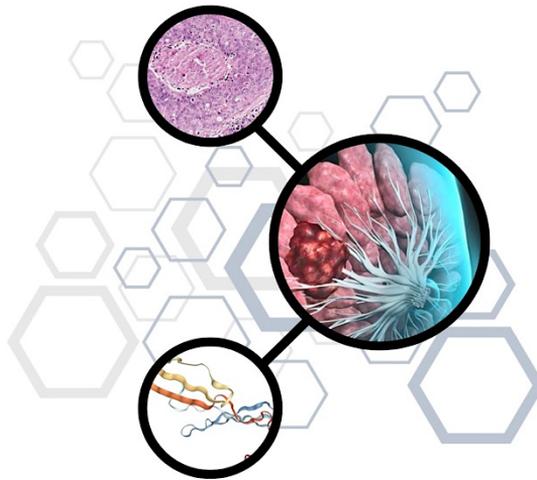


**HUBUNGAN EKSPRESI PLEIOTROPHIN DENGAN KEJADIAN METASTASIS  
PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA**

**CORRELATION OF PLEIOTROPHIN EXPRESSION AND THE  
INCIDENCE OF METASTASIS IN BREAST CANCER PATIENTS**



**FAISAL LUKMAN BAWANONG**

**C028221002**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-2**

**KONSULTAN BEDAH ONKOLOGI**

**DEPARTEMEN ILMU BEDAH**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**



**HUBUNGAN EKSPRESI PLEIOTROPHIN DENGAN KEJADIAN  
METASTASIS PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA**

**FAISAL LUKMAN BAWANONG  
C028221002**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-2  
KONSULTAN BEDAH ONKOLOGI  
DEPARTEMEN ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**HUBUNGAN EKSPRESI PLEIOTROPHIN DENGAN KEJADIAN  
METASTASIS PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA**

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis-2

Disusun dan diajukan oleh

**FAISAL LUKMAN BAWANONG**

**C028221002**

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-2  
KONSULTAN BEDAH ONKOLOGI  
DEPARTEMEN ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2024**

## TESIS

HUBUNGAN EKSPRESI PLEIOTROPHIN DENGAN KEJADIAN METASTASIS  
PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA

**FAISAL LUKMAN BAWANONG**

**C028221002**

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Magister tanggal 16 Oktober 2024  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada

Program Pendidikan Dokter Spesialis-2 Konsultant Bedah Onkologi  
Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Makassar

Mengesahkan :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

dr. Dionny Ferianto, Sp.B, Subsp.Onk (K)  
NIP. 19690219 199903 1 001

dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B, Subsp.Onk (K)  
NIP. 19780926 200501 1 003

Ketua Program Studi Subspesialis Ilmu Bedah  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. dr. Warsingih, SpB, Subsp.BD(K), M.Kes  
NIP. 19620221 199002 1 002

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes. Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 19661231 199503 1 009



## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul “**Hubungan Ekspresi Pleiotrophin dengan Kejadian Metastasis pada Penderita Kanker Payudara**” adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing (dr. Djonny Ferianto, Sp.B, Subsp.Onk (K) sebagai Pembimbing Utama dan dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B, Subsp.Onk (K) sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 16 Oktober 2024



Faisal Lukman Bawanong  
C028221002

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini berhasil yang saya lakukan dengan baik sehingga menghasilkan suatu tesis yang rampung berkat bimbingan dari dr. Djonny Ferianto, Sp.B, Subsp.Onk (K) selaku pembimbing I, dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B, Subsp.Onk (K) selaku pembimbing II, Dr. dr. Berti Nelwan, DFM, M.Kes, Sp.F, Sp.PA (K) selaku pembimbing II, dan Dr. dr. Arifin Seweng, MPH selaku pembimbing statistik. Saya mengucapkan banyak terima kasih atas bimbingan dan pengorbanan beliau. Ucapan terima kasih saya juga kepada guru-guru saya Prof.Dr.dr. Daniel Sampepajung, SpB, Subsp. Onk (K); dr. Haryasena, SpB, Subsp. Onk (K); dr. William Hamdani, SpB, Subsp. Onk (K), Prof. Dr. dr. Prihantono, M.Kes, Sp.B, Subsp.Onk (K), dr. Djonny Ferianto, SpB, Subsp Onk (K), dr. Indra Kadir, SpB, Subsp. Onk (K), d dr. John S.L.A Pieter, SpB, Subsp.Onk (K), dr. Elridho Sampepajung, SpB, Subsp. Onk (K), dr. Nilam Smaradhania, SpB, Subsp. Onk (K) yang senantiasa turut membimbing saya selama menempuh pendidikan.

Rasa terima kasih saya sampaikan pula kepada Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti program pendidikan subspecialis dalam bidang studi Ilmu Bedah Onkologi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Direktur Rumah Sakit Umum Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Direktur RSPTN Unhas dan RS Jejaring lainnya, atas kesempatan yang diberikan kepada saya sehingga dapat bekerja sekaligus menimba ilmu. Prof. DR. dr. Prihantono, SpB, Subsp.Onk (K) selaku Ketua Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan dr. John Pieter, SpB, Subsp Onk (K), selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah beserta penguji, dan guru saya yang selalu menanamkan motivasi dan disiplin yang tinggi serta membimbing saya selama menempuh pendidikan. Seluruh senior dan staf di lingkungan Lab / SMF Ilmu Bedah FK UNHAS / RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Unhas yang telah membimbing dan membantu kelancaran pendidikan saya.

Terima kasih dan rasa hormat saya yang tulus dan tak terhingga saya sampaikan kepada kedua orangtua (alm. Lukman Bawanong dan Maeniah Otong), mertua (alm. Dr. Ir. Anwar Umar, M.S dan Ir. Nurtinah) dan khususnya istri saya tercinta dr. Arsyi Adliah Anwar, Sp.OG(K), anak-anakku terkasih Raditya Al farabi Bawanong, Raniyah Althafunnisa, dan Rafina Almahyra yang selalu memberikan cinta, dorongan, doa, dan dukungan selama pendidikan. Teman-teman trainee Onkologi dr. Ikhlas, SpB, dr. Deslo Wijaya, SpB, dr. Irvan Tanriliwang, SpB, dr. Abd. Rahman, SpB, dr. Yusfitaria Alvina, SpB, dr. Tontowi, SpB, dr. San Winata, SpB, dr. Vannes Sapan, SpB, dr. Frenando Taberima, SpB, dr. Deasy Rifma, SpB, dr. Andhiny Palinrungi, Sp dan dr. Annisa Verawaty Rauf, SpB dengan semangat dan kebersamaan kalian, pendidikan ini menjadi penuh warna. Seluruh teman sejawat, keluarga besar Residen Bedah, paramedis, dan karyawan di lingkungan Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, RS Wahidin Sudirohusodo Makassar, RS Unhas dan RS jejaring lainnya yang telah banyak membantu dan

jalinan kerjasama yang baik selama masa pendidikan maupun selama menyelesaikan penelitian ini.

Akhir kata, Terima kasih yang sebesar- besarnya untuk diri saya sendiri karena telah mampu berusaha keras dan berjuang sejauh ini. Mampu mengandalkan diri dari berbagai tekanan diluar keadaan dan tak pernah memutuskan menyerah sesulit apapun proses penyusunan skripsi ini dengan menyelesaikan sebaik dan semaksimal mungkin, ini merupakan pencapaian yang patut dibanggakan untuk diri sendiri

Penulis,

Faisal Lukman Bawanong

## ABSTRAK

FAISAL LUKMAN BAWANONG. **Hubungan Ekspresi Pleiotrophin dengan Kejadian Metastasis pada Penderita Kanker Payudara** (dibimbing oleh Djonny Ferainto dan Salman Ardi Syamsu)

**Latar Belakang.** Kanker payudara adalah keganasan yang paling umum dan penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita di seluruh dunia. Kanker payudara metastatik saat ini tidak dapat disembuhkan. Salah satu penelitian yang sedang berkembang saat ini adalah tentang pleiotrophin, sitokin mitogenik kuat yang terkait dengan berbagai jenis kanker. Pleiotrophin juga terbukti berhubungan dengan metastasis kanker payudara melalui penelitian yang membandingkan kadar serum pleiotrofin pada pasien kanker payudara dengan dan tanpa metastasis, sehingga penelitian ini bertujuan untuk melihat ekspresi pleiotrophin pada jaringan pasien kanker payudara. **Metode.** Penelitian ini menggunakan desain potong lintang observasional. Ekspresi pleiotrophin pada jaringan kanker payudara diperiksa dengan menggunakan pemeriksaan imunohistokimia. Penelitian ini menggunakan chi square untuk uji statistik. **Hasil.** Dari 54 sampel yang digunakan dalam penelitian ini, metastasis terdapat pada 26 kasus dan tidak ada pada 28 sampel. Ekspresi PTN tinggi pada 24 pasien dengan kanker payudara metastasis dan pada 4 pasien kanker payudara tanpa metastasis. Ditemukan hubungan yang signifikan antara tingkat PTN dan metastasis ( $p < 0,001$ ). **Kesimpulan.** Penelitian ini menemukan korelasi antara kadar PTN dan terjadinya metastasis pada pasien kanker payudara, yang menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi PTN dikaitkan dengan kemungkinan terjadinya metastasis jauh yang lebih tinggi.

Kata kunci: kanker payudara, pleiotrophin, biomarker, metastasis

## ABSTRACT

FAISAL LUKMAN BAWANONG. **The Relationship between Pleiotrophin Expression and Metastasis in Breast Cancer Patients** (supervised by Djonny Ferianto and Salman Ardi Syamsu)

**Background.** Breast cancer is the most common malignancy and the second leading cause of cancer death in women worldwide. Metastatic breast cancer is currently incurable. One of the current emerging studies is on pleiotrophin, a potent mitogenic cytokine associated with various types of cancer. Pleiotrophin is also proven to be associated with breast cancer metastasis through studies comparing pleiotrophin serum level of breast cancer patients with and without metastasis, so this study aims to look at pleiotrophin expression in breast cancer patient tissue.

**Methods.** This study used an observational cross-sectional design. Pleiotrophin expression in breast cancer tissue were examined using immunohistochemical examination. This study used chi square for the statistical test. **Results.** Of the 54 samples used in this study, metastasis was present in 26 cases and absent in 28 samples. The expression PTN is high in 24 patients with metastatic breast cancer and in 4 breast cancer patients without metastasis. A significant relationship was found between PTN level and metastasis ( $p < 0.001$ ). **Conclusion.** The study found a correlation between PTN levels and the occurrence of metastases in breast cancer patients, indicating that elevated PTN concentrations were associated with a higher likelihood of distant metastasis.

Keywords: breast cancer, pleiotrophin, biomarker, metastasis

## DAFTAR ISI

|   |      |
|---|------|
| HALAMAN JUDUL .....                                     | i    |
| HALAMAN PENGESAHAN TESIS .....                          | iii  |
| PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA..... | iv   |
| UCAPAN TERIMA KASIH.....                                | v    |
| ABSTRAK .....   | vii  |
| ABSTRACT .....  | viii |
| KATA PENGANTAR .....                                    | ii   |
| DAFTAR ISI .....  | iii  |
| DAFTAR GAMBAR .....                                     | vii  |
| DAFTAR TABEL .....                                      | viii |
| BAB I PENDAHULUAN.....                                  | 1    |
| A. Latar Belakang .....                                 | 1    |
| B. Rumusan Masalah.....                                 | 3    |
| C. Tujuan Penelitian.....                               | 3    |
| D. Manfaat Penelitian.....                              | 3    |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....                           | 4    |
| A. Telaah Pustaka .....                                 | 4    |
| 1. Kanker Payudara .....                                | 5    |
| a. Insiden Kanker Payudara .....                        | 4    |
| b. Patomekanisme Kanker Payudara .....                  | 6    |
| c. Stadium Kanker Payudara .....                        | 9    |
| d. Derajat Histopatologi Kanker Payudara .....          | 12   |
| e. Metastasis Kanker Payudara .....                     | 15   |
| 2. Pleiotrophin .....                                   | 23   |
| a. Struktur Pleiotrophin.....                           | 23   |
| b. Pleiotrophin dan Kanker Payudara.....                | 24   |
| c. Pleiotrophin dan Angiogenesis.....                   | 28   |
| B. Kerangka Teori.....                                  | 30   |
| C. Kerangka Konsep.....                                 | 32   |
| BAB III METODOLOGI PENELITIAN .....                     | 33   |
| A. Rancangan Penelitian .....                           | 33   |
| B. Lokasi dan Waktu Penelitian .....                    | 33   |
| C. Populasi dan Sampel Penelitian.....                  | 39   |
| D. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....                   | 34   |
| E. Defenisi Operasional .....                           | 35   |
| F. Kriteria Obyektif .....                              | 36   |
| G. Instrumen Pengumpul Data .....                       | 36   |
| H. Metode Pemeriksaan .....                             | 36   |
| I. Alur Penelitian.....                                 | 38   |
| J. Analisis Data .....                                  | 39   |

|   |    |
|---|----|
| D. <i>Ethical Clearance</i> .....   | 39 |
| BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN                                   |    |
| A. Hasil Penelitian .....   | 40 |
| 1. Jumlah Sampel .....  | 40 |
| 2. Karakteristik Sampel .....   | 40 |
| 3. Perbedaan Karakteristik Sampel Berdasarkan Ekspresi Pleiotrophin ..... | 41 |
| 4. Sebaran Nilai Pleiotrophin .....                                       | 42 |
| 5. Hubungan Ekspresi Pleiotrophin dengan Status Metastasis .....          | 42 |
| B. Pembahasan .....   | 43 |
| 1. Pemilihan Desain Penelitian .....                                      | 43 |
| 2. Karakteristik Responden .....  | 43 |
| 3. Hubungan Ekspresi Pleiotrophin dan Metastasis .....                    | 45 |
| 4. Keterbatasan dan Kekuatan Penelitian.....                              | 46 |
| 5. Ringkasan Penelitian .....   | 47 |
| BAB V. PENUTUP  |    |
| A. Kesimpulan.....  | 48 |
| B. Saran .....  | 48 |
| DAFTAR PUSTAKA.....   | 49 |

