

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA, KERANGKA PEMIKIRAN, HIPOTESIS**

#### **2.1 Tinjauan Pustaka**

##### **2.1.1 Kanker Payudara: Pengertian dan Epidemiologi**

Kanker payudara merupakan keganasan yang menyerang jaringan payudara, biasanya berasal dari sel epitel yang menyalurkan air susu ke puting atau kelenjar penghasil air susu yang mengalami pertumbuhan yang tidak terkontrol pada jaringan tersebut.<sup>17</sup> Kanker payudara merupakan salah satu penyakit dengan morbiditas dan mortalitas tertinggi di Dunia.<sup>18</sup> Data hasil laporan status *global cancer observatory* 2018 (GLOBOCAN 2018) memperkirakan insidensi dari kanker payudara di dunia adalah kedua yang paling sering didiagnosis keganasan, terhitung lebih dari 11,6% dari seluruh kanker pada wanita.<sup>18</sup> Penyakit ini juga menduduki penyebab kematian ke-5 akibat kanker atau sekitar 6,6% dari seluruh kematian dengan perkiraan 2,3 juta kasus baru di seluruh dunia.<sup>18,19</sup> Insidensi dari kanker payudara lebih tinggi terjadi pada negara maju dibandingkan negara berkembang, dengan insidensi tertinggi >80 per 100.000 di negara maju dan <40 per 100.000 di negara berkembang, namun tingkat kematian lebih tinggi di negara berkembang.<sup>20</sup> Insidensi dan mortalitas kanker payudara di Indonesia mencapai 16,5% dari total seluruh pasien kanker dengan kematian terbesar kedua setelah kanker

paru-paru dengan total 8,39% pada tahun 2020.<sup>20</sup> Kanker payudara sebagian besar kasus dapat diobati, tetapi pada kasus pasien yang mengalami metastasis, memiliki keberlangsungan hidup 22% selama 5 tahun dan biasanya kematian terjadi akibat metastasis ke organ yang vital.<sup>21</sup>

### **2.1.2 Faktor Risiko**

Kanker payudara memiliki banyak faktor risiko yang tidak bisa hanya karena satu faktor saja, namun faktor penyebab yang utama yaitu *benign breast disease* atau tumor pada payudara yang jinak.<sup>22</sup> Faktor lain yang dapat meningkatkan risiko kanker payudara yaitu umur, riwayat kanker keluarga, riwayat kanker sebelumnya, periode menstruasi yang berlebih, menstruasi dini, menopause terlambat, kepadatan payudara, riwayat biopsi payudara, paparan radiasi.<sup>23</sup> Faktor lain yang meningkatkan risiko kanker payudara yakni berhubungan dengan gaya hidup seperti merokok, konsumsi alkohol, asupan lemak tinggi, obesitas.<sup>23,24</sup> Bukti eksperimental menunjukkan bahwa paparan hormon androgen, estrogen dari endogen dan eksogen dapat meningkatkan risiko kanker payudara, hormon tersebut biasanya disebabkan oleh penggunaan kontrasepsi oral dan terapi hormon.<sup>24</sup>

