

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Karsinoma duktus invasif payudara stadium III B

2.1.1. Definisi

Secara histologis, jaringan ikat padat tersebar berbentuk sarang atau beralur-alur. 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. Karsinoma duktus invasif payudara merupakan bentuk paling umum dari kanker payudara. Karsinoma duktus invasif ini merupakan 65-80% dari karsinoma payudara yang ada.¹³⁻¹⁵

Berdasarkan *American Joint Committee on Cancer* kanker payudara stadium III B merupakan stadium lokal lanjut dengan kriteria yang telah ditentukan klasifikasinya berdasarkan, ukuran tumor (T) meliputi T-4 yaitu tumor yang menginvasi dinding dada atau kulit atau keduanya meliputi:^{3,13,16}

T4a = Ekstensi ke dinding dada.

T4b = Edema (termasuk peau d'orange), atau ulserasi kulit payudara, atau satelit nodul pada payudara ipsilateral.

T4c = T4a dan T4b

T4d = Karsinoma inflamatoir

N-0 – 2 = Menilai keterlibatan nodul limfatik aksila

M-0= Tidak didapatkan metastasis.

2.1.2. Etiologi

Ada 3 hal yang berpengaruh penting pada etiologi dari karsinoma duktus invasif payudara:^{5,16}

a. Faktor genetik

Faktor ini berpengaruh dalam terjadinya peningkatan kanker payudara. Pada percobaan tikus dengan galur sensitif kanker, melalui persilangan genetik didapatkan tikus yang terkena kanker. Ada faktor keturunan pada suatu keluarga yaitu di lokus kecil kromosom 17q21 pada kanker payudara yang tumbuh pada usia muda.^{1,5}

b. Hormon

Epitel payudara secara normal memiliki reseptor estrogen dan progesteron. Kedua reseptor ditemukan pada sebagian besar kanker payudara. Berbagai bentuk growth promoters (transforming growth factor-alpha/ epitelial growth factor, PDGF) disekresikan oleh sel kanker payudara manusia. Banyak penelitian yang mengatakan bahwa growth promoters terlibat dalam mekanisme autokrin dan kanker. Produksi GF tergantung pada hormon estrogen, sehingga interaksi antara hormon di sirkulasi, reseptor hormon di sel kanker dan GF autokrin akan merangsang kanker menjadi progresif. Berbagai terapi anti hormon telah ditemukan baik berupa tindakan operatif yaitu oophorektomi, adrenaektomi, serta hipofisektomi, maupun tindakan medikasi yaitu berupa pemberian anti steroidal anti estrogen seperti tamoxifen maupun aromatase inhibitor dengan hasil yang baik.⁵

c. Lingkungan

Pengaruh lingkungan dapat karena berbagai faktor antara lain : alkohol, diet tinggi lemak, kecanduan kopi dan infeksi virus. Hal tersebut akan mempengaruhi onkogen dan gen supresi kanker dari sel kanker payudara.^{3,5}

2.2. Imunitas terhadap sel karsinoma duktus invasif payudara

Respon imun merupakan hasil interaksi antara antigen dengan sel-sel imunokompeten, termasuk mediator yang dihasilkan. Limfosit merupakan unit dasar terbentuknya respon imun karena kemampuannya berdiferensiasi menjadi seri lainnya, juga oleh karena berperan dalam mengenal sekaligus bereaksi terhadap antigen. Limfosit T dapat bertindak sebagai efektor dalam respon imun, tetapi dapat pula bertindak dalam regulator respon imun karena kemampuannya dalam mempengaruhi aktivitas sel imunokompeten lainnya melalui limfokin yang dilepaskan.^{5,6}

Induksi limfosit T dalam respon imun hampir selalu bersifat makrofag *dependent*. Makrofag berfungsi memproses imunogen dan menyajikannya sebagai antigen presenting cells (APC) – ke limfosit T spesifik (Imune T sel). Pada penelitian *in vitro* dapat terjadi ikatan limfosit T dengan makrofag, ikatan limfosit T dengan makrofag sangat dipengaruhi oleh imunogen.^{5,6}

