

Konsep-Konsep Baru Dalam Penelitian Onkologi Dasar

Oleh: Soeripto

Laboratorium Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Soeripto – The new concepts in basic oncology research

Research on epidemiology, pathology, clinical course, and treatment of cancer is available. The epidemiological and clinical research on cancer must be brought into a comprehensive scheme. Basic research on oncology is suggested to be based on cancer epidemiology, and applicable for clinical practice. This article discusses the new concept of basic oncology research using breast cancer as a model.

It is concluded that the new concepts in basic oncology research have to be based on the community need. It will be better if the research is multidisciplinary and multiinstitutional approach. Using this approach the expectation is that the result could solve the problem either in the community or in the hospital.

Key Words: oncology – cancer epidemiology – breast cancer oncogen – immunohistochemical signs – prognostic index

PENGANTAR

Onkologi merupakan ilmu terpadu, oleh karena itu penderita kanker secara klinis harus ditangani secara terpadu (Somers & van Leeuwen, 1986). Penanganan terpadu tidak terbatas dalam penanganan penderita di bidang klinis, tetapi juga di bidang dasar. Oleh karena itu perlu dikembangkan penelitian onkologi dasar di samping penelitian-penelitian klinis. Penelitian onkologi dasar seharusnya mempunyai kaitan erat dengan bidang klinis, sehingga penelitian onkologi dasar dapat memberi sumbangan nyata pada aplikasi klinis. Berhubung secara demografis kanker mempunyai insidensi merata yang berbeda-beda di berbagai tempat maka penelitian onkologi memerlukan prioritas sesuai dengan situasi dan kondisi di tempat tersebut. Penelitian onkologi dasar pun perlu merujuk pada kepentingan klinis dan kondisi setempat. Oleh karena itu diperlukan konsep penelitian onkologi dasar

yang mengacu pada kepentingan klinis dan penduduk setempat. Soeripto (1992) menyatakan bahwa dalam menyusun konsep penelitian onkologi dasar hendaknya dilandasi oleh kepentingan klinis dan data epidemiologi. Dalam makalah ini akan dibahas konsep penelitian onkologi dasar yang mengacu pada kepentingan klinis berdasar data epidemiologi yang ada.

PEMBAHASAN

Dalam pengembangan penelitian di Indonesia penelitian kanker masih mempunyai prioritas cukup rendah. Hal ini disebabkan karena penyakit infeksi masih menduduki urutan atas. Penelitian onkologi dasar masih sangat jarang dilakukan di Indonesia, sedang penelitian epidemiologi sudah dilakukan di berbagai tempat. Di samping itu, penelitian klinis sudah lebih banyak dilakukan dibandingkan dengan penelitian epidemiologi dan penelitian onkologi dasar. Bahwa penanganan penderita kanker harus dilakukan terpadu menurut standard yang baku telah lama dirintis baik di Amerika Serikat (Devita *et al.*, 1982) maupun di Eropa Barat (Somers & van Leeuwen, 1986). Penanganan tersebut meliputi peningkatan pelayanan dan penelitian, di samping di dalamnya juga terkandung unsur pendidikan onkologi berkelanjutan. Khusus dalam penelitian yang bersifat terpadu, penelitian dasar mendapat tempat yang penting untuk menunjang penelitian klinis maupun aplikasi untuk peningkatan pelayanan penderita. Soeripto (1992) menyampaikan konsep penelitian onkologi secara terpadu dari sudut klinis yang harus mengacu pada penelitian onkologi dasar. Pada saat ini perlu dikembangkan konsep baru penelitian onkologi dasar yang sesuai dengan keperluan di Indonesia yaitu suatu konsep yang mengacu pada penelitian epidemiologi dan dapat diaplikasikan untuk keperluan klinis.

Berdasar data epidemiologi yang ada di Indonesia kanker leher rahim dan payudara menduduki urutan teratas pada orang perempuan, sedang pada orang laki-laki kanker nasofaring dan kanker rektum dan sigmoid menduduki urutan teratas dengan mengabaikan kanker kulit. Di Yogyakarta pada orang perempuan kanker leher rahim mempunyai insidensi rerata 7,69 dan kanker payudara 6,19 per 100.000, untuk orang laki-laki insidensi rerata kanker nasofaring 4,95 dan rektum 3,11 per 100.000 penduduk (Soeripto *et al.*, 1988). Oleh karena itu prioritas utama untuk penelitian onkologi dasar terpadu adalah kanker tersebut di atas.