## DAFTAR GAMBAR

| Nomor Urut  | Halaman |
|---|---------|
| 1. Persentase Kanker pada Wanita secara Global .....  | 4       |
| 2. Insiden Kanker Payudara pada Wanita di Dunia .....   | 5       |
| 3. Insiden dan Mortalitas Kanker di Makassar .....  | 6       |
| 4. Multifaktor pada perkembangan sel kanker .....   | 7       |
| 5. Gambaran Histopatologi Derajat Kanker Payudara.....  | 14      |
| 6. Kaskade metastasis kanker payudara .....   | 15      |
| 7. Penyebaran sel tumor: jalur menuju keberhasilan atau kegagalan metastasis.   | 17      |
| 8. Tampilan skematis perkembangan karsinoma normal, in situ, invasif, dan metastasis.....   | 18      |
| 9. Pensinyalan ER .....   | 20      |
| 10. Jalur pensinyalan HER2 .....  | 21      |
| 11. Struktur PTN .....  | 24      |
| 12. Representasi skematis dari jalur dan fungsi terpenting yang diaktifkan oleh reseptor PTN yang diketahui, terkait dengan angiogenesis dan kanker ..... | 28      |
| 13. Ekspresi PTN pada jaringan sel kanker .....   | 29      |
| 14. Kerangka Teori PTN menyebabkan metastasis .....   | 30      |
| 15. Ekspresi PTN pada pemeriksaan imunohistokimia .....   | 36      |

**DAFTAR TABEL**

| Nomor Urut  | Halaman |
|---|---------|
| 1. Stadium Kanker Payudara .....  | 10      |
| 2. <i>Nottingham Grading System</i> .....                                 | 13      |
| 3. Derajat Tumor Berdasarkan <i>Nottingham Grading System</i> .....       | 14      |
| 4. Karakteristik Sampel Penelitian.....                                   | 40      |
| 5. Perbedaan Karakteristik Sampel Berdasarkan Ekspresi Pleiotrophin ..... | 41      |
| 6. Sebaran Nilai Pleiotrophin.....  | 42      |
| 7. Ekspresi Pleiotrophin dengan Status Metastasis .....                   | 42      |

## **BAB I PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Kanker payudara adalah keganasan yang paling umum dan penyebab kematian kedua akibat kanker pada perempuan di seluruh dunia. Seorang perempuan berisiko 12,8% (1 dari 8) untuk mengalami kanker payudara dari sejak lahir hingga meninggal dunia.

Sejak pertengahan tahun 2000-an, kanker payudara invasif pada perempuan meningkat sekitar setengah persen setiap tahunnya. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh peningkatan berat badan berlebih pada perempuan secara keseluruhan, penurunan tingkat kesuburan, dan bertambahnya usia kelahiran anak pertama. Saat ini, ada lebih dari 3,8 juta perempuan yang hidup sebagai penderita atau pernah terkena kanker payudara di Amerika Serikat.

Diperkirakan 43.700 kematian (43.170 perempuan dan 530 pria) akibat kanker payudara akan terjadi di Amerika Serikat pada tahun 2023. Di seluruh dunia, kanker payudara perempuan adalah penyebab kematian kelima. Pada tahun 2020, diperkirakan 684.996 perempuan di seluruh dunia meninggal akibat kanker payudara. (American Society of Clinical Oncology, 2023)

Jika melihat kejadian kanker payudara di Indonesia, terjadi peningkatan yang signifikan setiap tahunnya. Pada tahun 2004 kasus kanker rawat inap di seluruh rumah sakit di Indonesia tercatat 5.207 kasus, kemudian tahun 2005 sebanyak 7.850 kasus, tahun 2006 sebanyak 8.328 kasus, tahun 2007 sebanyak 8.277 kasus, tahun 2008 sebanyak 8.082 kasus dan tahun 2009 sebanyak 12.014 kasus.

Berdasarkan data yang diperoleh dari RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar, penderita kanker payudara yang berobat antara tahun 2005 sampai 2009 sebanyak 768 pasien, rata-rata 153 pasien per tahun, dengan frekuensi maksimal 40 sampai 49 tahun. adalah 39,4%. Terdapat kecenderungan peningkatan kejadian kanker payudara dari 136 pasien pada tahun 2005 menjadi 165 pasien pada tahun 2009.

Meskipun kematian akibat kanker payudara telah menurun selama dekade terakhir karena upaya penelitian yang signifikan untuk mengembangkan terapi yang lebih baik, kanker payudara metastatik tetap tidak dapat disembuhkan. Analisis sebelumnya menemukan bahwa deteksi dini kanker payudara secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup 5 tahun pada pasien kanker payudara hingga 98% dibandingkan dengan diagnosis terlambat (23%).

Salah satu penelitian yang sedang berkembang saat ini adalah mengenai pleiotropin pada kanker payudara. Pleiotropin (PTN) adalah sitokin mitogenik kuat dengan afinitas tinggi terhadap polisakarida glikosaminoglikan (GAG). Meskipun PTN paling berkaitan dengan perkembangan saraf selama embriogenesis dan periode neonatal, ekspresinya juga dikaitkan dengan sejumlah peristiwa fisiologis lainnya termasuk metastasis kanker, angiogenesis, perkembangan tulang, dan

peradangan. Ekspresi PTN yang tinggi dikaitkan dengan kejadian dan perkembangan banyak keganasan, seperti kanker paru, kanker prostat, myeloma multipel, dan tumor neuroendokrin. (Ma *et al.*, 2017)

Gen Pleiotrophin diekspresikan dalam pola kronologis dan spesifik dalam sel epitel saraf dan mesenkim selama tahap perkembangan, tetapi pada orang dewasa ekspresinya terbatas pada populasi sel tertentu. Namun, ekspresi PTN mengalami peningkatan pada sel yang cedera dan pada inflamasi. Pleiotropin menginduksi respon fungsional yang berbeda pada tipe sel yang berbeda seperti menginduksi respons mitosis pada fibroblas, sel endotel, dan sel epitel. (Perez-Pinera, Chang and Deuel, 2007)

Berbagai jenis kanker memiliki mekanisme pembentukan tumor yang berbeda, dan patogenesis kanker yang pasti masih belum diketahui. Namun, penelitian terbaru menunjukkan bahwa kadar PTN meningkat pada banyak keganasan dan terlibat dalam terjadinya banyak keganasan pada manusia termasuk keganasan, kanker kolorektal, glioblastoma, melanoma, kanker pankreas, kanker payudara, dan kanker paru. Misalnya, PTN meningkatkan ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* dan angiogenesis pada kanker kolorektal. PTN juga meningkatkan terjadinya glioma yang diinduksi faktor pertumbuhan yang berasal dari platelet dengan mempromosikan proliferasi sel progenitor saraf. Selain itu, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa ekspresi PTN dikaitkan dengan sejumlah gambaran klinis, seperti metastasis kelenjar getah bening, metastasis jauh, stadium klinis, dan *Overall Survival (OS)*, sedangkan hasil beberapa penelitian lain bertentangan dengannya. (Zhou *et al.*, 2018)

Penelitian lain mengungkapkan bahwa peningkatan kadar PTN dapat dideteksi dalam serum pasien dengan berbagai kanker, termasuk kanker payudara, kanker paru-paru, myeloma, dan kanker testis. Kadar serum PTN yang tinggi juga berkorelasi dengan *Overall Survival (OS)* yang singkat pada pasien kanker payudara, small cell lung cancer (SCLC) dan berfungsi sebagai biomarker diagnostik dan prognostik yang berharga untuk SCLC. Sebuah meta-analisis mengidentifikasi kadar PTN sebagai biomarker yang menjanjikan untuk memprediksi efek samping kanker sehingga PTN diduga dapat menjadi biomarker berbasis serum dari Kanker Prostat "pra-metastatik". (Liu *et al.*, 2021)

PTN telah terbukti berkaitan dengan metastasis kanker payudara melalui penelitian yang melihat kadar serum PTN pada penderita kanker payudara dengan metastasis dan tanpa metastasis. (Ikhlis, *et al.* 2024)

Oleh karena pentingnya biomarker prognosis dalam penanganan Kanker Payudara, maka kami tertarik untuk meneliti hubungan antara ekspresi Pleiotrophin pada jaringan dengan kejadian metastasis di Makassar. Penelitian terhadap kadar PTN di dalam serum telah beberapa kali dilakukan, sehingga penelitian ini bertujuan melihat ekspresi PTN di jaringan dengan menggunakan pemeriksaan imunohistokimia.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Adakah hubungan antara ekspresi pleiotrophin pada penderita kanker payudara dengan kejadian metastasis.

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara ekspresi pleiotrophin pada penderita kanker payudara dengan dan kejadian metastasis

### **2. Tujuan Khusus**

- a) Mengetahui ekspresi pleiotrophin pada penderita kanker payudara.
- b) Mengetahui kejadian metastasis pada penderita kanker payudara.
- c) Mengetahui hubungan antara ekspresi pleiotrophin pada penderita kanker payudara dengan kejadian metastasis pasien kanker payudara.

## **D. Manfaat Penelitian**

### **1. Manfaat Akademik**

- a) Menambah pengetahuan tentang ekspresi pleiotrophin pada penderita kanker payudara.
- b) Menambah pengetahuan tentang hubungan ekspresi pleiotrophin penderita kanker payudara dengan kejadian metastasis

### **2. Manfaat Akademik**

Pleiotrophin dapat dijadikan pertimbangan sebagai biomarker prognosis penderita kanker payudara

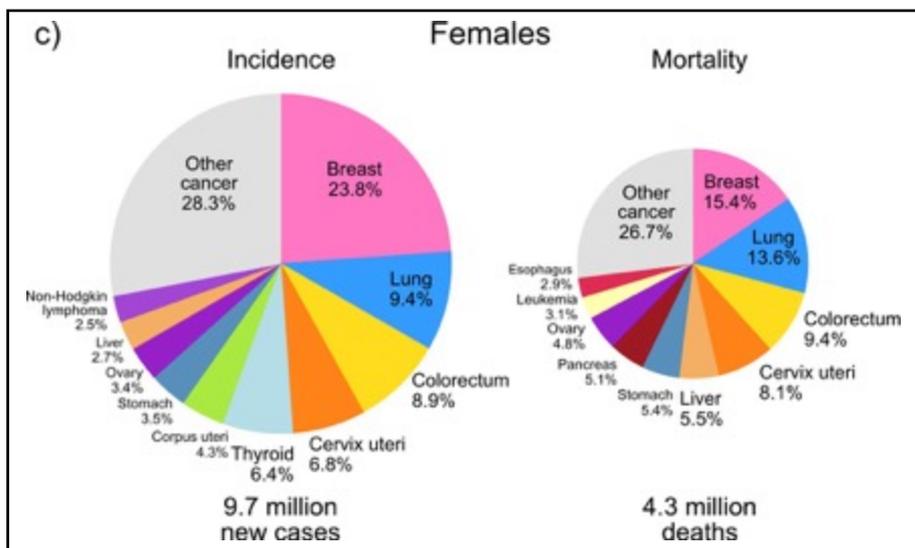
## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Telaah Pustaka