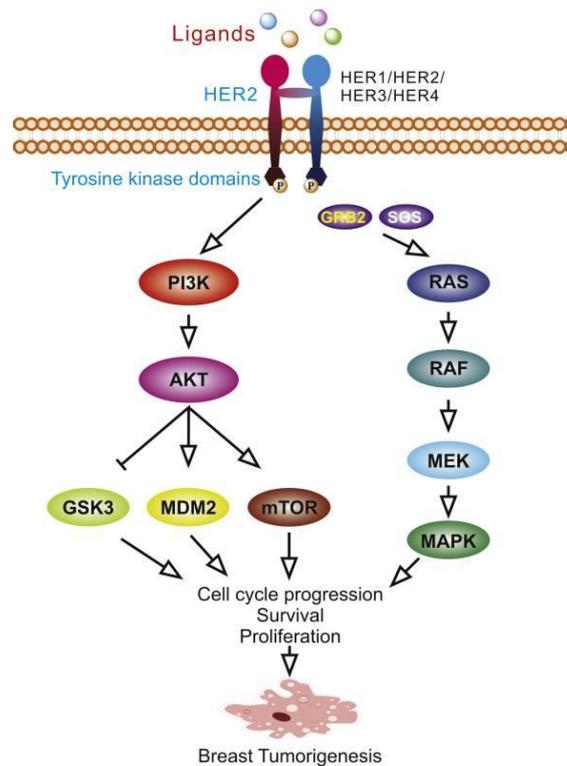
### 2.1.3 Klasifikasi

Kanker payudara secara klinis memiliki beberapa jenis subtype yaitu *luminal A*, *luminal B*, *HER-2*, *Triple negative breast cancer (TNBC)*.<sup>25,21</sup> *Luminal A cancer* adalah kelainan dari *estrogen receptor alpha* yang mensekresikan *Estrogen* juga *Progesteron* dan sel proliferasi *Ki-67*, pertumbuhan dari kanker ini lambat dan memiliki prognosis yang baik dari jenis kanker payudara lainnya.<sup>25,26,27</sup> *Luminal B cancer* memiliki *Estrogen receptor (ER)* positif dan *Progesteron receptor (PR)* negative dan ekspresi *Ki-67* yang lebih tinggi, pertumbuhan dari kanker ini lebih cepat dan memiliki prognosis yang buruk.<sup>27</sup> *Triple negative* adalah jenis kanker payudara yang tidak mengekspresikan *ER*, *HER-2*, dan *PR*.<sup>25,26</sup> Kanker payudara secara histologis dibagi menjadi dua subtype yaitu subtype khusus *invasive lobular carcinoma (ILC)* dan no subtype khusus *ductal invasive cancer*.<sup>26</sup> Gangguan dari *Human epidermal receptor 2* atau *HER-2* juga salah satu subtype dari kanker payudara yang disebabkan karena lebihnya ekspresi dari *ERBB2* tanpa adanya *ER* dan *PR* yang positif, prognosis dan pertumbuhan dari kanker ini lebih buruk daripada kanker *luminal*.<sup>25,26</sup>

### 2.1.4 Patogenesis

Perjalanan penyakit ini sampai bisa berkembang menjadi kanker payudara terjadi karena kelainan gen pada penderita, menyebabkan adanya gangguan pada *homologous recombination repair (HRR)*, *cell cycle checkpoint activation*, dan *DNA replication fork protection*.<sup>28</sup> Kelainan

pada HRR menyebabkan adanya gangguan perbaikan dari DNA yang rusak, menyebabkan terjadinya mutasi gen dan terjadi pembentukan tumor yang tidak terkontrol.<sup>29</sup> Patogenesis kanker payudara subtype HER-2 terjadi karena adanya mutasi pada gen yang menyebabkan ekspresi berlebih dari HER-2. Reseptor dari keluarga HER akan membentuk dimer dan akan memberikan sinyal yang memengaruhi banyak fungsi seluler.<sup>30</sup> Dimerisasi akan merangsang fosforilasi residu dari protein kinase yang mengaktivasi *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan jalur *phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase* (PI3K) yang diregulasi oleh *receptor tyrosine kinase* (RTK).<sup>31</sup> Pensinyalan dari MAPK dan PI3K menyebabkan kelainan gen pada saat transkripsi DNA yang akan memicu pro-proliferasi sel, anti-apoptosis dan pro-angiogenesis.<sup>30</sup> RTK mengatur aktivitas dari protein *B-cell lymphoma 2* (BCL-2) yang akan menghambat dari aktivitas pro-apoptosis dengan degradasi dari *proteasomal* yang mengakibatkan kelangsungan hidup sel.<sup>31</sup> RTK tersebut akan menghasilkan peningkatan dari BCL-2 yang akan menghindari apoptosis.<sup>31</sup> BCL-2 merupakan protein yang mengontrol induksi kematian sel melalui pengaturan permeabilitas membran mitokondria.<sup>31</sup> Peningkatan dari protein BCL-2 menyebabkan penurunan permeabilitas membran mitokondria.<sup>31</sup> Sehingga akhirnya tidak terbentuk dari *Cytochrome c* (Cyt-C) yang akan menginduksi apoptosis.<sup>31</sup>