Bidang klinis selalu menunggu apakah hasil penelitian onkologi dasar dapat diaplikasikan untuk terapi. Jika penelitian onkologi dasar harus dapat bermanfaat untuk aplikasi klinis maka penelitian itu harus dapat mengungkap patogenesis kanker. Untuk mencapai tujuan tersebut diperlukan waktu yang sangat panjang dan jalan berliku-liku. Dalam perjalanan ini tidak tertutup kemungkinan dihasilkannya produk-produk atau jasa baru yang bermanfaat untuk terapi. Untuk meninjau penelitian onkologi dasar perlu diketahui terlebih dahulu bahwa kelainan yang terjadi pada sel kanker dapat terjadi pada membran, sitoplasma, maupun pada inti (Prehn, 1980). Dengan dikembangkannya penelitian DNA rekombinan dan antibodi monoklonal maka proses pengaturan pertumbuhan dan diferensiasi sel normal maupun sel abnormal dapat dipelajari. Dalam hal ini konsep proto-onkogen dan onkogen akan menjadi lebih jelas. Proses transformasi sel normal menjadi sel kanker masih belum pasti. Oleh karena itu dengan mempelajari proses transformasi ini secara terpadu maka patogenesis kanker dapat diterangkan. Perubahan-perubahan yang terjadi baik di membran sel, sitoplasma, maupun inti dapat diterangkan secara onkologi biomolekular.

Untuk mencoba mengemukakan konsep baru dalam penelitian onkologi dasar di Indonesia akan dipilih satu jenis kanker sebagai suatu pola, yaitu kanker pada orang perempuan. Telah disebutkan pada uraian sebelumnya bahwa kanker laher rahim dan payudara merupakan kanker urutan teratas. Kanker leher rahim secara klinis dapat dideteksi awal dengan skrining sehingga prognosinya menjadi baik, insidensi penyakit stadium lanjut menurun, sedangkan kanker payudara tidak cocok untuk skrining masal (Soeripto, 1976). Oleh karena itu biarpun kanker payudara menempati urutan kedua, tetapi untuk onkologi dasar mendapat prioritas lebih tinggi karena masalah kepentingan aplikasi klinis yang masih merupakan tantangan lebih besar.

Studi penyakit-penyakit khususnya kanker payudara dalam pengembangan cara diagnostik dan patogenesis mulai dilakukan berkat adanya era teknologi DNA-rekombinan. Pendekatan genetika molekular kanker berdasar atas hipotesis bahwa perubahan spesifik pada DNA dari suatu sel menyebabkan transformasi dan perkembangan ke arah neoplasma. Kelainan ini dapat dideteksi sebagian pada tingkat kromosom dan juga pada tingkat DNA, sehingga pendekatan kromosomal secara sitogenetika serta pendekatan molekular seperti *DNA sequencing*, hibridisasi kromosomal *in situ*, *Southern - blot*, *RFLP mapping*, dan sebagainya dapat dilakukan. Deteksi tersebut dapat dilakukan melalui 2 macam pendekatan yaitu teknik kultur jaringan kanker payudara dan mencit transgenik.