#### 1. Kanker Payudara

##### a) Insiden Kanker Payudara

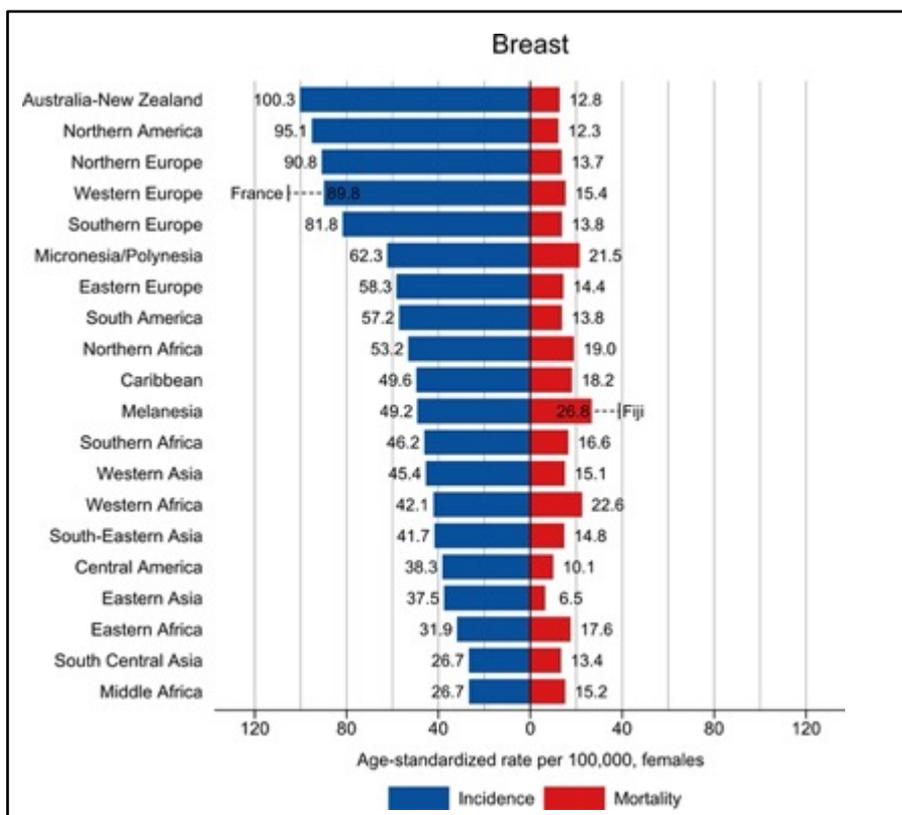
Berdasarkan data dari GLOBOCAN 2022, kanker payudara pada perempuan merupakan penyebab utama kedua kanker di dunia pada tahun 2022 setelah kanker paru dengan perkiraan 2,3 juta kasus baru, mencakup 11,6% dari seluruh kasus kanker. Kanker payudara menjadi penyebab utama kematian akibat kanker keempat di seluruh dunia setelah kanker paru, kanker kolorektal dan kanker hati dengan 666.000 kematian (6,9% dari seluruh kematian akibat kanker). Di kalangan perempuan, kanker payudara adalah kanker yang paling sering didiagnosis, dan merupakan kanker tersering yang menjadi penyebab kematian akibat kanker secara global dan di 157 negara untuk insidennya dan di 112 negara untuk angka kematian. (Freddie Bray et al., 2024)



Gambar 1. Kanker pada Wanita secara Global (Freddie Bray et al.,2024)

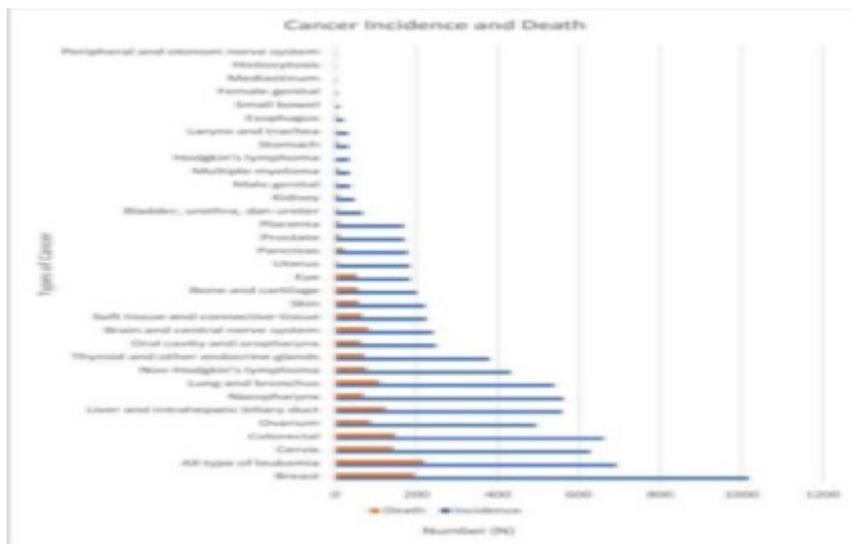
Kanker payudara menyumbang hampir satu dari empat kasus kanker dan satu dari enam kematian akibat kanker pada perempuan di seluruh dunia, dan merupakan angka tertinggi tingkat kejadian yang terlihat di Perancis, dan di

Australia/Selandia Baru, Amerika Utara, dan Eropa Utara, di mana tingkat kejadiannya empat kali lebih tinggi dibandingkan di Asia Selatan-Tengah dan Afrika Tengah. (Freddie Bray et al., 2024)



Gambar 2 Insiden Kanker Payudara pada Wanita di Dunia (Freddie Bray et al., 2021)

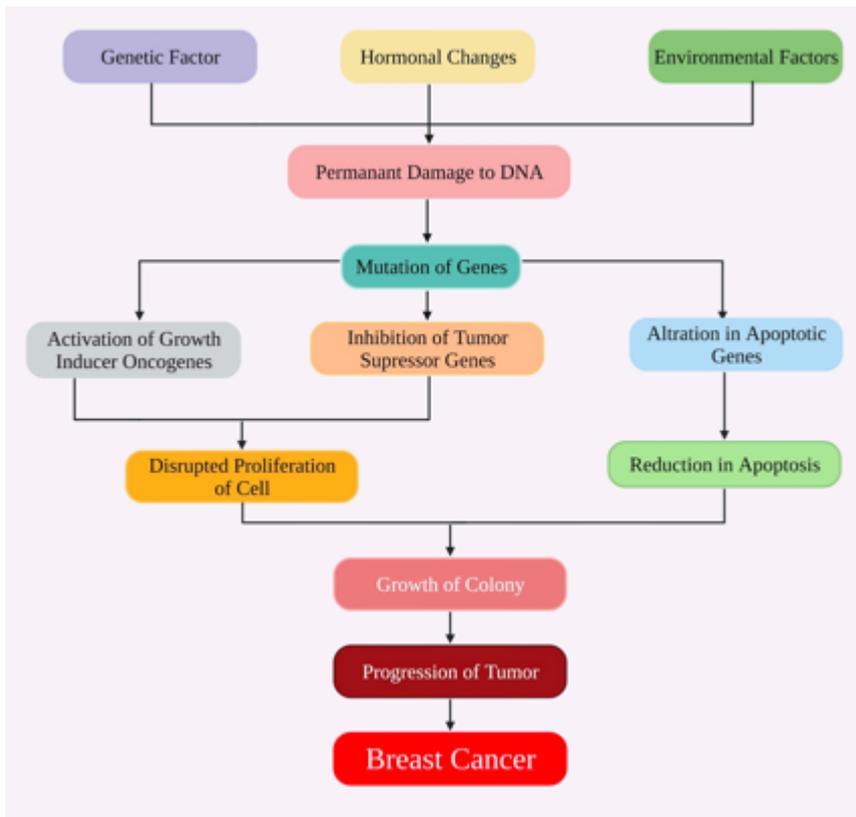
Di Makassar, data di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo dari Januari 2002 sampai Desember 2019 terdapat 7824 pasien kanker yang terbagi ke dalam kelompok kanker solid dan non-solid. Insiden kanker solid (79,3%) lebih tinggi daripada kanker non-solid (20,7%), menyebabkan 1063 kematian, atau 61,7%, dari semua kematian terkait kanker. Ada 6083 (77,7%) kasus kelangsungan hidup kanker. Kanker dengan insiden tertinggi adalah kanker payudara 1008 kasus (12,9%). penyebab kematian terbanyak kedua adalah kanker payudara 198 kasus (11,4%) sesudah Leukemia yang menjadi peringkat pertama penyebab kematian terbanyak 219 kasus (12,7%]. (Prihantono, n.d.; Putra et al., 2019)



Gambar 3. Insiden dan Mortalitas Kanker di Makassar (Prihantono, n.d.; Putra et al., 2019)

#### b) Patomekanisme Kanker Payudara

Secara umum, kerusakan DNA sel dapat menyebabkan mutasi atau rekonstruksi ulang kromosom yang berujung pada karsinogenesis. Tidak diragukan lagi, kanker payudara adalah penyakit yang kompleks dan multifaktorial yang disebabkan oleh faktor hormonal atau genetik, atau bahkan kombinasi kedua faktor tersebut, seperti yang terlihat pada banyak kasus. (Alharbi et al., 2022)



Gambar 4. Multifaktor pada perkembangan sel kanker  
Sumber : (Alharbi *et al.*, 2022)

Faktor hormonal, utamanya estrogen, memainkan peran penting dalam perkembangan kanker payudara. Para peneliti berhipotesis bahwa produksi estrogen yang berlebihan dapat merangsang pertumbuhan dan perkembangan organ yang menyimpang akibat pengaruh hormonal. (Clemons and Goss, 2001)

BRCA1 dan BRCA2 adalah dua gen kerentanan kanker payudara yang paling penting. Gen BRCA memainkan peran penting dalam perbaikan kerusakan sel dan menginduksi kematian sel jika kerusakan tidak dapat diselamatkan. (Downs and Wang, 2016) Mutasi BRCA menyebabkan proliferasi jaringan payudara abnormal dan meningkatkan risiko kanker payudara. Diperkirakan 5-10% kanker payudara yang didiagnosis pada perempuan berhubungan dengan kerentanan herediter, yang disebabkan oleh mutasi pada gen autosomal dominan, seperti BRCA1 dan BRCA2. (Pisanò *et al.*, 2011)

#### Jalur Persinyalan yang Terlibat dalam Kanker Payudara

##### 1) Cyclin Dependent Kinase

Ada tiga famili molekul sebagai kunci utama yang terlibat dalam regulasi siklus sel, yaitu siklin, siklin dependen kinase (CDKs), dan cyclin dependen kinase

inhibitor (CDKIs). Disregulasi interaksi antara siklin dan mitra CDK terkait berkontribusi terhadap salah satu ciri khas kanker, yaitu proliferasi sel tumor yang berkelanjutan. (Chan and Hamid, 2021)

## 2) Breast Tumor Kinase

BRK adalah tirosin kinase non-reseptor yang diekspresikan secara berlebihan pada 60% tumor payudara manusia. Ekspresi BRK yang tinggi telah ditunjukkan pada karsinoma invasif, namun juga diekspresikan secara signifikan pada HER2 dan HER4. Sebuah penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa BRK berkontribusi di hulu terhadap p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase dan pengaturan sinyal ekstraseluler kinase 5 (ERK5) serta di hilir untuk ekspresi reseptor faktor pertumbuhan epidermal (ErbB). Ekspresi berlebih dan aktivasi konstitutif sel kanker payudara BRK kemudian masing-masing menginduksi peningkatan kelangsungan hidup sel dan pertumbuhan yang tidak terkontrol. (Schmandt *et al.*, 2006)

## 3) Sinyal Notch

Pensinyalan notch telah diidentifikasi selama lebih dari dua dekade dalam pengembangan kelenjar susu manusia, yang mengatur sejumlah besar aktivitas seluler seperti pemeliharaan sel induk, pengaturan kelangsungan hidup sel, diferensiasi, proliferasi, dan motilitas sel. Perubahan proses ini diketahui meningkatkan perkembangan kanker payudara pada manusia. Meskipun mamalia memiliki empat homolog Notch, namun tumor padat seperti kanker payudara mungkin secara bersamaan mengekspresikan beberapa homolog Notch yang memberi mereka resistensi terhadap agen terapi yang sangat selektif. Peran onkogenik Notch telah ditunjukkan dalam tumorigenesis kanker payudara melalui *cross-talk* dengan beberapa jalur pensinyalan lain, termasuk estrogen, jalur pensinyalan faktor pertumbuhan epidermal manusia 2 (HER2), Ras, dan Wnt. Misalnya, sekitar 80% kanker payudara yang diobati dengan anti-estrogen mengalami resistensi terhadap pengobatan, dan hal ini diyakini disebabkan oleh keterlibatan jalur Notch. (Rizzo *et al.*, 2008)

## 4) Nuclear Factor-kappa B (NF- $\kappa$ B)

Superfamili faktor nuclear-kappa B (NF- $\kappa$ B) terdiri dari faktor transkripsi yang mengambil peran penting dalam mengatur proses seperti angiogenesis, proliferasi sel, invasi sel, migrasi sel, metastasis, dan apoptosis. Pada sel normal, jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B diatur dengan ketat dan hanya dapat diaktifkan melalui stimulasi yang berbeda dari faktor pertumbuhan epidermal (EGF), bakteri dan lipopolisakarida (LPS), tekanan kimia dan fisik, sitokin inflamasi seperti interleukin (IL)-1  $\alpha$  dan  $\beta$  serta faktor nekrosis tumor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Setelah degradasi I $\kappa$ B oleh fosforilasi I $\kappa$ B kinase (IKK), aktivasi jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B dimulai dengan pelepasan subunit p50 (NF- $\kappa$ B1) dan p65 (RelA) bebas ke

dalam sitoplasma sebelum aktivasi lebih lanjut dari jalur hilir yang mengarah ke jalur fisiologis.