**Gambar 2.1** Patogenesis kanker payudara SK-BR-3<sup>30</sup>

### 2.1.5 Komplikasi

Komplikasi dari kanker payudara yaitu bisa terjadi metastasis ke organ disekitarnya bahkan ke organ yang jauh dari payudara. Metastasis ditentukan oleh genetik dan epigenetik *network* dalam sel kanker.<sup>9</sup> Sel kanker yang berhasil mengkolonisasi organ akan mengatur *reductase stromal cells* dan akan membuat *niche* yang meningkatkan pertumbuhan sel.<sup>11</sup> Metastasis dapat masuk kedalam intravasasi dan hidup di sirkulasi lalu menempel di tempat yang jauh dan menyebar ke ekstrasvasi.<sup>32,33</sup> Organ pertama yang menjadi tempat metastasis yaitu tulang, dengan 50% pasien terjadi metastasis ke tulang, diikuti dengan paru-paru sebanyak 17%, otak 16%, dan hepar 6%.<sup>10</sup> Metastasis adalah penyebab kematian utama pada

pasien kanker, karena sebagian besar sudah tidak dapat disembuhkan dan pengobatannya susah untuk dilakukan.<sup>9</sup> Kebanyakan kasus metastasis terjadi pada stadium lanjut dan jarang pada diagnosis awal.<sup>28</sup>

### 2.1.6 Terapi

Pengobatan kanker payudara bisa dilakukan secara konvensional, komplementer, dan tradisional. Pengobatan secara konvensional membutuhkan multidisiplin di bidang radiasi, bedah, dan onkologi.<sup>34</sup> Penatalaksanaan konvensional kanker payudara yang paling penting pada stadium dini dan lanjut adalah terapi pembedahan dengan tujuan kuratif.<sup>27</sup>

Pengobatan konvensional dapat dibedakan menjadi local dan sistemik diberikan pada masa sel tumor tanpa memengaruhi bagian tubuh lain atau masuk ke dalam sistemik dan memengaruhi semua bagian tubuh.<sup>34</sup> Pengobatan lokal dengan cara bedah yaitu *breast-conserving surgery* (BCS) atau *mastectomy* dengan biopsi dari kelenjar getah bening.<sup>23</sup> Terapi lain yang biasa dilakukan yaitu terapi sistemik primer dengan kemoterapi, terapi endokrin, HER-2 *targeted therapy*, dan *bisphosphonates*. *Targeting* HER-2 *therapy* berhasil dilakukan pada kanker payudara dengan obat yang biasa dipakai *Trastuzumab*. *Trastuzumab* bekerja menghambat jalur PI3K-AKT, melemahkan sinyal sel, dan menghambat angiogenesis tumor.<sup>35</sup>

Pengobatan sistemik atau dengan kemoterapi memiliki efek samping pada sel-sel yang sehat maka dapat mengakibatkan system imun yang melemah, anemia, alopecia, dan kondisi lain seperti kelelahan, diare,

mual. Efek samping lain dari pengobatan sistemik yaitu dapat memicu autoimun, mutasi DNA pada sel sehat, dislipidemia, hipertensi, hipotiroidisme, ruam pada kulit.<sup>34</sup>