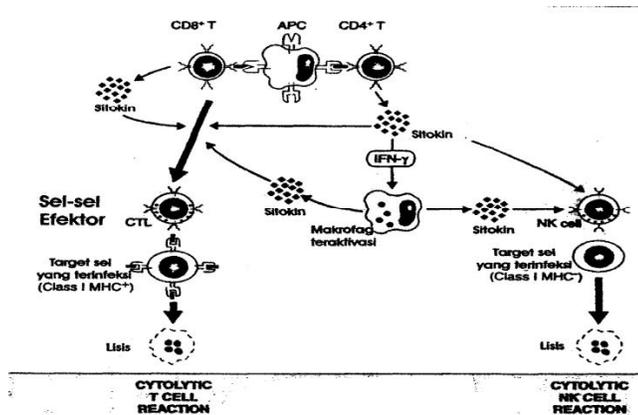
2.2.1. Peran limfosit pada karsinoma duktus invasif payudara

Fungsi sistem imun adalah fungsi protektif dengan mengenal dan menghancurkan sel-sel abnormal itu sebelum berkembang menjadi kanker atau membunuhnya jika kanker tersebut sudah

tumbuh.⁶ Peran sistem imun ini disebut *immune surveillance*, oleh karena itu maka sel-sel efektor seperti limfosit B, *T-sitotoksik* dan sel NK harus mampu mengenal antigen kanker dan memperantarai kematian sel-sel kanker.

Sel imun yang berada disekitar sel kanker yang berperan dalam perondaan terhadap kanker payudara adalah limfosit T sitotoksik (CTL), Sel NK (*Natural Killer*) dan makrofag setelah mengenal sel kanker sebagai sel asing, ketiga sel imun tersebut akan menghancurkan sel kanker. Sel CTL dan sel NK melakukan sitotoksitas yaitu dengan cara mengeluarkan perforin/granzym, sedangkan makrofag dengan menggunakan cara fagositosis.⁶

Dalam memproses antigen kanker *in vivo* akan melibatkan baik respon imun humoral maupun seluler. Sampai saat ini belum ada bukti antibodi secara sendiri dapat menghambat perkembangan dan pertumbuhan sel kanker. Dengan demikian respon imun humoral dalam bentuk antibodi terhadap kanker payudara selalu memerlukan bantuan efektor imun seluler. Komponen efektor pada sistem imun yang memiliki kemampuan bereaksi dengan sel kanker payudara ialah limfosit T, baik *antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC), sel NK dan makrofag.^{5,6}



Gambar 1. Reaksi *immune T-Cell mediated*, dimodifikasi dari *Cellular and molecular Immunology 5th ed*⁶

2.2.2. Limfosit sebagai Efektor anti kanker

Subpopulasi limfosit T, limfosit *T-helper* dan T- sitotoksik sama-sama berperan dalam mengeliminasi antigen kanker. Sel yang mengandung antigen kanker akan mengekspresikan antigennya bersama dengan molekul MHC kelas I yang kemudian membentuk kompleks melalui TCR (*T-cell Receptor*) dari sel T-sitotoksik (CD8⁺), mengaktivasi sel T-sitotoksik untuk menghancurkan sel kanker tersebut. Sebagian kecil dari sel kanker juga akan mengekspresikan antigen kanker bersama molekul MHC kelas II, sehingga dapat dikenali dan membentuk kompleks dengan limfosit *T-helper* (CD4) dan mengaktivasi sel *T-helper* terutama *subset* Th-1 untuk mensekresi limfokin IFN-γ dan TNF-α di mana keduanya akan merangsang sel kanker untuk lebih banyak lagi mengekspresikan molekul MHC kelas I, sehingga akan lebih mengoptimalkan sitotoksisitas dari sel T-sitotoksik (CD8⁺).^{3,5,6}

