

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan salah satu penyakit kanker tertua pada manusia. Penyakit kanker payudara telah dikenali sejak jaman mesir kuno ± 1600 SM, walaupun pada saat itu belum ada definisi mengenai kanker. Edwin Smith Papyrus melaporkan ada 8 kasus tumor yang disertai ulkus pada daerah payudara yang diterapi dengan cara dibakar dengan api. Pada abad 17 seorang ahli bedah Perancis Jean Louis Petit (1674 – 1750) menemukan kasus kanker payudara yang disertai pembesaran limfonodi didaerah aksila. Kemudian ahli bedah dari Skotlandia Benjamin Bell (1749 – 1806) melakukan operasi pengangkatan kelenjar payudara beserta otot-otot dada dan limfonodi aksila, baru kemudian dipopulerkan oleh William Stewart Halsted (1882) melakukan Halsted Radikal Mastectomy dan prosedur ini tetap populer sampai tahun 1970.^{3,10,16}

2.1.1. Etiologi dan patogenesis

Ada 3 pengaruh penting pada kanker payudara :

1. Faktor genetik

Faktor genetik berpengaruh dalam peningkatan terjadinya kanker payudara. Pada percobaan tikus dengan galur sensitif kanker, melalui persilangan genetik didapatkan tikus yang terkena kanker. Ada faktor turunan pada suatu keluarga yang terkena kanker payudara. Kelainan ini

diketahui terletak dilokus kecil di kromosom 17q21 pada kanker payudara yang timbul saat usia muda.^{17,18}

2. Hormon

Kelebihan hormon estrogen endogen atau lebih tepatnya terjadi ketidak seimbangan hormon terlihat sangat jelas pada kanker payudara. Banyak faktor resiko yang dapat disebutkan seperti masa reproduksi yang lama, nulipara, dan usia tua saat mempunyai anak pertama akan meningkatkan estrogen pada siklus menstruasi. Wanita pasca menopause dengan tumor ovarium fungsional dapat terkena kanker payudara karena adanya hormon estrogen berlebihan. Suatu penelitian menyebutkan bahwa kelebihan jumlah estrogen di urin, frekwensi ovulasi, dan umur saat menstruasi dihubungkan dengan meningkatnya resiko terkena kanker payudara.^{19,20} Epitel payudara normal memiliki reseptor estrogen dan progesteron. Kedua reseptor ditemukan pada sebagian besar kanker payudara. Berbagai bentuk growth promoters (transforming growth factor-alpha/epitehlial growth factor, platelet-derived growth factor), fibroblast growth factor dan growth inhibitor disekresi oleh sel kanker payudara manusia. Banyak penelitian menyatakan bahwa growth promoters terlibat dalam mekanisme autokrin dari tumor. Produksi GF tergantung pada hormon estrogen, sehingga interaksi antara hormon disirkulasi, reseptor hormon pada sel kanker dan GF autokrin merangsang sel tumor menjadi lebih progresif.^{17,21}

3. Faktor lingkungan dan gaya hidup

Pengaruh lingkungan diduga karena berbagai faktor antara lain : alkohol, diet tinggi lemak, dan infeksi virus. Hal tersebut mungkin mempengaruhi onkogen dan gen supresi tumor dari kanker payudara.^{17,18}

2.1.2. Klasifikasi

Berdasarkan gambaran histologis, WHO membuat klasifikasi kanker payudara sebagai berikut.^{21,22,20}

a. Kanker Payudara Non Invasif

1. Karsinoma intraduktus non invasif

Karsinoma intraduktus adalah karsinoma yang mengenai duktus disertai infiltrasi jaringan stroma sekitar. Terdapat 5 sub tipe dari karsinoma intraduktus, yaitu : komedokarsinoma, solid, kribriiformis, papiler, dan mikrokapiler. Komedokarsinoma ditandai dengan sel-sel yang berproliferasi cepat dan memiliki derajat keganasan tinggi. Karsinoma jenis ini dapat meluas ke duktus ekskretorius utama, kemudian menginfiltrasi *papilla* dan *areola*, sehingga dapat menyebabkan penyakit Paget pada payudara.

2. Karsinoma lobular insitu

Karsinoma ini ditandai dengan pelebaran satu atau lebih duktus terminal dan atau tubulus, tanpa disertai infiltrasi ke dalam stroma.

Sel-sel berukuran lebih besar dari normal, inti bulat kecil dan jarang disertai mitosis.

b. Kanker Payudara Invasif

1. Karsinoma duktus invasif

Karsinoma jenis ini merupakan bentuk paling umum dari kanker payudara. Karsinoma duktus infiltratif merupakan 65-80% dari karsinoma payudara. Secara histologis, jaringan ikat padat tersebar berbentuk sarang. Sel berbentuk bulat sampai poligonal, bentuk inti kecil dengan sedikit gambaran mitosis. Pada tepi tumor, tampak sel kanker mengadakan infiltrasi ke jaringan sekitar seperti sarang, kawat atau seperti kelenjar. Jenis ini disebut juga sebagai *infiltrating ductus carcinoma not otherwise specified (NOS)*, *scirrhous carcinoma*, *infiltrating carcinoma*, atau *carcinoma simplex*.