Pada saat ini onkogen *c-myc* dan *c-ras* telah diketahui berperan dalam pengaturan proliferasi dan diferensiasi sel; pada ekspresi berlebihan, misalnya amplifikasi, *point mutation*, translokasi, dan delesi. Onkogen *c-myc* menyebabkan immortalisasi sedangkan *c-ras* menyebabkan transformasi. Mencit transgenik dengan gen *murine c-myc* yang diletakkan di bawah kontrol MMTV-LTR telah pernah dilakukan. Demikian pula mencit transgenik dengan MMTV-LTR/*v-Ha-ras* telah dicobakan. Meskipun demikian sejauh ini kedua model mencit transgenik tersebut belum memberikan gambaran yang jelas dari perkembangan kanker payudara. Hambatan yang muncul adalah lamanya waktu untuk memunculkan kanker, kecilnya persentase kanker yang timbul serta kurang spesifiknya tempat ditemukannya sel tumor. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian model mencit transgenik dengan rekombinan MMTV-LTR/*human c-myc/human H-ras* dengan asumsi bahwa *c-myc* akan memelihara kontinuitas pertumbuhan sel dan *H-ras* akan menstimulasi terjadinya transformasi. Dari penelitian ini diharapkan akan mempertinggi frekuensi timbulnya kanker payudara yang akan membantu dalam studi patogenesis kanker payudara pada manusia, seperti perubahan pada respons imun. Perubahan *growth factor* belum jelas, sebab peranan *growth factor* dalam terjadinya kanker payudara belum jelas. Masalahnya apakah ada korelasi antara kanker payudara dengan ekspresi onkogen *myc*, *ras* dan ekspresi onkogen yang lain? Apakah ada korelasi antara reseptor hormon dan *growth factor* dengan onkogen *erb*?

Diferensiasi sel mempengaruhi evaluasi sel ke arah neoplasma. Dengan menggunakan reseptor estrogen terhadap kelainan payudara maka hasilnya akan membantu menjelaskan patogenesis kanker payudara. Hal ini dilakukan dengan membandingkan reseptor estrogen yang ada pada payudara normal dengan kelainan payudara secara bertingkat. Yang dimaksud bertingkat dalam hal ini adalah kelainan diferensiasi yang menuju ke arah keganasan termasuk diferensiasi keganasannya sendiri.

Kecuali patogenesisnya, penajaman diagnosis kanker payudara masih sangat diperlukan. Pengenalan kanker payudara secara dini akan mempermudah penatalaksanaan dan memperbaiki prognosinya. Salah satu cara penajaman diagnosis dapat

dilakukan dengan *tumor marker*. Untuk keperluan tersebut maka perlu diadakan penelitian *in vitro*, kultur jaringan kanker payudara manusia yang kemudian dapat digunakan untuk tujuan isolasi protein antigen yang spesifik. Antigen spesifik ini dapat digunakan untuk produksi antibodi monoklonal. Hal ini semua akan bermanfaat dalam pembuatan *tumor marker* dan uji terapi secara *in vitro* pada jaringan manusia dan *in vivo* pada mencit transgenik.

Dari penelitian semacam ini diharapkan dapat diisolasi beberapa gena yang bertanggung jawab untuk terjadinya kanker. Gena-gena yang diisolasi diharapkan dapat diketahui urutan basa DNANYa dengan melalui *DNA-sequencing*. Urutan basa DNA yang diperoleh dapat bermanfaat dalam pembuatan *antisense mRNA*, yang dapat menghambat ekspresi suatu produk gena yang mengalami mutasi, sehingga fungsi sel dapat normal kembali. Uji ini dapat dilakukan pada mencit transgenik yang sudah dipersiapkan tersebut di atas.

