

## Imunoterapi pada Kanker Payudara

Putu Nita Cahyawati<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Bagian Farmakologi dan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Warmadewa, Bali, Indonesia*

### Pendahuluan

Kanker payudara merupakan kanker yang menjadi penyebab utama kematian pada wanita di seluruh dunia. Dari seluruh kasus kanker yang terdiagnosa, kanker payudara menduduki peringkat kedua (1,7 juta, 11,9%) setelah kanker paru (1,8 juta, 13%). Insiden kanker payudara meningkat di seluruh dunia. Insidennya diperkirakan meningkat lebih dari 5% setiap tahunnya. Insiden tertinggi terjadi di negara dengan sosial ekonomi tinggi (Eropa, Amerika Utara) dan terendah di negara dengan sosial ekonomi rendah. Walaupun demikian, lebih dari setengah kematian akibat penyakit ini terjadi di negara dengan sosial ekonomi rendah. Hal ini dikarenakan keterbatasan dalam deteksi dini penyakit dan minimnya fasilitas kesehatan yang ada. Di negara berkembang 75% kanker payudara terdeteksi pada stadium III dan IV, sedangkan di Amerika Utara 70% terdeteksi pada stadium 0 dan I. Lebih dari 1 juta wanita di seluruh dunia terdiagnosis kanker payudara setiap tahunnya, dengan jumlah kematian lebih dari 410.000.

### Patofisiologi Kanker Payudara

Mekanisme pasti perkembangan kanker belum sepenuhnya dipahami. Studi awal menyatakan bahwa terdapat beberapa tahapan perkembangan kanker yaitu tahap inisiasi, promosi dan progresi. Pada tahun 1976, Nowell mengemukakan hipotesis evolusi klonal untuk menjelaskan tentang perkembangan kanker. Hipotesis ini menyebutkan bahwa perkembangan kanker terjadi oleh karena adanya ekspansi klonal dan seleksi klonal yang terjadi berulang kali di dalam tubuh manusia. Selanjutnya terdapat

hipotesis *cancer stem cell* (CSC) yang menyebutkan bahwa pembentukan tumor terjadi melalui cara yang sama dengan *stem cell* yang normal, namun CSC mampu untuk memperbaiki diri dan berdiferensiasi menjadi bermacam-macam tipe sel pada tumor, menetap dalam tumor dan menyebabkan kekambuhan serta bisa mengalami metastasis. CSC inilah yang diketahui memiliki peranan penting pada perkembangan kanker payudara.

Beberapa faktor yang telah diketahui terlibat dalam perkembangan kanker payudara diantaranya faktor genetik, faktor lingkungan, olah raga, diet, obesitas, faktor hormonal. Faktor genetik yang dimaksud disini ialah mutasi pada gen BRCA 1, BRCA 2, dan TP53. Obesitas diketahui meningkatkan risiko kanker payudara, sedangkan faktor diet masih menunjukkan hasil yang tidak konsisten. Estrogen dan progesteron yang digunakan dalam terapi pengganti hormon diketahui dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara melalui efeknya yang memicu tahap promosi.

### Imunoterapi

Hingga saat ini terdapat berbagai metode yang digunakan sebagai terapi pada kasus kanker payudara, mulai dari tumorektomi, radioterapi, kemoterapi, hingga terapi hormon seperti *hormone replacement therapy*. Walaupun demikian, metode-metode ini terbukti tidak efektif pada pasien dengan stadium lanjut yang telah mengalami metastasis. Penelitian beberapa dekade terakhir menunjukkan bahwa imunoterapi tampaknya terbukti efektif dalam mengobati pasien pada stadium lanjut ini. Beberapa imunoterapi tersebut diantaranya terapi antibodi, vaksinasi,

*adoptive T cell transfer dan T cell receptor gene transfer.*

**a. Imunoterapi Berbasis Terapi antibodi**

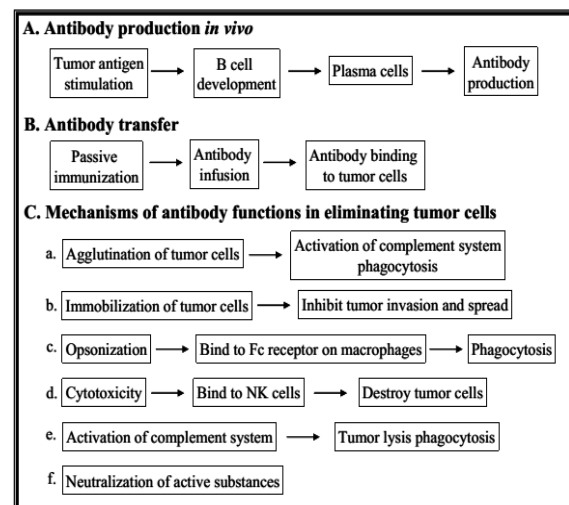
Terapi antibodi yang digunakan pada kanker payudara yaitu penggunaan antibodi monoklonal yang akan berikatan secara spesifik pada sel kanker dan menginduksi terjadinya respon imun dan apoptosis pada sel kanker tersebut. Terdapat beberapa antibodi monoklonal yang telah disetujui penggunaannya oleh *food and drug administration* (FDA) sebagai terapi pada kanker. Antibodi monoklonal tersebut antara lain *epidermal growth factor receptor* (cetuximab, Erbitux), *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (bevacizumab, Avastin), dan *epidermal growth factor receptor* (panitumumab, Vectibix).

