan kanker payudara. Hal ini menunjukkan bahwa aktivasi SOX2 berperan penting pada perkembangan keganasan. Banyak bukti yang melaporkan bahwa SOX2 berperan dalam proliferasi sel dan tumorigenesis, khususnya dalam memfasilitasi transisi G1 / S pada siklus sel, bekerja sama dengan jalur  $\beta$ -catenin, yang kemudian mengatur peningkatan ekspresi *Cyclin D1* (Lengerke *et al.*, 2011). Peningkatan ekspresi SOX2 pada karsinoma payudara juga menginduksi transisi epitel - mesenkimal dengan mengaktifasi jalur *Wnt/  $\beta$ -catenin* yang akan meningkatkan potensi metastasis sel tumor (Mehta, Khanna, dan Gatz, 2019).

Penelitian Abdelrahman *et al.* (2018) pada *astrocytic glioma* menyebutkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara ekspresi CD133 dan SOX2, dimana 63,6% kasus SOX2 yang rendah, memiliki ekspresi fokal CD133 dan 94,1 % kasus SOX2 yang tinggi, memiliki ekspresi difus CD133.

Penelitian ini dilakukan atas dasar belum banyak penelitian yang meneliti menggunakan metode imunohistokimia mengenai hubungan antara ekspresi CD133 dan SOX2 dengan status metastasis kelenjar getah bening aksila pada karsinoma payudara di Indonesia, khususnya di RSUD dr. Soetomo Surabaya, dengan harapan dapat memberikan gambaran tentang penanda sel punca kanker

CD133 dan SOX2 sebagai faktor prediktif dan prognosis pada karsinoma payudara.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan ekspresi CD133 pada karsinoma payudara *invasive carcinoma of no special type* dengan dan tanpa metastasis kelenjar getah bening aksila?
2. Apakah terdapat perbedaan ekspresi SOX2 pada karsinoma payudara *invasive carcinoma of no special type* dengan dan tanpa metastasis kelenjar getah bening aksila?
3. Apakah terdapat korelasi antara ekspresi CD133 dan ekspresi SOX2 pada karsinoma payudara *invasive carcinoma of no special type* dengan dan tanpa metastasis kelenjar getah bening aksila?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis korelasi antara ekspresi CD133 dan ekspresi SOX2 dengan status metastatik kelenjar getah bening aksila pada karsinoma payudara *invasive carcinoma of no special type*.

### **1.3.2 Tujuan khusus**

1. Membuktikan adanya perbedaan ekspresi CD133 pada karsinoma payudara *invasive carcinoma of no special type* dengan dan tanpa metastasis kelenjar getah bening aksila.
2. Membuktikan adanya perbedaan ekspresi SOX2 pada karsinoma payudara *invasive carcinoma of no special type* dengan dan tanpa metastasis kelenjar getah bening aksila

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat teoritis**

Penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara ekspresi CD133 dan SOX2 dengan status metastasis kelenjar getah bening aksila pada karsinoma payudara *invasive carcinoma of no special type* sebagai salah satu faktor prediktif dan prognosis karsinoma payudara.

#### **1.4.2 Manfaat praktis**

Data dari hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai data awal untuk penelitian selanjutnya tentang penanda sel punca kanker sebagai faktor prediktif dan prognosis pada karsinoma payudara.