Penelitian yang sudah dikembangkan antara lain seperti berikut. Transgenik adalah hewan yang telah disisipi DNA asing atau eksogen ke dalam genomnya. DNA asing yang disisipkan disebut transgen (Jenkins & Copeland *cit. Devita et al.*, 1989). Sebelum teknik ini dikembangkan, para peneliti menggunakan binatang yang diberi mutagen namun cara ini kurang menguntungkan karena tumor yang ditimbulkan sifatnya tidak diturunkan. Model mencit transgenik merupakan model yang ideal karena memiliki banyak kelebihan yaitu sistem genetiknya telah banyak dipelajari, ukurannya cukup, artinya tidak terlalu besar dan tidak terlalu kecil, fertilitasnya cukup tinggi dengan masa kehamilan yang relatif pendek, mudah perawatannya dan tahan terhadap penyakit (Davis *et al.*, 1986). Pembuatan mencit transgenik dapat diperoleh dengan melakukan injeksi mikro suatu DNA linear ke dalam pronukleus jantan dari *zygote*. *Zygote* yang telah disuntik DNA dikultur semalam agar membelah menjadi morula. Setelah itu morula ditransfer ke dalam *oviduct* mencit betina hamil semu. Mencit hamil semu ini diperoleh dari perkawinannya dengan mencit jantan yang telah divasektomi. Progeni dari *zygote* yang diinjeksi mikro setelah masa kehamilan biasa akan dilahirkan oleh mencit tadi (Davis *et al.*, 1986). Mencit transgenik untuk MMTV-LTR/*c-myc* telah dibuat dengan cara meletakkan *murine c-myc* di bawah kontrol MMTV-LTR (Stewart *et al.*, 1984). Pada mencit-mencit transgenik tersebut adenokarsinoma payudara muncul selama kehamilan. Perkembangan tumor dimulai waktu mencit umur 100 hari dan pada hari ke 325, 50% dari mencit-mencit tersebut menderita tumor. Transgen *c-myc* juga diekspresikan pada beberapa jaringan selain payudara seperti timbulnya tumor testis, sel limfosit (B dan T), dan *mast cell* (Leder *et al.*, 1986; Stewart *et al.*, 1984). Pada mencit transgenik dengan MMTV-LTR/*v-Ha-ras* dapat diamati perubahan yang agak berbeda (Sinn *et al.*, 1987). Mencit tersebut menunjukkan adanya hiperplasia benigna yang difus kelenjar Harderian (20% dari mencit), fokal adenokarsinoma payudara (77%), adenokarsinoma kelenjar ludah (17%) dan kadang-kadang limfoma. Pada hari ke 168, 50% dari mencit transgenik menderita MMTV/*c-myc* dan MMTV/*v-Ha-ras* akan meningkatkan kejadian tumor (Sinn *et al.*, 1987). Pada hari ke-46, 50% dari mencit-mencit mulai timbul tumor dan pada hari ke-163 semua betina pembawa kedua onkogen tersebut menderita tumor.

Mekanisme integrasi DNA belum diketahui secara pasti (Palmiter & Brensten, 1986). Namun, integrasi biasanya terjadi sebelum replikasi DNA dalam *zygote* terjadi sehingga transgen akan dibawa oleh setiap sel mencit. Pada sebagian besar dari mencit lebih dari satu kopi transgen terintegrasi ke dalam genom. Apabila hal ini terjadi, kopi akan terintegrasi ke dalam kromosom yang sama dalam tandem. Integrasi dapat terjadi di beberapa tempat (Swift *et al.*, 1984). Mencit pembawa transgen dapat diidentifikasi

secara analisis *Southern Blot* genom DNA yang diisolasi dari biopsi ekor progeni. Progeni semacam ini disebut mencit *founder* (Jenkins & Copeland, *cit. Devita et al.*, 1989). Biasanya sekitar 25% dari progeni adalah mencit *founder*. Mencit *founder* kemudian dikawinkan dengan mencit liar dan akhirnya dapat diperoleh gen *homozygote* dari setiap transgen. Ekspresi gen yang disisipkan bersifat jaringan spesifik. Hal ini terutama banyak dipengaruhi oleh protein regulator transkripsi, walaupun ekspresi ini bervariasi dari satu *founder* dengan *founder* lainnya. Variasi ini mungkin disebabkan oleh perbedaan jumlah kopi pada masing-masing *founder* dan tempat DNA terintegrasi.

Dalam hal digunakan MMTV (agen mutagen biologik), tiga buah gen seluler telah dapat diidentifikasi yaitu *int-1*, *int-2*, dan *int-3*. Gena ini mengandung genom viral yang terintegrasi di dekat rangkaian DNA yang diinduksi MMTV. Para peneliti menunjukkan bahwa integrasi genom virus pada salah satu lokus tersebut akan mengaktivasi ekspresi gena *int* tersebut. *Int-1* tidak menyebabkan transformasi pada *cell line* fibroblas tetapi bila MMTV diintroduksi kepada sel epitel payudara akan terjadi suatu transformasi (Brown *et al.*, 1986; Brown *et al.*, 1987). Gena *int* pada keadaan normal tidak diekspresikan pada jaringan mammae dewasa tetapi hanya diekspresikan pada masa embrional (Shackleford & Varmus, 1987).