Pengobatan kanker payudara secara konvensional tidak selalu efektif, aman, dan relatif mahal maka pengobatan tradisional dan komplementer dipakai.<sup>34</sup> Pengobatan secara komplementer dan tradisional biasanya dilakukan pada daerah yang mengalami keterbatasan fasilitas kesehatan ditambah budaya yang beredar di masyarakat.<sup>36</sup> Pengobatan tradisional banyak dilakukan di Indonesia karena murah, mudah didapat dan efek samping dari pengobatannya lebih ringan bahkan tidak ada sama sekali, sehingga pengobatan herbal lebih dipilih.<sup>12</sup> Walaupun pengobatan herbal tidak dapat menyembuhkan kanker payudara, namun dengan pola makan yang baik, dan olahraga yang cukup dapat membantu melawan kanker payudara.<sup>37</sup> Mengonsumsi tanaman atau buah dapat mengurangi risiko kanker payudara, dikarenakan tanaman tersebut memiliki kandungan metabolit sekunder yang kaya akan polifenol, flavonoid, dan *anthocyanins*.<sup>37</sup> Pengobatan herbal tampaknya memiliki potensi untuk pengobatan kanker yang efektif, karena berbagai kandungan metabolit sekunder di dalam tanaman menunjukkan hasil yang baik pada penelitian *in vivo* maupun *in silico* yang mampu menarget berbagai subtipe kanker payudara.<sup>34</sup>

### 2.1.7 Tanaman-tanaman Herbal Antikanker di Indonesia

Indonesia, dengan keanekaragaman hayati yang melimpah, memiliki potensi besar untuk menyediakan agen anti kanker berbasis tanaman obat.<sup>38</sup> Penggunaan obat herbal sangat populer di Indonesia, dengan sekitar 6.000 spesies tanaman yang telah digunakan oleh masyarakat untuk pencegahan dan pengobatan berbagai penyakit.<sup>38</sup>

Lengkuas atau *alpinia galanga* merupakan tanaman yang biasa digunakan sebagai bahan masakan.<sup>39</sup> Tanaman ini memiliki senyawa metabolit sekunder *phenols, flavonoids, alkaloids* diambil dari daun, batang dan rimpang yang diteliti secara *in vitro* terbukti efektif meningkatkan fragmentasi DNA dan memicu apoptosis pada *human cervical cancer cells* dan *lung adenocarcinoma (A-549)*.<sup>40</sup>

Tanaman lain yang sering dimanfaatkan sebagai bahan masakan adalah bawang putih. Bawang putih, yang dikenal dengan nama ilmiah *Allium sativum*, merupakan salah satu obat herbal yang memiliki sifat anti kanker.<sup>41</sup> Hal ini disebabkan oleh kandungan senyawa organo-sulfur seperti ajoen, *allicin*, allilpropil, diallil, trisulfida, allilsistein, vinildithiins, dan allilmercapto sistein, yang berfungsi mengikat senyawa karsinogen serta menghambat pembentukan nitrosamin di dalam saluran pencernaan.<sup>41</sup>

Tanaman lainnya yang biasa di jadikan bahan masakan atau dikonsumsi yaitu kunyit dan temulawak. Tanaman kunyit dan temulawak memiliki kandungan kurkumin yang tinggi yang memiliki efek anti kanker. *Curcumin* dapat menghambat proliferasi pada glioblastoma, inhibisi metastasis pada

osteosarcoma, dan inhibisi migrasi dan proliferasi pada kanker laring.<sup>42</sup> Tanaman yang masih berkerabat dengan kunyit yaitu Kunyit putih, atau *Curcuma zedoaria*, mengandung senyawa seperti *curcumin*, *demethoxycurcumin*, dan *bisdemethoxycurcumin*.<sup>43</sup> Senyawa-senyawa ini memiliki aktivitas antitumor dengan kemampuan untuk menghambat pertumbuhan, migrasi, dan proliferasi sel kanker ovarium.<sup>43</sup> Selain itu, kunyit putih juga dapat memicu apoptosis melalui jalur pensinyalan MEK/ERK.<sup>43</sup>

Tanaman selanjutnya yang biasa di konsumsi adalah peria atau paria atau pare. *Momordica charantia* atau yang biasa dikenal pare, merupakan tanaman yang biasa digunakan sebagai obat herbal.<sup>44</sup> Tanaman ini memiliki senyawa *momordicin*, *plumericin* yang dapat menghambat pertumbuhan kanker kepala dan leher, dan anti proliferasi dan induksi apoptosis pada leukimia dan kanker liver.<sup>44</sup>