2. Karsinoma lobular invasif

Jenis ini merupakan karsinoma infiltratif yang tersusun atas sel-sel berukuran kecil dan seragam dengan sedikit pleimorfisme. Karsinoma lobular invasive biasanya memiliki tingkat mitosis rendah. Sel infiltratif biasanya tersusun konsentris disekitar duktus berbentuk seperti target. Sel tumor dapat berbentuk *signet-ring*, *tubuloalveolar*, atau *solid*.

3. Karsinoma musinosum

Pada karsinoma musinosum ini didapatkan sejumlah besar mucus intra dan ekstraseluler yang dapat dilihat secara makroskopis maupun mikroskopis. Secara histologis, terdapat 3 bentuk sel kanker. Bentuk pertama, sel tampak seperti pulau-pulau kecil yang mengambang dalam cairan musin basofilik. Bentuk kedua, sel tumbuh dalam susunan kelenjar berbatas jelas dan lumennya mengandung musin. Bentuk ketiga terdiri dari susunan jaringan yang tidak teratur berisi sel tumor tanpa diferensiasi, sebagian besar sel berbentuk *signet-ring*.

4. Karsinoma meduler

Sel berukuran besar berbentuk polygonal/lonjong dengan batas sitoplasma tidak jelas. Diferensiasi dari jenis ini buruk, tetapi memiliki prognosis lebih baik daripada karsinoma duktus infiltratif. Biasanya terdapat infiltrasi limfosit yang nyata dalam jumlah sedang diantara sel kanker, terutama dibagian tepi jaringan kanker.

5. Karsinoma papiler invasif

Komponen invasif dari jenis karsinoma ini berbentuk papiler.

6. Karsinoma tubuler

Pada karsinoma tubuler, bentuk sel teratur dan tersusun secara tubuler selapis, dikelilingi oleh stroma fibrous. Jenis ini merupakan karsinoma dengan diferensiasi tinggi.

7. Karsinoma adenokistik

Jenis ini merupakan karsinoma invasif dengan karakteristik sel yang berbentuk kribriiformis. Sangat jarang ditemukan pada payudara.

8. Karsinoma apokrin

Karsinoma ini didominasi dengan sel yang memiliki sitoplasma *eosinofilik*, sehingga menyerupai sel apokrin yang mengalami metaplasia. Bentuk karsinoma apokrin dapat ditemukan juga pada jenis karsinoma payudara yang lain.

2.2. *Immunosurveillance kanker*

Mekanisme yang digunakan oleh tubuh untuk bereaksi melawan setiap antigen yang diekspresikan oleh neoplasma disebut *Immunosurveillance*. Fungsi primer dari sistem imun adalah untuk mengenal dan mendegradasi antigen asing (*nonsel*) yang timbul dalam tubuh. Dalam *immunosurveillance*, sel mutan dianggap akan mengekspresikan satu atau lebih antigen yang dapat dikenal sebagai *nonsel*. Sel mutan dianggap sering timbul dalam tubuh manusia dan tetapi secara cepat dihancurkan oleh mekanisme imunologis. Pada tikus yang kehilangan imunitas seluler dan terpapar agen onkogenik akan lebih cepat timbul tumor. Ini dianggap merupakan bukti mekanisme *immunosurveillance*. Sel NK, CTL dan makrofag ternyata paling berperan dalam *immunosurveillance* tumor, setelah mengenal sel kanker sebagai sel asing, ketiga sel imun tersebut akan menghancurkan sel kanker. Sel CTL dan sel NK melakukan cara sitotoksitas

yang sama yaitu dengan mengeluarkan perforin, sedangkan makrofag menggunakan cara fagositosis.^{9,7,8,23}

2.3. Respon Immunologik Terhadap Sel Kanker

Sel kanker dikenal oleh tubuh sebagai benda asing, sehingga mekanisme imunologi tubuh akan bereaksi secara humoral maupun seluler. Tubuh mempunyai kemampuan *immunosurveillance* terhadap semua sel kanker maupun sel yang bermutasi untuk mencegah perkembangan sel kanker tersebut, namun terkadang terjadi *immunological escape* yaitu sel kanker luput dari pengawasan sistem imun, sehingga terjadilah kanker. Penderita kanker sendiri juga mengalami supresi imun dan modalitas terapi kanker juga mempengaruhi sistem imun itu sendiri. Respon sistem imun terhadap sel kanker dapat dibagi dua yaitu humoral dan seluler.^{7-9,23,24}

