

**ANALISIS KADAR MATRIX METALLOPROTEINASE-9
PADA PENDERITA CARCINOMA MAMMAE**

***Analysis of Matrix Metalloproteinase Levels
in Breast Cancer Patients***

**WILDANA
C208108102**



**PASCASARJANA KEDOKTERAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
(COMBINED DEGREE)
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2012**

**ANALISIS KADAR MATRIX METALLOPROTEINASE-9
PADA PENDERITA CARCINOMA MAMMAE**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Biomedik / PPDS Terpadu Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan Oleh

W I L D A N A

kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
(*COMBINED DEGREE*)
PROGRAM STUDI BIOMEDIKPROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2012**

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Wildana

Nomor Mahasiswa : P15072009054

Program Studi : Program Dokter Spesialis Terpadu Patologi
Klinik (*Combined Degree*)

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, April 2012

Yang menyatakan,

Wildana

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, Maha Pemurah, Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS KADAR MATRIX METALLOPROTEINASE-9 (MMP-9) PADA PENDERITA *CARCINOMA MAMMAE*”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik maupun Program Pendidikan Magister.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada dr. Ueng Bahrun, SpPK (K), PhD selaku Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama dan dr. Mansyur Arif, PhD, SpPK(K) selaku Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, atas segala bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan dan pelaksanaan penelitian sampai dengan selesainya tesis ini.

Pada kesempatan ini pula, penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Ilmu Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Prof. dr. Hardjoeno, SpPK(K); Ketua Bagian Ilmu Patologi

Klinik FK-UNHAS dr. Mansyur Arif, PhD, SpPK(K); Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS dr. Uleng Bahrun, SpPK (K), PhD; beserta seluruh Supervisor di Bagian Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan arahan, bimbingan dan saran selama saya menjalani pendidikan hingga penyusunan tesis ini.

2. Dosen-dosen Penguji: dr. William Hamdani, SpB (K)onk dan dr. Ibrahim Abd. Samad, SpPK(K) atas kesediaan waktu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan tesis ini.
3. Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K) yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
4. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
5. Direktur RS Ibnu Sina Makassar beserta staf yang telah memberikan izin dan membantu dalam pengumpulan sampel.
6. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan staf yang telah membantu selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
7. Pemerintah Kabupaten Wajo, Kepala Dinas Kesehatan Kabupaten Wajo yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melanjutkan pendidikan.

8. Teman-teman PPDS Patologi Klinik yang telah banyak memberikan bantuan, motivasi dan dukungan kepada penulis selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda H. Abbas Sadik dan Ibunda Hj. St. Faisah Bakri, serta kedua mertua saya Bistir Sadik (Alm) dan Hj. Marzuki Gani atas doa tulus, kasih sayang dan dukungan semangat selama ini. Terima kasih buat saudara-saudara saya serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Khusus kepada suami tercinta, Muhammad Sadikin Bistir, ST dan ananda tersayang Ahmad Dzurriyyah Shodiq, dengan penuh keharuan dan kebanggaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam mengikuti pendidikan.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung.

Melalui kesempatan ini pula, penulis menghaturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang

telah dilakukan baik sengaja maupun tidak sengaja selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini.

Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Semoga Allah SWT senantiasa menyertai dan memberkati setiap langkah pengabdian kita. Amin.

Makassar, April 2012

Wildana

ABSTRAK

WILDANA. Analisis Kadar Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) pada Penderita Carcinoma Mammae (Dibimbing oleh Uleng Bahrun dan Mansyur Arif)

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kadar MMP-9 serum pada penderita carcinoma mammae.

Penelitian ini dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS. Ibnu Sina Makassar. Metode penelitian yang digunakan adalah cross sectional. Penelitian yang dilakukan selama bulan Desember 2011 sampai dengan Februari 2012. Total sampel 56 orang, berumur antara 31 – 68 tahun dibagi menjadi dua kelompok yaitu stadium dini (stadium I dan II, n=12) dan stadium lanjut (stadium III dan IV, n=44). Stadium lanjut kemudian dibagi menjadi stadium lanjut lokal (stadium III, n=32) dan stadium metastasis (stadium IV, n=12). Kadar MMP-9 diukur dengan metode enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), menggunakan kit MMP-9 Quantikine dari R&D System (Minneapolis).

Hasil penelitian menunjukkan rerata kadar MMP-9 serum pada carcinoma mammae stadium dini adalah 497,821 ng/mL dan pada stadium lanjut 822,158 ng/mL. Independent sample T test menunjukkan adanya perbedaan bermakna kadar MMP-9 serum antara stadium dini dan stadium lanjut. Rerata kadar MMP-9 serum pada stadium lanjut lokal 897,797 ng/mL dan stadium metastasis 684,006 ng/mL. Independent sample T test menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara stadium lanjut lokal dan stadium metastasis. Kadar MMP-9 serum dapat memberikan gambaran progresi Carcinoma mamma.

Kata kunci: Matrix Metalloproteinase-9, Carcinoma mammae, stadium carcinoma mammae, metastasis.

ABSTRACT

WILDANA. Analysis of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Content on Carcinoma Mammae Patients (Supervised by Uleng Bahrun and Mansyur Arif).

The research aimed to analyse the content of MMP-9 serum on the Carcinoma mammae Patients.

This research was conducted in Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital and Ibnu Sina Hospital Makassar. This was the cross sectional research which was carried out from December 2011 to February 2012. Samples were 56 people, between 31 and 68 years old, and they were divided into two group, i.e.: early stage (stage I and II, n=12) and advanced stage (stage III and IV, n=44). The advanced stage were then divided into locally advanced stage (stage III, n=32) and metastatic stage (stage IV, n=12). The MMP-9 content was measured by the method of enzyme-linked immunosorbent (ELISA), using MMP-9 Quantikine kit from R&D Systems (Minneapolis).

The result of the research indicates that the average content of MMP-9 serum on the early stage Carcinoma mammae is 497,821 ng/mL, and on the advanced stage is 822,158 ng/mL. The Independent sample T test indicates that there is the significant difference of the content of MMP-9 serum between the early stage and advanced stage. The average content of MMP-9 serum on the locally advanced stage is 897,797 ng/mL, and the metastatic stage is 684,006 ng/mL. The Independent sample T test indicated that there is no significant difference between the locally advanced stage and metastatic stage. The content of MMP-9 serum can give the description concerning the progression of the Carcinoma mammae.

Key words: Matrix Metalloproteinase-9, Carcinoma mammae, stage of Carcinoma mammae, metastatis.

DAFTAR ISI

	Halaman
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	i
PRAKATA	ii
ABSTRAK	vi
ABSTRCT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Hipotesis Penelitian	5
E. Manfaat Penelitian	6
II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Payudara Normal	7
B. <i>Carcinoma mammae</i>	8
C. <i>Matrix Metalloproteinase</i>	26

III. KERANGKA PENELITIAN	
A. Kerangka Teori	33
B. Kerangka Konsep	34
IV. METODE PENELITIAN	
A. Desain Penelitian	35
B. Tempat dan Waktu Penelitian	35
C. Populasi Penelitian	35
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	36
E. Perkiraan Besar Sampel	36
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	37
G. Izin Penelitian dan Kelaikan Etik	37
H. Cara Kerja	37
I. Skema Alur Penelitian	41
J. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	41
K. Metode Analisis	43
V. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. HASIL PENELITIAN	44
B. PEMBAHASAN	50
VI. SIMPULAN DAN SARAN	57
A. SIMPULAN	57
B. SARAN	57
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN	64

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Stadium <i>Carcinoma mammae</i> berdasarkan TNM dari AJCC tahun 2002	24
2. Klasifikasi stadium klinis berdasarkan klasifikasi TNM <i>Carcinoma mammae</i>	25
3. Karakteristik Subyek Penelitian	45
4. Perbedaan kadar MMP-9 antara <i>Carcinoma mammae</i> non metastasis dan metastasis.	48
5. Nilai prognostik kadar MMP-9 $\geq 569,2$ ng/mL	50

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Bagan alur yang menjelaskan skema sederhana dasar molekular kanker	13
2. Kaskade metastasis sel kanker	16
3. Gambaran skematik rangkaian kejadian dalam invasi membran basal epitel oleh sel tumor	17
4. Induksi MMP-9 dalam fibroblas oleh sel-sel <i>Carcinoma mammae</i>	29
5. Peran MMPs dalam angiogenesis	30
6. Perbandingan rerata kadar MMP-9 pada <i>Carcinoma mammae</i> stadium dini dan stadium lanjut.	46
7. Perbandingan rerata kadar MMP-9 pada <i>Carcinoma mammae</i> stadium dini, lanjut lokal dan metastasis.	47
8. Kurva ROC kadar MMP-9 antara <i>Carcinoma mammae</i> stadium dini dan stadium lanjut	49

