

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Berdasarkan GLOBOCAN (*Global Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence*) penambahan jumlah kasus kanker payudara baru di seluruh dunia menempati peringkat tertinggi. Kanker payudara wanita menyebabkan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi, berdasarkan data GLOBOCAN tahun 2020 diperkirakan sekitar 2.3 juta kasus baru kanker payudara wanita setiap tahunnya secara global dan penyebab kematian ke-5 akibat kanker dengan kisaran angka kematian 685 ribu kematian setiap tahunnya. Berdasarkan data GLOBOCAN pada tahun 2018, kurang lebih 291 dari 100.000 orang di Indonesia menderita kanker.<sup>1</sup> Estimasi insidensi kanker payudara di Indonesia berdasarkan data IARC tahun 2012 adalah 40.3 per 100.000 wanita dengan mortalitas 16.6 per 100.000 wanita.<sup>2</sup>

Telah diketahui bahwa angiogenesis memegang peran kunci dalam perkembangan kanker payudara, terutama proses pertumbuhan dan metastasis. Proses angiogenesis berpengaruh terhadap pertumbuhan dan progresifitas sel tumor. Secara umum angiogenesis pada sebuah keganasan terjadi pada saat ukuran tumor mencapai diameter lebih besar dari 1-2 mm. Pemeriksaan angiogenesis tumor manusia dapat dilakukan dengan menggunakan indikator standar baku dengan indikator densitas mikrovaskular. Beberapa penelitian menyatakan bahwa kanker payudara dengan densitas mikrovaskular yang tinggi memiliki kecenderungan memiliki ukuran tumor lebih besar, lebih tinggi untuk metastasis limfonodi dan

prognosis yang lebih buruk. Angiogenesis tumor diinduksi dengan mensekresi berbagai macam faktor pertumbuhan seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF).<sup>3</sup>

*Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) menginduksi mitosis sel endotel dan meningkatkan fusi pembuluh darah sekitar menjadi pleksus dan terbentuknya neovaskularisasi. Aksis VEGF/NRP-1 (neuropilin-1) dapat memfasilitasi progres pembentukan kanker payudara melalui fasilitasi transisi epitelial-mesenkimal (EMT). Terdapat beberapa faktor internal dan eksternal yang mempengaruhi ekspresi VEGF. Aktivasi onkogen, inaktivasi gen supresor tumor, hormon dan faktor-faktor pertumbuhan merupakan beberapa contoh faktor internal sel yang dapat meningkatkan produksi VEGF, sementara itu faktor eksternal seperti hipoglikemia dan hipoksia merupakan faktor eksternal yang paling meningkatkan dan berpengaruh terhadap ekspresi pada sel tumor.<sup>3,4</sup>

Proses pembentukan pembuluh darah baru dapat diidentifikasi sebagai parameter klinis densitas mikrovaskular melalui ekspresi protein transmembran yang terglykosilasi yaitu protein *Capillarity Density* (CD34) dengan berat molekul 116 kDa. Protein CD34 dapat membedakan sel hematopoitik dengan sel endotel dan sel limfatik.<sup>13</sup> Proses angiogenesis melibatkan NF- $\kappa$ B yang merupakan faktor pertumbuhan angiogenik penting yang menstimulasi sel kanker bertumbuh dan menyebabkan metastasis dari tumor.<sup>14</sup>

Modalitas terapi utama kanker payudara adalah tindakan operatif. Pada kasus payudara tertentu dimana reseksi yang adekuat tidak dapat dilakukan dan adanya metastasis ke limfonodi sekitar maka dapat diberikan tambahan modalitas

tambahan seperti terapi radiasi dan kemoterapi yang dapat disebut sebagai terapi *adjuvant*. Beberapa regimen kemoterapi yang biasa digunakan untuk keganasan payudara yaitu MMM yaitu kombinasi dari *Methotrexate*, *Mitozantrone*, *Mitomycin*; CMF (*Cyclophosphamide*, *Methotrexate* dan *5-Fluorouracil*); CAF/CEF yang merupakan sebuah kombinasi dari beberapa regimen yaitu *Cyclophosphamide*, *Adriamycin* atau *Epirubicin*, dan *5 Fluorouracil*. E-CMF (adalah kombinasi *Epirubicin* dengan CMF). Pemberian dari masing-masing seperti regimen CAF *Respon Rate*-nya dari keseluruhan terapi baru berkisar antara 20-40%, namun terapi-terapi ini belum mampu untuk mencapai respon pengobatan 100%.<sup>5,6</sup> Perlu dilakukan upaya untuk meningkatkan efektivitas terapi agar angka *respon rate* ditingkatkan sehingga angka kesintasan hidup dapat ditingkatkan.