Beberapa onkogen seluler yang teraktivasi seperti *c-myc* dan *c-ras* diduga berperan pada etiologi beberapa neoplasma. Dari percobaan terbukti bahwa *c-myc* dan *c-ras* diperlukan untuk transformasi maligna pada fibroblas *in vitro* (Schoenenberger *et al.*, 1988). Kecuali amplifikasi *c-myc* dan *c-erbB-2* proto-onkogen, pada kanker payudara gen *int-2*, *hst*, dan *bcl-1* yang terletak pada *long arm* dari kromosom 11 juga teramplifikasi. Kromosom 11 kemungkinan merupakan tempat mutasi genetik ganda pada kanker payudara. Kecuali amplifikasi pada daerah *long arm*, delesi *allelic* juga ditemukan di beberapa gena pada *short arm* kromosom 11 (Ali *et al.*, 1987). Hal ini menimbulkan dugaan bahwa hilangnya *putative regulatory suppressor gen* ikut mengambil bagian dalam evolusi fenotipe tumor.

Dalam keadaan normal onkogen seluler berperan dalam pertumbuhan dan diferensiasi sel. Protein produk seluler onkogen yang terlokalisasi di beberapa tempat, yaitu pada permukaan sel, sitoplasma, pada membran baik sitoplasma maupun nukleus dan dalam nukleus, mempunyai peran sebagai faktor pertumbuhan (*c-sis*), sebagai protein yang terikat GTP (*c-ras*), dalam sitoplasma (*c-src*), dan di dalam nukleus (*c-myc*, *c-fos*, *c-jun*). Faktor pertumbuhan seperti PDGF (*platelet derived growth factor*), EGF (*epidermal growth factor*), dan TGF (*transforming growth factor*) berinteraksi melalui reseptornya yang kemudian menyebabkan proliferasi atau diferensiasi sel. Protein nuklear mempunyai fungsi dalam perkembangan dan diferensiasi sel melalui replikasi DNA, atau ekspresi gena atau keduanya. Protein sitoplasma berpartisipasi di dalam aktivitas translasi. Protein ini juga berperan menstabilkan mRNA dan dapat bertindak sebagai *messenger* kedua yang menghubungkan antara permukaan sel dan nukleus. Protein membran termasuk reseptor untuk *growth factor* juga berperan sebagai pori untuk keluar masuknya molekul-molekul kecil atau ion (kalsium, glukosa, dan asam amino). Protein membran ini juga berperan dalam inhibisi kontak yang dapat mengontrol pertumbuhan dan bentuk sel (Burck *et al.*, 1988).

Bila produk onkogen berubah misalnya oleh mutasi, maka dapat menyebabkan terjadinya perubahan dalam pertumbuhan dan diferensiasi sel ke arah neoplasma. Mekanisme yang dapat mengubah onkogen seluler atau protein onkogen menjadi gena yang bersifat onkogenik atau protein onkogenik adalah perubahan pada DNA

(*rearrangement, insertion/deletion, point mutation, amplification*), perubahan pada RNA (insersi promoter kuat yang dapat meningkatkan jumlah kopi, *enhancer* yang juga dapat meningkatkan jumlah kopi, mutasi pemrosesan, stabilitas meningkat atau menurun, afinitas ribosom meningkat atau menurun), dan perubahan pada protein (terlalu banyak atau sedikit, fungsi berubah, atau stabilitas berubah) (Burck *et al.*, 1988).

Introduksi onkogen tertentu misalnya ras pada *cell line (fibroblast cell line NIH 3T3)* menyebabkan transformasi fenotipe yaitu berupa perubahan bentuk sel, pertumbuhan tidak tergantung pada tempat tumbuhnya, dan kebutuhan serum menurun. Hal ini semua dapat diketahui secara kultur jaringan. Sel tumor bila dikultur pada media yang tepat akan tumbuh, sel ini disebut kultur primer. Apabila sel tersebut ditumbuhkan, sebagian dari sel akan tumbuh dengan tidak terbatas atau *immortal*. Sel semacam ini disebut *cell line* (Alberts & Watson, 1989). Populasi sel dapat dianalisis secara biokimiawi dengan cara memecah sel-selnya dan dilakukan fraksinasi secara ultrasentrifugasi. Protein antigen pokok dapat dimurnikan dengan tahap-tahap purifikasi protein sesuai dengan prosedur yang berlaku. Protein antigen tersebut kemudian dipakai sebagai imunogen dalam produksi antibodi monoklonal. Perubahan kualitatif onkogen seluler atau produknya dapat dikenali oleh antibodi monoklonal terhadap antigen proteinnya dengan kata lain dapat digunakan sebagai *tumor marker* (Cossman & Cossman, 1990).