DAFTAR SINGKATAN

AJCC	: The American Joint Committee on Cancer
AUC	: Area Under the Curve
bFGF	: basic Fibroblast Growth Factor
CA 15-3	: Cancer Antigen 15-3
CEA	: Carcinoembryonic Antigen
CT Scan	: Computed Tomography Scan
DCIS	: Ductal Carcinoma in Situ
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EGF	: Epidermal Growth Factor
ECM	: Extracellular Matrix
HER-2	: <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HGF	: Hepatocellular Growth Factor
HIF	: Hypoxia-Inducible Transcription Factor
IGFBP	: Insulin-Like Growth Factor Binding Protein
IDC	: Invasive Ductal Carcinoma
LIF	: Leukaemia Inhibitory Factor
MMP-9	: Matrix Metalloproteinase-9
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
OSM	: Oncostatin M
ROC	: Receiver Operating Curve
TGF- β	: Transforming Growth Factor- β
TIMP	: Tissue Inhibitors of Metalloproteinase
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor- α

TNM : Tumor size, Node, Metastasis
USG : Ultrasonografi
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
WHO : World Health Organization

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	Ethical Clearance	64
2.	Surat Persetujuan Mengikuti Penelitian	65
3.	Data Dasar Penelitian	66
4.	Sensitivitas, Spesifisitas, Nilai Prediksi Positif Dan Nilai Prediksi Negatif dari Masing-masing <i>Cut Off Point</i>	68
5.	Riwayat Hidup Penulis	70

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Penelitian

Carcinoma mammae merupakan salah satu penyebab kematian pada wanita dan lebih dari satu juta kasus ditemukan di berbagai belahan dunia. *World Health Organisation* (WHO) melaporkan hampir 460.000 perempuan di seluruh dunia meninggal karena *Carcinoma mammae* pada tahun 2008. (WHO, 2011) Setiap tahun ditemukan sekitar 182.460 kasus baru *Carcinoma mammae* di Amerika Serikat dan 332.670 kasus baru terjadi di negara-negara Uni Eropa. (Cancer Research UK) *Carcinoma mammae* merupakan kanker terbanyak kedua setelah kanker leher rahim di Indonesia dan lebih dari 50% penderita *Carcinoma mammae* ditemukan pada stadium lanjut. (Kurnia, 2008) Berdasarkan data dari *Global Burden of Cancer*, pada tahun 2009 diperkirakan sekitar 30.581 kasus *Carcinoma mammae* baru di Indonesia. (Economist Intelligence Unit, 2009)

Metastasis merupakan penyebab utama peningkatan angka kematian dan kesakitan pada *Carcinoma mammae*. Kemampuan metastasis ini disebabkan oleh kemampuan sel kanker untuk melakukan invasi ke jaringan sekitarnya. *Carcinoma mammae* bermetastasis pertama kali ke kelenjar limfe aksilla regional. Lokasi metastasis jauh yang paling sering adalah tulang, hati, paru, pleura dan otak. (Subarkah, 2008)

Perkembangan metastasis sangat mempengaruhi prognosis dan kelangsungan hidup pasien karena dapat membatasi atau menghambat intervensi terapeutik. (Somari, S.B, et al, 2006)

Prevalensi *Carcinoma mammae* metastasis cukup tinggi dan sejak tahun 1990 telah terjadi peningkatan tingkat insiden secara keseluruhan sekitar 1,5% per tahun. Setelah *Carcinoma mammae* mengalami metastasis, penyakit ini biasanya sulit disembuhkan. Hanya 1 sampai 3 persen pasien dengan *Carcinoma mammae* metastasis sembuh dari penyakit ini. *Carcinoma mammae* metastasis menyebabkan 46.000 kematian setiap tahunnya di AS, dan 15.000 kematian setiap tahunnya di Inggris. (Mayer, M, 2003., [Stebbing, J](#), 2010)

Pencegahan proses metastasis merupakan tujuan utama dari penatalaksanaan *Carcinoma mammae*. (Somari, S.B, et al, 2006) Deteksi dini adanya metastasis pada *Carcinoma mammae* sangat penting untuk memastikan pasien mendapatkan terapi yang tepat. (Subarkah A, 2008) Deteksi adanya metastasis dapat dilakukan dengan foto thorax, *bonescan*, Ultrasonografi (USG), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dan *Computed Tomography Scan* (CT Scan). Tetapi sebagian besar teknik pemeriksaan tersebut memerlukan biaya yang mahal, membutuhkan keterampilan khusus dan hanya tersedia di pusat pelayanan kesehatan tertentu, sehingga biomarker baru dengan pemeriksaan yang mudah dilakukan, misalnya dengan tes darah yang non-invasif dan mudah diakses untuk melengkapi alat skrining yang ada perlu dikembangkan. (Somari, S.B, et

al, 2006) Data penelitian menunjukkan bahwa *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) serum berkorelasi positif dengan tingkat keparahan *Carcinoma mammae* dan dapat bermanfaat sebagai penanda biologis onset penyakit, progresi atau monitoring kanker. (Somari, S.B., 2006, Wu, Z.S, et.al, 2008)

Matrix Metalloproteinase-9 (gelatinase B) merupakan anggota famili metaloproteinase yang berperan dalam mendegradasi komponen membrana basalis, barrier penting pertama yang diterobos oleh sel tumor ketika memulai invasi ke jaringan lain. Enzim ini memainkan peran yang spesifik dalam perkembangan dan invasi dari beberapa kanker. Kadar MMP-9 yang tinggi akan menyebabkan proses degradasi jaringan menjadi lebih cepat dan dengan demikian proses invasi sel kanker akan berlangsung lebih mudah. (Hemati et I, 2010)

Kadar MMP-9 dalam serum atau plasma dapat diukur dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Penelitian oleh Provatopoulou menunjukkan bahwa pengukuran serum MMP-9 dapat digunakan untuk monitoring perkembangan *Carcinoma mammae* non metastasis dan mendukung potensi peran MMP-9 sebagai penanda biologis awal status penyakit *Carcinoma mammae*. Penelitian ini menemukan bahwa kadar MMP-9 meningkat secara signifikan pada pasien *Invasive Ductal Carcinoma* (IDC) dibandingkan pasien *Ductal Carcinoma in Situ* (DCIS) dan kontrol. (Provatopoulou et al, 2009) Penelitian oleh Motovali (2010) menemukan bahwa rerata kadar MMP-9

secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan *Carcinoma mammae* dibandingkan dengan kontrol dan nilai ini berkorelasi dengan stadium dan ukuran tumor. Hasil penelitian tersebut menunjukkan kadar serum MMP-9 merupakan penanda diagnostik yang potensial untuk memprediksi terjadinya *Carcinoma mammae* dan progresi penyakit. (Motovali et al, 2010) Penelitian lain oleh Quaranta menemukan tidak ada hubungan antara kadar MMP-9 dengan *Carcinoma mammae*. (Quaranta et al, 2007)

Penelitian mengenai kadar MMP-9 pada *Carcinoma mammae* di Indonesia (khususnya di Makassar) sepanjang pengetahuan kami belum pernah dilakukan sehingga kami tertarik untuk melakukan penelitian mengenai analisis kadar MMP-9 pada penderita *Carcinoma mammae*.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Bagaimana kadar MMP-9 serum pada penderita penderita *Carcinoma mammae*?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Menganalisis kadar MMP-9 serum pada penderita *Carcinoma mammae* stadium dini, stadium lanjut lokal dan stadium lanjut dengan metastasis.

2. Tujuan Khusus

- a. Diukurinya kadar MMP-9 serum pada penderita *Carcinoma mammae* stadium dini (Stadium I dan II), stadium lanjut (Stadium III dan IV), stadium lanjut lokal (Stadium III) dan stadium lanjut dengan metastasis (Stadium IV).
- b. Dibandingkannya kadar MMP-9 serum pada penderita *Carcinoma mammae* stadium dini dan lanjut.
- c. Dibandingkannya kadar MMP-9 serum pada penderita *Carcinoma mammae* stadium dini, stadium lanjut lokal dan stadium lanjut dengan metastasis.