Sel T CD4 pada umumnya tidak bersifat sitotoksik bagi kanker, tetapi itu dapat berperan dalam respon antikanker dengan memproduksi berbagai sitokinyang diperlukan untuk perkembangan sel T CD8⁺ menjadi sel efektor. Di samping itu sel T CD4 yang diaktifasi oleh antigen kanker dapat mensekresi TNF-α dan IFN-γ yang mampu

meningkatkan ekspresi molekul MHC kelas I dan sensitivitas kanker terhadap lisis oleh sel CD8⁺. Sebagian kecil kanker yang mengekspresikan MHC kelas II dapat mengaktivasi sel CD4⁺ spesifik kanker secara langsung, yang lebih sering terjadi adalah bahwa APC profesional yang mengekspresikan molekul MHC kelas II memfagositosis, memproses dan menampilkan protein yang berasal dari sel kanker yang mati kepada sel T CD4⁺, sehingga terjadi aktivasi sel-sel tersebut⁶.

Penelitian mengenai imunologi, terbukti bahwa sebagian besar sel Efektor yang berperan dalam mekanisme anti kanker adalah sel T CD8⁺, yang berperan dalam pembunuhan sel kanker. Sel T CD8⁺ dapat melakukan fungsi *surveillance* dengan mengenal dan membunuh sel potensial ganas yang mengekspresikan peptida yang berasal dari protein seluler mutan atau protein onkogenik yang dipresentasikan oleh molekul MHC kelas I. Proses sitolitik sel T CD8⁺ terhadap sel target dengan cara mengaktifkan penggunaan enzim perforin dan granzym. Limfosit T yang menginfiltrasi jaringan kanker juga mengandung sel TCD8⁺ yang memiliki kemampuan melisis sel kanker. Peningkatan respon sel T CD8⁺ merupakan cara pendekatan terapi antikanker yang menjanjikan dimasa mendatang.⁶

2.3. Terapi karsinoma duktus invasif payudara.

2.3.1. Kemoterapi CAF

Terapi kanker payudara selama ini yaitu dengan pembedahan, radioterapi, dan sitostatika. Pembedahan dan radioterapi bersifat terapi definitif lokal, sedangkan bila sel kanker telah menyebar atau metastasis dilakukan dengan kemoterapi.^{2, 17, 18}

Pemberian kemoterapi pada kanker payudara dilakukan dalam bentuk regimen. Regimen lini pertama yang sampai saat ini masih direkomendasikan yaitu menggunakan *adriamycin* (*adriamycin based chemotherapy*), dengan angka *objective response* (Partial Response dan Complete Response – CR/PR) sekitar 22% - 40%.^{2, 17}

Terapi kanker sering dikombinasikan dengan terapi hormonal, *neo-adjuvant*, serta *adjuvant* terapi dengan harapan meningkatkan efikasi terapi. Demikian juga untuk keperluan tindakan operasi, sering dipergunakan regimen yang merupakan gabungan antara *adriamycin* dengan *cyclophosphamide* yang ditujukan sebagai *adjuvant* terapi yang bertujuan untuk mengecilkan massa tumor (*neoadjuvant therapy*) sebelum operasi. Setelah dilakukan operasi dilanjutkan dengan regimen gabungan antara *adriamycin* dengan derivat *taxane*.^{2, 17}

Pemberian kemoterapi membutuhkan waktu yang cukup lama. Biasanya dinamakan dengan istilah siklus. Satu siklus terdiri dari masa pemberian obat, yang biasanya bervariasi antara 1 – 5 hari, yang setelah itu dilanjutkan dengan masa istirahat. Masa istirahat ditentukan berdasarkan lamanya kejadian efek samping. Efek samping yang paling ditakutkan adalah mielosupresi, akan pulih dalam waktu 21 – 28 hari pasca kemoterapi.¹⁸ Oleh karena itu, biasanya lama interval istirahat adalah 3 – 4 minggu.^{16,17} Pemberian kemoterapi dapat dilakukan sebanyak 4 – 8 siklus, sesuai dengan tujuan dalam pemberian kemoterapi tersebut.¹⁸

Kemoterapi yang diberikan biasanya merupakan suatu kombinasi. Salah satu tujuan utama pemberian kemoterapi kombinasi adalah untuk mencegah timbulnya resistensi sel kanker.^{17,18} Sampai saat ini tidak ada kemoterapi yang dapat menghancurkan sel kanker

secara tuntas atau berkurang 100%. Dengan menggunakan kemoterapi kombinasi, diharapkan akan semakin banyak sel kanker yang mati. Pemberian kemoterapi kombinasi akan menyebabkan bertambahnya kejadian dan kualitas dari efek samping.