Aktivasi jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B yang tidak teratur, yang mendorong ekspresi abnormal, telah diamati pada berbagai jenis kanker pada manusia, termasuk meningkatkan potensi metastasis dan angiogenik tumor, meningkatkan proliferasi sel kanker, dan memungkinkan sel untuk keluar dari proses apoptosis. Pada kenyataannya, berbagai faktor antiapoptosis dapat diaktifkan oleh jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B. (Sethi, Sung and Aggarwal, 2008)

Peningkatan aktivitas NF- $\kappa$ B dapat menyebabkan ekspresi kemokin abnormal dan meningkatkan aktivitas migrasi sel. Sejalan dengan itu, beberapa matriks metalloproteinase (MMPs) yang diidentifikasi di situs  $\kappa$ B dapat meningkatkan invasi sel ke jaringan sekitarnya. NF- $\kappa$ B aktif juga mengatur ekspresi molekul spesifik seperti molekul adhesi sel vaskular-1 (VCAM-1), molekul adhesi antar sel-1 (ICAM-1), dan molekul adhesi leukosit endotel-1 (ELAM-1). Molekul-molekul ini merupakan pemain penting dalam metastasis kanker, memungkinkan penetrasi dinding pembuluh darah untuk mengangkut sel-sel kanker ke bagian tubuh yang jauh. Demikian pula, ekspresi protein NF- $\kappa$ B yang tinggi merangsang penghancuran matriks ekstraseluler oleh sel-sel tumor, sehingga meningkatkan kemampuan metastasis tumor. (Adhikary *et al.*, 2010)

#### 5) Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER)

Termasuk dalam keluarga reseptor tirosin kinase, *Human Epidermal Growth Factor Receptor* (HER) terdiri dari empat subfamili dan biasanya diekspresikan dalam jaringan normal. Di antara subfamili HER, hanya reseptor HER2 yang berkorelasi dengan berbagai kanker payudara. HER2 ditemukan meningkat pada 20-30% tumor payudara invasif; ekspresi berlebihnya dikaitkan dengan proliferasi sel kanker, perkembangan kanker, dan metastasis sel kanker, sehingga mengakibatkan prognosis yang buruk dan tingkat kelangsungan hidup yang rendah pada pasien kanker payudara. (Chan and Hamid, 2021)

#### c) Stadium Kanker Payudara

Stadium kanker payudara perlu ditentukan sebelum memulai pengobatan. Pada umumnya, stadium ditentukan berdasarkan klasifikasi TNM dari The American Joint Committee on Cancer (AJCC). Dalam penentuan stadium, kanker diklasifikasikan berdasarkan tahap T, N, dan M seperti pada Tabel berikut ini. (Ashariati, 2019)

Tabel 1. Stadium Kanker Payudara

| <i>Stage</i> | <i>T</i>        | <i>N</i>        | <i>M</i> |
|--------------|-----------------|-----------------|----------|
| <b>0</b>     | Tis             | N0              | M0       |
| <b>IA</b>    | T1 <sup>b</sup> | N0              | M0       |
| <b>IB</b>    | T0              | N1mi            | M0       |
|              | T1 <sup>b</sup> | N1mi            | M0       |
| <b>IIA</b>   | T0              | N1 <sup>c</sup> | M0       |
|              | T1 <sup>b</sup> | N1 <sup>c</sup> | M0       |
|              | T2              | N0              | M0       |
| <b>IIB</b>   | T2              | N1              | M0       |
|              | T3              | N0              | M0       |
| <b>IIIA</b>  | T0              | N2              | M0       |
|              | T1 <sup>b</sup> | N2              | M0       |
|              | T2              | N2              | M0       |
|              | T3              | N1              | M0       |
|              | T3              | N2              | M0       |
| <b>IIIB</b>  | T4              | N0              | M0       |
|              | T4              | N1              | M0       |
|              | T4              | N2              | M0       |
| <b>IIIC</b>  | Any T           | N3              | M0       |
| <b>IV</b>    | Any T           | Any N           | M1       |

### Defenisi TNM

#### Tumor Primer (T)

- TX : Tidak dapat ditemukan adanya tumor primer.
- T0 : Tidak dapat dibuktikan adanya tumor primer.
- Tis : Karsinoma in situ, intraductal karsinoma, lobular karsinoma in situ, atau penyakit Paget pada nipple dengan tidak ada yang berhubungan dengan tumor. Penyakit Paget's yang berhubungan dengan tumor diklasifikasikan berdasarkan ukuran tumor.
- T1 : Tumor 2,0 cm atau kurang pada dimensi yang terbesar.
  - T1mic : Microinvasion 0,1 cm atau kurang pada dimensi yang terbesar.
  - T1a : Tumor lebih besar dari 0,1cm tetapi tidak lebih dari 0,5 cm pada dimensi yang terbesar.
  - T1b : Tumor lebih besar dari 0,5 cm tetapi tidak lebih dari 1,0 cm pada dimensi yang terbesar.
  - T1c : Tumor lebih besar dari 1,0 cm tetapi tidak lebih dari 2,0 cm pada dimensi yang terbesar.
- T2 : Tumor lebih besar dari 2,0 cm tetapi tidak lebih dari 5,0 cm pada dimensi yang terbesar.
- T3 : Tumor lebih besar dari 5,0 cm pada dimensi yang terbesar.
- T4 : Tumor dengan segala ukuran dengan perluasan langsung ke (a) dinding dada (b) kulit, seperti yang dideskripsikan berikut; Dinding dada meliputi tulang iga, m. interkostal, dan m. seratus anterior tetapi bukan m. pectoralis.
  - T4a : Perluasan pada dinding dada.

- T4b : Edema (termasuk peau d'orange) atau ulserasi pada kulit payudara nodus satelit kulit terbatas pada payudara yang sama.
- T4c : Kedua kriteria diatas (4a dan 4b).
- T4d :Karsinoma inflammatory. Secara klinik-patologi dikarakteristikan sebagai *diffuse brownly induration* pada kulit payudara, biasanya tanpa massa yang dapat diraba. Secara radiologis mungkin ada massa yang dapat dideteksi dan karakteristik penebalan kulit payudara. Presentasi klinik ini didasarkan pada adanya embolisasi pada “dermal lymphatics” disertai penebalan dari kapiler superfisial.

#### Node Lymph Regional clinical (N)

- NX : Nodus limfe regional tidak dapat ditemukan (misalnya, telah dipindahkan).
- N0 : Tidak ada metastasis nodus limfe regional.
- N1 : Metastasis pada nodus-nodus limfe aksila level I, II ipsilateral yang “mobile”
- N2 : Metastasis pada nodus-nodus limfe aksila level I,II ipsilateral yang terfiksir satu sama lain atau pada struktur yang lain; ipsilateral internal mammary lymph node(s)
  - N2a : Metastasis pada node-node limfe aksila level I,II ipsilateral yang terfiksir satu sama lain atau pada struktur yang lain.
  - N2b : Metastasis ipsilateral *internal mammary lymph node(s)*, tanpa metastasis pada node-node limfe aksila level I,II ipsilateral
- N3 : Metastasis pada node-node limfe ipsilateral infraklavikula (level III aksila node), dengan atau tanpa metastasis pada node-node limfe aksila level I,II ipsilateral atau metastasis ipsilateral supraclavikula node, dengan atau tanpa metastasis ipsilateral *internal mammary lymph node(s)*, dan metastasis pada node-node limfe aksila level I,II ipsilateral
  - N3a : Metastasis pada node-node limfe ipsilateral infraklavikula
  - N3b : Metastasis ipsilateral internal mammary lymph node(s), dan metastasis pada node-node limfe aksila level I, II ipsilateral
  - N3c : Metastasis ipsilateral supraclavikula node

#### Klasifikasi Patologik (pN)

- pNX : Node-node limfe regional tidak dapat ditemukan (tidak dipindahkan untuk studi patologik atau telah terlebih dahulu dipindahkan).
- pN0 : Tidak ada metastasis node limfe regional secara histologi.
  - pN0(i-) : Tidak ada metastasis node limfe regional secara histologi, IHC negatif
  - pN0(i+) : Sel ganas positif tidak > 0.2 mm secara pengecatan H & E dan IHC
  - pN0 (mol-) : Tidak ada metastasis node limfe regional secara histologi dan RT-PCR

- pN0 (mol+) : Terdeteksi secara molekuler dg RT-PCR tapi tidak terdeteksi node limfe regional secara histologi, IHC negative
- pN1 : Micrometastasis; atau metastasis pada satu sampai tiga kelenjar getah bening aksila; dan/atau pada kelenjar mamaria internal dengan cara SLNB (sentinel node biopsy) tetapi tidak terdeteksi secara klinis
  - pN1 mi : metastasis mikro (>0,2 mm dan/atau>200 sel, tetapi tidak ada >2,0 mm)
  - pN1a : Metastasis pada satu sampai tiga kelenjar aksila, setidaknya satu >0,2 mm.
  - pN1b : Metastasis kelenjar mamaria internal dengan cara SLNB (sentinel node biopsy) tetapi tidak terdeteksi secara klinis
  - pN1c : Metastasis pada satu sampai tiga kelenjar aksila, dan metastasis kelenjar mamaria internal dengan cara SLNB (sentinel node biopsy) tetapi tidak terdeteksi secara klinis
- pN2 : Metastasis pada node-node limfe aksila ipsilateral 4 sampai 9 node atau secara klinis terdeteksi metastasis node mamaria interna tanpa deteksi aksila node
  - pN2a : Metastasis pada node-node limfe aksila ipsilateral 4 sampai 9 node, setidaknya satu >0,2 mm
  - pN2b : Secara klinis terdeteksi metastasis node mamaria interna tanpa deteksi aksila node
- pN3 : Metastasis pada node-node limfe aksila ipsilateral lebih atau sama dg 10 node, setidaknya satu >0,2 mm; atau secara klinis terdeteksi metastasis node mamaria interna dan deteksi aksila node satu atau lebih; atau metastasis node supraklavikula ipsilateral
  - pN3a : Metastasis pada node-node limfe aksila ipsilateral lebih atau sama dg 10 node, setidaknya satu >0,2 mm
  - pN3b : Secara klinis terdeteksi metastasis node mamaria interna dan deteksi aksila node satu atau lebih; atau
  - pN3c : Metastasis node supraklavikula ipsilateral

#### Klasifikasi Metastasis Luas (M)

- MX : Metastasis luas tidak dapat ditemukan.
- M0 : Tidak ada metastasis luas.  
cM0 (i+) : Klinis dan radiologi tidak terdeteksi, tapi molekular atau mikroskopis terdeteksi pada peredaran darah atau bone marrow tanpa tanda klinis.
- M1 : Ada metastasis jauh terdeteksi secara klinis dan radiologi dan/atau histologi terbukti >0.2 mm.

#### **d) Derajat Histopatologi Kanker Payudara**

Karsinoma invasif secara morfologis dibagi berdasarkan pola pertumbuhan dan tingkat diferensiasinya, yang terakhir ini mencerminkan tingkat kemiripan sel

kanker dengan sel epitel payudara normal. Pembagian ini dilakukan dengan menilai tipe histologis dan tingkat histologis. Meskipun jenis tumor memberikan informasi prognostik yang berguna, sebagian besar (60%-75%) kanker payudara tidak memiliki jenis karakteristik khusus (yaitu, karsinoma duktal invasif tanpa jenis khusus, atau NST); jenis khusus yang menunjukkan signifikansi prognostik yang berbeda relatif jarang terjadi.

Grading tumor bertujuan untuk menilai tingkat agresivitas atau derajat diferensiasi tumor. Modifikasi Nottingham (Elston-Ellis) dari sistem penilaian Scarff-Bloom-Richardson, juga dikenal sebagai Nottingham Grading System (NGS) adalah sistem penilaian yang direkomendasikan oleh berbagai badan profesional secara internasional (Organisasi Kesehatan Dunia [WHO], American Joint Committee on Cancer [AJCC], Uni Eropa [EU], dan Royal College of Pathologists (UK RCPATH). Relevansi prognostik NGS pada kanker payudara pada awalnya ditunjukkan pada tahun 1991 dan telah divalidasi kemudian dalam beberapa penelitian independent. NGS didasarkan pada evaluasi tiga fitur morfologi: (a) tingkat pembentukan tubulus atau kelenjar, (b) pleomorfisme nuklir, dan (c) jumlah mitosis (Amitha and Selvamani, 2018)

Tabel 2. *Nottingham Grading System*

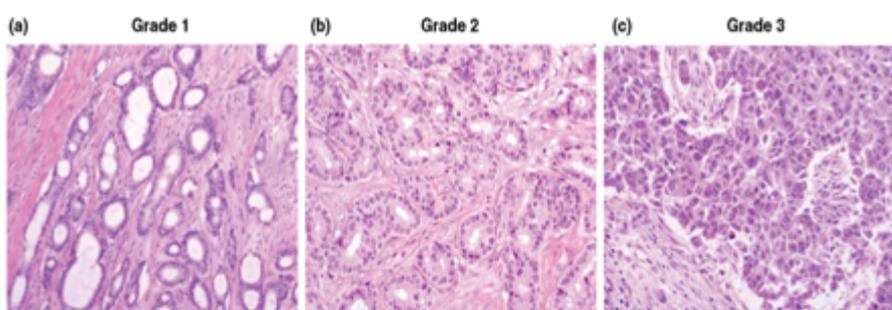
| Kriteria        | Skor | Deskripsi                                       |
|-----------------|------|---|
| Jumlah Mitosis  | 1    | Kurang dari 11 mitosis pada 10 HPF              |
|                 | 2    | Antara 11-20 mitosis pada 10 HPF                |
|                 | 3    | Lebih dari 20 mitosis pada HPF                  |
| Nukleus Atipik  | 1    | Ukuran/bentuk nucleus variasi minimal           |
|                 | 2    | Ukuran /bentuk nucleus variasi sedang           |
|                 | 3    | Ukuran/bentuk variasi nucleus sangat bervariasi |
| Formasi Tubular | 1    | Formasi tubular $\geq 75\%$ dari tumor          |
|                 | 2    | Formasi tubular 10-75% dari tumor               |
|                 | 3    | Formasi tubular $\leq 10\%$ dari tumor          |

Hasil perhitungan skor di atas kemudian menghasilkan penilaian derajat sebagai berikut.