Artemisinin adalah molekul obat yang menjanjikan yang diekstraksi dari bunga dan daun tanaman *Artemisia vulgaris* dengan efek samping minimal. *World Health Organization* (WHO) telah menyetujui obat ini sebagai terapi antimalaria. Berdasarkan penelitian terbaru diketahui bahwa artemisinin dan derivatnya dapat berfungsi sebagai terapi preventif pertumbuhan kanker ovarium dan metastasis, kanker payudara, dan jenis kanker lainnya. Artemisinin dan derivatnya bekerja dengan berbagai macam cara antara lain; endositosis dan pengambilan protein pembawa Fe plasma, menghentikan multiplikasi sel kanker, menghentikan siklus sel, menginduksi apoptosis, inhibisi angiogenesis tumor, induksi autofagi dan ferroptosis, juga merubah metabolisme sel.<sup>7,8</sup> Penelitian pada mencit dengan karsinoma hepar, pemberian artemisinin dengan dosis 100mg/kg per hari menghasilkan efek antikanker.<sup>9</sup> Pada penelitian lainnya, diketahui efek inhibisi

artesanat pada kemampuan angiogenesis sel kanker bergantung dengan jumlah dosis dengan rentang 0.5-50  $\mu\text{mol/L}$  dengan tanda menurunnya ekspresi VEGF, ekspresi CD31, dan densitas mikrovaskular.<sup>10</sup>

Telah diketahui artemisinin mengandung sebuah *endoperoxide moiety* yang dapat bereaksi bersama besi membentuk radikal bebas yang bersifat sitotoksik.<sup>7,8</sup> Artemisinin memiliki kemampuan toksik selektif yang menguntungkan pada pengobatan kanker sehingga berguna dalam keamanan penggunaan.<sup>7,8</sup> Sifat sitotoksik selektif tersebut menjadi faktor yang mendukung penelitian pre-klinik agen ini. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak *Artemisia vulgaris* dengan dosis 13 mg/kali per hari, serta dosis kemoterapi *Adriamycin* dan *Cyclophosphamide* masing-masing 0,18 mg/kali dan 1,8 mg/kali secara intravena sebagai kemoterapi adjuvan adenokarsinoma mammae ditinjau dari ekspresi VEGF, densitas mikrovaskuler tumor, ekspresi CD34, diameter tumor yang dilakukan pada mencit C3H.

## 1.2 Rumusan Masalah

### 1.2.1 Masalah Umum :

Apakah ekstrak *Artemisia vulgaris* memberikan respon kemoterapi yang lebih tinggi pada adenokarsinoma mammae mencit C3H yang diberi *Adriamycin-Cyclophosphamide*?

### 1.2.2 Masalah Khusus :

1. Apakah ekspresi VEGF adenokarsinoma mammae mencit C3H yang diberi kemoterapi *Adriamycin-Cyclophosphamide*, ekstrak *Artemisia vulgaris*, dan

kombinasi keduanya lebih rendah dibanding dengan yang tidak mendapatkan terapi?

2. Apakah ekspresi CD34 adenokarsinoma mammae mencit C3H yang diberi kemoterapi *Adriamycin-Cyclophosphamide*, ekstrak *Artemisia vulgaris*, dan kombinasi keduanya lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak mendapatkan terapi?
3. Apakah densitas mikrovaskuler adenokarsinoma mammae mencit C3H yang diberi kemoterapi *Adriamycin-Cyclophosphamide*, ekstrak *Artemisia vulgaris* atau kombinasi keduanya lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat terapi?
4. Apakah diameter tumor adenokarsinoma mammae mencit C3H yang diberi kemoterapi *Adriamycin-Cyclophosphamide*, ekstrak *Artemisia vulgaris* atau kombinasi keduanya lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat terapi?
5. Apakah terdapat korelasi antar variabel ekspresi VEGF, ekspresi CD34, densitas mikrovaskular, dan diameter tumor pada adenokarsinoma mammae mencit C3H yang diberi kemoterapi *Adriamycin-Cyclophosphamide*, ekstrak *Artemisia vulgaris* atau kombinasi keduanya dan yang tidak mendapatkan terapi?

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum:

Membuktikan ekstrak *Artemisia vulgaris* dapat meningkatkan respon kemoterapi pada adenokarsinoma mammae mencit C3H yang diberi *Adriamycin-Cyclophosphamide*.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus:

1. Menilai perbedaan ekspresi VEGF adenokarsinoma mammae mencit C3H yang diberi kemoterapi *Adriamycin-Cyclophosphamide*, ekstrak *Artemisia vulgaris*, atau kombinasi keduanya dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat terapi.
2. Menilai perbedaan ekspresi CD34 adenokarsinoma mammae mencit C3H yang diberi kemoterapi *Adriamycin-Cyclophosphamide*, ekstrak *Artemisia vulgaris*, atau kombinasi keduanya dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat terapi.
3. Menilai perbedaan densitas mikrovaskular adenokarsinoma mammae mencit C3H yang diberi kemoterapi *Adriamycin-Cyclophosphamide*, ekstrak *Artemisia vulgaris*, atau kombinasi keduanya dibanding dengan yang tidak mendapat terapi.
4. Menilai perbedaan diameter tumor adenokarsinoma mammae mencit C3H yang diberi kemoterapi *Adriamycin-Cyclophosphamide*, ekstrak *Artemisia vulgaris*, atau kombinasi keduanya dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat terapi.