D. Hipotesis

1. Kadar MMP-9 serum pada *Carcinoma mammae* stadium lanjut (stadium III dan IV) lebih tinggi dibandingkan stadium dini (stadium I dan II).
2. Kadar MMP-9 serum pada *Carcinoma mammae* stadium lanjut lokal (stadium III) lebih tinggi dibandingkan stadium dini (stadium I dan II).
3. Kadar MMP-9 serum pada *Carcinoma mammae* stadium lanjut dengan metastasis (stadium IV) lebih tinggi dibandingkan stadium dini (stadium I dan II).
4. Kadar MMP-9 serum pada *Carcinoma mammae* stadium lanjut dengan metastasis (stadium IV) lebih tinggi dibandingkan pada stadium lanjut lokal (stadium III).

E. Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang kadar MMP-9 serum pada penderita *Carcinoma mammae* stadium dini, stadium lanjut lokal dan stadium lanjut dengan metastasis.
2. Bila hipotesis penelitian ini terbukti, maka MMP-9 serum diharapkan dapat menjadi alternatif tes untuk memprediksi progresi *Carcinoma mammae*.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah khazanah ilmu pengetahuan untuk penelitian *Carcinoma mammae* selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Payudara Normal

1. Anatomi dan Fisiologi

Kelenjar payudara terdiri dari 15 sampai 20 lobus, yaitu kelenjar tubuloalveolar kompleks. Setiap lobus dipisahkan oleh stroma interlobar dan masing-masing mempunyai duktus laktiferus yang bermuara secara independen pada permukaan puting susu. Diantara kelenjar payudara dan fascia pektoralis serta diantara kulit dan kelenjar payudara terdapat jaringan lemak. Diantara lobulus terdapat ligamentum Cooper yang memberi rangka untuk payudara. Setiap lobulus terdiri dari sel-sel asini yang terdiri dari sel epitel kubus dan mioepitel yang mengelilingi lumen. Sel epitel mengarah ke lumen, sedangkan sel mioepitel terletak diantara sel epitel dan membran basalis. (Eroschenko, 2003, Schwartz, S.I. 2000)

Suplai darah payudara terutama berasal dari cabang a. perforantes anterior dari a. mammae interna. Persarafan kulit payudara oleh cabang pleksus servikalis dan n. interkostalis. Persarafan jaringan kelenjar payudara oleh saraf simpatik. Aliran limfe dari payudara sekitar 75% menuju ke aksila, sisanya ke kelenjar parasternal dan interpektoralis. (Faiz, 2004)

Secara fisiologis, payudara mengalami berbagai perubahan yang dipengaruhi oleh hormonal. Pada saat pubertas, estrogen dan progesteron

yang dihasilkan oleh ovarium dan pengaruh hipofisa anterior menyebabkan berkembangnya duktus dan asinus. Sesuai dengan siklus menstruasi, terjadi peningkatan estrogen dan progesteron sehingga terjadi proliferasi sel dan retensi cairan. Pada saat kehamilan, terjadi proliferasi sel akibat pengaruh estrogen, progesteron, laktogen plasenta dan prolaktin. Pada saat menyusui terjadi peningkatan produksi prolaktin dan penurunan estrogen dan progesteron, sedangkan pada saat menopause terjadi involusi payudara diikuti dengan berkurangnya jumlah kelenjar. (Eroschenko, 2003)

B. *Carcinoma mammae*

Carcinoma mammae merupakan keadaan malignansi yang berasal dari sel-sel yang terdapat pada payudara. Payudara wanita terdiri dari lobulus-lobulus, duktus-duktus, lemak dan jaringan konektif, pembuluh darah dan limfe. Pada umumnya karsinoma berasal dari sel-sel yang terdapat di duktus, beberapa diantaranya berasal dari lobulus dan jaringan lainnya. (Valentina, L, 2007)

1. Epidemiologi

Jumlah penderita *Carcinoma mammae* di seluruh dunia terus mengalami peningkatan. Satu laporan penelitian pada tahun 2011 memperkirakan bahwa jumlah kasus baru di seluruh dunia pada tahun 2008 mencapai 1,38 juta dan jumlah kematian sekitar 458.400 kasus. Sekitar separuh dari kasus dan 60% kematian terjadi di negara berkembang. (Temal, 2011) Estimasi kasus baru dan kematian akibat

Carcinoma mammae (pada perempuan) di Amerika Serikat pada tahun 2011 masing-masing adalah 230.480 kasus baru dan 39.520 kematian. (ACS, 2011., Hukom, 2003)

Carcinoma mammae merupakan kanker terbanyak kedua setelah kanker leher rahim di Indonesia dan lebih dari 50% penderita *Carcinoma mammae* ditemukan pada stadium lanjut. (Kurnia, 2008) Berdasarkan data dari *Global Burden of Cancer*, diperkirakan sekitar 30.581 kasus *Carcinoma mammae* baru di Indonesia pada tahun 2009. (Economist Intelligence Unit, 2009)

2. Faktor Risiko

Berbagai faktor risiko berperan penting pada timbulnya *Carcinoma mammae*, antara lain:

a. Karakteristik Demografik (usia, jenis kelamin dan ras).

Terjadi peningkatan risiko untuk terjadinya *Carcinoma mammae* dari 1:15.300 pada usia dekade ketiga menjadi 1:52 pada usia dekade keempat. (Cancer Research UK, 2009., ACS, 2010)

Perbandingan antara pria dan wanita untuk terkena *Carcinoma mammae* adalah 1:100. Banyaknya kejadian *Carcinoma mammae* pada wanita kemungkinan dipengaruhi oleh hormon-hormon wanita, yaitu estrogen dan progesteron yang berpengaruh terhadap proliferasi sel-sel kelenjar payudara yang secara fisiologis jauh lebih berkembang dibandingkan pada pria yang bersifat rudimenter. (ACS, 2010, Cancer Research UK, 2009, Jordan, M, 2003)

Carcinoma mammae di Amerika Serikat lebih banyak ditemukan pada wanita kulit putih jika dibandingkan dengan wanita kulit hitam, Hispanik, atau Asia. Meskipun wanita kulit putih lebih mungkin untuk terjadi *Carcinoma mammae*, tetapi wanita kulit hitam dengan *Carcinoma mammae* memiliki kelangsungan hidup yang lebih buruk dibandingkan dengan wanita kulit putih karena sebagian besar ditemukan pada stadium lanjut. (Barcenas, C.H., et.al, 2010)

b. Hormonal.

Usia dini pada saat menarke dikaitkan dengan peningkatan risiko *Carcinoma mammae*. Keterlambatan menarke per lima tahun diperkirakan menurunkan risiko sebesar 22%. Rata-rata usia menarke di negara maju turun dari sekitar 16-17 tahun di pertengahan abad ke-19 menjadi 12-13 tahun saat ini. (Cancer Research UK, 2009)

Nulipara dan umur lanjut saat hamil pertama meningkatkan risiko *Carcinoma mammae*. Risiko *Carcinoma mammae* dua kali pada hamil pertama diatas umur tiga puluh tahun dibandingkan sebelum umur 20 tahun. Risiko relatif *Carcinoma mammae* diperkirakan meningkat sebesar 3% untuk setiap tahun keterlambatan. (Aryandono, 2008., Cancer Research UK, 2009)

Terlambat menopause merupakan salah satu faktor risiko untuk terkena *Carcinoma mammae*. Hal ini berhubungan dengan lamanya paparan hormon estrogen dan progesteron yang berpengaruh terhadap proliferasi jaringan payudara. (Cancer Research UK, 2009., Hukom, R.A.,

2003)

c. Faktor Genetik.

Mempunyai saudara tingkat pertama yang menderita *Carcinoma mammae* memberikan risiko sebesar 1,4 sampai 13,6 kali dibandingkan wanita yang tidak mempunyai riwayat penyakit *Carcinoma mammae* dalam keluarga, risiko meningkat bila saudara berusia muda saat pertama kali didiagnosis. (Brashers, 2007., ACS, 2010) Sekitar 10% dari *Carcinoma mammae* ditentukan secara genetik dalam kaitannya dengan gen *BRCA-1*, *BRCA-2*, dan gen *p53*. Adanya riwayat penyakit payudara jinak, *Carcinoma mammae*, endometrium atau kanker ovarium mengindikasikan adanya peningkatan risiko yang ditentukan secara genetik. (Davey, 2005)

d. Lingkungan.