Kemoterapi kombinasi yang biasa digunakan pada keganasan payudara di bagian Bedah Onkologi RSUP dr. Kariadi Semarang, adalah regimen kombinasi kemoterapi lini pertama yaitu CAF (Cyclofosfamide, doxorubicin (adriamycin), 5 fluorourasil).

2.3.1.1. Cyclophosphamide

Cyclophosphamide disebut juga *cytophosphane*, merupakan *ankylating agent* dari golongan *nitrogen mustard* dalam kelompok *oxazophorin*. *ankylating antineoplastic agent* adalah *ankylating agent* yang berikatan dengan kelompok *alkyl* pada DNA. Zat ini akan menghentikan pertumbuhan selkanker dengan cara *cross-link* baik *interstrand* maupun *intrastrand* di basa *guanin* posisi N-7 pada DNA *double helix*, ikatan ini akan menyebabkan DNA terpisah atau pecah, sehingga terjadi sel gagal membelah dan mati ^{16,17}.

Efek utama dari *cyclophosphamide* adalah pada metabolitnya yaitu *phosphoramide mustard* produk toksik lain yaitu *acrolein*. Metabolit ini hanya terjadi pada sel-sel yang mengandung sedikit *aldehyde dehidrogenase (ALDH)*.^{17,18} Pemberian dalam dosis tinggi dapat mengakibatkan pansitopenia dan cystitis

2.3.1.2. Adriamycin / Anthracyclin

Adriamycin/anthracyclin adalah antibiotik golongan *anthracyclin* yang sitotoksik, yang masih direkomendasikan sebagai *first line chemotherapy* pada kanker payudara.

Anthracyclin diisolasi dari kultur *Streptomyces peuceetius* varian *caesius*. *Adriamycin* mengandung rantai inti *naphthacenequinon* yang berikatan dengan gula amino (*daunosamine*) melalui ikatan glikosidik pada cincin atom ke 7.¹⁷

Adriamycin yang tersedia di pasaran berupa *adriamycin* hidroklorida dengan nama kimianya adalah : *5,12-Naphthacenedione, 10[(3-amino-2,3,6-trideoxy-alpha-L-lyxohexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxyhydrochloride (8S-cis)*.¹⁷

Adriamycin berikatan secara interkalasi spesifik dengan asam nukleat DNA double heliks pada bagian planar inti *anthracyclin*. Cincin *anthracyclin* bersifat lipofil, tetapi ikatan pada cincin terakhir mengandung gugus hidroksil yang terikat pada senyawa gula, sehingga membentuk tempat yang hidrofil. Molekul bersifat amfoter yang memiliki grup cincin fenol yang bersifat sedikit asam. Struktur fungsi dasarnya adalah pada gula amino yang berikatan dengan membran sel sebagai plasma protein.¹⁷

Efek sitotoksik *adriamycin* pada sel-sel maligna, dan efek toksik pada berbagai organ berhubungan dengan interkalasi pada nukleotida dan aktivitas ikatan pada membran lipid sel. Efeknya terhadap hematopoiesis yaitu netopenia, anemia dan trombositopenia.^{16,17}

Penelitian terbaru menyebutkan bahwa *adriamycin* memiliki afinitas ikatan yang kuat terhadap *proteasom* dan menghambat aktivitas *proteasom*. *Adriamycin* juga diketahui dapat mengaktifkan enzim *caspase* yang dapat menginduksi apoptosis suatu sel maligna. Mekanisme molekuler yang pasti belum diketahui.^{16,17}