2.3.1. Peranan sistem imun seluler terhadap sel kanker

Pada pemeriksaan patologi-anatomi tumor, sering ditemukan infiltrat sel-sel yang terdiri atas sel fagosit mononuklear, limfosit, sedikit sel plasma dan sel mastosit. Meskipun pada beberapa neoplasma, infiltrasi sel mononuclear merupakan indikator untuk prognosis yang baik, pada umumnya tidak ada hubungan antara infiltrasi sel dengan prognosis. Sistem imun yang nonspesifik dapat langsung menghancurkan sel tumor tanpa sensitisasi polimorfonuklear, sel NK. Aktivasi sel T melibatkan sel Th dan CTL. Sel Th penting pada pengerahan dan aktivasi makrofag dan sel NK.^{8,23,24}

a) Sitotoksitas melalui sel T

Subpopulasi limfosit T, limfosit T-helper dan T-sitotoksik sama-sama berperan dalam mengeliminasi antigen tumor. Sel yang mengandung antigen tumor akan mengekspresikan antigennya bersama molekul MHC kelas I yang kemudian membentuk kompleks melalui T-cell Receptor (TCR) dari sel T-sitotoksik ($CD8^+$), mengaktifasi sel T-sitotoksik untuk menghancurkan sel tumor tersebut. Sebagian kecil sel tumor juga mengekspresikan antigen tumor bersama molekul MHC kelas II, sehingga dapat dikenali dan membentuk kompleks dengan limfosit T-helper (Sel T $CD4^+$) dan mengaktifasi sel T-helper terutama subset Th1 untuk mensekresi limfokin $IFN\gamma$ dan $TNF\alpha$ dimana keduanya akan merangsang sel tumor untuk lebih banyak lagi mengekspresikan molekul MHC kelas I, sehingga akan lebih mengoptimalkan sitotoksitas dari sel T-sitotoksik ($CD8^+$). Konsep ini diaplikasikan dalam pengobatan tumor menggunakan *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL), yaitu sel-sel mononuklear yang berinfiltrasi menuju ke sekitar jaringan tumor padat karena adanya reaksi inflamasi, sel tersebut diperbanyak secara kultur in vitro dengan penambahan IL-2.²⁴⁻²⁷

b) Sel *Natural Killer*

Sel NK berukuran sedikit lebih besar dari pada sel limfosit kecil, berjumlah 10-15% limfosit darah perifer. Secara morfologi sel NK termasuk dalam populasi *Large Granular Lymphocyte* (LGL). Granular Ini terdiri atas granula sitotoksik dari sitoplasma yang dikeluarkan saat aktivitas sitotoksik. Sel NK dapat berperan dalam respon imun spesifik maupun non spesifik. Sel NK merupakan sel efektor terhadap sitotoksitas spontan berbagai jenis sasaran, tidak

memiliki sifat klasik dari makrofag, granulosit maupun CTL dan sitotoksitasnya tidak tergantung pada MHC. Mekanisme lisis yang digunakan sama dengan yang dilakukan oleh CTL yaitu dengan mengeluarkan perforin dan granzym yang menyebabkan sel kanker lisis, mengeluarkan IFN γ sehingga meningkatkan kerja fagositosis makrofag, melakukan *recognition* dengan sel kanker dengan perantara FAS Ligan terhadap sel kanker yang telah diopsonisasi sehingga sel kanker diprogram apoptosis.^{26,27}

Sel NK tidak mengeluarkan TCR dan merupakan CD3 negatif. Sebagai gantinya sel NK mengeluarkan 2 tipe reseptor yang memperkuat kemampuannya membunuh sel kanker dan sel yang terinfeksi virus, yaitu reseptor pengaktivasi yang masih mengenali molekul yang dilingkupi oleh penyakit pada sel target dan *Killer Inhibitor Receptor* (KIR) yang menghambat sitolisis NK melalui pengenalan terhadap molekul MHC I-nya sendiri. Sel NK tidak melisis sel berinti yang sehat karena semuanya mengeluarkan MHC I. Jika infeksi virus dan atau perubahan neoplastik mengurangi pengeluaran MHC I normal, sinyal KIR akan terganggu dan terjadilah lisis. Disisi lain sel NK juga mengekspresikan CD56 yaitu suatu molekul yang mampu mempromosikan adhesi intraseluler.^{9,27}

Sel NK mempunyai reseptor untuk bagian tetap (Fc γ RIII atau CD 16) dari IgG yang menjadikannya sitotoksitas tergantung *antibody dependent cellular cytotoxicity* (ADCC). Antigen yang diopsonisasi oleh IgG akan dikenali oleh sel NK untuk dilisis. Aktivitas ADCC ini penting untuk efek terapeutik optimal dari antibodi monoklonal tumor spesifik. Pada penelitian-penelitian terakhir mengungkapkan bahwa pengikatan sel NK terhadap sel sasaran dapat

terjadi melalui sel reseptor khusus yang berbeda dengan Fc yaitu reseptor NKR-PI, yang mengikat molekul semacam lektin.^{20,27}