Wanita yang memiliki riwayat terpapar radiasi dosis tinggi khususnya selama masa remaja terdapat peningkatan risiko terkena *Carcinoma mammae*. Risiko terjadinya *Carcinoma mammae* akibat terpapar radiasi dipengaruhi oleh dosis yang diterima, umur pada saat terkena paparan radiasi, lamanya paparan dan faktor genetik. (Valentina, L. 2007)

Adanya riwayat terpapar pestisida diduga memberikan efek terhadap peningkatan risiko terkena *Carcinoma mammae*. Suatu penelitian di Inggris menunjukkan paparan estrogen lingkungan yang berupa *organochlorines* dalam pestisida berhubungan dengan kejadian *Carcinoma mammae* pada wanita di Long Island. (Schoenfeld, E.R, et.al.,

2003)

e. Pola Hidup.

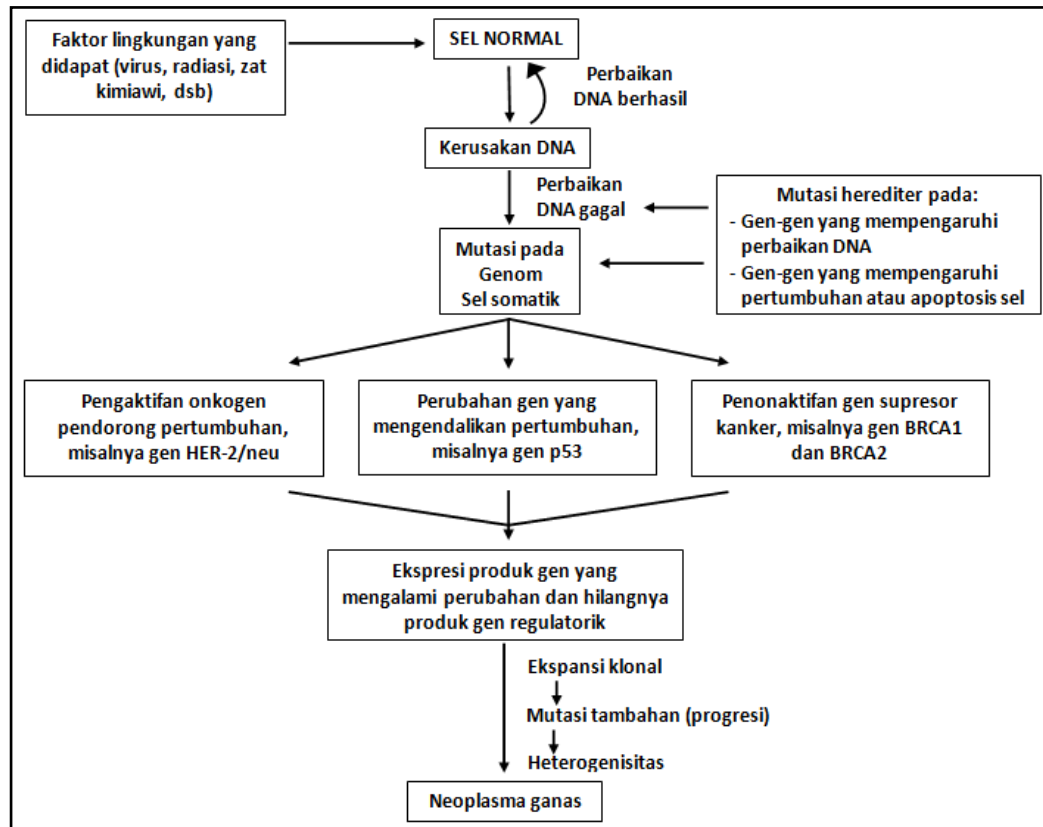
Wanita yang merokok akan memiliki tingkat metabolisme estrogen lebih tinggi dibandingkan yang tidak merokok. Kebiasaan merokok pada wanita dengan riwayat keluarga menderita *Carcinoma mammae* akan meningkatkan risiko *Carcinoma mammae* sebesar 2,4 kali dibanding yang tidak merokok. (ACS, 2010, Kim, B. 1995) Konsumsi alkohol juga berhubungan dengan peningkatan risiko *Carcinoma mammae*. Konsumsi alkohol berhubungan dengan tingginya kadar estrogen dalam darah seseorang. Hubungan antara kekurangan asam folat pada pemakai alkohol menyebabkan tingginya kadar estradiol, prolaktin dan *dehydroepiandrosterone* yang kesemuanya berhubungan dengan proses proliferasi sel-sel payudara. (Stephen, S. 2002)

3. Etiologi dan Patogenesis

Etiologi kanker payudara sampai saat ini belum diketahui secara pasti. Penyebab terjadinya kanker payudara bersifat multifaktorial yang terkait satu dengan yang lain. (Lippman M.E, 1998) Kerusakan genetik nonletal merupakan hal sentral dalam karsinogenesis. Pada *Carcinoma mammae*, kerusakan (atau mutasi) genetik semacam ini mungkin didapat akibat pengaruh lingkungan, riwayat keluarga (faktor genetik) dan faktor hormonal. (Kumar et.al, 2007., Lippman M.E, 1998)

Tiga kelas gen regulatorik normal yaitu protoonkogen yang mendorong pertumbuhan, *tumor suppressor gene* yang menghambat

pertumbuhan dan gen yang mengatur apoptosis adalah sasaran utama pada kerusakan genetik. Gen lain yang berkaitan dengan karsinogenesis adalah gen yang mengatur perbaikan DNA yang rusak (Gambar 1). (Kumar et.al, 2007)



Gambar 1. Bagan alur yang menjelaskan skema sederhana dasar molekular kanker. (Kumar et.al, 2007)

Keterangan: Kerusakan genetik nonletal merupakan hal sentral dalam karsinogenesis. Kerusakan (atau mutasi) genetik ini mungkin didapat akibat pengaruh lingkungan seperti zat kimia, radiasi atau virus. Tiga kelas gen regulatorik normal yaitu protoonkogen yang mendorong pertumbuhan, *tumor suppressor gene* dan gen yang mengatur apoptosis adalah sasaran utama pada kerusakan genetik. Gen lain yang berkaitan dengan karsinogenesis adalah gen yang mengatur perbaikan DNA yang rusak. (Kumar et.al, 2007)

Dua gen yang bertanggung jawab pada dua pertiga kasus *Carcinoma mammae* familial atau 5% secara keseluruhan, yaitu gen BRCA1 yang

berlokasi pada kromosom 17(17q21) dan gen BRCA2 yang berlokasi pada kromosom 13 (13q12-13). Secara normal gen BRCA1 dan gen BRCA2 mengkode pembentukan protein yang berfungsi menekan pertumbuhan tumor. Protein yang dihasilkan oleh kedua gen tersebut berperan penting dalam memungkinkan sel untuk melakukan perbaikan DNA (*DNA repair*) apabila terjadi kerusakan DNA yang mengarah pada timbulnya kanker. Mutasi gen BRCA1 dan gen BRCA2 yang diturunkan oleh orang tua menyebabkan munculnya protein yang tidak berfungsi untuk menekan pertumbuhan tumor. Mutasi gen BRCA1 yang bersifat herediter berisiko 54% terkena *Carcinoma mammae* pada usia 60 tahun dan 30% risiko kanker ovarium. Mutasi gen BRCA2 berisiko 85% terkena *Carcinoma mammae* dan 10% sampai 20% berisiko menderita kanker ovarium. (Heffner, et. Al., 2003, Swain, S.M., 2006, Valentina L, 2007)

Carcinoma mammae juga dihubungkan dengan mutasi gen p53. Gen p53 merupakan regulator transkripsi, penstabil genom, berpartisipasi dalam perbaikan DNA, inhibitor progresi siklus sel dan fasilitator apoptosis pada sel yang rusak. Ditemukan sekitar 1% mutasi p53 pada penderita *Carcinoma mammae* yang dideteksi pada usia sebelum 40 tahun. (Heffner, et. Al., 2003, Swain, S.M., 2006, Valentina L, 2007)