Tanaman lain yang biasa dikonsumsi sebagai obat herbal dan memiliki potensi anti kanker adalah pegagan atau *centella asiatica*. Tanaman ini mengandung senyawa *asiaticoside* yang dapat menurunkan kadar Ki-67 dan PCNA yang berhubungan dengan proliferasi dari sel kanker pankreas.<sup>45</sup> Senyawa *asiaticoside* juga dapat mencegah transformasi sel kanker dan meng inhibisi TGF- $\beta$  pada lini sel kanker pankreas.<sup>45</sup>

Teh hijau adalah tanaman yang umumnya digunakan sebagai bahan minuman, dengan nama ilmiah *Camellia sinensis L. (Kuntze)*. Penelitian terbaru yang dilakukan secara *in vitro* menunjukkan bahwa tanaman ini

mengandung senyawa metabolit sekunder berupa saponin, yang dapat menghambat viabilitas dan proliferasi sel A2780/CP70 serta OVCAR-3 pada kanker ovarium.<sup>46</sup> *Carica papaya* atau pepaya memiliki efek anti kanker terhadap kanker kulit yang di teliti secara *in vitro* dengan cara di ekstrak dari jus daun kering yang dibekukan.<sup>47</sup> Beberapa tanaman herbal lain yang ditemukan di penelitian sebelumnya, yaitu tin dan jahe.<sup>48</sup>

Tanaman lain yang biasa digunakan sebagai pengobatan herbal adalah jahe. Tanaman yang memiliki nama latin *alpinia nantoensis* atau yang dikenal sebagai jahe merupakan tanaman yang biasa digunakan sebagai bahan masakan memiliki efek antikanker, antioksidan, dan antiinflamasi yang dapat melawan sel kanker.<sup>37</sup>

Tanaman tanaman lain yang ada atau berasal dari Indonesia namun memiliki efek anti kanker seperti meniran hijau, jambang, mengkudu, sirsak dan tanaman lain-lain yang masing - masing memiliki efek terhadap sel kanker.<sup>49-53</sup> Meniran hijau atau *Phyllanthus niruri* yang berefek terhadap leukemia dan kanker kolorektal yang memicu proliferasi dan induksi apoptosis.<sup>52,53</sup> Jambang atau duwet atau *Syzygium cumini* memiliki potensi sebagai agen imunomodulator karena kandungan tinggi asam galat yang memicu meningkatkan ekspresi IFN- $\gamma$ .<sup>51</sup> Mengkudu atau *Morinda citrifolia* terbukti memiliki efek antikanker pada kanker paru-paru dengan memicu apoptosis serta menghambat migrasi dan proliferasi sel.<sup>50</sup> Sirsak atau *Annona muricata* memiliki efek antikanker pada hepatocellular carcinoma dengan memicu apoptosis melalui aktivitas metabolit sekundernya.<sup>49</sup>

### 2.1.8 Fitokimia

Fitokimia atau metabolit sekunder merupakan senyawa kimia non-gizi yang dihasilkan oleh tanaman, dan dapat ditemukan dari berbagai sayuran, buah-buahan, biji-bijian.<sup>54</sup> Penelitian menunjukkan metabolit sekunder memiliki efek anti-karsinogenik dan anti-mutagenik.<sup>55</sup> Senyawa metabolit sekunder memiliki beberapa senyawa yang dibedakan berdasarkan struktur kimia, origin, sifat biologisnya, namun senyawa yang paling umum adalah polifenol, karotenoid, organosulfur, dan alkaloid.<sup>55,56</sup> Senyawa inti tersebut merupakan antioksidan yang dapat menginduksi ekspresi enzim detoksifikasi yang berguna untuk metabolisme *xenobiotic* melalui jalur Nrf2-ARE yang mencegah mutasi gen, kerusakan DNA, dan ketidakstabilan genetik.<sup>34</sup> Turunan metabolit sekunder seperti *isothiocyanates*, flavonoid, dan kumarin memiliki efek supresif yang dapat menghambat perkembangan dan pertumbuhan tumor melalui mekanisme apoptosis, inhibisi angiogenesis, dan penghentian siklus sel melalui jalur *nuclear factor kappa B* (NFκB).<sup>34</sup> Kandungan lain yaitu *gossypol* merupakan turunan dari senyawa *polyphenol* memiliki efek anti-proliferasi dan anti-metastasis dengan cara menginduksi apoptosis pada beberapa jenis kanker terutama kanker payudara TNBC.<sup>57</sup>