Kemampuan sel ditingkatkan oleh IFN γ , TNF α , IL-2, IL-12, sehingga peran anti tumor sel NK bergantung pada rangsangan yang terjadi secara bersamaan pada sel T dan makrofag yang memproduksi sitokin tersebut. IFN γ mengubah sel pre-NK menjadi sel NK. Aktivitas sel NK sering dihubungkan dengan prognosis karena sel NK mempunyai peran penting dalam mencegah metastasis dengan mengeliminasi sel tumor dalam sirkulasi. Hal ini dibuktikan dengan adanya penelitian yang mengungkapkan bahwa 90%-99% sel tumor yang dimasukkan intravena akan hilang dalam 24 jam.^{26,27}

c) Sitotoksitas melalui makrofag

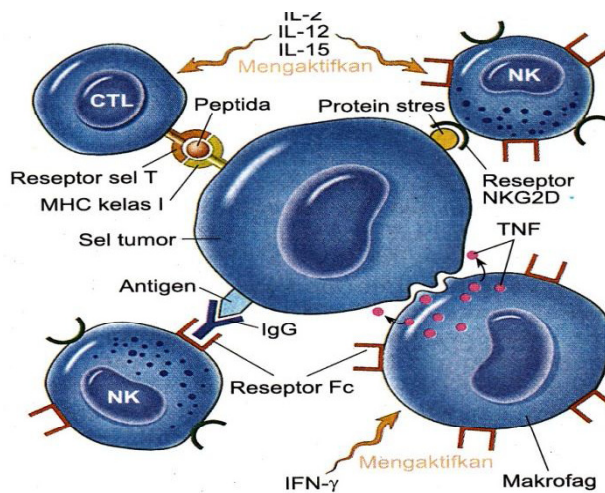
Makrofag dapat berperan dalam melawan sel tumor dengan berperan sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC) menghasilkan sitokin yang mengaktifkan sel imunitas lain dan bertindak langsung sebagai efektor dengan melisis sel tumor apabila sudah diaktivasi oleh *Macrophage Activating Factor* (MAF).^{13,27}

Kemampuannya berikatan dengan sel tumor karena makrofag juga mempunyai reseptor Fc yang mampu bekerjasama dengan IgG. Penyebab sel tumor lisis akibat reaksi enzim lisosom, metabolit reaktif terhadap oksigen dan NO. Makrofag juga aktif mensekresi TNF, IL-12 yang berperan memacu proliferasi dan aktivasi Sel T CD4⁺, CTL serta sel NK. TNF sesuai dengan namanya mampu melisis sel tumor dengan berikatan pada reseptor permukaan sel tumor dan menyebabkan nekrosis dari sel tumor dengan cara memobilisasi berbagai respon imun tubuh.^{8,13}

Diakhir peristiwa imunitas dihasilkan debris-debris sisa penghancuran sel, selanjutnya peran makrofag yang membersihkan debris tersebut. Oponisasi komplemen dan antibodi terhadap debris-debris tersebut membantu proses fungsi pembersihan makrofag. Akumulasi makrofag dalam tumor mungkin menggambarkan interaksi makrofag kompleks dari beberapa faktor dan juga kinetik produksi monosit oleh sumsum tulang. Jadi status fungsional makrofag dalam tumor juga berperan selain jumlahnya.^{19,27}

2.3.2. Limfosit T sebagai efektor anti tumor

Subpopulasi limfosit T, limfosit *T-helper* dan *T-sitotoksik* sama-sama berperan dalam mengeliminasi antigen tumor. Sel yang mengandung antigen tumor akan mengekspresikan antigennya bersama molekul MHC kelas I yang kemudian membentuk kompleks melalui TCR (*T-cell Receptor*) dari sel T $CD8^+$, selanjutnya mengaktifasi sel T-sitotoksik untuk menghancurkan sel tumor tersebut. Sebagian kecil dari sel tumor juga mengekspresikan antigen tumor bersama molekul MHC kelas II, sehingga dapat dikenali dan membentuk kompleks dengan sel T $CD4^+$ dan mengaktifasi sel *T-helper* terutama *subset* Th1 untuk mensekresi $IFN\gamma$ dan $TNF\alpha$ dimana keduanya akan merangsang sel tumor untuk lebih banyak lagi mengekspresikan molekul MHC kelas I, sehingga akan lebih mengoptimalkan sitotoksisitas dari sel T $CD8^+$.^{5,28} (Gambar 1)



Gambar 1. Peran Limfosit T sebagai Efektor anti tumor

Pada banyak penelitian terbukti bahwa sebagian besar sel efektor yang berperan dalam mekanisme anti tumor adalah $CD8^+$, yang secara fenotip dan fungsional identik dengan CTL yang berperan dalam pembunuhan sel yang terinfeksi virus atau sel *alogenik*. CTL dapat melakukan fungsi *surveillance* dengan mengenal dan membunuh sel-sel potensial ganas yang mengekspresikan peptida yang berasal dari protein seluler mutant atau protein virus onkogenik yang dipresentasikan oleh molekul MHC kelas I. Limfosit T yang menginfiltrasi jaringan tumor (*Tumor Infiltrating Lymphocyte = TIL*) juga mengandung sel CTL yang memiliki kemampuan melisiskan sel tumor. Walaupun respon CTL mungkin tidak efektif untuk menghancurkan tumor, peningkatan respon CTL merupakan cara pendekatan terapi antitumor yang menjanjikan dimasa mendatang. Sel T $CD4^+$ pada umumnya tidak bersifat sitotoksik bagi tumor, tetapi sel-sel itu dapat berperan dalam respon antitumor dengan memproduksi berbagai sitokin yang diperlukan untuk perkembangan sel-sel CTL menjadi sel efektor. Di samping itu

