

KARYA AKHIR ILMIAH

Hubungan Ekspresi Cyclin D1 Dengan Grading Histopatologi dan Metastasis pada Kanker Payudara Tipe Luminal



dr. Irvan Tanriliwang, SpB

Pembimbing

Dr. Salman Ardi Syamsu Sp.B Subsp. Onk (K)
Prof. Dr. dr. Prihantono SpB Subsp. Onk (K) M.Kes

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-2

KONSULTAN BEDAH ONKOLOGI

DEPARTEMEN ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



Hubungan Ekspresi Cyclin D1 Dengan Grading Histopatologi dan Metastasis pada Kanker Payudara Tipe Luminal

Karya Akhir
Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

dr. Irvan Tanriliwang, SpB

Kepada

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



Optimized using
trial version
www.balesio.com

LEMBAR PENGESAHAN

Hubungan Ekspresi Cyclin D1 Dengan Grading Histopatologi dan Metastasis pada Kanker Payudara Tipe Luminal

Disusun dan diajukan oleh :

IRVAN TANRILIWANG

Nomor Pokok : C028212002

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Subspesialis Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 06 Juli 2024 dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama



Dr. Salman Ardi Syamsu Sp.B Subsp. Onk (K)
Nip. 19780926 200501 1 003

Pembimbing Anggota



Prof. Dr. dr. Prihantono SpB Subsp. Onk (K) M.Kes
Nip. 19740629 200812 1 001

Ketua Program Studi



Dr. dr. Warsingih, Sp.B-KBD
NIP: 19620221 199002 1 002

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp. GK
NIP: 19680530 199603 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Irvan Tanriliwang, SpB
NIM : C028212002
Program Pendidikan : Dokter Sub Spesialis (Onkologi)
Program Studi : Ilmu Bedah
Judul Penelitian : Hubungan Ekspresi Cyclin D1 Dengan Grading Dan Metastasis Pada Kanker Payudara Tipe Luminal.

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya buat ini benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain.

Apabila ternyata di kemudian hari, pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi atas ketidak benaran tersebut.

Makassar, 30 Juli 2024
Yang Membuat Pernyataan



dr. Irvan Tanriliwang, Sp.B
NIM. C028212002



KATA PENGANTAR

Puji Tuhan..

Tuhan bermurah hati menolong dalam penyelesaian karya ilmiah ini.

Penelitian ini dikerjakan dengan berbagai kesulitan, namun akhirnya dapat diselesaikan dengan perjuangan. Penulis menyadari bahwa keberhasilan penelitian ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, nasehat dan dorongan dari berbagai pihak. Melalui kesempatan ini pula saya menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Rektor Universitas Hasanuddin Makassar, yang telah memberikan kesempatan dan pembinaan selama mengikuti pendidikan ini.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, yang telah memberikan kesempatan dan pembinaan selama mengikuti pendidikan ini.
3. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Direktur RSP Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan kesempatan belajar dan menjalankan pendidikan dan penelitian ini.
4. Ketua Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dan segenap staff yang telah membimbing dan membantu penulis menyelesaikan pendidikan ini.
5. Ketua Program Studi Spesialis II Bedah Onkologi dr. John S.L. A. Pieter Sp.B Subsp. Onk (K) , Ketua Divisi Bedah Onkologi dr. Djonny Ferianto, Sp.B Subsp. Onk (K), dan Ketua Program Studi Spesialis II Bedah DR dr Warsinggih SpB Subsp BD (K) MKes yang telah membimbing dan membantu penulis menyelesaikan pendidikan ini.
6. dr. Salman Ardi Syamsu Sp.B Subsp. Onk (K) dan Prof. Dr. dr. Prihantono SpB Subsp. Onk (K) MKes sebagai pembimbing yang telah dengan sabar dan penuh perhatian membimbing dan

penulis menyelesaikan pendidikan ini.