Beberapa tanaman berwarna merah atau merah muda, seperti tomat, semangka, pepaya, dan jambu biji, diketahui memiliki kandungan *lycopene* yang tinggi.<sup>57</sup> *Lycopene* adalah senyawa turunan karotenoid yang memiliki

sifat antioksidan dan berperan dalam mencegah spesies oksigen reaktif (ROS) merusak DNA sel, yang dapat menghentikan siklus sel dan memicu apoptosis pada sel kanker.<sup>57</sup> Pada tanaman yang memiliki warna kuning terdapat senyawa *curcumin* yang dapat bekerja sebagai antioksidan, pro-apoptosis, anti-angiogenesis, dan immunomodulator dari berbagai jalur pensinyalan.<sup>57</sup> Pada tanaman yang memiliki warna ungu, memiliki senyawa metabolit sekunder tertingginya yaitu senyawa flavonoid, yang bisa digunakan dalam antikarsinogenesis dengan cara meningkatkan ROS yang dapat merusak DNA dari sel kanker.

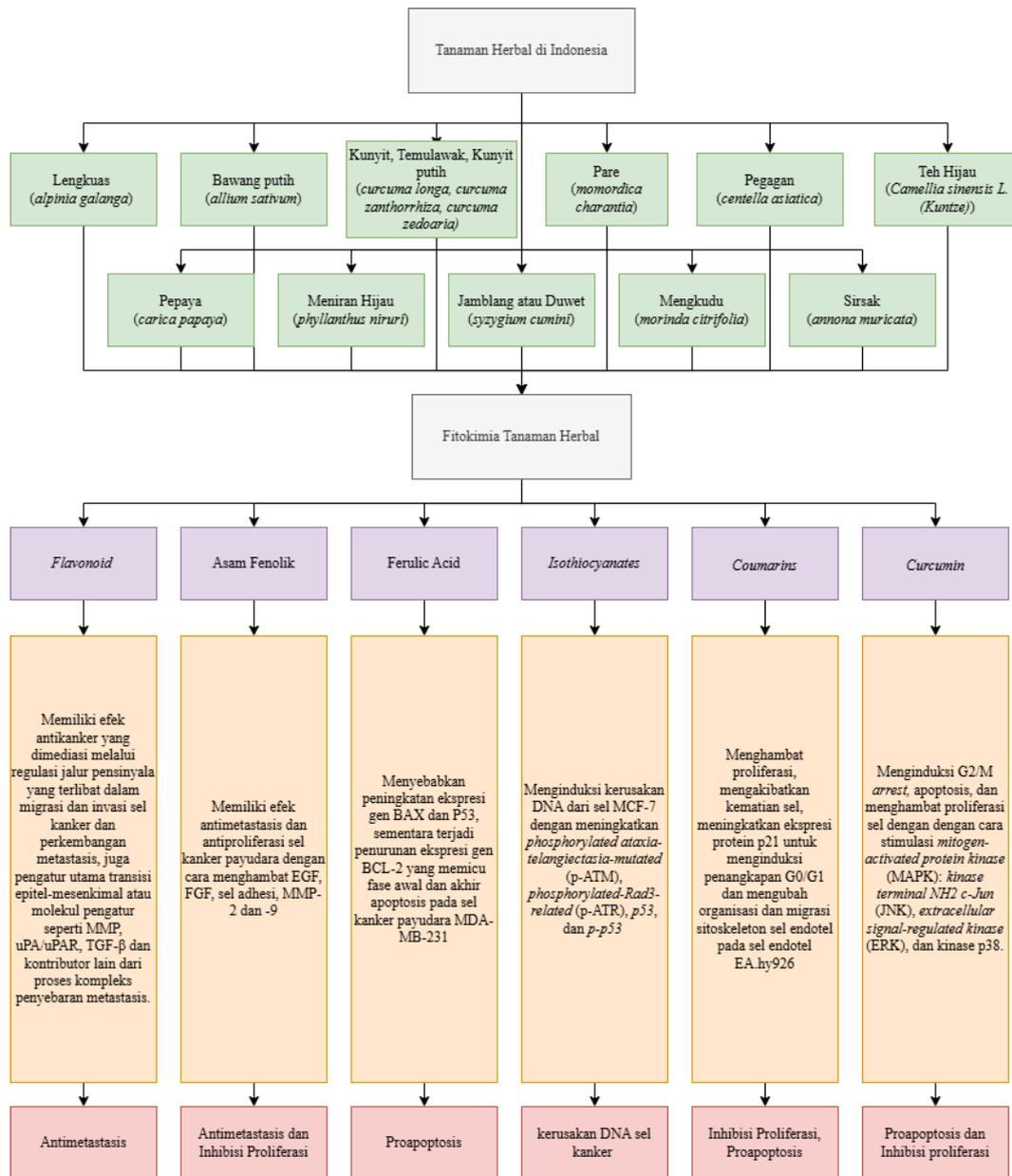
Flavonoid juga dapat memediasi *hypermethylation* yang menekan pembentukan tumor dan menekan efek pro-survival NF- $\kappa$ B yang memperlambat tumorigenesis.<sup>58</sup> Metabolit sekunder lain yang yaitu *anthocyanins* dapat mengaktifasi respon apoptosis melalui kaskade dengan menghambat BCL famili dan *inhibitor apoptosis protein family*.<sup>59</sup> Metabolit tersebut juga dapat mencegah proliferasi dari kanker usus dengan menghambat RTK dan memblokir aktivasi dari MAPK.<sup>60</sup> Komponen tersebut juga dapat menginduksi apoptosis pada kanker usus dengan aktivasi caspase-3 dan meningkatkan ekspresi Bax.<sup>60</sup>