sel T CD4⁺ yang diaktifasi oleh antigen tumor dapat mensekresi TNF α dan IFN γ yang mampu meningkatkan ekspresi molekul MHC kelas I dan sensitivitas tumor terhadap CTL. Beberapa tumor yang antigennya diekspresikan bersama dengan MHC kelas II dapat mengaktifasi sel T CD4⁺ spesifik tumor secara langsung, yang lebih sering terjadi adalah bahwa APC yang mengekspresikan molekul MHC kelas II, memproses dan menampilkan protein yang berasal dari sel-sel tumor yang mati kepada sel T CD4⁺, sehingga terjadi aktivasi sel-sel tersebut. Proses sitolitik CTLs terhadap sel target dengan mengaktifkan enzim Perforin dan Granzym, ada beberapa langkah proses sitolitik CTLs terhadap sel target.^{13, 29,30}

2.3.3. PERAN SEL T CD4⁺ DALAM RESPON IMUNITAS SELULER

Sel T CD4⁺ yang telah teraktifasi akan berdiferensiasi tergantung tipe stimulan terutama adalah sitokin yang dihasilkan pada saat pengenalan antigen. Sitokin terpenting yang dihasilkan sel Th1 pada fase efektor adalah IFN γ . IFN γ akan memacu aktifitas pembunuhan mikroba sel-sel fagosit dengan meningkatkan destruksi intrasel pada mikroba yang difagositosis. Jadi fungsi pokok efektor Th1 adalah sebagai pertahanan infeksi dimana proses fagositosis sangat diperlukan. Th1 juga mengeluarkan IL-2 yang berfungsi sebagai faktor pertumbuhan autokrin dan memacu proliferasi dan diferensiasi CD8⁺. Jadi Th1 berfungsi sebagai pembantu (helper) untuk pertumbuhan CD8⁺ yang juga meningkatkan imunitas terhadap mikroba intrasel. Sel-sel Th1 memproduksi IL yang meningkatkan pengambilan dan aktivasi netrofil.^{19,26,27}

Karakteristik sitokin yang dihasilkan Th2 adalah IL-4 dan IL-5. Th2 adalah mediator untuk reaksi alergi dan pertahanan infeksi terhadap cacing,

arthropoda dan kuman ekstra sel. Th2 juga memproduksi sitokin seperti IL-4, IL-13 dan IL-10 yang bersifat antagonis terhadap IFN- γ dan menekan aktivasi makrofag. Jadi Th2 kemungkinan berfungsi sebagai regulator fisiologis pada respon imun dengan menghambat efek yang mungkin membahayakan dari respon Th1. Pertumbuhan yang berlebihan dan tak terkontrol dari Th2 berhubungan dengan berkurangnya imunitas seluler terhadap infeksi mikroba intraseluler seperti mikobakteria.^{14,18,19}

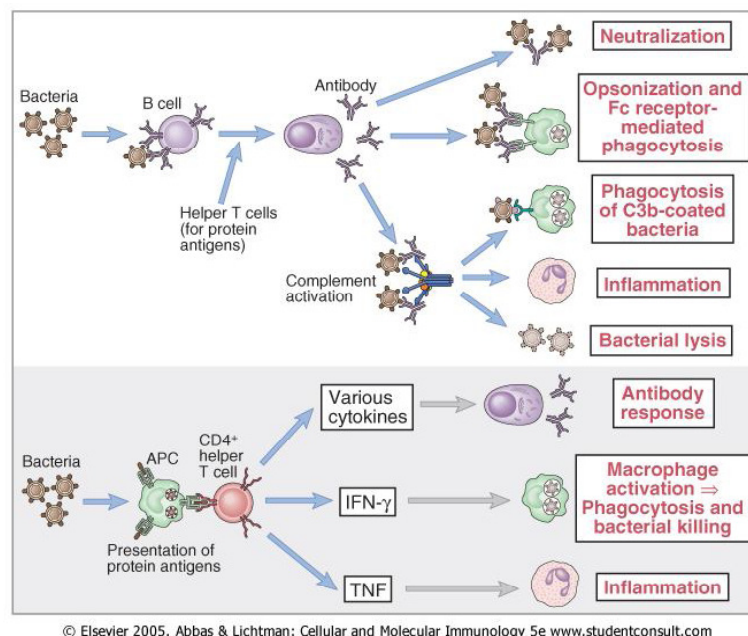
Diferensiasi sel T menjadi Th1 dan Th2 tergantung sitokin yang diproduksi pada saat merespon mikroba yang memacu reaksi imunitas. Beberapa bakteri intaseluler seperti *Listeria* dan *Mycobacteria* dan beberapa parasit seperti *Leishmania* menginfeksi makrofag dan makrofag merespon dengan mengeluarkan IL-12. Mikroba lain mungkin memacu produksi IL-12 secara tidak langsung. Misalnya virus dan beberapa parasit memacu sel NK untuk memproduksi IFN γ yang memacu makrofag mengeluarkan IL-12. IL-12 berikatan dengan sel T CD4⁺ sehingga memacu untuk menjadi sel Th1. IL-12 juga meningkatkan produksi IFN γ dan aktifitas sitolitik yang dilakukan oleh sel T sitotoksik dan sel NK sehingga memacu imunitas seluler. IFN γ yang diproduksi Th1 akan menghambat proliferasi sel Th2 sehingga meningkatkan dominasi sel Th1.^{8,18}