Tabel 3. Derajat Tumor Berdasarkan *Nottingham Grading System*

| Total skor | Derajat Tumor | Tampakan Sel  |
|------------|---------------|---|
| 3-5        | Grade 1       | Diferensiasi baik<br>(Tampak normal, bertumbuh lambat, tidak agresif) |
| 6-7        | Grade 2       | Diferensiasi moderat<br>(seminormal, tingkat pertumbuhan sedang)      |
| 8-9        | Grade 3       | Diferensiasi buruk<br>(abnormal, bertumbuh cepat, agresif)            |

WHO menggambarkan prognosis angka ketahanan hidup 5 dan 10 tahun berdasarkan derajat histopatologi dengan prognosis adalah sebesar 75% dan 45% untuk diferensiasi baik, sebesar 53% dan 27% pada diferensiasi sedang, dan sebesar 31% dan 18% pada diferensiasi buruk. (Rakha *et al.*, 2010)



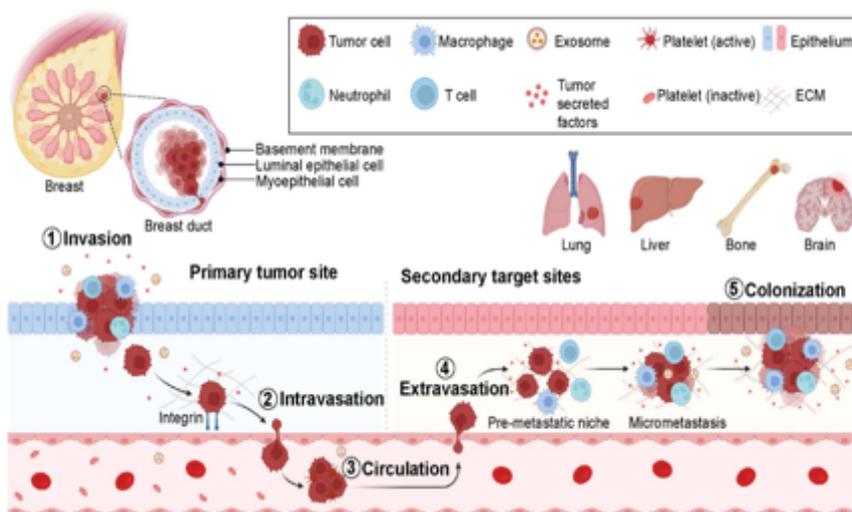
Gambar 5. Gambaran Histopatologi Derajat Kanker Payudara. Tingkat histologis kanker payudara yang dinilai oleh Sistem Penilaian Nottingham. (a) Tumor berdiferensiasi baik (tingkat 1) yang menunjukkan homologi tinggi dengan unit lobular duktus terminalis payudara normal, pembentukan tubulus (>75%), pleomorfisme nuklear tingkat ringan, dan jumlah mitosis rendah. (b) Tumor yang berdiferensiasi sedang (tingkat 2). (c) Tumor yang berdiferensiasi buruk (tingkat 3) dengan tingkat pleomorfisme seluler yang nyata dan sering mengalami mitosis dan tidak ada pembentukan tubulus (<10%).

Sumber : (Rakha *et al.*, 2010)(Sung *et al.*, 2021)

### e) Metastasis Kanker Payudara

Sel kanker mampu menginvasi jaringan sekitarnya bahkan ke jaringan/organ yang jauh dari tumor primernya yang disebut metastasis. Metastasis terjadi melalui proses yang kompleks dimana sel dari tumor primer mengalami migrasi dan invasi, intravasasi dan beredar dalam sirkulasi darah atau limfatik, mengalami ekstravasasi kemudian membentuk koloni baru pada organ sekunder.

Untuk memulai suatu proses metastasis, sel kanker harus melepaskan diri (detach) dari sel tetangganya dan dari matriks disekitarnya. Sel ini kemudian akan menyebar melalui sistem limfatik dan peredaran darah. Sel yang berproliferasi memiliki mekanisme angiogenesis yaitu pembentukan pembuluh darah untuk menunjang kehidupannya sebagaimana sel fisiologis dan memudahkan sel kanker untuk mengalami metastasis maupun rekurensi dari kanker payudara setelah masa terapi. (Zarychta, et al., 2011)

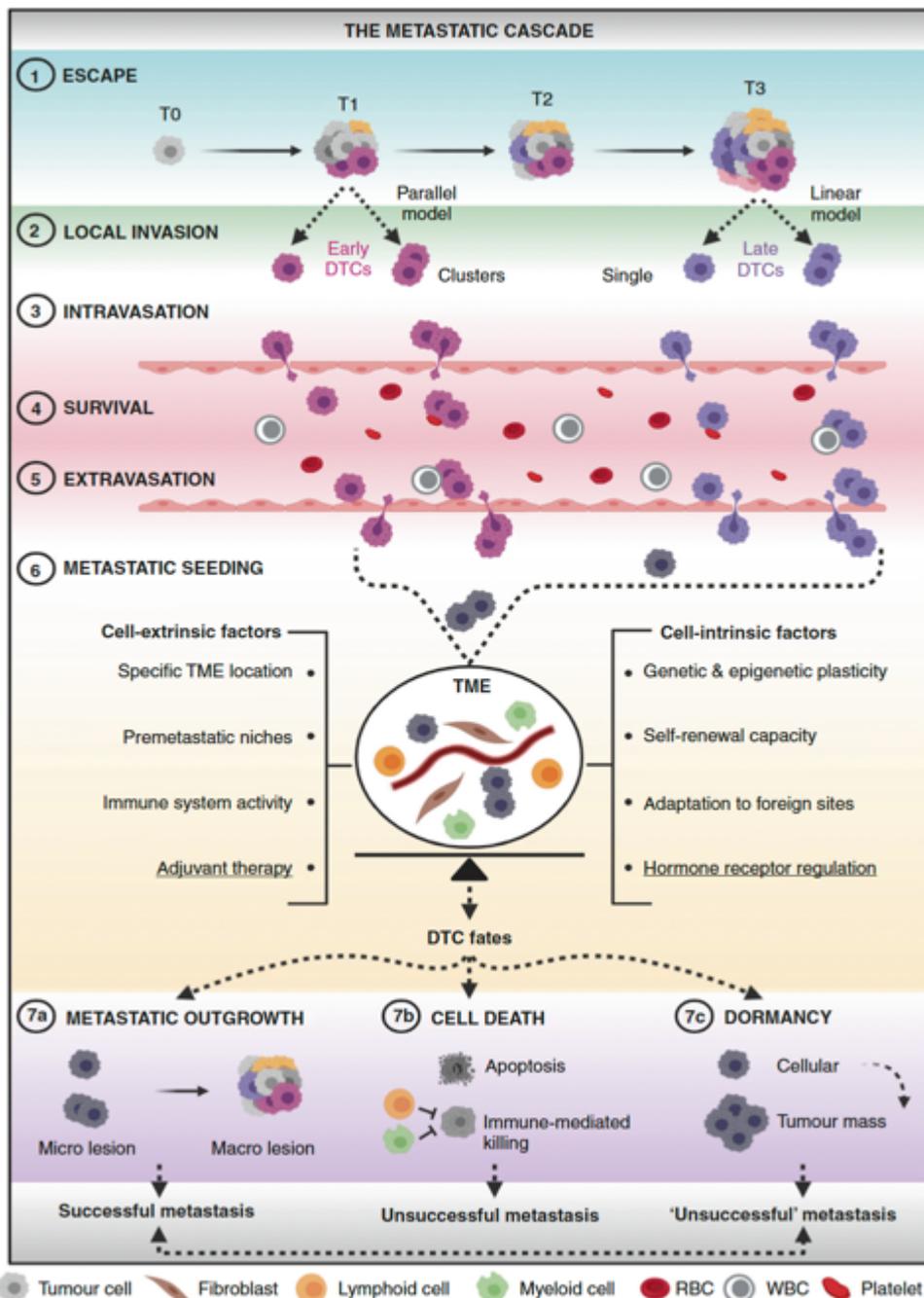


Gambar 6. Kaskade metastasis kanker payudara. Representasi skematik komponen penting yang terlibat dalam metastasis kanker payudara dari situs primer tumor sampai ke situs target (paru-paru, hati, tulang, dan otak).  
Sumber : Burcu, et al., 2023

Angiogenesis ditandai dengan ekspresi dari vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor dan hypoxia-inductable factor-1 (HIF-1). Hipoksia pada sel tersebut dapat mengekspresikan HIF-1 yang mampu

mengendalikan transkripsi gen VEGF. Intravasasi sistem peredaran darah maupun kelenjar getah bening mengawali proses metastasis kemudian migrasi ke pembuluh darah melalui mekanisme ekstravasasi dan metastasis. Mekanisme intravasasi melibatkan adhesi antar sel oleh cadherin dan extracellular matrix (ECM). Proses ini terjadi akibat berkurangnya ekspresi molekul adhesi sel (CAM), seperti Ecadherin dan CD44. Tahap kedua adalah degradasi lokal membran basalis dan jaringan interstisial yang melibatkan sejumlah enzim proteolitik seperti MMP, cathepsin D dan urokinase plasminogen activator (UPA). Hasil degradasi kolagen dan proteoglikan juga memiliki kemampuan kemotaksis, angiogenik dan memicu pertumbuhan sel. Tumor jinak payudara memiliki enzim kolagenase tipe IV yang rendah. Sebaliknya pada tumor ganas enzim ini mengalami overekspresi. Tahap ketiga adalah perubahan adhesi sel tumor pada ECM akibat meningkatnya aktivitas kolagenase tipe IV. Produk degradasi kolagen tersebut tidak lagi terbatas pada permukaan membran basalis namun tersebar pada matriks ekstraseluler yang memicu terjadinya migrasi.

Langkah terakhir proses invasi adalah locomotion. Pada tahap ini sel tumor memperoleh daya gerak melewati membran basalis dan matriks yang mengalami proteolisis. Migrasi sel merupakan tahapan kompleks yang melibatkan perubahan pada sitoskeleton yang memicu aktivitas spatio-temporal berupa filopodia, lamellipodia dan invadopodia. Perubahan ini merupakan bagian dari proses epithelial mesenchymal transition (EMT). Invadopodia adalah protrusio sitoskeleton aktin yang diperantarai oleh protein regulator seperti N-WASP, cortactin dan cofilin. Enzim metalloprotease transmembran maupun secreted membantu proses invadopodia melalui degradasi protein ECM. Sel-sel ini melakukan gerakan amuboid dengan kecepatan  $\sim 4 \mu\text{m}/\text{menit}$  (in vivo), berinteraksi dengan sel stroma, komponen ECM dan kemoatraktan intratumoral kemudian keluar dari tumor primernya melalui diseminasi dalam sirkulasi darah atau limfatik. Sel dalam stroma dalam lingkungan mikro tumor (microenvironment) seperti makrofag dapat meregulasi sel kanker payudara melalui formasi protrusio invasive (invadopodia) dan protrusio lokomotor (pseudopodia). (Riggio, et al., 2021)

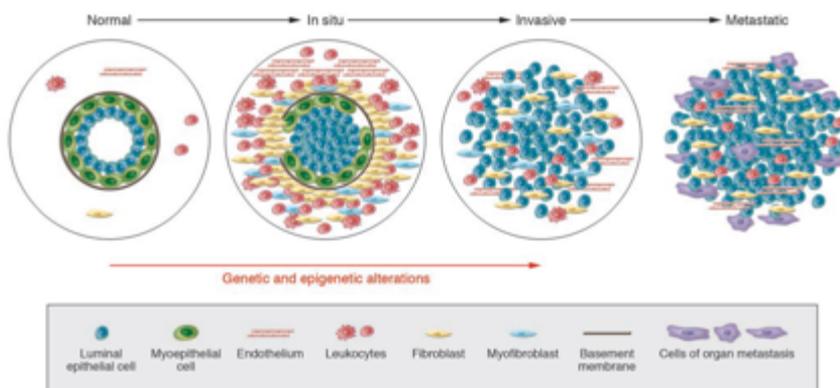


Gambar 7. Penyebaran sel tumor: jalur menuju keberhasilan atau kegagalan metastasis. (1) Keluarnya DTC pada tahap awal (model paralel) atau tahap akhir (model linier) tumorigenesis, baik sebagai sel tunggal maupun kelompok. (2) Invasi lokal jaringan inang di dekatnya. (3) Intravasasi ke dalam sirkulasi. (4) Kelangsungan hidup dalam sirkulasi. (5) Ekstravasasi dari sirkulasi ke tempat yang jauh. (6) Penyemaian metastasis di lokus yang jauh, di mana terjadi

interaksi antara DTC dan sel inang TME (DTC sekarang digambarkan dalam warna abu-abu karena nasib sel tumor awal dan akhir pada tahap ini tidak jelas). Ini adalah langkah paling kritis dari kaskade metastasis di mana keseimbangan yang baik antara faktor sel-ekstrinsik dan sel-intrinsik tampaknya menentukan nasib DTC. Yang digarisbawahi adalah terapi adjuvan dan regulasi hormon-reseptor sebagai dua penentu sel-ekstrinsik dan sel-intrinsik utama, masing-masing, dari keberhasilan atau kegagalan metastasis pada kanker payudara HR+. (7a) pertumbuhan metastasis, (7b) kematian sel, dan (7c) dormansi adalah tiga nasib berbeda yang dapat dialami DTC melalui berbagai mekanisme. Sementara kematian sel tidak dapat dipulihkan, metastasis yang 'tidak berhasil' yang terdiri dari sel kanker yang tidak aktif pada akhirnya dapat melanjutkan pertumbuhannya dan menimbulkan lesi yang mematikan. DTC adalah sel tumor yang tersebar, sel darah merah RBC, stadium tumor T, lingkungan mikro tumor TME, makro makroskopis, mikro mikroskopis, sel darah putih WBC.