Senyawa metabolit sekunder lain yang menghasilkan warna gelap yaitu asam fenolik, senyawa tersebut dapat memicu ekspresi penekan gen dan protein tumor seperti p53, *PTEN*, RB yang berfungsi sebagai antitumor. Asam fenolat juga dapat digunakan untuk mengendalikan proliferasi dari

sel kanker dengan meningkatkan tingkat *Reactive oxygen species* (ROS) yang memicu kematian dari sel kanker.<sup>61,62</sup>

## 2.2 Kerangka Pemikiran

Indonesia dikenal sebagai negara dengan keanekaragaman hayati yang melimpah, termasuk tanaman herbal yang memiliki potensi besar sebagai agen antikanker. Tanaman herbal ini mengandung banyak sekali kandungan metabolit sekunder yang sensitif terhadap kanker. Pengobatan secara konvensional memiliki efek samping yang berat, resistensi, dan harga yang mahal maka kita perlu menemukan solusi lain untuk mengobati kanker terutama kanker payudara. Pengobatan komplementer dapat digunakan selagi pengobatan konvensional dimulai, karena efek fitokimia dari beberapa tanaman dapat berguna untuk melawan sel kanker payudara. Fitokimia dapat menginduksi apoptosis melalui jalur jalur *nuclear factor kappa B* (NFκB) dan juga sebagai anti-proliferasi dengan memblokir aktivasi MAPK yang dapat membunuh sel kanker.<sup>12,16,34,36,37,55,60</sup>



**Gambar 2.2** Kerangka Pemikiran <sup>8,33,63-66</sup>