Sekitar 20-30% pasien dengan kanker payudara diperkirakan memiliki ekspresi berlebih pada *epidermal growth factor* (HER-2). HER-2 ini dihubungkan dengan fenotif tumor yang ganas dan prognosis yang buruk. Antibodi monoklonal anti-HER-2/neu, trastuzumab (Harceptin) telah disetujui penggunaannya di Amerika Serikat pada tahun 1998. Trastuzumab ini akan berikatan dengan domain ekstraseluler dari protein HER-2. Hasil uji klinis menunjukkan bahwa trastuzumab dapat meningkatkan angka harapan bebas penyakit pada pasien kanker payudara yang telah metastasis. Trastuzumab kanker, walaupun efikasinya sejauh ini belum terlau memuaskan.

selain menunjukkan efikasi pada kanker payudara dengan metastasis juga menunjukkan efikasi pada kanker payudara tahap awal yang positif mengekspresikan protein HER-2. Trastuzumab dikombinasi dengan kemoterapi paclitaxel dapat meningkatkan 25% angka harapan hidup dibandingkan dengan hanya menggunakan kemoterapi.

Bevacizumab memberikan keuntungan klinis sebesar 17% pada uji klinis tahap 2 pada pasien kanker payudara. Pada uji klinis tahap 3 penggunaan kombinasi bevacizumab dengan capecitabine menunjukkan derajat responsifitas yang meningkat secara signifikan (30,2% berbanding 19,1%), walaupun derajat progresifitas terbebas dari penyakitnya tidak berbeda diantara kedua kelompok.

MUC-1 juga diekspresikan pada 90% sel kanker payudara manusia, akan tetapi pengembangan antibodi monoklonal terhadap MUC-1 ini masih dalam tahap pengembangan. *Anti-carcinoembryonic antigen* (CEA) merupakan marker tumor yang meningkat sebesar 30-50% pada pasien kanker payudara yang telah metastasis. Walaupun demikian belum terdapat data uji klinis penggunaannya sebagai imunoterapi. Imunoterapi yang berbasis terapi antibodi merupakan metode yang menjanjikan dalam mengefektifkan terapi



Gambar 1. Mekanisme Imunoterapi Berbasis Terapi Antibodi

## b. Imunoterapi Berbasis Sel Limfosit T

Imunoterapi ini menggunakan anti-tumor sel limfosit T sitotoksik untuk membunuh sel tumor. Imunoterapi ini mencakup vaksinasi, *adoptive T cell transfer*, dan *T cell receptor gene transfer*.

### Vaksinasi

Vaksin kanker menggunakan antigen tumor spesifik yang didapat dari peptida, protein, dan DNA. Vaksin ini kemudian disuntikkan secara subkutan kepada pasien agar dipresentasikan pada sel dendritik dan makropag yang merupakan *antigen presenting cell* (APC). Tujuannya yaitu untuk menimbulkan respon imun berupa pembentukan anti-tumor limfosit yang selanjutnya akan bermigrasi ke lokasi tumor dan membunuh sel tumor tersebut. Antigen tumor yang berhasil teridentifikasi pada kanker payudara yaitu HER-2/neu, MUC-1, dan NY-ESO-1. MUC-1 tampaknya vaksin kanker paling menjanjikan terhadap pasien kanker payudara. Pemberian berulang TG1031 (vaksin rekombinan yang mengandung urutan koding MUC-1 dan IL-2) pada pasien kanker payudara yang positif mengekspresikan MUC-1, menghasilkan regresi parsial pada 2 dari 28 pasien.

### *Adoptive T Cell Transfer*

Hasil uji klinis menunjukkan bahwa *adoptive T cell transfer* sebagai imunoterapi pasif pada pasien kanker, sangat efektif melawan sel kanker. *Adoptive T cell transfer* pertama kali diperkenalkan pada tahun 1980an. *Adoptive T cell transfer* melibatkan pembentukan anti-tumor limfosit T dari jaringan tumor primer, kemudian dikembangkan dan diaktivasi secara in vitro baru kemudian disuntikkan kembali (biasanya ditransfer sebanyak  $10^9$ - $10^{11}$  sel T) ke pasien, agar anti tumor tersebut bermigrasi ke lokasi tumor dan membunuh sel tumor yang ada.