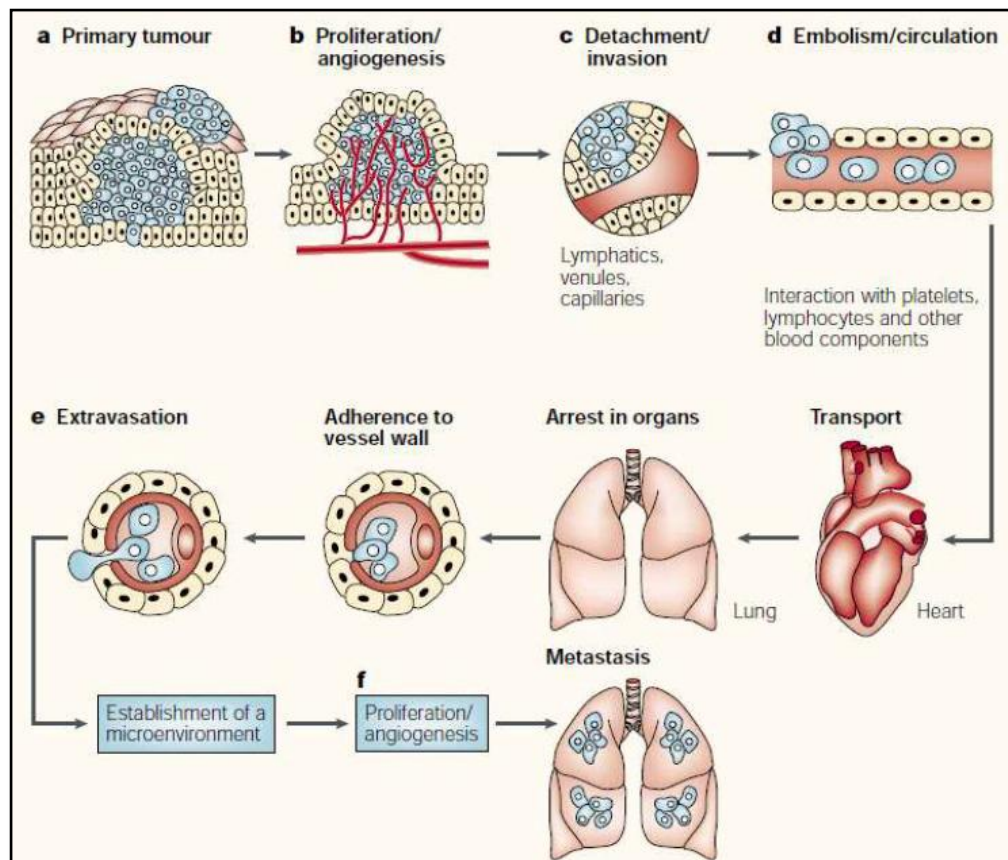
Proto-onkogen yang berperan pada terjadinya kanker payudara adalah *Human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2)/neu (c-erbB-2)* yang merupakan reseptor faktor pertumbuhan dan berperan dalam regulasi pertumbuhan sel. Protoonkogen ini, yang karena berbagai

sebab yang belum diketahui, akan mengalami amplifikasi sehingga terjadi ekspresi yang berlebihan. Tingginya kadar protein HER2 pada *Carcinoma mammae* merupakan penanda prognosis yang buruk. (Swain, S.M., 2006, Valentina L, 2007)

Kemampuan Melakukan Invasi dan Metastasis

Jaringan manusia tersusun menjadi serangkaian kompartemen yang dipisahkan satu sama lain oleh dua jenis *extracellular Matrix* (ECM) yaitu membran basal dan jaringan ikat interstisium. Tiap komponen terdiri atas kolagen, glikoprotein dan proteoglikan. Sel tumor harus berinteraksi dengan ECM diberbagai tahapan dalam jenjang metastatik. Suatu karsinoma mula-mula harus melewati membran basal dibawahnya, kemudian melintasi jaringan ikat interstisium, dan akhirnya memperoleh akses ke sirkulasi dengan menembus membran basal pembuluh darah. (Kumar et.al, 2007)

Metastasis berlangsung melalui empat tahapan berurutan sebagai berikut (Gambar 2): 1. Invasi dan migrasi, 2. Intravasasi dan Sirkulasi, 3. Ekstravasasi, 4. Kolonisasi, proliferasi dan angiogenesis. (Kersten, K. 2011, Kresno, S.B., 2011)



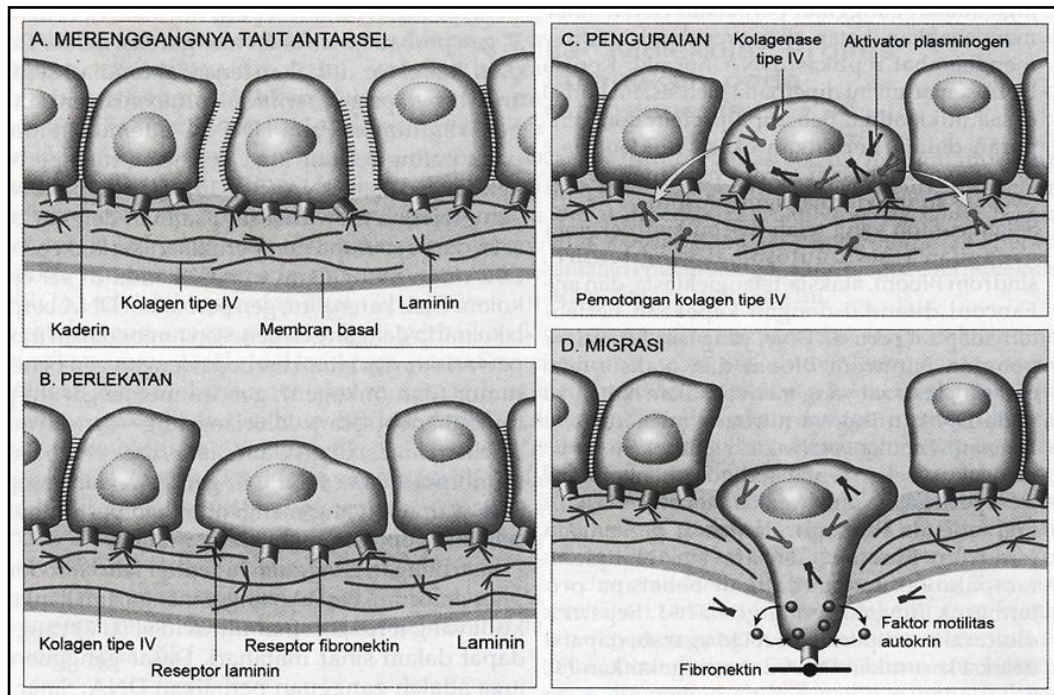
Gambar 2. Kaskade metastasis sel kanker. (Kersten, K. 2011)

Keterangan: (a) Pertumbuhan tumor dimulai ketika sel mengalami transformasi. (b) Proliferasi menyebabkan pertumbuhan tumor dan sebagian kecil dari sel-sel menjadi hipoksia. Hipoksia memicu pembentukan pembuluh darah baru atau angiogenesis. (c) Rusaknya tautan antar sel menyebabkan sel metastatik melepaskan diri dari massa tumor primer dan menginvasi ke arah kelenjar limfatik atau pembuluh darah yang berdekatan. (d) Sel-sel metastatik melakukan intravasasi ke dalam pembuluh darah dan menyebar ke organ sekunder seperti hati, paru-paru dan tulang. (e) Perlekatan sel metastatik pada kapiler organ sekunder diikuti dengan ekstravasasi ke dalam jaringan ikat dan pembentukan nodul metastasis sekunder. (f) Lingkungan mikro yang mendukung diperlukan untuk kolonisasi dan pembentukan metastasis. (Kersten, K. 2011)

Invasi dan Migrasi

Invasi ECM merupakan suatu proses aktif yang diselesaikan dalam empat langkah (Gambar 3):

1. Terlepasnya sel tumor satu sama lain
2. Melekatnya sel tumor ke komponen matriks
3. Penguraian ECM
4. Migrasi sel tumor (Kumar et.al, 2007)



Gambar 3. Gambaran skematik rangkaian kejadian dalam invasi membran basal epitel oleh sel tumor. (Kumar, et.al, 2007)

Keterangan: A-D. Gambaran skematik rangkaian kejadian dalam invasi membran basal epitel oleh sel tumor. Sel tumor terlepas satu sama lain karena berkurangnya daya lekat, kemudian melekat ke membran basal melalui reseptor laminin dan mengeluarkan enzim proteolitik, termasuk kolagenase tipe IV (MMP-9) dan aktivator plasminogen. Selanjutnya, terjadi penghancuran membran basal dan migrasi sel. (Kumar, et.al, 2007)