Obat-obat yang digunakan dalam kemoterapi kanker dewasa ini umumnya berupa produk alam atau derivatnya yang akan memblokir jalur kerja enzim atau berinteraksi secara random dengan DNA. Cara pendekatan baru mulai dirancang yang didasarkan pada mRNA sebagai target pengobatan. Dalam hal ini dapat digunakan baik mRNA ataupun oligonukleotid yang komplementer dengan urutan basa mRNA target, yang diharapkan membentuk hibrid dupleks dengan perantaraan ikatan hidrogen. Hibridisasi ini diharapkan akan mencegah ekspresi protein dari mRNA target. Proses ini disebut dengan penghentian translasi (*translation arrest*). Oligonukleotid atau mRNA yang digunakan dalam proses terapi ini disebut *mRNA antisense* (Devita *et al.*, 1989). Dengan kultur sel dari jaringan tumor dapat dipelajari siklus sel tersebut. Dan studi siklus sel dapat dipergunakan untuk penentuan pilihan terapi yang tepat. Di samping itu, dapat dilakukan berbagai uji terapi *in vitro* dan hasilnya akan sangat bermanfaat untuk diaplikasikan kepada penderita.

Konsep penelitian seperti tersebut di atas mempunyai manfaat sebagai berikut. Hal-hal yang telah diuraikan di atas, oleh suatu tim onkologi terpadu multi disiplin dan multi institusional telah disusun menjadi suatu proposal penelitian institusi, dalam hal ini PAU Bioteknologi UGM yang beranggotakan pakar-pakar dari UGM, UNPAD, UNS, dan UNHAS. Proposal terpadu tersebut dapat diambil oleh beberapa atau seseorang untuk mendalaminya baik untuk penelitian akhir pendidikan strata 2 (S2), maupun strata 3 (S3) dan terbuka bagi siapapun. Manfaat lain penelitian dasar onkologi misalnya untuk indeks prognosis. Seperti telah diketahui bahwa secara klinis dan patologis telah dikenal adanya faktor prognosis. Hal ini dapat terlihat pada penentuan indeks prognosis kanker payudara secara klinis, histopatologis, imunohistokimia, maupun reseptor oestrogen.

Untuk menentukan prognosis kanker secara klinis dan histopatologis dianut sistem TNH dan stadium. Secara histopatologis juga ditentukan derajat diferensiasi tumor. Faktor-faktor yang mempengaruhi prognosis itu disebut faktor prognosis. Dari faktor-faktor prognosis dapat ditentukan indeks prognosis dengan cara memadukan faktor-faktor prognosis yang ada. Sistem TNH mempunyai kelemahan dalam hal ini yaitu

pada N3. Pada keadaan tersebut tumor praktis hampir tak dapat diangkat secara radikal, tetapi keadaan ini tak seluruhnya benar. Juga pada M tidak dapat memberi kejelasan perbedaan antara satu organ dengan metastasis generalisata. Akhir-akhir ini faktor-faktor prognosis berdasar hasil penelitian onkologi dasar ternyata menjadi faktor yang penting dalam menentukan prognosis dan terapi penderita (Fielding *et al.*, 1992). Faktor-faktor tersebut akan dapat menentukan langkah terapi yang lebih tepat dibandingkan dengan faktor-faktor prognosis yang sudah biasa dipergunakan di klinik. Tumor ganas akan mempunyai prognosis lebih jelek jika telah ada penyebaran ke kelenjar limfe. Pemeriksaan histopatologis rutin hanya akan dapat menunjukkan mikrometastasis jika tumor di sinus kelenjar limfe subkapsular berdiameter 2 mm. Dengan pemeriksaan *marker* (petanda) imunologis dan molekular, sel tumor tunggal atau sekelompok sel tumor dapat dideteksi. Dengan hasil ini maka batasan mikrometastasis pun akan berubah. Cara deteksi sel tumor tersebut antara lain seperti paparan berikut ini:

1. Petanda imunologis dapat dipergunakan untuk membedakan antara sinus histiositosis dan mikrometastasis. Dengan antibodi monoklonal anti sitokeratin deteksi mikrometastasis sel tunggal atau berkelompok di kelenjar limfe untuk kanker usus besar dan rektum. Disamping di kelenjar limfe, deteksi mikrometastasis juga dapat dilakukan di sumsum tulang, baik untuk kanker payudara, usus besar, rektum, paru, prostat dan neuroblastom.
2. Dengan *flow cytometry* sedikit sel neoplasma di jaringan normal cukup besar masih dapat dideteksi. Cara ini menggunakan antibodi monoklonal yang dilabel dengan cat fluoresen.
3. Petanda molekular dapat digunakan untuk deteksi mikrometastasis atau tumor sisa yang minimal. Sensitivitas ditingkatkan dengan menggunakan *polymerase chain reaction (PCR)*.

Dengan metode tersebut di atas metastasis tumor ganas di kelenjar limfe regional, di jaringan sekitar, dan metastasis jauh dapat dideteksi lebih awal. Disamping yang dikemukakan di atas masih ada lagi faktor prognosis tambahan. Faktor tersebut antara lain sebagai berikut:

1. Faktor prognosis klinis yang merupakan faktor negatif untuk kanker payudara karena tidak cocok untuk program skrining (Soeripto, 1976, Fielding *et al.*, 1992).
2. Faktor histopatologis yaitu dengan menentukan adanya invasi tumor pada vena. Adanya sebaran sel radang masih perlu konfirmasi lebih lanjut.
3. Petanda proliferasi seluler misalnya *ki-67* dipakai untuk mengetahui antigen pada fase G1, S, G2, dan M. Sel dalam fase G0 hanya mempunyai sedikit antigen. Dari hasil ini dicari korelasi dengan stadium klinis dan metastasis regional.
4. Petanda hormon yang sudah lama dikenal yaitu reseptor estrogen. Reseptor ini berguna untuk penanganan dan perkiraan hasil terapi. Lebih jauh adanya reseptor estrogen dan progesteron yang positif berkorelasi dengan kecepatan proliferasi.
5. Petanda *Cathepsin D* dapat merupakan faktor prognosis tambahan yang berkaitan dengan metastasis (reseptor lektin, protease, dan sebagainya). Jika hasil pemeriksaannya positif, memberi petunjuk bahwa prognosinya jelek.

6. Petanda molekular dikaitkan dengan proto-onkogen yang mengkode protein sehingga bertindak sebagai faktor pertumbuhan (*growth factor*) dan gena *tumor suppressor*. Onkogen untuk kanker payudara yang penting yaitu *neuher 2* sesuai dengan faktor pertumbuhan epidermis (*EGF*). Gena *tumor suppressor* untuk kanker payudara yang penting adalah *rb* dan *p53*. Untuk masa yang akan datang dalam menentukan prognosis kanker payudara faktor-faktor tadi akan sangat bermanfaat.

KESIMPULAN

Konsep baru penelitian onkologi dasar sebaiknya didasarkan pada kebutuhan masyarakat yang diperoleh dari hasil penelitian epidemiologi. Disamping itu, penelitian ini hendaknya dapat dilakukan secara multidisipliner atau multiinstitusional sehingga hasilnya dapat memecahkan permasalahan secara tuntas. Hasil-hasil penelitian onkologi dasar tersebut seharusnya bermanfaat bagi penanganan penderita di rumah sakit, sehingga pelayanan kepada penderita dapat lebih ditingkatkan.