Pengembangan *adoptive T cell transfer* diawali dengan pembentukan

*lymphokine-activated killer (LAK) Cell*. Sel LAK dihasilkan dari sel mononuklear darah perifer yang dikultur bersama dengan IL-2. Sel mononuklear ini bisa berasal dari donor sehat maupun pasien kanker. Sel LAK yang distimulasi oleh IL-2 ini efektif membunuh berbagai sel kanker seperti kanker kolon, pankreas, kelenjar adrenal, esophagus, ginjal dan sarkoma, dengan cara yang tidak spesifik.

Akibat dinilai kurang efektifnya terapi dengan sel LAK pada kasus kanker, dikembangkanlah *cytokine-induced killer (CIK) cell therapy*. Sel CIK ini dihasilkan dari sel mononuklear darah perifer yang distimulasi secara in vitro dengan berbagai faktor seperti IL-2, IL-1, IFN- $\gamma$  dan antibodi monoklonal anti-CD3. Dibandingkan dengan sel LAK, sel CIK mampu meningkatkan aktivitas antitumor secara in vitro dan in vivo pada model tikus, yang menunjukkan bahwa terapi dengan sel CIK mungkin lebih efektif pada pasien kanker.

Terapi lain yang juga dikembangkan yaitu *dendritik cell- (DC-) cell therapy*, *tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) therapy* dan *genetically engineered T cell therapy*. Terapi kombinasi sel DC-CIK dengan kemoterapi dosis tinggi dapat meningkatkan progresi bebas penyakit dan harapan hidup secara keseluruhan pada pasien kanker payudara dengan metastasis. Studi juga menunjukkan bahwa TIL terdapat pada jaringan tumor dan berperan penting pada perkembangan, regresi dan terapi pada pasien kanker. Tumor yang reaktif terhadap TIL ini diperoleh pada berbagai pasien seperti melanoma dengan metastasis, kanker ginjal, payudara, ovarium, dan karsinoma sel skuamosa oral.

### *T Cell Receptor Gene Transfer*

Imunoterapi dikembangkan berdasarkan adanya reseptor pada permukaan sel T yang merupakan tempat pengenalan antigen agar sel T tersebut dapat menjalankan fungsinya. Mentransfer reseptor sel R secara langsung akan melawan antigen histokompatibiliti minor yang diekspresikan

oleh sel hematopoietik, sehingga akibat ikatannya yang sangat spesifik ini, terapi ini sangat mungkin menjadi penemuan baru dalam pengobatan keganasan pada sel hematopoietik.

### Refferensi

1. Assi, H.A., Khoury, K.E. Dbouk, H., Khalil, L.E., Mouhieddine, T.H., El Saghir, N.S. 2013. Epidemiology and Prognosis of Breast Cancer in Young Women. *J Thorac Dis.* 5(S1):S2-S8.
2. Beiki, O., Hall, P., Ekbohm, A., Moradi, T. 2012. Breast Cancer Incidence And Case Fatality among 4.7 Million Women in Relation to Social and Ethnic Background: A Population-based Cohort Study. *Breast Cancer Research.* 14:R5;1-13
3. Coughlin, S.S., Ekwuem, D.U. 2009. Breast Cancer as A Global Health Concern. *Cancer Epidemiology.* 33:315–318
8. Zhou, J. 2014. Advances and Prospects in Cancer Immunotherapy. *New Journal of Science.* 1-13
4. International Agency for Research on Cancer. 2013. Latest World Cancer Statistics Global Cancer Burden Rises to 14,1 million New Cases in 2012: Merked Increase in breast Cancer must be addressed. International Agency for Research on Cancer
5. Jamin, C. 2010. Role of Estradiol, Progestins, Insulines and Adipocytokines in Breast Cancer Promotion in Post-Menopausal Women. *Journal of Cancer Therapy.* 1: 43-47
6. Langroudi, L., Hassan. Z.M., Ebtakar, M., Mahdavi, M., Pakravan, N., Noori, S. 2010. A Comparison of Low-Dose Cyclophosphamide Treatment with Artemisinin Treatment in Reducing The Number of Regulatory T Cells in Murine Breast Cancer Model. *International Immunopharmacology.* 10:1055–1061
7. Zhou, J., Zhong, Y. 2004. Breast Cancer Immunotherapy. *Cellular & Molecular Immunology.* 1(4):247-255