

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kanker payudara merupakan suatu kondisi proliferasi sel-sel ganas di jaringan payudaranya yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya, jaringan ikat maupun jaringan lemak pada payudara (Jemal *et al.*, 2011). Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker pada wanita dengan jumlah terbanyak kedua di dunia dengan jumlah kasus baru sekitar 1,7 juta kasus pada tahun 2012. Jumlah ini menunjukkan sebanyak 12% dari seluruh kasus kanker baru dan 25% dari seluruh kasus kanker pada wanita. Di Amerika Serikat pada tahun 2013 didapatkan jumlah kasus baru kanker payudara mencapai 232.340 kasus dengan angka kematian mencapai 39.620 kasus per tahun (Torre *et al.*, 2015).

Sementara itu di Indonesia kanker payudara merupakan kanker dengan jumlah terbanyak kedua setelah kanker leher rahim dengan frekuensi relatif sebesar 18,6% dan angka kejadian sebesar 12/100.000 wanita (Kemenkes RI, 2015). Di Surabaya data dari Rumah Sakit Universitas Airlangga, prevalensi kanker payudara sepanjang tahun 2018 adalah sebanyak 163 kasus.

Lebih dari 80% kasus kanker payudara di Indonesia ditemukan berada pada stadium yang lanjut, dimana upaya pengobatan sulit dilakukan sehingga angka ketahanan hidup menurun dan angka mortalitasnya meningkat. Oleh karena itu perlu dilakukan upaya deteksi dini untuk mendiagnosis kanker payudara pada stadium dini dengan menggunakan perangkat diagnostik minimal invasif serta

memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi (PNPK Kanker Payudara Kemenkes RI, 2015).

Pada pasien dengan benjolan pada payudara harus ditegakkan diagnosis apakah benjolan tersebut jinak atau ganas. *Triple test* sangat berguna untuk mendiagnosis kanker payudara, terdiri dari pemeriksaan fisik payudara, pemeriksaan radiologi (mammografi dan USG payudara) dan pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan fisik payudara sangat penting dilakukan secara cermat namun nilai akurasi diagnostiknya hanya sekitar 70%. Sedangkan mammografi memiliki beberapa keterbatasan dengan akurasi diagnostik hingga 82%. Pemeriksaan histopatologi masih merupakan standar emas dalam diagnosis kanker payudara namun merupakan pemeriksaan yang invasif dan seringkali terlambat dalam menegakkan diagnosis kanker payudara (Sarvari *et al.*, 2017).

Modalitas deteksi dini kanker payudara yang telah digunakan secara luas saat ini seperti pemeriksaan mammografi dan ultrasonografi payudara, juga penggunaan beberapa petanda tumor seperti *carbohydrate antigen 15-3* (CA 15-3) dan *carcino-embryonic antigen* (CEA) memiliki beberapa keterbatasan dalam deteksi dini kanker payudara (Ng *et al.*, 2013). Pemeriksaan mammografi dengan resiko radiasi yang dimilikinya, seringkali didapatkan overdiagnosis pada kanker payudara, sensitivitasnya terbatas pada wanita dengan densitas payudara yang tinggi terutama pada wanita usia muda. Sedangkan pemeriksaan ultrasonografi payudara sensitivitasnya sangat dipengaruhi oleh kemampuan operator (Checka *et al.*, 2012; Sarvari *et al.*, 2017). Sedangkan petanda tumor seperti CA 15-3 kurang spesifik untuk deteksi dini kanker payudara dengan sensitivitas dan spesifisitas yang rendah (22,4 % dan 15.7%) (Uehara *et al.*, 2008; Gao *et al.*, 2013).

Pada dekade ini penemuan microRNA(miRNA) suatu *non-coding* RNA endogen kelas kecil dengan panjang \pm 22-25 nukleotida telah membuka peluang baru pada deteksi dini kanker payudara. MiRNA berperan penting sebagai regulator ekspresi gen melalui targetnya pada *messenger* RNA (mRNA) melalui hambatan degradasi atau menekan translasi mRNA target (Pan *et al.*, 2010). MiRNA terlibat di berbagai proses selular yaitu perkembangan, proliferasi sel, diferensiasi sel, invasi sel, metastase dan apoptosis sel (Kayani *et al.*, 2011). Disregulasi pada gen miRNA baik berupa mutasi, delesi, translokasi, peningkatan ekspresi, atau penurunan ekspresi dapat menyebabkan perubahan biologis pada sel. Beberapa miRNA telah diteliti menyebabkan kontrol negatif atas ekspresi banyak oncoprotein di sel-sel normal dan terjadinya disregulasi miRNA diyakini menjadi mekanisme penting pada perkembangan kanker. Pada banyak keganasan miRNA diekspresikan secara meningkat (*up-regulated*) maupun menurun (*down-nregulated*). Pada kanker payudara beberapa miRNA mengalami *up-regulated* (miRNA-21, miRNA-10b, miRNA-125b, miRNA-145, miRNA-155 dan miRNA-191) sedangkan let-7a, miRNA-7, miRNA-17p, miRNA-27b, miRNA-143 dan miRNA-139 mengalami *down-regulated* (Haneghan *et al.*, 2009; Sarvari *et al.*, 2017).