Langkah pertama dalam jenjang metastatik adalah merenggangnya sel tumor. E-caderin bekerja sebagai perekat antar sel. Molekul E-caderin yang berdekatan mempertahankan agar sel tetap menyatu. Fungsi E-caderin lenyap di hampir semua kanker sel epitel yang dapat diakibatkan

oleh mutasi inaktivasi gen E-caderin (Gambar 3.A). (Kumar et.al, 2007., Swain, S.M., 2006)

Langkah kedua, melekatnya sel tumor ke berbagai protein ECM seperti laminin dan fibronektin. Sel epitel normal memiliki reseptor untuk laminin membran basal yang terpolarisasi di permukaan basalnya. Sel karsinoma memiliki lebih banyak reseptor yang tersebar di seluruh membran sel. Terdapat korelasi antara kepadatan reseptor laminin di sel karsinoma payudara dan metastasis kelenjar getah bening (Gambar 3.B). (Kumar et.al, 2007)

Langkah ketiga dalam invasi adalah degradasi lokal membran basal dan jaringan ikat interstisium. Sel tumor itu sendiri mengeluarkan enzim proteolitik atau menginduksi sel pejamu (misalnya fibroblas) untuk mengeluarkan protease. Beberapa enzim penghancur matriks yang disebut metaloproteinase ikut berperan. *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) adalah suatu gelatinase yang memecah kolagen tipe IV epitel dan membran basal vaskuler. *Carcinoma mammae* memperlihatkan ekspresi berlebihan enzim ini. Sementara itu, kadar inhibitor metaloproteinase berkurang sehingga keseimbangan bergeser ke arah penghancuran jaringan (Gambar 3.C). (Kumar et.al, 2007)

Tahap akhir pada invasi adalah migrasi, yang mendorong sel tumor berjalan menembus membran basal yang telah rusak dan matriks yang telah lisis. Migrasi tampaknya diperantarai oleh berbagai sitokin yang

berasal dari sel tumor, misalnya faktor motilitas sel tumor (Gambar 3.D).
(Kumar et.al, 2007)

Intravasasi dan Sirkulasi

Intravasasi ditandai dengan masuknya sel-sel kanker ke dalam sirkulasi darah dan limfe. Setelah melekat pada sel endotel melalui molekul adhesi, sel kanker mensekresikan enzim proteolitik yang menyebabkan sel-sel dapat menginfiltrasi pembuluh darah. Sel kanker kemudian beredar dalam sirkulasi dan harus menghadapi berbagai kondisi yang ada dalam darah. Kondisi itu antara lain adalah konsentrasi oksigen yang tinggi dan limfosit sitotoksik (*immune surveillance*). Pada kondisi ini terjadi sekresi sel-sel tumor yang resisten dan agresif (Gambar 2c, dan 2d). (Kresno, S.B., 2011) Sel-sel metastatik yang dapat bertahan kemudian melekat dan membentuk ikatan yang kuat pada sel-sel endotel pembuluh darah di berbagai organ. (Kim, K., 2007)

Ekstravasasi

Sel-sel kanker terperangkap di kapiler organ tertentu, meninggalkan pembuluh darah dengan cara penetrasi endotel setelah mengeluarkan enzim proteolitik (Gambar 2e). Ekstravasasi melalui barrier pembuluh darah merupakan langkah penting untuk kolonisasi terakhir dalam organ sekunder. (Kresno, S.B., 2011)

Kolonisasi, Proliferasi dan Angiogenesis

Sel-sel kanker membentuk tumor sekunder di tempat baru dengan proliferasi dan menginduksi neoangiogenesis untuk memastikan vaskularisasi yang cukup (Gambar 2f). (Kresno, S.B., 2011)

4. Diagnosis

Untuk memastikan adanya kelainan pada payudara diperlukan berbagai pemeriksaan terhadap munculnya keluhan dan gejala yang dirasakan oleh penderita. Penegakan diagnosis dilakukan dengan cara pemeriksaan klinis, radiodiagnostik, laboratorium dan pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan klinis meliputi anamnesis dan pemeriksaan fisis. Termasuk dalam anamnesis antara lain adanya keluhan di payudara atau ketiak dan riwayat penyakitnya, adanya keluhan di tempat lain berhubungan dengan metastasis serta adanya faktor-faktor risiko. (Desen W, 2010., Rasjidi, 2010)

Pemeriksaan fisis dilakukan sesuai pemeriksaan rutin dan pemeriksaan kelenjar payudara, antara lain:

- a. Massa tumor (lokasi, ukuran, konsistensi, permukaan, bentuk dan batas tumor, jumlah tumor, terfiksasi atau tidak pada jaringan payudara sekitarnya).
- b. Perubahan kulit (kemerahan, edema, nodul satelit, *peau d'orange*, ulserasi)
- c. Perubahan puting (tertarik, erosi, *crusta*, *discharge*)
- d. Status kelenjar limfe regional

- e. Pemeriksaan organ yang dicurigai mengalami metastasis. (Desen W, 2010., Rasjidi, 2010)

Pemeriksaan radiodiagnostik yang penting adalah mammografi dan ultrasonografi. Mammografi merupakan pemeriksaan radiodiagnostik khusus jaringan payudara yang dapat melihat struktur internal dari payudara. Mammogram khususnya berguna dalam pemeriksaan lesi yang tidak dapat teraba, untuk payudara kontralateral pada penderita kanker dan untuk pemantauan payudara ipsilateral setelah pengobatan kanker. (Davey P, 2005., Schwartz, 2000) Teknik ultrasonografi merupakan pemeriksaan yang dapat membantu mengevaluasi jaringan yang tebal dan membedakan lesi / tumor yang solid dan kista, tetapi teknik ini tidak dapat memvisualisasikan massa antara 5 – 10 mm dan adanya massa dalam lemak. (Davey P, 2005., Schwartz, 2000)

Pemeriksaan laboratorium merupakan pemeriksaan darah rutin dan pemeriksaan kimia darah sesuai dengan perkiraan adanya metastasis, serta pemeriksaan penanda tumor. Penanda tumor adalah substansi seperti protein, bahan kimia atau enzim yang dihasilkan oleh sel tumor atau akibat respon tubuh terhadap sel tumor, serta dapat dideteksi atau diukur kadarnya dalam darah, urin atau cairan tubuh lain, feses dan jaringan (**Vogl M and Muller MM, 2002**). Penanda ideal untuk diagnosis harus memiliki dua karakteristik yaitu penanda tersebut disekresikan dengan konsentrasi yang terukur dalam darah apabila sel yang memproduksinya telah mengalami transformasi dan dapat menunjukkan

tempat asalnya tumor yang berkembang. Penanda tumor seharusnya spesifik terhadap jenis kanker tertentu dan cukup sensitif untuk deteksi tumor berukuran kecil sehingga dapat digunakan untuk diagnosis dini atau skrining. Namun sampai saat ini belum ada penanda tumor yang spesifisitasnya 100% (tidak terdeteksi pada kasus jinak dan normal) dan sensitifitasnya 100% (dapat terdeteksi pada kasus tumor stadium dini). (Menghadam, et.al, 1996)

Penanda tumor *Carcinoma mammae* yang paling sering diperiksa adalah *Cancer Antigen 15-3* (CA 15-3) dan *Carcinoembryonic Antigen* (CEA). *Cancer Antigen 15-3* merupakan glikoprotein dengan berat molekul 300.000 dalton dengan sensitivitas tinggi terhadap Ca. Mammae. Kondisi lain dimana kadar CA 15-3 meningkat, hanya ditemukan pada stadium lanjut jenis tumor lain, khususnya karsinoma ovarium, cervical dan karsinoma endometrial. Sensitivitas dan spesifisitas CA 15-3 meningkat sejalan dengan semakin lanjutnya perjalanan penyakit. (Hardjoeno, et.al, 2003, Menghadam, et.al, 1996)

Carcinoembryonic Antigen merupakan suatu *oncofetal* glikoprotein, dengan berat molekul 180.000 dalton, yang ditemukan pada mukosa intestinal sepanjang periode embrionik dan janin. Produksi antigen ini ditekan setelah kelahiran dan jarang ditemukan didalam serum orang dewasa normal. Peningkatan kadar CEA ditemukan pada sekitar 40-50% penderita kanker yang bermetastasis. (Hardjoeno, et.al, 2003, Menghadam, et.al, 1996) Peningkatan kadar CA 15-3 dan CEA preoperatif

berhubungan dengan *Carcinoma mammae* stadium lanjut, dan *European Group on Tumor Markers* (EGTM) merekomendasikan penggunaan kombinasi kedua penanda tumor ini dalam penentuan faktor prognostik. (Molina, R, et al, 2005)

Diagnosis pasti adanya *Carcinoma mammae* ditegakkan dengan pemeriksaan histopatologi. Bahan pemeriksaan dapat diambil dengan berbagai cara yaitu biopsi aspirasi (*fine needle biopsy*), *needle core biopsy* dengan jarum Silverman, biopsi eksisi dan pemeriksaan potong beku pada waktu operasi. (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2005)

Untuk menentukan terjadinya metastasis dapat dilakukan pemeriksaan foto toraks, *bonesurvey*, USG abdomen / USG hepar dan CT Scan. CT Scan dipergunakan untuk diagnosis metastasis *Carcinoma mammae* pada organ lain. (Subarkah, 2008)

5. Klasifikasi

a. Klasifikasi Histopatologi.