Sumber : Riggio, et al., 2021

Riwayat alami kanker payudara melibatkan perkembangan melalui tahapan patologis dan klinis, dimulai dengan hiperproliferasi duktal, dengan evolusi selanjutnya menjadi karsinoma insitu dan invasif, dan akhirnya menjadi penyakit metastasis (Gambar 4). Ductal carcinoma in situ (DCIS) dianggap sebagai prekursor karsinoma duktal invasif berdasarkan studi molekuler, epidemiologi, dan patologis. Meskipun telah terjadi peningkatan bermakna pada deteksi penyakit tahap awal, pemahaman mengenai faktor-faktor yang terlibat dalam perkembangan tumor dan kemampuan untuk secara selektif mengganggu perkembangan tumor masih jauh tertinggal. Inisiasi kanker payudara disebabkan oleh peristiwa transformasi (genetik dan epigenetik) dalam satu sel. Perkembangan tumor selanjutnya didorong oleh akumulasi perubahan genetik tambahan yang dikombinasikan dengan ekspansi dan seleksi klonal. (Polyak, 2007)



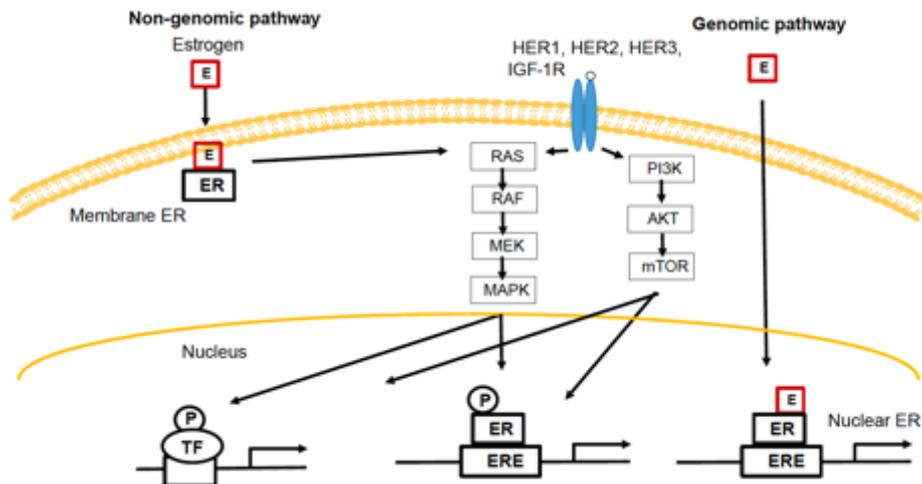
Gambar 8. Tampilan skematis perkembangan karsinoma normal, in situ, invasif, dan metastasis. Saluran payudara normal terdiri dari membran basal dan

lapisan sel epitel luminal dan mioepitel. Sel-sel yang menyusun stroma meliputi berbagai leukosit, fibroblas, miofibroblas, dan sel endotel. Pada karsinoma in situ, sel mioepitel mengalami perubahan epigenetik dan fenotipik dan jumlahnya menurun, yang berpotensi disebabkan oleh degradasi membran basal. Pada saat yang sama, jumlah fibroblas stroma, miofibroblas, limfosit, dan sel endotel meningkat. Hilangnya sel mioepitel dan membran basal menyebabkan karsinoma invasif, di mana sel tumor dapat menyerang jaringan di sekitarnya dan dapat bermigrasi ke organ yang jauh, yang pada akhirnya menyebabkan metastasis.

Sumber : (Polyak, 2007)

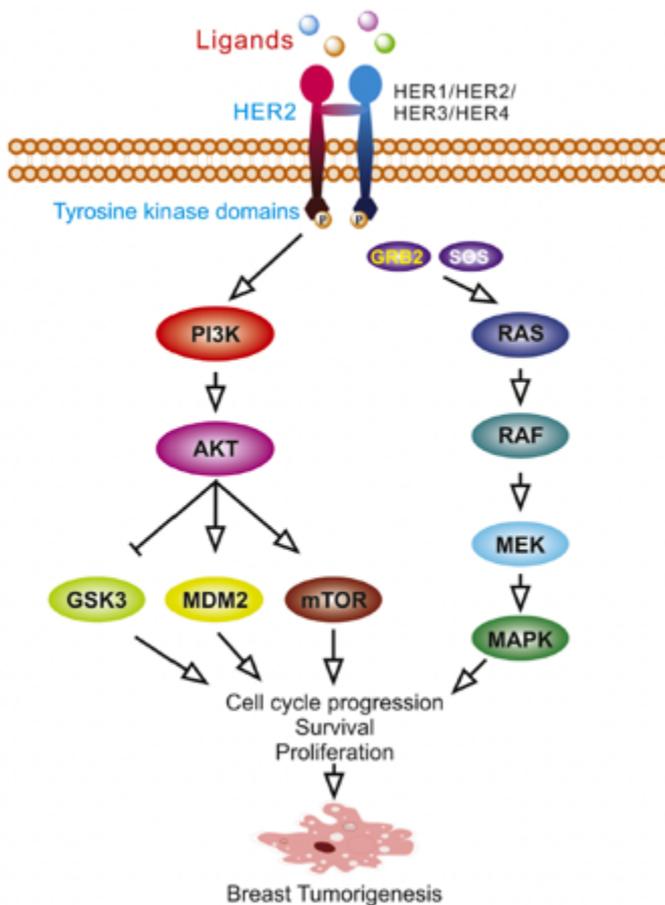
Terdapat dua jenis sinyal proliferasi kanker payudara; jalur reseptor hormon melalui reseptor estrogen (ER) dan jalur reseptor transmembran yang mewakili human epidermal growth factor receptor-2 (HER2). Estrogen telah diketahui memainkan peran penting dalam perkembangan dan penyebaran kanker payudara. Pada jalur genom klasik, reseptor estrogen yang terikat estrogen secara langsung berikatan dengan elemen respons estrogen (ERE) yang terdapat pada promotor gen target. Pada jalur nongenomik, ER dapat mengatur transkripsi tanpa berikatan langsung dengan DNA. ER bertindak sebagai koaktivator melalui interaksi dengan faktor transkripsi lain, yang mengatur transkripsi gen pada situs DNA spesifiknya.

Membran ER hanya mewakili sebagian kecil dari total ER dan dianggap sebagai protein yang sama dengan ER inti. Membran ER telah dilaporkan berkaitan dengan banyak reseptor faktor pertumbuhan seperti IGF-1R, reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) (HER1), dan HER2 [onkogen eritroblastosis unggas B 2 (ERBB2)]. Membran ER yang terikat estrogen dengan cepat mengaktifkan beberapa sinyal dengan cara yang spesifik untuk sel termasuk aliran kalsium, adenosin monofosfat siklik, inositol fosfat, protein G, Src, dan Shc. Hal ini menyebabkan aktivasi kinase hilir seperti protein kinase teraktivasi mitogen (MAPK) dan fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K) / Akt. (Tsuji and Plock, 2017)



Gambar 9. Pensinyalan ER. E, estrogen; ER, estrogen receptor; ERE, estrogen response element; HER, human epidermal growth factor receptor; MAPK, mitogen-activated protein kinase; P, protein; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; mTOR, mammalian target of rapamycin; TF, transcription factor.  
Sumber : (Tsuji and Plock, 2017)

Reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia (EGFR, atau HER) 1 hingga 4 merupakan keluarga reseptor tirosin kinase yang diekspresikan dalam jaringan normal dan dalam banyak jenis kanker. Reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia-2 (atau HER2/NEU, c-ERBB2) adalah anggota EGFR. Seperti yang lain, HER2 adalah reseptor tirosin kinase yang terdiri dari domain pengikat ligan ekstraseluler, domain transmembran, dan domain intraseluler. bentuk aktif konstitutif menjadikan HER2 komponen pilihan untuk membentuk dimer dengan molekul lain dan memberi HER2 kemampuan untuk memengaruhi banyak fungsi seluler melalui berbagai jalur. Pengikatan ligan dan dimerisasi berikutnya merangsang fosforilasi residu tirosin dalam domain intraseluler HER2, yang mengarah pada aktivasi beberapa jalur pensinyalan hilir seperti jalur mitogen-activated protein kinase (MAPK) dan jalur fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat 3-kinase (PI3K). Jalur pensinyalan ini sangat terkait dengan tumorigenesis payudara. HER2 diperkuat dalam berbagai lini sel kanker payudara manusia. Amplifikasi pensinyalan HER2 menghasilkan ekspresi berlebihan protein HER2 yang terkait dengan proliferasi sel tumor dan perkembangan kanker



Gambar 10. Jalur pensinyalan HER2. HER2 dan anggota keluarga EGFR lainnya adalah reseptor tirosin kinase yang terletak pada membran sel dan merespons berbagai macam ligan. Fosforilasi domain tirosin kinase dalam sitoplasma memicu jalur pensinyalan onkogenik hilir seperti jalur PI3K/AKT dan jalur Ras/MAPK.

Sumber : (Feng, et al., 2018)

Perkembangan metastasis terjadi melalui interaksi yang kompleks antara sel kanker, lingkungan mikro, dan inang. Metastasis berkembang melalui perolehan karakteristik secara progresif yang memungkinkan sel ganas, yang berasal dari epitel susu, menyebar dan menjajah lokasi sekunder. Setelah sel kanker memperoleh kemampuan invasi, mereka bermigrasi memasuki darah atau sistem limfatik.

Proliferasi kanker payudara bergantung pada hormon yang diberikan oleh sel stroma, yang ada di sekitar sel tumor payudara. Insiden kanker payudara tinggi bahkan pada perempuan pascamenopause ketika indung telur berhenti memproduksi estrogen. Pada pasien kanker payudara pascamenopause, androgen yang berasal dari adrenal diubah menjadi estrogen oleh aromatase

yang ada dalam jaringan lemak stroma. Kadar estrogen lebih tinggi pada jaringan kanker payudara daripada jaringan payudara normal. Selain itu, tingkat ekspresi aromatase pada jaringan kanker payudara secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan lesi jinak pada payudara. Fakta-fakta ini memverifikasi hubungan timbal balik antara sel kanker payudara dan sel stroma. Efektivitas penghambat aromatase menandakan bahwa siklus ini sangat penting untuk kelangsungan hidup dan proliferasi sel kanker payudara.

Fibroblas stroma memainkan peran penting dalam perkembangan kanker payudara. Sel-sel kanker secara aktif merekrut sel stroma, seperti fibroblas, sel inflamasi, dan sel endovaskular, ke dalam tumor untuk menciptakan lingkungan mikro yang mendukung pertumbuhannya. Fibroblas stroma mengeluarkan berbagai faktor pertumbuhan, kemokin, dan protease, yang memfasilitasi angiogenesis, pertumbuhan tumor, invasi, dan metastasis.

Baru-baru ini, adiposit dan sel progenitor adiposa di antara sel stroma dilaporkan mempromosikan sel kanker payudara, sebuah pengamatan yang dibuat berdasarkan fakta bahwa obesitas dikaitkan dengan frekuensi dan perkembangan yang lebih besar dari beberapa jenis kanker termasuk kanker payudara. Kerusakan homeostasis energi yang berhubungan dengan obesitas menyebabkan peradangan dan perubahan sinyal adipokin dan dapat mendorong inisiasi dan perkembangan kanker. Leptin yang diproduksi oleh adiposit dan sel progenitor adiposa mendorong kelangsungan hidup dan perkembangan sel kanker payudara. Telah disarankan bahwa adiponektin yang diproduksi oleh adiposit dewasa menekan perkembangan kanker payudara. Sel progenitor adiposa mengeluarkan beberapa faktor pertumbuhan seperti HGF, VEGF, dan faktor pertumbuhan fibroblas dasar; faktor pertumbuhan ini diketahui dapat mendorong sel kanker. Selain itu, sel progenitor adiposa dilaporkan memiliki efek immunosupresif yang mungkin bermanfaat bagi invasi, kelangsungan hidup, dan proliferasi kanker payudara. (Tsuji and Plock, 2017)

## 2. Pleiotrophin

### a) Struktur Pleiotrophin

Pleiotrophin (PTN) adalah protein kationik kecil dengan aktivitas mitogenik dan angiogenik yang kuat. Ini telah dikaitkan dengan berbagai kejadian biologis penting, termasuk regenerasi saraf, perkembangan tulang, peradangan, metastasis kanker, dan perbaikan jaringan. Penemuannya dilaporkan hampir secara bersamaan oleh beberapa kelompok sekitar tahun 1990. Akibatnya, pada awalnya dikenal dengan nama yang berbeda (HARP; HBBM; HBNF; HBGF8; Negf1; OSF-1; HB-GAM; HBGF-8; HBNF-1, dll.). Namun, nama pleiotrophin sekarang menjadi nomenklatur yang paling banyak diadopsi dalam literatur. Kata pleiotrophin berasal dari pleiotropi, referensi ke fenomena bahwa satu gen dapat dikaitkan dengan beberapa fenotipe yang berbeda. Ini memang nama yang tepat untuk PTN, yang sejauh ini telah terhubung dengan peristiwa fisiologis mulai dari perkembangan mata hingga diferensiasi adiposit dan penyakit Alzheimer. (Wang, 2020a)

PTN berukuran sekitar 116 kb dan dikodekan oleh gen PTN yang terletak pada kromosom 7 (pita 7q33) genom manusia. Analisis terbaru terhadap rangkaian RNA jaringan menunjukkan bahwa gen PTN memiliki hingga 9 varian sambungan dan hingga 7 ekson dalam gen tersebut, menghasilkan mRNA dengan panjang sekitar 1,6 kb.