Pada banyak kasus, inhibisi tumor tergantung secara langsung dari aktivitas CD8 sitotoksik. Meskipun demikian ternyata sel T CD4⁺ mempunyai peranan yang penting dalam modulasi sistem imun terutama dalam hal efek jangka panjang anti tumor.¹⁰ Pada karsinoma mammae, sel T CD4⁺ mempunyai fungsi sebagai helper atau effektor sel untuk respon anti tumor. Sel T CD4⁺

menunjukkan peran penting dalam hal imunitas anti tumor oleh adenoviral HER2 vaksin. $CD8^+$ dalam hal ini justru tidak mempengaruhi respon anti tumor.^{8,18,21}

Sel T $CD4^+$ dapat memfasilitasi imunitas anti tumor melalui beberapa jalan yaitu

1. Sel T $CD4^+$ melalui Th1 akan memproduksi $IL2$, $IFN\gamma$ dan $TNF\beta$ dimana secara in vitro akan membantu meningkatkan aktivitas CTL.
2. Sel T $CD4^+$ melalui Th1 ini mampu mengaktifkan makrofag dan eosinofil menghasilkan nitrid oksida dan superoksida yang mampu melisiskan sel.^{17,18,20}
3. Sel T $CD4^+$ melalui Th2 akan mensekresi $IL4$, $IL5$, $IL6$ dan $IL10$ yang dibutuhkan untuk diferensiasi dari sel limfosit B untuk memproduksi imunoglobulin.



Gambar 2. Respon imun terhadap antigen berupa produksi antibodi dan aktivasi sel T helper $CD4^+$.

2.3.4. Peranan sistem imun humoral terhadap sel kanker

Imunitas humoral lebih sedikit berperan dari pada imunitas seluler dalam proses penghancuran sel kanker, tetapi tubuh tetap membentuk antibodi terhadap antigen tumor. Dua mekanisme antibodi diketahui dapat menghancurkan target kanker yaitu :

a) Antibody dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC)

Pada ADCC antibodi IgG spesifik berikatan terhadap Tumor Associated Antigen (TAA) dan sel efektor yang membawa reseptor untuk bagian Fc dari molekul Ig. Antibodi bertindak sebagai jembatan antara efektor dan target. Antibodi yang terikat dapat merangsang pelepasan superoksida atau peroksida dari sel efektor. Sel yang dapat bertindak sebagai efektor disini adalah limfosit null (sel K), monosit, makrofag, lekosit dan fragmen trombosit. Ini akan mengalami lisis optimal dalam 4 sampai 6 jam.^{7,9,27}

b) Complement Dependent Cytotoxicity

Pengikatan antibodi ke permukaan sel tumor menyebabkan rangkaian peristiwa komplemen klasik dari C'1,4,2,3,5,6,7,8,9. Komponen C' akhir menciptakan saluran atau kebocoran pada permukaan sel tumor. IgM lebih efisien dibanding IgG dalam merangsang proses *complement dependent cytotoxicity*.⁷

2.4. Immunological escape

Walaupun ada sistim *immunosurveillance*, kanker dapat luput dari pengawasan sistem imun tubuh bila faktor-faktor yang menunjang pertumbuhan tumor lebih berpengaruh dibanding dengan faktor-faktor yang menekan tumor, sehingga terjadi apa yang dinamakan *immunological escape* kanker.¹⁸ Faktor-

faktor yang mempengaruhi terlepasnya tumor dari pengawasan sistem imun tubuh sebagai berikut : ^{8,9,26,27}

1) Tidak adanya antigen yang sesuai

Antigen baru mungkin tidak disintesis oleh semua tumor, mungkin tidak diekspresikan pada semua permukaan sel atau tidak dipresentasikan dalam bentuk yang sesuai sehingga respon imun gagal mengenal antigen tersebut.

2) Kinetik tumor (*sneaking through*)

Pada binatang yang diimunisasi, pemberian sel tumor dalam dosis kecil akan menyebabkan tumor tersebut dapat menyelinap (*sneak through*) yang tidak diketahui tubuh dan baru diketahui bila tumor sudah berkembang lanjut dan diluar kemampuan sistem imun untuk menghancurkannya. Mekanisme terjadinya tidak diketahui tapi diduga berhubungan dengan vaskularisasi neoplasme tersebut.