MiRNA-21 merupakan suatu miRNA intron (gen pengkode pri-miRNA-21 berada di daerah intron). Gen yang mengkode pri-miRNA-21 terletak pada kromosom 17q23.1. MiRNA-21 berperan dalam proses proliferasi, migrasi, invasi, metastase dan apoptosis sel-sel kanker. Gen targetnya adalah kelompok gen tumor supressor seperti TPM1, TIMP3, RECK, p53 network, Cdc25A, PTEN, PDCD4 dan Maspin. MiRNA-21 dapat memicu proliferasi dan transformasi sel

payudara melalui penekanan translasi protein tumor suppressor gen PDCD4, sehingga peran PDCD4 sebagai regulator apoptosis dalam mengendalikan proliferasi dan transformasi sel neoplasia menurun dan terjadi hambatan apoptosis pada sel kanker (Pan *et al.*, 2010, Fu *et al.*, 2011).

Pada studi terdahulu pada berbagai jenis kanker, ekspresi miRNA-21 mudah dideteksi pada jaringan tumor, cairan tubuh, darah serum dan plasma, namun ekspresi miRNA-21 didapatkan bervariasi pada jaringan kanker payudara sedangkan pada sirkulasi darah serum dan plasma dapat dideteksi kadarnya secara stabil. Hal ini menunjukkan miRNA-21 dapat digunakan sebagai petanda biologis potensial yang non-invasif untuk deteksi dini kanker payudara (Mitchell *et al.*, 2008; Tiberio *et al.*, 2015).

Pada kanker payudara peningkatan ekspresi (*up-regulated*) miRNA-21 dapat mendiskriminasi pasien kanker payudara dan orang normal. Penelitian oleh Zhao *et al.*, (2010) suatu pilot studi untuk membandingkan ekspresi miRNA-21 pada sirkulasi darah pasien kanker payudara stadium dini dan kontrol orang sehat, mengkonfirmasi perbedaan signifikan ekspresi miRNA-21 antara dua kelompok tersebut. Hasil sama juga didapatkan oleh Gao *et al.*, (2013) yang meneliti perbedaan ekspresi miRNA-21 pada 89 pasien kanker payudara dan 55 kontrol sehat dengan hasil nilai *cutt-off* sebesar 13,22, sensitivitas 87,6% dan spesifisitas 87,3%. Mar-Aguilar *et al.*, (2013) mendapatkan hasil yang serupa dengan nilai *cutt-off* sebesar 6,48, sensitivitas 94,40% dan spesifisitas 80%, studi oleh Zhang *et al.*, (2016) mendapatkan peningkatan ekspresi miRNA-21 pada kanker payudara dengan sensitivitas 77.4% dan spesifisitas 67.9% (Nilai *cutt-off* 0,45). Namun dari studi meta-analisis oleh Gao *et al.*, (2016), 11 studi miRNA-21 pada kanker

payudara sepanjang tahun 2011 hingga 2105, menunjukkan ekspresi miRNA-21 yang bervariasi pada kanker payudara dengan metode pengukuran ekspresi miRNA-21 yang berbeda-beda serta hasil sensitivitas dan spesifisitas yang berbeda dari masing-masing studi. Kesenjangan dari hasil studi meta-analisis ini menimbulkan suatu kehati-hatian dalam menerapkan miRNA-21 sebagai petanda biologis untuk deteksi dini kanker payudara.

Perlu dilakukan studi di Indonesia untuk menganalisis perbandingan ekspresi *circulating* plasma miRNA-21 pada pasien kanker payudara stadium dini dan kontrol orang sehat untuk membuktikan peran miRNA-21 sebagai petanda biologis yang potensial dalam deteksi dini kanker payudara.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah perbandingan ekspresi *circulating* plasma miRNA-21 pada pasien kanker payudara stadium dini dan kontrol orang sehat?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum :

Mengetahui perbandingan ekspresi *circulating* plasma miRNA-21 pada pasien kanker payudara stadium dini dan kontrol orang sehat.

1.3.2 Tujuan khusus :

1. Mengetahui karakteristik subyek penelitian seperti umur, status menarch dan stadium kanker payudara.
2. Mengukur perbedaan ekspresi *circulating* plasma miRNA-21 pada pasien kanker payudara stadium dini dan kontrol orang sehat.

3. Menganalisis perbandingan ekspresi *circulating* plasma miRNA-21 pada pasien kanker payudara stadium dini dan kontrol orang sehat.
4. Mengetahui nilai *cutt-off* ekspresi *circulating* plasma miRNA-21 pada pasien kanker payudara stadium dini dan kontrol orang sehat.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan

Dapat digunakan sebagai dasar untuk pengembangan penelitian berikutnya dan memperkuat teori sebelumnya tentang ekspresi *circulating* plasma miRNA-21 sebagai modalitas deteksi dini kanker payudara.

1.4.2 Manfaat bagi pelayanan kesehatan

Dapat mendeteksi kanker payudara pada stadium dini sehingga dapat menurunkan biaya pengobatan, menurunkan morbiditas dan mortalitas serta meningkatkan angka ketahanan hidup pada pasien kanker payudara.

1.4.3 Manfaat bagi subyek penelitian

Dapat memberikan pilihan modalitas deteksi dini pada pasien dengan resiko tinggi kanker payudara.