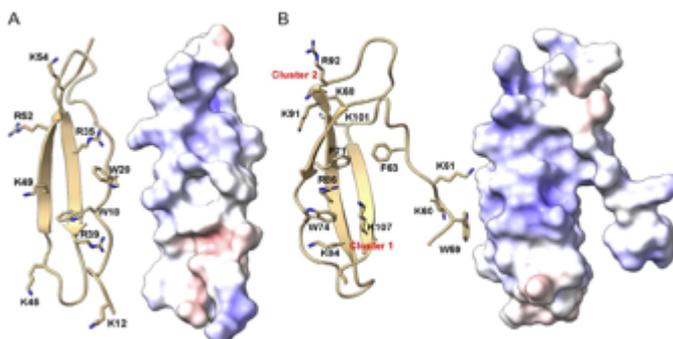
Pleiotrophin (PTN) adalah heparin-binding growth factor yang disekresikan yang mengambil bagian dalam banyak proses yang berbeda, seperti pertumbuhan sel dan kelangsungan hidup, migrasi sel, angiogenesis dan pertumbuhan neurit. (Papadimitriou et al., 2009) PTN dinyatakan sebagai protein 168-residu. Namun, 32 residu pertama di terminal-N adalah sinyal sekretorik dan dikeluarkan dalam bentuk matang. PTN matang dengan 136 residu biasanya disekresikan ke ruang ekstraseluler melalui jalur sekretori normal dalam sel. Menariknya, studi histologi ekspresi PTN juga telah mengidentifikasi keberadaan PTN dalam nukleus dan sitoplasma kondrosit, glioma, dan kardiomyosit. Signifikansi fisiologis yang tepat dari PTN intraseluler ini tidak jelas. Namun, lokalisasi nuklear mungkin merupakan hasil interaksi antara PTN dan nukleolin, yang diketahui mengangkut ligan dari permukaan sel ke nukleus. Proteoglikan juga ditemukan di dalam nukleus. Mengingat afinitas PTN yang tinggi terhadap proteoglikan dan fakta bahwa organel yang sama digunakan untuk memproses PTN dan proteoglikan, PTN juga mungkin dapat diangkut ke dalam nukleus bersama dengan proteoglikan. (Wang, 2020a)

PTN tampaknya memiliki fungsi biologis yang signifikan, tetapi mekanisme pada regulasi ekspresinya masih belum sepenuhnya dipahami. Ekspresi gen PTN diatur sesuai tipe sel dan time-dependant. Diketahui juga bahwa ekspresi ini ditemukan selama kondisi penyakit spesifik, seperti rheumatoid arthritis, osteoarthritis, setelah cedera atau pada kanker. Up-regulasi ekspresi PTN telah disebutkan untuk faktor nekrosis tumor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) dan faktor pertumbuhan epidermal, anggota faktor neurotrofik ciliary dari famili *fibroblast growth factor*

(FGF), seperti FGF2 dan FGF10, platelet-derived growth factor, cAMP, kondisi hipoksia, serum, hidrogen peroksida dan endotel nitric oxide sintase. (Wang, 2020b)

Penurunan regulasi ekspresi PTN disebabkan oleh penekan tumor, seperti menin dan PTEN, serta oleh faktor pertumbuhan angiogenik VEGF-A. MiR-143, sebuah mikroRNA yang berperan pada morfogenesis jantung, nasib sel otot polos, adipogenesis dan kanker, menurunkan regulasi ekspresi PTN melalui interaksi dengan situs target miR-143 di wilayah pengkodean PTN tikus. Beberapa microRNA, khususnya miR-499 dan miR-1709, juga menurunkan ekspresi PTN pada ayam. (Papadimitriou et al., 2016)

PTN telah lama diketahui memicu proliferasi dan migrasi sel endotel. PTN terbukti menginduksi pembentukan struktur tubular oleh sel endotel dalam berbagai jenis matriks in vitro serta menginduksi angiogenesis dalam sistem model seperti badan embrioid dan membran korioallantois in vivo. PTPRZ diyakini sebagai reseptor utama untuk aktivitas angiogenik PTN. Namun, PTN juga mengikat  $\alpha\beta 3$ , sebuah integrin utama yang diekspresikan oleh sel endotel. Memang benar, interaksi ini telah terbukti penting untuk sumbu pensinyalan PTN-PTPRZ. Selain itu, VEGF juga merupakan ligan untuk  $\alpha\beta 3$ . Jaringan interaksi yang kompleks ini dapat menyebabkan pelemahan efek PTN dan VEGF pada angiogenesis. (Wang, 2020a)



Gambar 11. Struktur PTN. Representasi pita dan potensial permukaan elektrostatis NTD (A) dan CTD (B) PTN. Rantai samping residu bermuatan positif yang mungkin terlibat dalam interaksi elektrostatis dengan reseptor serta residu aromatik yang mungkin terlibat dalam interaksi kation-pi ditampilkan dan diberi label. Permukaan biru mewakili tambalan bermuatan positif sementara permukaan merah mewakili tambalan bermuatan negatif lainnya

Sumber : (Wang, 2020a)

## b) Pleotrophin dan Kanker Payudara

Ekspresi PTN meningkat pada beberapa sel kanker dan berhubungan dengan prognosis yang buruk. Namun, peran PTN dalam mekanisme sel kanker belum sepenuhnya dipahami. Jenis kanker yang berhubungan erat dengan ekspresi

PTN adalah glioblastoma, kanker payudara, kanker paru, kanker prostat, dan kanker ovarium. (Wang, 2020a)

PTN telah terbukti berinteraksi dengan dan/atau mempengaruhi fungsi sel endotel dan kanker melalui sejumlah reseptor permukaan sel.

#### 1) Syndecans

Syndecan-3 merupakan reseptor PTN yang pertama kali diidentifikasi dan dianggap berhubungan dengan pertumbuhan sel saraf. Penelitian terbaru mengatakan Syndecan-3 yang berinteraksi dengan PTN berperan pada invasi perineural dan prognosis yang buruk untuk kanker pankreas dan berkontribusi pula pada stadium lanjut kanker prostat untuk meningkatkan migrasi sel kanker dan metastasis melalui *focal adhesion kinase* (FAK), PTEN dan ERK1/2.

#### 2) Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)

Peran interaksi PTN-ALK ditemukan pada progresivitas glioblastoma, kanker payudara, kanker paru, dan karsinoma sel basal, walaupun masih belum jelas apakah ALK merupakan reseptor langsung yang diaktivasi oleh PTN.

#### 3) Reseptor Protein Tirosin Fosfatase Beta/Zeta (RPTP $\beta/\delta$ )

Seperti PTN, RPTP $\beta/\delta$  terutama diekspresikan dan diteliti pada otak. Jumlah yang signifikan juga diekspresikan pada kulit, perut, dan testis manusia, serta pada sel induk pluripoten dan stem sel embrionik (ESC) yang diinduksi manusia, dan sebagian besar ekspresinya berkorelasi dengan PTN. Ekspresi RPTP $\beta/\delta$  secara selektif diinduksi oleh faktor yang diinduksi hipoksia (HIF) 2 $\alpha$ , yang menunjukkan bahwa ekspresi tersebut mungkin lebih disukai diekspresikan dalam jaringan/organ di mana aktivasi HIF2 $\alpha$  mendominasi, seperti sel endotel, jaringan ginjal, paru-paru, jantung, dan usus kecil. Pada tingkat sel, protein RPTP $\beta/\delta$  terlokalisasi pada beberapa kompartemen seperti membran sel, sitoplasma, dan nukleus.

RPTP $\beta/\delta$  diketahui memainkan peran penting dalam stimulasi migrasi sel neuron, endotel dan beberapa jenis sel kanker. Menariknya, pada garis sel glioblastoma dan oligodendroglioma anaplastik telah ditunjukkan bahwa kehadiran segmen ekstraseluler RPTP $\beta/\delta$  cukup untuk mengembalikan penurunan fenotip migrasi yang diakibatkan oleh RPTP $\beta/\delta$ -knockdown.

#### 4) Integrin

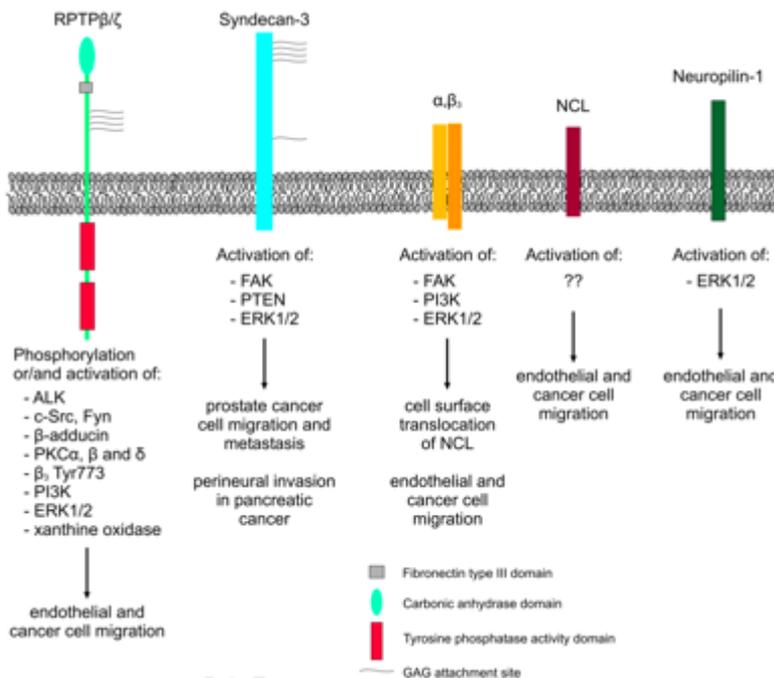
Di antara famili integrin,  $\alpha\beta3$  berperan penting dalam angiogenesis dan pertumbuhan tumor. Faktanya,  $\alpha\beta3$  diekspresikan dalam sel endotel yang berproliferasi (tidak ditemukan pada sel endotel tanpa proliferasi). Ekspresi  $\alpha\beta3$  yang juga meningkat pada sel tumor, bertindak sebagai modulator untuk adhesi, pemberian sinyal, migrasi, proliferasi, angiogenesis, invasi dan metastasis. PTN secara langsung berinteraksi dengan  $\alpha\beta3$  tetapi tidak dengan  $\alpha5\beta1$  melalui loop Cys dari domain ekstraseluler  $\beta3$ . RPTP $\beta/\delta$  juga berinteraksi dengan  $\alpha\beta3$  dan ekspresi  $\alpha\beta3$  oleh sel tampaknya menjadi prasyarat untuk efek stimulasi PTN pada migrasi sel.

## 5) Nucleolin

Nucleolin (NCL) adalah protein nukleolar yang diekspresikan di pada permukaan sel endotel yang teraktivasi dan sel kanker. PTN berikatan dengan NCL permukaan sel dengan afinitas rendah dan PTN yang mengikat NCL pada permukaan sel endotel memediasi efek migrasi PTN. Menariknya, penghambatan NCL permukaan sel hanya mempengaruhi migrasi sel yang mengekspresikan  $\alpha\beta_3$ , sejalan dengan pengamatan bahwa  $\alpha\beta_3$  diperlukan untuk lokalisasi NCL pada permukaan sel. Jalur yang teridentifikasi menunjukkan bahwa pengikatan PTN ke RPTP $\beta/\delta$  menyebabkan defosforilasi c-src dan selanjutnya terjadi aktivasi, yang kemudian memfosforilasi Tyr773 dari domain  $\beta_3$  sitoplasma, yang diperlukan untuk aktivasi PI3K dan lokalisasi NCL permukaan sel. Lokalisasi NCL permukaan sel melalui RPTP $\beta/\delta$  dan  $\alpha\beta_3$  juga distimulasi oleh VEGF-A. Pada permukaan sel, NCL secara langsung berinteraksi dan membentuk kompleks fungsional dengan RPTP $\beta/\delta$  dan  $\alpha\beta_3$  [41] tetapi sinyal pasti yang diperoleh dari masing-masing mitra pengikatan kompleks ini masih harus dijelaskan. NCL juga terlibat dalam translokasi PTN dan RPTP $\beta/\delta$  ke nukleus, dimana perannya belum sepenuhnya dapat dijelaskan.