2.3.1.3. 5- Fluorourasil

Merupakan suatu antimetabolit yang termasuk dalam analog *pyrimidine* yang bekerja dengan cara bergabung dengan DNA sel masuk dengan cara urasil transport yang pada saat pembelahan akan mengalami gangguan dan akan menghasilkan ezim-enzim yang memprogram terjadinya kematian sel. Agen ini bekerja saat fase mitotik (M).¹⁷

2.3.2. Respon kemoterapi

WHO membedakan respon kemoterapi menjadi :¹⁸

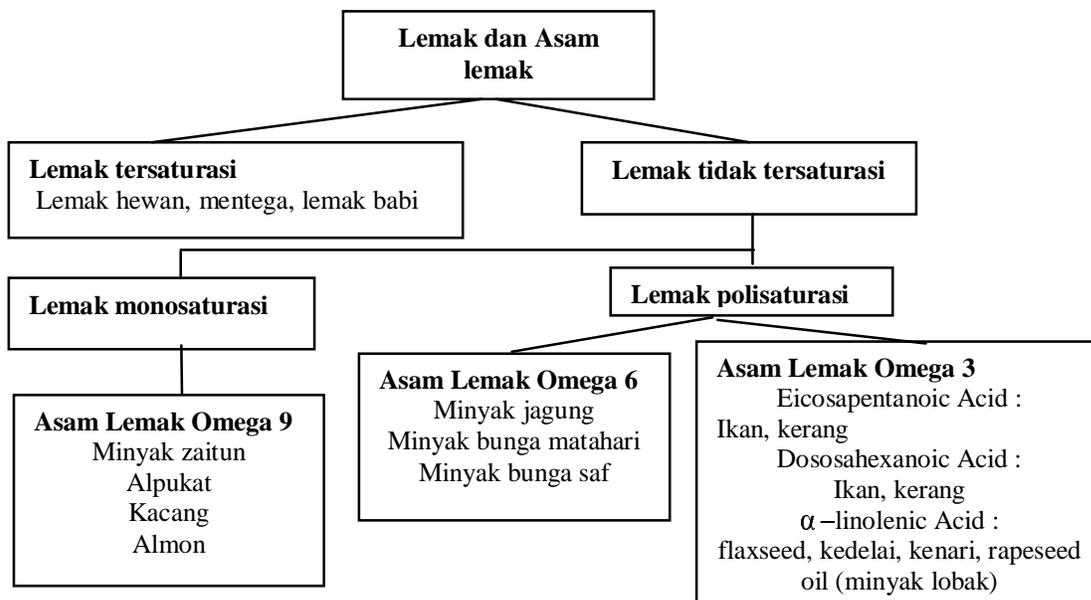
1. *Complete remission* (CR) : kanker menghilang, yang ditentukan melalui dua penilaian dengan selang waktu yang tidak kurang dari 4 minggu.
2. *Partial remission* (PR): ukuran kanker berkurang $\geq 50\%$, yang ditentukan melalui 2 penilaian dengan selang waktu yang tidak kurang dari 4 minggu, dan tidak ada pertumbuhan kanker baru atau peningkatan lesi yang telah ada
3. *No change* (NC) : ukuran kanker berkurang $< 50\%$ atau ada pertumbuhan sebanyak 25 %
4. *Progression* (P) : ukuran kanker bertambah besar $> 25\%$ atau ada pertumbuhan kanker baru.