KEPUSTAKAAN

- Alberts, B., & Watson, J. 1989 *Molecular Biology of the Cell*. Garland Publ. Co., New York.
- Ali, I. U., Lidereau, R., Thiellet, C., & Callahan, R. 1987 Reduction to homozygosity of genes on chromosom 11 in human breast neoplasia. *Science* 238:185-97.
- Brown, A. M. C., Papkoff, J., Fung, L. Y., Sacklehard, G. M., & Varnus, H. E. 1987 Identification of protein products encoded by protooncogen int1. *Mol. Cell Biol.* 7:3971-7.
- _____, Wildin, R. S., Prendegast, T. Y., & Varnus, H. E. 1986 A retrovirus vektor expressing the putative mammary oncogen int1 causes partial transformation of a mammary epithelial cell line. *Cell* 46:1001-1009.
- Burck, K. B., Liu, E. T., & Larrick, J. M. 1988 *Oncogenes. An Introduction to the Concept of Cancer Genes*. Springer Verlag, New York.
- Cossmann, J., & Cossmann, N. 1990 *Molecular Genetic Approach to Cancer Diagnosis*. Elsevier, New York.
- Davis, L. G., Dibner, M. B., & Battey, J. F. 1986 *Basic Method in Molecular Biology*. Elsevier, New York.
- Devita, Jr. T., Helleman, S., & Rosenberg, S. A. 1982 *Cancer, Principles and Praticce of Oncology*. J. B. Lippincot Co., Philadelphia.
- _____, _____, _____ 1989 *An Important Advances in Oncology*. J. B. Lippincot Co., Philadelphia.
- Fielding, L. P., Fenoglio-Preiser, C. M., & Freedman, L. S. 1992 The future of prognostic factors in outcome prediction for patients with cancer. *Cancer* 70:2367-77.
- Leder, A., Pattengale, P. K., Kuo, A., Stewart, T., & Leder, P. 1986 Consequences of widespread deregulation of the *c-myc* gene in transgenic mice: Multiple neoplasma and normal development. *Cell* 45:485-95.
- Palmitter, R. B., & Brensten, R. I. 1986 Germ line transformation of mice. *Ann. Rev. Genet.* 20:465-75.
- Prehn, R. T. 1980 Neoplasia, dalam R. B. Hill, Jr. & M. F. Lavia (eds.): *Principles of Pathobiology*, pp. 200-254. Oxford University Press, New York.
- Schoenberger, C. A., Andreas, A. C., Comer, B., van derValk, M., Le Meuer, M., & Gerlenger, P. 1988 Target *c-myc* gene expression in mammary gland of transgenic mouse induces mammary tumor with constitutive with protein gene transcription. *EMBO J.* 7:169-75.

- Shackleford, G. M., & Varmus, H. E. 1987 Expression of the protoonc int1 is restricted to post meiotic male germ cells and the neural tube of mid gestational embryo. *Cell* 50:89-95.
- Sinn, E., Muller, W., Pattengale, P., Tepler, I., & Leder, P. 1987 Coexpression of MMTV/*v-Ha-ras* and MMTV/*c-myc* genes in transgenic mice: Synergistic action of oncogens in vivo. *Cell* 49:465-75.
- Soeripto, 1976 Screening program. *Sem. Kanker Nas. I*, Jakarta.
- _____, 1992 Penelitian kanker. Konsep epidemiologi dan klinis. *B. I. Ked.* 24:67-70.
- _____, Zuchairi, D., Heru Pradjatmo, Prijono, T., Soetrisno & Kriswanto Widya 1988 *Penelitian Registrasi Kanker Population-Based di Daerah Istimewa Yogyakarta*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Somers, R., & van Leeuwen, F. 1986 *Behandelings Richtlijnen*. Medische Staf en Wetenschappelijke Administratie van het Antoni van Leeuwenhoek Huis, Amsterdam.
- Stewart, T. A., Pattengale, P. K., & Leder, P. 1984 Spontaneous mammary adenocarcinomas in transgenic mice that carry and express MTV/*myc* fusion genes. *Cell* 38:627-37.
- Swift, G. H., Hammer, R. E., & MacDonald, R. J. 1984 Tissue specific expression of the rat pancreatic elastase I germ line transgenic mice. *Cell* 38:689-94.
-