

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan suatu kondisi proliferasi sel-sel ganas di jaringan payudara (Juwita, 2017). Berdasarkan data dari *International Agency for Research on Cancer* dalam GLOBOCAN (*Global Cancer Statistic*) 2018, kanker payudara menempati peringkat pertama kanker pada wanita. Insiden kanker payudara di seluruh dunia berkisar 2,1 juta orang (11,6%) dengan jumlah kematian sebesar 626.679 orang (6.6%) (Brey *et al*, 2018). Hampir seperempat (24%) dari semua kanker payudara di diagnosis di daerah Asia Pasifik (sekitar 404.000 kasus yaitu pada 30 kasus per 100.000 penduduk), dimana yang paling banyak ditemui di Cina (46%), Jepang (14%), dan Indonesia (12%). Peningkatan insiden pada populasi Asia menjadikannya layak diperhitungkan bahwa pada masa depan mayoritas pasien kanker payudara di dunia adalah etnis Asia (Yanwirasti *et al*, 2017). Sementara itu di Indonesia, kanker payudara termasuk jenis kanker kedua terbanyak setelah kanker leher rahim (Juwita, 2017).

Untuk mengurangi angka morbiditas dan mortalitas kanker payudara pada wanita dibutuhkan suatu pendekatan untuk deteksi kanker payudara pada tahap awal dan monitoring progresivitasnya (Cuk, et al, 2013). Modalitas *triple test* berupa kombinasi tiga tes yaitu pemeriksaan klinis yang hanya memberikan akurasi 70%, pemeriksaan radiologis (mamografi dan USG payudara) dan pemeriksaan biopsi, dimana masing-masing akurasinya adalah 82% dan 78%. Hal ini membuat ada kebutuhan untuk memperkenalkan modalitas diagnostik baru seperti

circulating biomarker yang minimal invasif untuk diagnosis kanker payudara (Ng *et al*, 2013; Mar-Aguilara *et al*, 2013; Sarvari *et al*, 2017). *Circulating* biomarker pada kanker payudara selain berguna untuk diagnosis dini, dapat juga untuk monitor progresivitas, menentukan prognosis dan memprediksi respons terhadap pengobatan (Harris *et al*, 2007).

Beberapa *circulating* biomarker konvensional yang sudah dikenal dan digunakan dalam monitoring dan menilai progresivitas kanker payudara adalah *carcino-embryonic antigen* (CEA), *carbohydrate antigens* (CA) seperti (CA15-3), dan CA 27-29. CA 15-3 merupakan bentuk sel Mucin 1 yang larut protein terkait permukaan (MUC-1), termasuk keluarga Mucin. CA 15-3 juga dikenal sebagai MUC-1 dan diekspresikan pada apikal epitel kelenjar dan duktus sel payudara. MUC-1 berkontribusi untuk onkogenesis dengan menginduksi sinyal tirosin kinase (Rajabi *et al*, 2014; Shao *et al*, 2015). Ekspresi berlebihan CA 15-3 didapatkan pada adenokarsinoma payudara, ovarium, pankreas, paru-paru, traktus gastrointestinal, kandung kemih dan endometrium (Shao *et al*, 2015). CA 15-3 adalah salah satu *circulating* biomarker konvensional yang digunakan dalam monitoring kanker payudara. Kadar CA 15-3 meningkat pada sel-sel epitel kanker dan meningkat dengan perkembangan kanker dan metastasis (Rajabi *et al*, 2014). Pengukuran CA 15-3 pada 70 wanita dengan kanker payudara metastasis dengan CEA normal menunjukkan kadar CA 15-3 meningkat saat diagnosis metastasis pada 66% pasien. CA 15-3 lebih superior dibandingkan CEA ketika tumor primer didiagnosis, kapan metastasis ditemukan, dan dalam menentukan prognosis kanker payudara (Pons-Anciet *et al*, 1987). Kadar CA 15-3 yang meningkat menunjukkan variasi sesuai dengan stadium penyakit. Kadar CA 15-3 meningkat pada 10% dari pasien kanker

payudara stadium I, 20% pada stadium II, 40% pada stadium III, dan 75% pada stadium IV. Menurut *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, kadar CA 15-3 yang meningkat 5-10 kali lipat di atas batas atas interval referensi dapat menandakan metastasis. Tetapi, kadar yang rendah tidak mengesampingkan metastasis (Duffy, 2006). Penelitian lain menunjukkan kadar CA 15-3 meningkat 20% pada stadium dini (stadium I dan II), sedangkan peningkatan hampir 70-80% terlihat di stadium lanjut (stadium III dan IV) (Kos *et al*, 2013). Pengukuran CA 15-3 bermanfaat sebagai biomarker untuk mendeteksi rekurensi dan memonitor pengobatan kanker payudara metastasis (Sarvari *et al*, 2017). Tetapi pada beberapa penelitian seperti penelitian Gao *et al*. (2013) CA 15-3 dan CEA mempunyai sensitivitas rendah yaitu 22,4% dan 15,7% dan pada penelitian oleh Stieber *et al*. (2015) dengan sensitivitas 55,6% dan 40,6%.