## 6) Neuropilin-1

Neuropilin-1 memainkan peran penting dalam angiogenesis dan perkembangan tumor. PTN secara langsung berinteraksi dengan neuropilin-1 melalui domain TSR-1 dan menginduksi sinyal intraseluler yang melibatkan ERK1/2 dan menyebabkan migrasi sel endotel manusia dan invasi sel tumor. (Papadimitriou *et al.*, 2016; Wang, 2020a)



Gambar 12. Representasi skematis dari jalur dan fungsi terpenting yang diaktifkan oleh reseptor PTN yang diketahui, terkait dengan angiogenesis dan kanker.

Sumber : (Papadimitriou *et al.*, 2016)

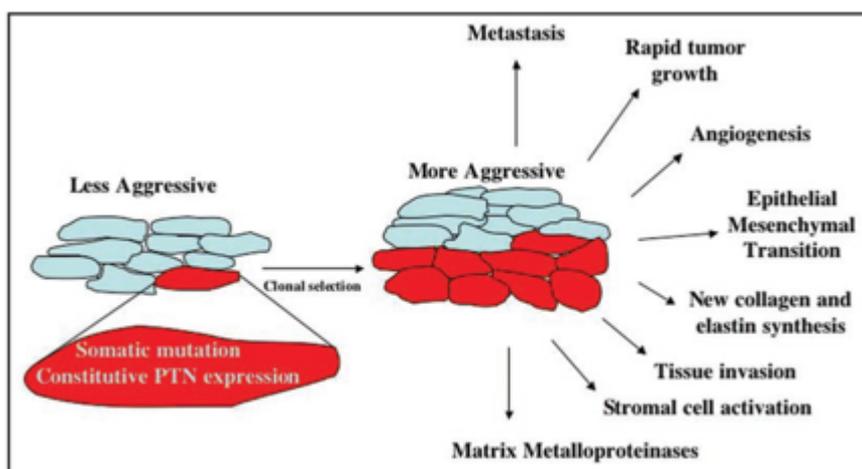
Eksresi PTN telah terbukti meningkat pada beberapa garis sel kanker payudara walaupun pemeriksaan sistematis sampel kanker payudara menunjukkan kadar PTN pada banyak sampel kanker payudara tidak meningkat dari biasanya. Namun demikian, ekspresi berlebih dari PTN pada beberapa model kanker payudara menghasilkan pertumbuhan yang cepat dan peningkatan angiogenesis pada tumor. Menariknya, satu garis sel kanker payudara, MCF-7, tidak menunjukkan peningkatan pertumbuhan ketika kadar PTN berlebihan secara *in vitro*, tetapi memang menunjukkan pertumbuhan yang lebih cepat pada penelitian *in vivo*. Ini menunjukkan peran PTN dalam sel kanker payudara mungkin bergantung pada konteks dan bersifat heterogen. Baru-baru ini, sebuah penelitian jalur PTN- RPTPβ/δ menunjukkan kemoresistensi pada kanker payudara triple negatif. Secara khusus, penelitian ini menemukan bahwa pengobatan doxorubicin mengaktifkan pensinyalan PTN-RPTPβ/δ melalui jalur NF-κB. Para penulis juga mencatat bahwa ekspresi PTN dan RPTPβ/δ membentuk loop umpan balik positif yang dapat memperbesar efek kemoresisten dari PTN. Ini mungkin menjelaskan mengapa RPTPβ/δ dan PTN memiliki profil ekspresi yang sangat mirip dalam jaringan kanker. (Wang, 2020a)

### c) Pleiotrophin dan Angiogenesis

Peran PTN dalam angiogenesis awalnya dipelajari dalam sel endotel in vitro, di mana PTN ditemukan menginduksi proliferasi, migrasi dan diferensiasi menjadi struktur seperti tabung di beberapa matriks. Efek stimulasi PTN terhadap proliferasi dan migrasi juga telah ditunjukkan pada sel progenitor endotel. PTN menginduksi angiogenesis in vivo, seperti yang ditunjukkan pada beberapa model hewan yang berbeda. PTN telah terbukti merangsang angiogenesis pada uji kornea kelinci. Pada membran korioallantois embrio ayam, pemberian PTN eksogen meningkatkan angiogenesis pada dosis tertentu, mungkin melalui stimulasi ekspresi VEGF-A. Dalam jaringan yang sama, ekspresi PTN dan RPTP $\beta/\delta$  mencapai maksimal pada hari-hari angiogenesis aktif dan penurunan regulasi ekspresi PTN endogen menghambat angiogenesis dan aktivasi ERK1/2. Demikian pula, PTN rekombinan mengatur sekresi VEGF-A oleh sel endotel in vitro melalui aktivasi ERK1/2. (Papadimitriou et al., 2009)

Peran PTN dalam angiogenesis juga didukung oleh ekspresi PTN dan reseptornya di mesenkim vili, makrofag janin, dan pembuluh inti vili janin, konsisten dengan peningkatan kadar PTN dalam aliran darah ibu seiring dengan perkembangan kehamilan.

Selain efek langsung pada sel endotel, PTN mendorong terciptanya lingkungan pro-angiogenik dengan memengaruhi perilaku jenis sel lain, misalnya pada sel tipe lain, misalnya sel darah. Hal ini didasarkan pada pengamatan bahwa ekspresi PTN oleh monosit/makrofag menyebabkan penurunan regulasi penanda sel monositnya dan peningkatan regulasi penanda sel endotel VEGF receptor 2 (VEGFR2), Tie-2, vaskular endotel-cadherin, molekul adhesi sel endotel trombosit-1, sintase oksida nitrat endotel, faktor von Willebrand, CD34, GATA-2, dan GATA-3, sehingga menginduksi transdiferensiasi monosit menjadi sel endotel fungsional. (Perez-Pinera, Chang and Deuel, 2007)

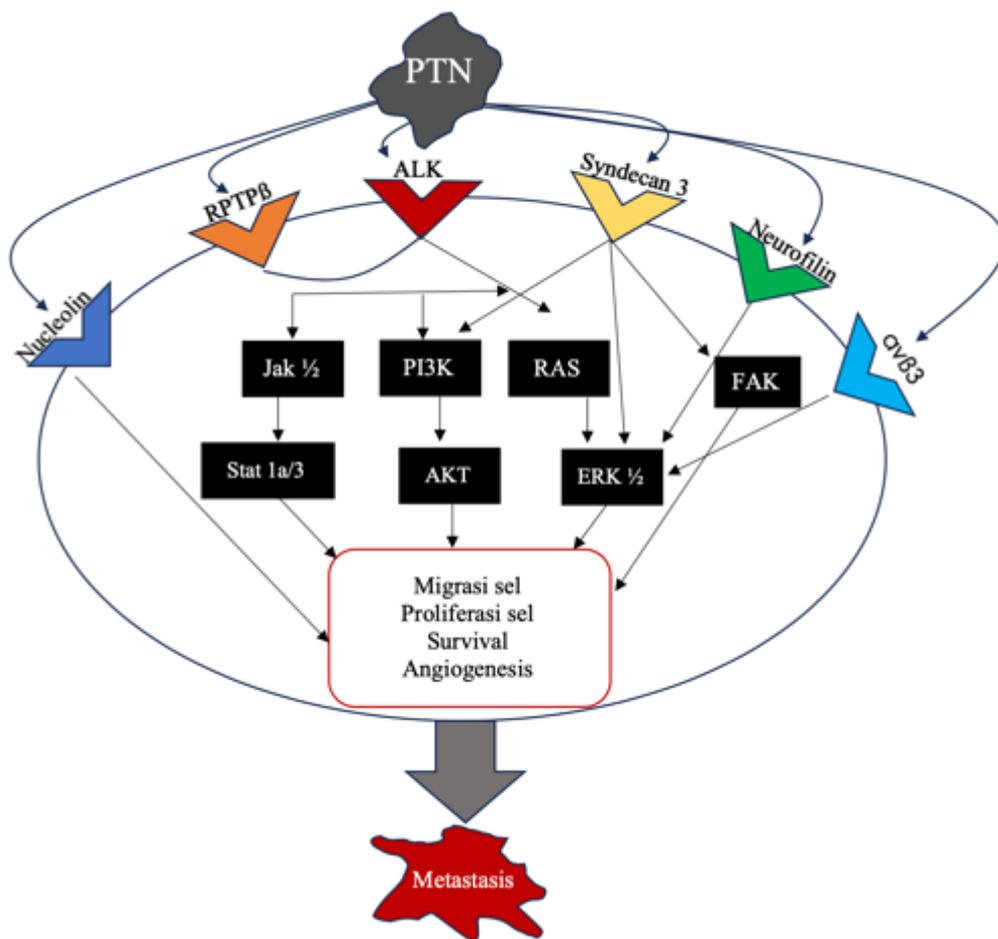


Gambar 13. Ekspresi PTN pada jaringan sel kanker. Kanker ganas berkembang melalui mutasi genetik dan epigenetik berurutan yang mengaktifkan jalur yang menyebabkan perubahan fenotipik pada sel ganas; jalur ini mendukung pertumbuhan sel ganas dan memulai perubahan lingkungan mikro tumor untuk mendukung pertumbuhan sel ganas. PTN menginduksi jalur yang memulai fungsi yang diketahui mendasari perkembangan tumor

Sumber : (Perez-Pinera, Chang and Deuel, 2007)

PTN awalnya dimurnikan dari supernatan kultur jaringan sel kanker payudara manusia MDA-MB 231 dan ditemukan berfungsi sebagai faktor pertumbuhan tumor payudara *in vitro* dan *in vivo*. Tingginya kadar PTN mRNA pada 60% sampel tumor dari pasien kanker payudara telah menimbulkan anggapan bahwa PTN mungkin merupakan faktor utama dalam perkembangan kanker payudara yang ganas, meskipun ekspresi PTN pada jaringan payudara normal tidak diperiksa pada saat itu. Ekspresi PTN yang berlebihan dalam tiga model sel kanker payudara telah menghasilkan peningkatan dan pertumbuhan kanker yang cepat yang ditandai dengan remodeling lingkungan mikro yang ekstensif, termasuk peningkatan angiogenesis dan peningkatan yang mencolok pada protokollagen tikus Ialpha2, IValpha5, dan XIalpha1, serta elastin dan matriks metalloproteinase-9. Di sisi lain, mRNA PTN terdeteksi pada jaringan payudara normal dan malignan. Overekspresi PTN pada sel kanker payudara MCF-7 tidak memiliki efek pada pertumbuhan *in vitro* tetapi mendukung pertumbuhan *in vivo* melalui stimulasi angiogenesis. (Papadimitriou *et al.*, 2016)

## B. Kerangka Teori



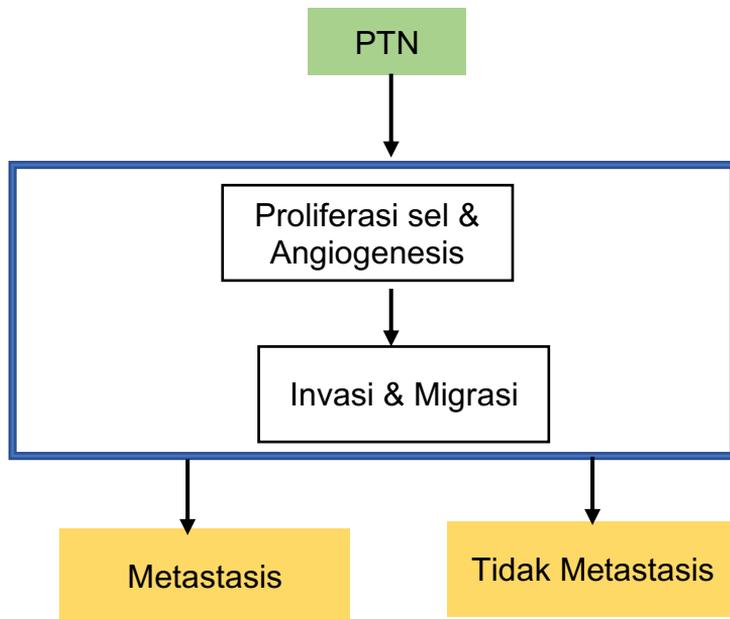
Gambar 14. Kerangka teori PTN menyebabkan metastasis

Sumber : Papadimitriou *et al.*, 2016; Wang, 2020a

1. Kanker payudara memiliki mekanisme pembentukan tumor yang kompleks dan dipengaruhi berbagai faktor.
2. Telah diidentifikasi PTN yang merupakan proto-onkogen yang berperan dalam proliferasi, angiogenesis, migrasi, dan metastasis.
3. Kanker payudara yang agresif berhubungan dengan peningkatan PTN sehingga grading histopatologi yang tinggi juga dapat ditemukan pada pasien dengan overekspresi PTN.
4. PTN terbukti berinteraksi dengan banyak reseptor permukaan sel, yaitu:
  - a. RPTPβ/Z
  - b. Syndecan 3
  - c. Nucleolin

- d. Neuropilin 1
  - e. Integrin  $\alpha\beta 3$
5. PTN terutama dapat terikat dan signalling melalui reseptor protein tyrosine phosphatase  $\beta/z$  (RPTP $\beta/Z$ ), dimana ALK bekerja tidak secara langsung melainkan dengan bantuan RPTP $\beta/Z$

### C. Kerangka Konseptual



Keterangan :

Variabel bebas

Variabel antara

Variabel terikat

### D. Hipotesis

Terdapat hubungan antara kadar serum Pleiotrophin dengan kejadian metastasis jauh pada kanker payudara.