World Health Organisation (WHO) membuat klasifikasi kanker payudara berdasarkan gambaran histologisnya sebagai berikut (Greene, et.al, 2002).:

1. *Carcinoma mammae* non invasif
 - a) Karsinoma intraduktus non invasif
 - b) Karsinoma lobular in situ
2. *Carcinoma mammae* invasif
 - a) Karsinoma duktus invasif

- b) Karsinoma lobular invasif
- c) Karsinoma musinosum
- d) Karsinoma meduler
- e) Karsinoma papiler invasif
- f) Karsinoma tubuler
- g) Karsinoma adenokistik
- h) Karsinoma apokrin

b. Klasifikasi Stadium.

Klasifikasi *Carcinoma mammae* menurut *The American Joint Committee on Cancer (AJCC)* merupakan penentuan stadium *Carcinoma mammae* secara klinis yang didasarkan pada sistem TNM (*Tumor size, Node, Metastasis*). Secara garis besar, stadium kanker seseorang dilihat dari besar kecilnya ukuran tumor primer (T), ada tidaknya penyebaran kanker ke kelenjar limfe regional (N) dan ada tidaknya bukti penyebaran sel kanker melalui pembuluh darah ke organ lain (M) seperti yang ditampilkan pada Tabel 1. (Greene, et.al, 2002, Hunt, K.K, et. al, 2008)

Tabel 1. Stadium *Carcinoma mammae* berdasarkan TNM dari AJCC tahun 2002 (Greene, et.al, 2002, Hunt, K.K, et.al, 2008)

T (tumor size), ukuran tumor:

TX : Tumor primer tidak dapat dinilai
T0 : Tidak ditemukan tumor primer
Tis : Karsinoma insitu. Mencakup karsinoma in situ duktal atau lobular
T1 : Diameter tumor < 2 cm
T2 : Diameter tumor 2-5 cm
T3 : Diameter tumor > 5 cm
T4 : Ukuran tumor berapapun ekstensi langsung ke kulit atau dinding dada

N (node), kelenjar limfe regional:

NX : Kelenjar limfe regional tidak dapat dinilai
N0 : Tidak ada metastasis ke kelenjar limfe regional
N1 : Metastasis ke kelenjar limfe aksilla ipsilateral yang masih dapat digerakkan
N2 : Metastasis ke kelenjar aksilla ipsilateral yang sulit digerakkan
N3 : Metastasis ke kelenjar limfe intraklavikular atau supraklavikular

M (metastasis), penyebaran jauh:

MX : Metastasis jauh belum dapat dinilai
M0 : Tidak terdapat metastasis jauh
M1 : Terdapat metastasis jauh

Setelah masing-masing faktor T, N, dan M didapatkan, ketiga faktor tersebut kemudian digabung dan akan diperoleh stadium klinis kanker sebagai berikut (Greene, et.al, 2002):

Tabel 2. Klasifikasi Stadium Klinis berdasarkan klasifikasi TNM *Carcinoma mammae* (Greene, et.al, 2002; Hunt, K.K, et al, 2008)).

Stadium 0	T0 N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II A	T0 N1 M0 / T1 N1 M0 / T2 N0 M0
Stadium II B	T2 N1 M0 / T3 N0 M0
Stadium III A	T0 N2 M0 / T1 N2 M0 / T2 N2 M0 / T3 N1 M0 / T3 N2 M0
Stadium III B	T4 N0 M0 / T4 N1 M0 / T4 N2 M0
Stadium III C	Tiap T N3 M0
Stadium IV	Tiap T-Tiap N-M1

Berdasarkan prognosis dan penanganan *Carcinoma mammae*, stadium penderita *Carcinoma mammae* selanjutnya dapat dibagi menjadi *Carcinoma mammae* stadium dini yang terdiri atas stadium I, II A, II B dan Stadium lanjut (stadium III dan IV). Stadium lanjut kemudian dibagi menjadi stadium lanjut lokal (III A, III B, III C), dan stadium metastasis (IV). Penatalaksanaan *Carcinoma mammae* stadium dini adalah pengobatan operatif dengan tujuan menyembuhkan (kuratif). Penatalaksanaan *Carcinoma mammae* stadium lanjut lokal dan metastasis adalah jenis pengobatan bersifat paliatif yang bertujuan meningkatkan kualitas ketahanan hidup penderita *Carcinoma mammae*. Kemoterapi merupakan terapi awal pilihan pada pasien *Carcinoma mammae* pada stadium ini. (Hunt, K.K, et al, 2008)

C. Matrix Metalloproteinase

Matrix Metalloproteinase (MMP) disebut juga matrixin adalah kumpulan besar enzim yang mampu mendegradasi berbagai komponen ECM. Dalam keadaan normal, MMP hanya terbentuk pada tempat dan waktu saat remodeling jaringan terjadi, seperti saat perkembangan embrio, proses penyembuhan luka, involusi jaringan payudara dan uterus, ovulasi, transisi antara kartilago menjadi tulang sejati dalam proses osifikasi, dan proses invasi trofoblast ke dalam stroma endometrium saat pembentukan plasenta. (Rundhaug, J.E. 2003)

Matrix Metalloproteinase mampu mendegradasi ECM secara lengkap, sehingga keberadaanya harus dikontrol secara ketat. Kegagalan kontrol aktivitas MMP menyebabkan berbagai penyakit seperti artritis, aterosklerosis, aneurisma, ulkus jaringan, fibrosis dan invasi sel tumor serta proses metastasis dan angiogenesis. (Ikeda dan Shimada, 2003, Jones et al.,2003, ca.servix-32)

1. Klasifikasi MMP

Saat ini terdapat lebih dari 20 anggota keluarga MMP dan semuanya dapat dikelompokkan berdasarkan strukturnya. *Matrix Metalloproteinase* secara garis besar terbagi dalam lima sub grup berdasarkan spesifisitas substratnya, yaitu: (Jakowlew, S.B, 2008, Rundhaug, J.E. 2003)

- a. *Collagenase* (MMP-1, 8 dan 13)
- b. Gelatinase (MMP-2 dan -9)
- c. Stromelysin (MMP-3, 10, 11 dan 19)
- d. Matrilysin (MMP-7, 12, 18)
- e. MMP yang terikat pada membran *membrane bound MMP* (MTMMP-1 dan -4).

Dua gelatinase yaitu MMP-2 dan MMP-9 akhir-akhir ini mendapatkan banyak perhatian dan merupakan jenis yang paling sering diteliti dan dipelajari karena sangat berhubungan dengan pertumbuhan dan perkembangan sel kanker. (Decock, J, et.al., 2008, Goodsell, D.S, 1999)

Matrix Metalloproteinase adalah sekelompok enzim proteolitik yang memiliki karakteristik khusus yaitu sebagai berikut:

- a. MMP adalah proteinase yang dapat mendegradasi komponen ECM.
- b. Semua MMP mengandung ion zinc dalam domain katalitiknya yang dapat diinhibisi oleh *chelating agent*.
- c. MMP disekresi dalam bentuk proenzim (zymogen) dan membutuhkan aktivasi untuk dapat sepenuhnya bekerja.
- d. MMP dapat dihambat oleh inhibitor jaringan alami yang disebut *Tissue Inhibitors of Metalloproteinase* (TIMP). (O-chroenrat, P, et.al, 2001, Lee, M.H, 2004)

Matrix Metalloproteinase membutuhkan unsur zinc dalam proses aktivasi katalitiknya. Untuk menjadi aktif, enzim ini perlu membelah secara proteolitik. Beberapa MMP diaktivasi dengan serin protease seperti plasmin dan furin, sedangkan MMP lainnya diaktivasi oleh sesamanya sendiri. (Jakowlew, S.B, 2008, Rundhaug, J.E. 2003)