Circulating biomarker terbaru adalah microRNAs (miRNAs), sebuah RNA kelas kecil, *non protein coding* RNA, telah membuka peluang baru pada biologi kanker. MiRNA adalah molekul regulatori, nonprotein, dengan panjang 22 hingga 25 nukleotida RNA yang mengatur ekspresi berbagai gen berdasarkan urutan-spesifik pemasangan pasangan pada 3' wilayah yang *untranslated region* (3'UTR) dari mRNA target, menghasilkan degradasi mRNA atau penghambatan translasi. Pola ekspresi miRNA diatur dengan cermat dan memainkan peran penting dalam onkogenesis. Oleh karena perbedaan pola ekspresi yang terkait dengan jenis kanker, mudah dideteksi dalam biopsi tumor, stabilitas yang baik dalam darah dan cairan tubuh lainnya, terutama dalam darah, plasma, serum, dan air liur. MiRNA dianggap biomarker kanker yang sangat menjanjikan (Mar-Aguilara *et al*, 2013; Zhang *et al*, 2016). Beberapa studi literatur menunjukkan bahwa miRNA-21

mengalami peningkatan ekspresi pada kanker payudara. Pada penelitian oleh Liang *et al.* (2018) terdapat 6 miRNA yang terlibat pada patogenesis kanker payudara, berupa 3 miRNA yang upregulasi pada kanker payudara yaitu miRNA-21, miRNA-29b, dan miRNA-155 dan 3 miRNA yang downregulasi yaitu miRNA-10b, miRNA-125, dan miRNA-145. Data ini akan sangat berguna untuk meningkatkan akurasi terapi kanker payudara melalui monitoring miRNA ini (Liang *et al.*, 2018). MiRNA-21 merupakan miRNA intron (gen pengkode *pri*-miRNA-21 berada di daerah intron). Gen yang mengkode *pri-miR-21* berada di kromosom 17q23.2. MiRNA-21 berperan dalam proses proliferasi sel, migrasi, invasi, mencegah apoptosis sel-sel kanker. Gen targetnya adalah kelompok gen tumor supresor. Target gen miRNA-21 yang telah diidentifikasi adalah tumor suppressor *tropomyosin 1 (TPM1)*, *Network of p53*, *PDCD4*, *PTEN*, dan *Maspin*. Akibat pengaruh miRNA-21 terhadap targetnya, maka miRNA-21 dapat meregulasi proliferasi sel, transformasi neoplastik, dan migrasi sel. Penekanan ekspresi miRNA-21 akan menurunkan proliferasi sel, invasi, dan metastasis, serta meningkatkan apoptosis sel (Juwita, 2017). Penelitian oleh Yan *et al.* (2008), mengungkapkan bahwa ekspresi berlebih miRNA-21 berkorelasi dengan fitur biopatologi kanker payudara spesifik, seperti stadium tumor lanjut, metastasis kelenjar getah bening, dan kelangsungan hidup pasien yang buruk, hal ini menunjukkan bahwa miRNA-21 mungkin berfungsi sebagai biomarker prognostik molekuler untuk perkembangan kanker payudara (Yan *et al.*, 2008). Ekspresi miRNA-21 secara signifikan lebih tinggi pada serum pasien kanker payudara daripada kontrol, sensitivitas dan spesifisitas untuk miRNA-21 adalah 94% dan 80% (Mar-Aguilara, 2013). Sebuah studi metaanalisis yang dilakukan oleh Tang *et*

al. (2015), menyatakan bahwa sebanyak 41 artikel memasukkan 27 jenis miRNA ditemukan sebagai biomarker prognostik mengenai kelangsungan hidup kanker payudara, di antaranya, miRNA-21 adalah miRNA spesifik yang paling banyak dipelajari. Ekspresi miRNA-21 yang tinggi memiliki dampak negatif pada kelangsungan hidup secara keseluruhan dan kelangsungan hidup bebas rekurensi pada kanker payudara. Peningkatan ekspresi miRNA-21 secara signifikan memprediksi OS dan DFS / RFS lebih buruk. Hasil dari analisis subkelompok etnis menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi miRNA-21 secara signifikan meramalkan OS rendah di Asia. Metaanalisis lain oleh Zhu *et al.* (2016) pada 14 studi yang melibatkan 2.789 kasus kanker payudara. MiRNA-21 yang terupregulasi memiliki dampak yang tidak menguntungkan pada kelangsungan hidup pasien kanker payudara untuk kelangsungan hidup keseluruhan (*Overall Survival*, OS), kelangsungan hidup bebas penyakit (*Disease-Free Survival*, DFS), dan kelangsungan hidup bebas kambuh (*Relapsed-Free Survival*, RFS)/survival bebas metastasis (*Metastatic-Free Survival*, MFS). Analisis subkelompok menunjukkan bahwa ekspresi miRNA-21 yang tinggi secara signifikan berkorelasi dengan OS yang lebih rendah dalam kohort Asia, tetapi tidak dalam kelompok Kaukasia. MiRNA-21 memiliki nilai prognostik kritis pada pasien dengan kanker payudara. Penelitian lain oleh Fattah *et al.*, (2018) mengevaluasi kegunaan klinis *circulating* miRNA-21 pada penderita kanker payudara dibandingkan dengan CA 15-3 sebagai biomarker konvensional, dimana didapatkan kadar ekspresi serum miRNA-21 yang berlebihan pada kanker payudara bila dibandingkan dengan kontrol orang sehat. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa ekspresi serum miRNA-21 dapat membedakan penderita kanker payudara dengan orang yang bebas kanker dengan