2.4. Eicosapentaenoic acid (EPA)

Eicosapentaenoic acid memiliki nama lain *icosapentaenoic acid*, merupakan golongan asam lemak omega – 3 yaitu asam lemak poliunsaturated (*PUFA/ polyunsaturated fatty acid*). Pada literatur fisiologi diberi nama 20:5(n-3) dan juga memiliki sinonim *timnodonic acid*, dengan struktur kimia *carboxylic acid* dengan 20 rantai karbon dan 5 buah *cis double bonds*. EPA dan metabolitnya beraksi dalam tubuh dengan interaksi

dengan metabolit dari asam arakidonat. Fungsi EPA antara lain sebagai prekursor prostaglandin – 3 (yang menghambat agitasi trombosit), *tromboxane-3* dan *leukotriene-5* yang semuanya termasuk dalam eicosanoid. Massa molar berkisar 302.451 g / mol.^{9,10,19}

Studi epidemiologi mendapatkan bahwa kelompok orang yang mengkonsumsi diet tinggi omega 3 mempunyai prevalensi beberapa tipe kanker yang rendah , dan penelitian dalam skala kecil sudah dicobakan untuk menilai efek dari asam lemak omega 3 dalam pengobatan kanker dengan menambah asam lemak omega 3 dalam diet atau sebagai makanan tambahan .¹⁹



Gambar 2.Bagan Asam lemak Omega-3, Omega 6, Omega-9.

dimodifikasi dari :Rolandelli RH,Ullrich JR. Lipids and enteral nutrition: clinical and nutritional management ¹⁰

2.4.1. Peran EPA terhadap jumlah limfosit

Peranan EPA dalam tubuh manusia sering dikaitkan dengan kanker payudara. Mekanisme EPA dalam menurunkan terjadinya kanker adalah dengan menghambat biosintesis eicosanoid dari asam arachidonat dimana proses oksigenasi siklik dari asam arachidonat akan menghasilkan prostaglandin E2 (PGE2) yang terkait dengan karsinogenesis.²⁶⁻³¹ Prostaglandin (PGE2) menginduksi apoptosis limfosit CD4 dan CD8⁺ dan sel limfosit T matur yang tidak teraktivasi dan sebaliknya menghambat apoptosis sel T yang teraktivasi.^{9,10}

Selain itu PGE2 juga menekan aktivitas sel *natural killer* (NK), menghambat produksi sitokin sel T helper (th)-1 yaitu *tumor necrosis factor* (TNF)- β , interleukin (IL)-2 dan interferon (IFN) yang merupakan imunitas seluler.²¹⁻²³

2.4.2. Peran EPA sebagai anti kanker

Keadaan dimana terjadi produksi PGE2 yang tidak terkontrol maka akan terjadi depresi imunitas seluler yang berlebihan dan peningkatan kepekaan terhadap infeksi. *Leukotrien B4* mempunyai beberapa aktivitas yang sama dengan PGE2. *Leukotrien B4* dapat meningkatkan permeabilitas vaskuler sehingga meningkatkan aliran darah dan juga dapat menghambat proliferasi limfosit. Namun *leukotrien B4* juga mempunyai aktivitas yang berbeda dengan PGE2. *Leukotrien B4* dapat meningkatkan sel natural killer, meningkatkan produksi TNF- β , *interleukin* 1,2,6 dan *interferon*.¹⁹⁻²⁰ Di samping itu, *leukotrien B4* merupakan mediator kemotaktik dan kemokinetik yang poten menstimulasi migrasi dan aktifitas granulosit. Keadaan ini memudahkan perlekatan granulosit dengan dinding pembuluh darah, degranulasi, pelepasan enzim lisosomal dan superoksida, serta meningkatkan fagositosis netrofil dan makrofag.^{21,23}

Pemberian *in vivo*, EPA menunjukkan adanya peningkatan apoptosis pada sel kanker pada tikus, baik pada sel kanker payudara, liver, dan colon. Hal yang sama dengan penambahan EPA dan DHA pada media kultur menunjukkan peningkatan apoptosis pada kultur sel kanker payudara, kolon, limfoma, leukimia, pankreas, dan melanoma.¹⁰

Mekanisme peningkatan apoptosis dengan pemberian omega 3 masih belum diketahui dengan jelas, akan tetapi dipecahkan bahwa omega 3 akan merubah cairan membrane dan strukturnya, melalui hasil metabolisme PUFA seperti *lipid peroxides*, aldehid, prostaglandin, atau *leukotrien* atau sintesis dari *reactive oxygen species* (ROS)^{21,23}.