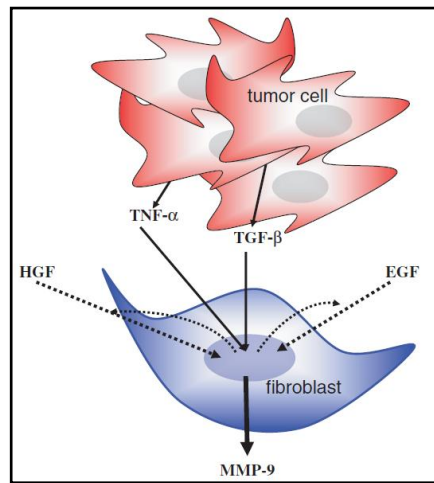
2. *Matrix Metalloproteinase-9*

Matrix Metalloproteinase-9 (gelatinase B) memiliki kemampuan untuk mendegradasi *triple helix* kolagen tipe IV dari lamina basalis yang ditemukan pada membrana basalis, barrier penting pertama yang diterobos oleh sel tumor ketika mereka mulai invasi ke jaringan lain. Enzim ini juga memiliki kemampuan tinggi dalam proses gelatinolitik yang mendegradasi

kolagen tipe V, VII, IX dan X, fibronektin dan elastin. Enzim ini memainkan peran yang spesifik dalam perkembangan dan invasi dari beberapa kanker. (Hemati, S, et.al, 2010)

Matrix Metalloproteinase-9 disekresi oleh sel tubuh manusia seperti sel fibroblast, sel endotel, sel polimorfonuklear, keratinosit dan makrofag. Peningkatan ekspresi MMP-9 terjadi pada proses inflamasi dan keganasan. Dalam kebanyakan kasus, MMP tidak disintesis hingga dibutuhkan. Transkripsi dapat disebabkan oleh berbagai sinyal termasuk sitokin, faktor pertumbuhan, dan stres mekanik. (Stuelten, C.H., et.al, 2005)

Berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan, seperti *transforming growth factor- β* (TGF- β), *hepatosit growth factor* (HGF), *epidermal growth factor* (EGF) atau *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), terlibat dalam perkembangan tumor. Penelitian *Carcinoma mammae* menggunakan *stroma humanized* menunjukkan bahwa sekresi TGF- β dan HGF yang berlebihan oleh fibroblas mendorong hasil hiperplastik atau tumorigenik epitel payudara normal. Penelitian oleh Stuelten, C.H, dkk, menunjukkan bahwa TGF- β dan TNF- α yang disekresikan oleh sel tumor, secara langsung menginduksi ekspresi MMP-9, dan secara tidak langsung oleh dampak dari sitokin akibat signal EGF dan HGF (Gambar 4). (Stuelten, C.H., et.al, 2005)

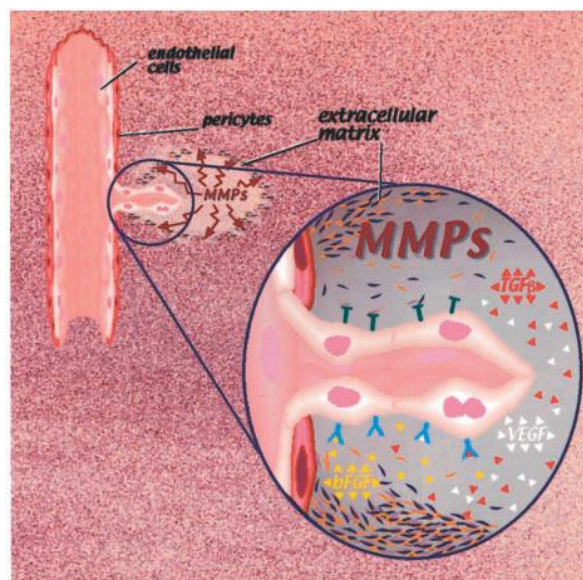


Gambar 4. Induksi MMP-9 dalam fibroblas oleh sel-sel kanker payudara. (Stuelten, C.H., et.al, 2005)

Keterangan: TGF- β dan TNF- α yang disekresikan oleh sel tumor secara langsung menginduksi ekspresi MMP-9, dan secara tidak langsung oleh dampak dari dari sitokin akibat signal EGF dan HGF. (Stuelten, C.H., et.al, 2005)

Matrix Metalloproteinase berperan penting dalam angiogenesis. Sel kanker yang tumbuh pesat dapat mengakibatkan sebuah populasi sel menjadi hipoksia karena pasokan darah yang berasal dari pejamu (*host*) gagal mengimbangi kebutuhan oksigen massa sel kanker yang tumbuh pesat. (Kresno, S.B, 2011) Hipoksia merupakan lingkungan mikro yang merangsang sel-sel tumor mensekresi berbagai substansi ke dalam lingkungan mikro disekitarnya yang memfasilitasi angiogenesis dan metastasis. Hipoksia seluler menyebabkan aktivasi dari *Hypoxia-inducible transcription factor* (HIF) yang menginduksi mekanisme adaptasi sel untuk bertahan hidup pada tingkat oksigen yang rendah. (Brown, N.S. 2011, Rundhaug, J.E. 2003) *Hypoxia-inducible transcription factor* merupakan salah satu penginduksi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang

merupakan regulator vaskulogenesis maupun angiogenesis. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan faktor proangiogenik yang lain, seperti *basic fibroblast growth factor* (bFGF), kemudian berikatan dengan reseptornya di permukaan sel endotelial, yang akan mengaktifkan sel endotel untuk mensekresi MMP. Setelah membran basal dan ECM mengalami degradasi, sel endotel mulai berproliferasi dan akan terus tumbuh hingga terbentuk pembuluh darah baru (Gambar 5)., (Kersten, K. 2011, Rundhaug, J.E. 2003)



Gambar 5. Peran MMP dalam angiogenesis (Rundhaug, J.E. 2003)

Keterangan: Faktor angiogenik seperti VEGF dan bFGF (digambarkan sebagai segitiga berwarna) disekresikan oleh sel tumor atau sel inflamasi dan kemudian berikatan dengan reseptornya (reseptor berbentuk Y) pada permukaan sel endotel. Hal ini akan mengaktifkan sel endotel untuk mensekresi MMP, mengubah ekspresi mereka integrin (reseptor berbentuk T) dan melangsungkan proliferasi. (Rundhaug, J.E. 2003)

Matrix Metalloproteinase yang terbentuk dapat berkontribusi pada pertumbuhan tumor selanjutnya melalui pelepasan dan / atau aktivasi dari *matrix-associated factors*. Sebuah penelitian pada karsinoma sel islet

pankreas menemukan MMP-9 secara khusus meningkatkan pelepasan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dari ECM yang menghasilkan peningkatan angiogenesis dan pertumbuhan tumor. *Matrix Metalloproteinase* juga dapat meregulasi ketersediaan faktor pertumbuhan dengan cara lain. Penelitian lain menunjukkan bahwa *insulin-like growth factor binding protein* (IGFBP) merupakan substrat untuk MMP-7 dan MMP-9. Dengan demikian, pembelahan IGFBP akan mengakibatkan pelepasan IGF yang dapat menyebabkan peningkatan pertumbuhan tumor (Jakowlew, S.B., 2008).

Matrix Metalloproteinase-9 yang telah teraktivasi secara penuh dapat dihibisi oleh inhibitor alaminya yaitu TIMP-1. *Tissue Inhibitors of Metalloproteinase-1* berfungsi sebagai supresor invasi. Ekspresinya dalam sel tumor berbanding terbalik dengan kemampuan metastasis sel bersangkutan. *Tissue Inhibitors of Metalloproteinase -1* disintesis oleh banyak sel dan jaringan, antara lain makrofag, monosit, trombosit dan sel polimorf nuklear. Transkripsi gen TIMP-1 diinduksi oleh sitokin pro-inflamasi (IL-1, IL-6, Oncostatin M / OSM, Leukaemia Inhibitory Factor / LIF dan TNF- α), TGF- β dan ester phorbol. (Richards, CD, et.al, 1993) *Tissue Inhibitors of Metalloproteinase-1* akan mengikat MMP-9 aktif secara kovalen dengan perbandingan 1:1. Kemampuan degradasi MMP-9 dalam tubuh manusia sangat tergantung dari keseimbangan antara banyaknya enzim yang aktif dan TIMP-1. (Creemers et al., 2001, Kresno, S.B. 2011)