3) Modulasi antigenik

Antibodi dapat mengubah atau memodulasi permukaan sel tanpa menghilangkan determinan permukaan.

4) *Masking antigen*

Molekul tertentu, seperti sialomucin, yang sering diikat permukaan sel tumor dapat menutupi antigen dan mencegah ikatan dengan limfosit.

5) *Shedding* antigen/pelepasan antigen

Antigen tumor yang dilepas dan larut dalam sirkulasi, dapat mengganggu fungsi sel T dengan mengambil tempat pada reseptor antigen. Hal itu dapat pula terjadi dengan kompleks imun antigen antibodi.

6) Toleransi

Virus kanker mamma pada tikus disekresi dalam air susunya, tetapi bayi tikus yang disusunya toleran terhadap tumor tersebut. Infeksi kongenital oleh virus yang terjadi pada tikus-tikus tersebut akan menimbulkan toleransi terhadap virus tersebut dan virus sejenis.

7) Limfosit yang terperangkap

Limfosit spesifik terhadap tumor dapat terperangkap didalam kelenjar limfe. Antigen tumor yang terkumpul dalam kelenjar limfe yang letaknya berdekatan dengan lokasi tumor, dapat menjadi toleran terhadap limfosit setempat, tetapi tidak terhadap limfosit kelenjar limfe yang letaknya jauh dari tumor.

8) Produk tumor

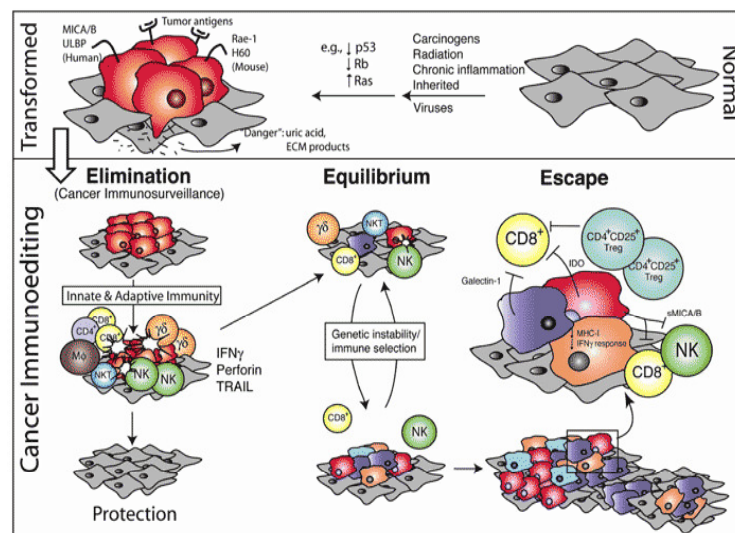
PG yang dihasilkan tumor sendiri dapat mengganggu fungsi sel NK dan sel K. Faktor humoral lain dapat mengganggu respons inflamasi, kemotaksis, aktivasi komplemen secara nonspesifik dan menambah kebutuhan darah yang diperlukan tumor padat.

9) Faktor pertumbuhan

Respons sel T bergantung pada interleukin. Gangguan makrofag untuk memproduksi IL-1, kurangnya kerjasama di antara subset-subset sel T dan produksi IL-2 yang menurun akan mengurangi respons imun terhadap tumor.

10) Vaskularisasi

Tumor mungkin mencapai diameter 1-2 mm sebelum terbentuk vaskularisasi. Pertumbuhan vaskuler merupakan pertumbuhan sel pejamu sendiri, sehingga endothel tumor dikenal sebagai self dan tidak ditolak, sehingga pada beberapa keganasan terus berproliferasi dengan antigen tersembunyi dibalik endothel vaskuler.



Gambar 3. Respon imun terhadap sel kanker.²⁶

2.5. Transfer Factor

2.5.1. Latar belakang

Istilah *Transfer factor* pertama kali dipopulerkan oleh seorang perintis imunologi Dr .H . Sherwood Lawrence 1949 dengan menyuntikan ekstrak leukosit dari seseorang yang pernah terkena tuberkulosis kepada seseorang yang belum pernah terjangkiti ternyata memberikan kekebalan resipien terhadap serangan tuberkulosis. Dari fenomena ini Lawrence menyimpulkan adanya suatu faktor yang mampu memindahkan kemampuan imunitas dari pendonor ke resipien, faktor ini diberi nama *transfer factor*.¹¹

Transfer factor adalah suatu peptida yang terdiri dari 44 asam amino, dan RNA tetapi tidak mempunyai DNA, dengan berat molekul < 10.000 dalton (3.500– 6.000) yang dihasilkan dari ekstrak kolustrum sapi. Hampir setiap kolustrum pada mamalia mengandung *transfer factor*. Ukurannya yang kecil membantu menjadikan tidak alergenik dan aman dikonsumsi secara oral, sehingga efektif sebagai imunostimulator.^{12,14}