spesifisitas dan sensitivitas 100%, dan bahkan membedakan pasien kanker payudara stadium lanjut (III dan IV) dengan stadium dini (I dan II) dengan spesifisitas 100% dan sensitivitas 86,7%. Hasil penelitian ini konsisten dengan peran onkogenik dari miRNA-21 karena merupakan salah satu miRNA yang paling penting yang berhubungan dengan migrasi sel dan invasinya sel kanker payudara. Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa serum miRNA-21 merupakan biomarker diagnostik dan prognostik potensial untuk mengetahui rekurensi dan kesintasan penderita kanker payudara (Fattah *et al*, 2018). Penelitian oleh Gao *et al.*, (2013), yang melaporkan peningkatan miRNA-21 pada penderita kanker payudara dibandingkan dengan kontrol orang sehat, dimana CA 15-3 dilaporkan meningkat juga pada penderita kanker payudara metastasis. Kadar ekspresi berlebihan dilaporkan pada sirkulasi penderita kanker payudara yang diagnosis nya tegak dengan pemeriksaan histopatologi, belum mendapatkan kemoterapi, radioterapi, maupun menjalani operasi. Kadar miRNA-21 secara signifikan lebih tinggi bukan hanya pada sampel serum tapi juga sampel jaringan penderita kanker payudara dibandingkan dengan kontrol orang sehat (Gao *et al*, 2013). Ekspresi *circulating* plasma miRNA-21 memiliki kesesuaian dengan fraksi CTC (*Circulating Tumor Cells*) dan jaringan kanker payudara itu sendiri sebesar 60% (Markou *et al*, 2016).

Berdasarkan beberapa fakta tersebut diatas dan adanya peningkatan insiden kanker payudara pada populasi Asia, serta adanya faktor epigenetik yang berbeda, maka diperlukan penelitian yang menganalisis perbandingan kadar *circulating* miRNA-21 dan CA 15-3 pada berbagai stadium klinis kanker payudara di Indonesia khusus nya di populasi Jawa Timur.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah perbandingan antara ekspresi *circulating* miRNA-21 dengan CA 15-3 pada berbagai stadium klinis kanker payudara ?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbandingan antara ekspresi *circulating* miRNA-21 dengan CA 15-3 pada berbagai stadium klinis kanker payudara

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik penderita kanker payudara berupa usia, status menarche, dan stadium klinis.
2. Mengetahui dan menganalisis kadar CA 15-3 pada berbagai stadium klinis kanker payudara sebelum menjalani kemoterapi dan pada kontrol orang sehat.
3. Mengetahui dan menganalisis ekspresi *circulating* miRNA-21 pada berbagai stadium klinis kanker payudara sebelum menjalani kemoterapi dan pada kontrol orang sehat.
4. Menganalisis perbandingan antara ekspresi *circulating* miRNA-21 dengan kadar CA 15-3 pada berbagai stadium klinis kanker payudara sebelum menjalani kemoterapi.
5. Menganalisis perbandingan sensitivitas dan spesifisitas *circulating* miRNA-21 dan CA 15-3 pada kanker payudara.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Terhadap pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi :

Informasi tentang karakteristik penderita kanker payudara, kadar CA 15-3, miRNA-21, dan perbandingan antara kadar *circulating* miRNA-21 dengan dan CA 15-3 pada berbagai stadium klinis pada penderita kanker payudara diharapkan dapat menjadi informasi tentang biomarker baru kanker payudara terutama dalam monitoring progresivitas.

2. Terhadap pelayanan kesehatan :

Dapat membantu dalam hal monitoring terapi, mengetahui progresivitas, dan sebagai faktor prediksi prognosis penderita kanker payudara, sehingga bermanfaat untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas serta meningkatkan angka ketahanan hidup penderita kanker payudara.

3. Terhadap subyek penelitian :

Subyek penelitian mendapatkan gambaran tentang perjalanan penyakit kanker payudara dan monitoring penyakit kanker payudara lebih dini terutama dalam hal progresivitas penyakit sehingga meningkatkan kewaspadaan akan kekambuhan penyakit sebelum munculnya gejala klinis yang akan menurunkan morbiditas dan mortalitas serta meningkatkan angka ketahanan hidup.