5. Menilai korelasi antar variabel ekspresi VEGF, ekspresi CD34, densitas mikrovaskular, dan diameter tumor pada adenokarsinoma mammae mencit C3H yang diberi kemoterapi *Adriamycin-Cyclophosphamide*, ekstrak *Artemisia vulgaris*, atau kombinasi keduanya dibandingkan dengan yang tidak mendapat terapi.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi keilmuan mengenai pemanfaatan obat herbal dalam kaitan dengan *cell mediated immune response* terhadap sel tumor.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi masyarakat bahwa *Artemisia vulgaris* dapat dimanfaatkan sebagai kemopreventif terhadap penderita dengan resiko tinggi kanker payudara dan terapi adjuvan pada kanker payudara.
3. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan untuk penelitian lebih lanjut di bidang herbal dan penyakit adenokarsinoma mammae.

#### **1.5 Orisinalitas Penelitian**

Penelitian ini berbeda dari sebelumnya dimana pada penelitian ini dilakukan pemberian ekstrak *Artemisia vulgaris* sebanyak 13 mg/kali per hari terhadap model adenokarsinoma mammae mencit C3H disertai pemberian kemoterapi *Adriamycin* dengan dosis 0,18 mg/kali dan *Cyclophosphamide* dengan dosis 1,8 mg/kali. Variabel yang diteliti yaitu ekspresi VEGF, ekspresi CD34, densitas mikrovaskuler, dan diameter tumor.

**Tabel 1.** Orisinalitas Penelitian.

<b>Penulis</b>	<b>Judul / Penerbit</b>	<b>Hasil</b>
Krishna, Sanjeev <i>et al.</i>	<i>A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Pilot Study of Oral Artesunat Therapy for Colorectal Cancer. EBioMedicine</i> (2015) 82-90. <sup>11</sup>	Pemberian artesunat 200mg/hari selama 14 hari sebelum tindakan operasi memberikan <i>outcome</i> yang baik. Apoptosis sel >7% terdapat pada 67% pasien dan terdapat penurunan ekspresi Ki67 dan peningkatan ekspresi CD31.
Abdolmaleki, Zohreh <i>et al.</i>	<i>Anti-angiogenic effects of ethanolic extract of Artemisia sieberi compared to its active substance, artemisinin. Revista Brasileira de Farmacognosia</i> 26 (2016):326-333. <sup>12</sup>	Ekstak ethanol dari <i>A. sieberi</i> mampu menghambat angiogenesis secara <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i> dengan aktivitas yang lebih tinggi dibandingkan artemisinin. Dibuktikan dengan penurunan kadar VEGFR-1, VEGFR-2 dan CD34 pada kultur HUVEC.
Yao, Yuyuan <i>et al.</i>	<i>Artemisinin derivatives inactive cancer-associated fibroblasts through suppressing TGF-<math>\beta</math> signaling in breast cancer. Journal of Experimental &amp; Clinical Cancer Research</i> (2018) 37:282. <sup>13</sup>	Derivat artemisinin artesunat (ARS) dan dihydroartemisinin (DHA) dapat menekan persinyalan TGF- $\beta$ untuk menghambat L-929-CAFs dan menurunkan interaksi antara tumor dan mikroenviromennya. Sehingga terjadi penekanan pertumbuhan dan metastasis kanker payudara pada model orthotopik.
Gu, Xiangyu <i>et al.</i>	<i>A novel derivative of artemisinin inhibits cell proliferation and metastasis via down-regulating of cathepsin K in breast cancer. European Journal of Pharmacology</i> 858 (2019): 17382. <sup>14</sup>	Analog artemisinin SM934-Testosterone secara <i>in vivo</i> dapat menekan viabilitas, proliferasi dan metastasis sel MDA-MB-231 dan SK-BR-3 yang akan menekan ekspresi cathepsin K

---

		yang kemudian menurunkan Bcl;xL sehingga menginduksi apoptosis dan metastasis sel kanker.
Mirzaei-Parsa, Mohamad Javad, <i>et al.</i>	<i>Preparation, characterization, and evaluation of the anticancer activity of arthemether-loaded nanosomes against breast cancer. Breast Cancer</i> (2019). <sup>15</sup>	Arthemether dan nanososome grup dapat menurunkan angiogenesis dan proliferasi sel tumor. Dibuktikan dengan penurunan volume tumor pada hari ke-12 percobaan dan penurunan ekspresi CD34 dan Ki-67.

---