Manusia menghasilkan kolustrum dalam masa 24 jam pertama kelahiran (2% Ig G). Sedangkan sapi dapat menghasilkan kolustrum untuk waktu yang lebih lama yaitu antara 36 hingga 48 jam (86% Ig G) hampir setara dengan 9 galon kolustrum.¹²

Kolustrum adalah cairan pra susu berwarna kekuning–kuningan yang dihasilkan oleh ibu atau mamalia yang baru saja melahirkan. Kolustrum memiliki berbagai keistimewaan yang tidak dijumpai pada sumber makanan lain, diantaranya mengandung zat pertumbuhan dan pertahanan tubuh. Perbedaan

utama diantara kolustrum dengan susu biasa adalah kolustrum mengandung komponen bioaktif yang tinggi, terdapat lebih dari 90 jenis komponen didalamnya, dimana komponen utamanya terbagi 2 yaitu faktor imun dan faktor pertumbuhan. Penelitian terakhir menunjukkan bahwa *transfer factor* bekerja memperkuat kemampuan sel NK untuk menghancurkan sel-sel kanker.^{11,12}

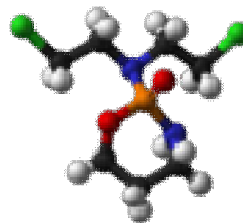
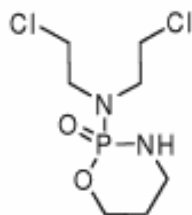
2.5.2. Dosis *Transfer Factor*

Dosis *transfer factor* kemasan kapsul @ 385 mg.¹²

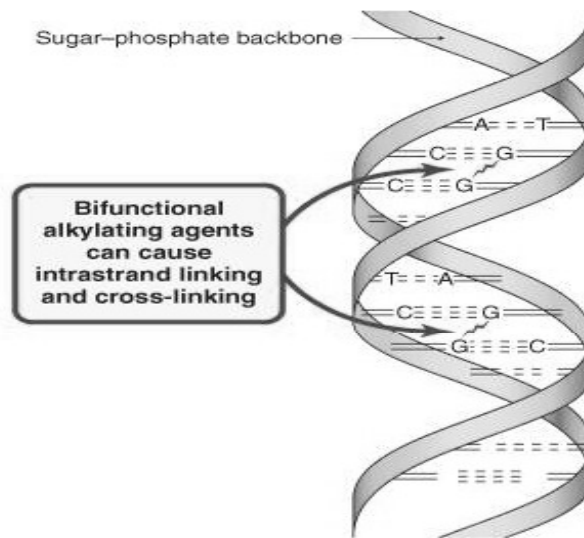
2.6. *Cyclophosphamide*

Cyclophosphamide merupakan suatu obat anti-neoplastik golongan Nitrogen mustard *Alkylating agent* yang mempunyai berat molekul 261.085 g/mol, farmakokinetik bioavailabilitas > 75% oral dengan protein binding > 60% dimetabolisme di hepar dan diekskresikan melalui ginjal, waktu paruh 3–12 jam . Bekerja pada semua siklus sel dengan cara memotong rantai DNA .

Dosis 25- 50 mg tablet oral, injeksi 100-2000 mg.^{19,31}



N,N bis (2-chloroethyl)-2-oxo-1-oxa-3.aza-zu(5) –phosphocyclohexan-2-amin



Gambar 4. Bentuk molekul dan *Cross-link* pada *Cyclophosphamide*.

Diambil dari artikel *Cyclophosphamide* di Wikipedia.³¹

Cyclophosphamide menimbulkan kerusakan DNA permanen dan menimbulkan efek yang lebih luas terhadap jaringan yang sedang membelah. Sel-sel labil, seperti sel hematopoiesis dalam sumsum tulang, epitel rambut, epitel permukaan rongga organ dalam (epitel columnar traktus digestivus dan tuba falopi dan epitel transisional pada kandung kemih), yang mempunyai kemampuan membelah terus menerus dan berproliferasi tak terbatas, merupakan sasaran efek dari kemoterapi pada umumnya dan *cyclophosphamide* pada khususnya. Hal ini tampak jelas terlihat seperti rambut rontok, diare dan immunosupresi. Derivat aktif *cyclophosphamide*, *hidroxy-peroxy-cyclophosphamide*, menekan aktivitas sel NK hal ini memperberat efek immunosupresan *cyclophosphamide*.^{5,31}

Efek samping *cyclophosphamide* yang sering terjadi adalah leukopeni yang dapat meningkatkan insiden infeksi. Efek samping yang timbul pada dosis tinggi adalah cardiotoxic, nefrotoxic, hiperuresemia dan SIADH (*Sindrome*

Inappropriate Anti Diuretic Hormon). *Cyclophosphamide* sebagai kemoterapi banyak digunakan sebagai pengobatan penyakit kanker (kanker payudara, leukemia, limfoma maligna, multipel myeloma, kanker ovarium, sarkoma jaringan lunak, sindrom nefrotik, neuroblastoma, wilm's tumor dan retinoblastoma).³⁰⁻³²