2.4.3. Mekanisme EPA terhadap sistem imunitas dan antikanker

Telah banyak penelitian yang melaporkan bahwa asam lemak mempunyai pengaruh imunologi. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa PUFA omega-3 dan kandungannya dalam fosfolipid sel imun sangat potensial dan memiliki aktifitas imunomodulator, terutama melalui pengaruh *eicosanoid* (prostaglandin, *leukotrin*, dan *tromboxan*). PGE2 dan prostaglandin yang lain merupakan regulator utama dari respon imun dan dimodulasi oleh asam lemak.²¹⁻²⁴

Pemberian EPA pada mencit dilaporkan meningkatkan *blast transformation* dan *splenosit* dalam respon mitogen-mitogen spesifik sel T dan menurunkan kejadian *glomerulonephritis* pada strain mencit. Pemberian minyak ikan pada tikus, mencit, atau kelinci memperlihatkan aktifitas sitotoksik limfosit T, aktifitas sel NK dan fagositosis yang dimediasi oleh makrofag.^{24,25}

Lebih rinci lagi mekanisme EPA dalam menurunkan risiko kanker adalah dengan menghambat biosintesis *eicosanoid* dari asam *arachidonat*. Proses oksigenasi siklik dari asam arachidonat akan menghasilkan prostaglandin E2 (PGE2) yang terkait dengan karsinogenesis.²⁶⁻³¹

Sel perondaan, mampu untuk mendeteksi dan membasmi sel kanker, hal ini bagian terpenting dari imunitas seluler. *T helper* (sel T CD4) dan *cytotoxic T lymphocytes* (sel T CD8⁺) mempunyai peranan penting dalam perondaan kanker. Keduanya akan mengalami penurunan yang drastis pada pertahanan dan perondaan pada kanker baik pada binatang percobaan dan juga pada manusia.^{9,10,11} Hal tersebut akan mengalami kenaikan bila diberikan omega 3 PUFAs, hal ini baru terbukti secara *invitro* dan binatang percobaan. Fungsi sistem imun ini sangat tergantung dari tipe sel dan efek dari komposisi membran, maka omega 3 ini potensial untuk menaikkan interaksi keduanya.^{31,32}

Dilihat dari perspektif diet, maka minyak ikan mengandung omega 3 (PUFA) merupakan bahan anti inflamasi, tetapi mekanismenya masih belum jelas. Di dalam sistem intestinalis maka omega 3 ini jelas peranannya sebagai anti inflamasi, hal ini ditunjukkan dengan merubah keseimbangan antara CD41 *T-helper* (Th1 dan Th2) dengan menekan secara langsung pertumbuhan sel Th 1. Hal ini penting karena sel Th 1 sebagai mediator penyakit inflamasi dan resisten terhadap intraselular patogen atau alergi hipersensitif, dan sel Th2 mediator resisten pada patogen ekstraseluler³². Oleh karena itu perubahan oleh karena omega 3 pada T-sel akan menyeimbangkan dan mempunyai fungsi yang penting karena hasil dari keseimbangan tersebut akan menekan terjadinya penyakit autoimun dan mencegah terjadinya kanker. Efek omega 3 (PUFAs) sebagai immunomodulator, yang

mempengaruhi hubungan inflamasi dengan terjadinya kanker kolon masih dalam penelitian^{31,32}. Hal ini bisa diterangkan dengan bahwa inflamasi akan memfasilitasi inisiasi dan progresi dari sel normal menjadi malignansi dengan melewati produk sitokin (IL-1, TNF, dan IL-6), ROS (*reactive oxygen spesies*) dan *nitrogen spesies*^{30,32}.

2.4.4. Dosis pemberian EPA

Pemberian EPA pada orang dewasa adalah 1.250 mg/ hari. Dalam bentuk suplemen minyak ikan, digunakan dosis 3.000 – 4.000 mg minyak ikan per hari. Sumber alami omega-3 ditemukan dalam ikan salmon, *mackerel* dan tuna.³⁰⁻³¹