7. Prof. DR. dr. Daniel Sampepajung, Sp.B Subsp. Onk (K) ; dr. Haryasena, Sp.B Subsp. Onk (K); DR. dr. William Hamdani Sp.B Subsp. Onk (K); dr. Septiman, Sp.B Subsp. Onk (K) (alm); dr. Djonny Ferianto, Sp.B Subsp. Onk (K); dr. John S L A Pieter, Sp.B Subsp. Onk (K); DR. dr. Indra, Sp.B Subsp. Onk (K); dr. Salman Ardi Syamsu Sp.B Subsp. Onk (K); Prof. DR. dr. Prihantono, Sp.B Subsp. Onk (K); dr. Nilam Smaradhanian, Sp.B Subsp. Onk (K) dan dr. Elridho Sampepajung, Sp.B Subsp. Onk (K); Guru dan Pembimbing saya yang selalu dengan sabar membantu dan memberi semangat selama mengikuti pendidikan ini.
8. dr. Zainal Abidin, Sp.B Subsp. Onk (K), dr. Elvis Kurniawan Pualilin, Sp.B Subsp. Onk (K) dan dr. Jan Frits Siauta Sp.B Subsp. Onk (K) yang telah mendorong saya dalam menjalani Pendidikan ini.
9. Ketua Departemen dan Staf Bagian Patologi Anatomi yang telah membimbing, menyediakan sarana dan bantuan selama pendidikan.
10. Ketua Departemen dan Staf Bagian Radiologi yang telah membimbing, menyediakan sarana dan bantuan selama pendidikan.
11. Pemerintah Kabupaten Jayapura yang telah memberi kesempatan untuk mengikuti Pendidikan ini.
12. dr. Johan Gomar Gama Sp.B Subsp. Onk (K), dr Fery Andi Purba Sp.B Subsp. Onk (K), dr. Adhyatma J Ningrat, Sp.B Subsp. Onk (K) M. Kes, dr. Jauhari Deslo A.W, Sp.B Subsp. Onk (K) dan dr. Muhamad Ikhlas, Sp.B Subsp. Onk (K) M.Kes sebagai senior trainee yang memberi bimbingan dalam menjalani pendidikan. Juga kepada dr. Abd. Rahman, M. Kes, Sp.B, teman seperjuangan dalam menjalani pendidikan sebagai Trainee PPDS II Bedah Onkologi. Tidak lupa kepada saudara saya dr. Faisal L. Bawanong, Sp.B, M. Kes , dr. Yusfataria Alvina, Sp. B, dr. MARS M Kes, Muh Tontowi Jauhari SpB, dr San Winata Badiri SpB, dr. Vannes Caesar an Sapan SpB, dr Andhini Laila Ramadhani Palinrungi SpB, dr Annisa Verawaty asy Riefma SpB, dr Frenando Renaldo Taberimam SpB, dr Erwin Aryanto Patabang



SpB, dr. Herlina Lele Dinge SpB, dr Rachmad Meyliandry Putra SpB dan dr Fahrizal Maradjabessy SpB sebagai rekan menjalani Trainee PPDS II Bedah Onkologi.

13. Ibu Enny sebagai sekretaris Divisi Bedah Onkologi FK UNHAS
14. Rekan-rekan dari PPDS I Ilmu Bedah FK. UNHAS
15. Paramedis dan non medis dan segenap pasien yang berjuang melawan kanker, yang telah banyak membantu saya dalam pendidikan ini.
16. Kedua orang tua saya Tanriliwang dan Mariana Tangke, yang telah merawat dengan penuh kasih sayang dan kesabaran serta memberi inspirasi dan semangat di setiap saat.

Saya mohon maaf yang sebesar-besarnya dari lubuk hati yang terdalam bilamana selama mengikuti pendidikan telah bersikap dan bertindak yang tidak berkenan di hati.

Kiranya karya akhir ini dapat menjadi sumbangan yang bermanfaat untuk meningkatkan pelayanan dan penelitian di bidang Bedah Onkologi khususnya para penderita yang sedang berjuang melawan kanker.

Makassar, Mei 2024

Penulis

Irvan Tanriliwang



Hubungan Ekspresi Cyclin D1 dengan Grading dan Metastasis pada Kanker Payudara Tipe Luminal

Irvan Tanriliwang¹, Salman Ardi Syamsu², Prihantono³,
Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Latar Belakang: Kanker adalah penyakit mematikan yang menyebabkan 19,3 juta kasus baru per tahun dan 10 juta kematian. Kanker payudara adalah jenis kanker paling umum, menempati urutan pertama dengan 2,3 juta kasus (24,5%) pada jenis kelamin wanita. Cyclin D1 saat ini dianggap sebagai onkogen. Estrogen menggunakan cyclin D1 sebagai salah satu gen targetnya untuk menengahi efek mitogeniknya. Beberapa temuan menilai ekspresi cyclin D1 sebagai faktor prognostik yang berhubungan dengan penanda proliferasi, survival dan metastasis pada kanker payudara.

Tujuan: Untuk mengkaji hubungan ekspresi Cyclin D1 dengan grading dan metastasis pada kanker payudara tipe luminal.

Metode: Penelitian dilakukan di RS Wahidin Sudirohusodo pada Juli-November 2023 dengan 57 sampel berdasarkan observasional study diuji dengan uji Chi-Square. Ekspresi Cyclin D1 diperiksa berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia dan diinterpretasikan menggunakan metode Allred Scoring. Penilaian histopatologi dinilai pada pemeriksaan histopatologi standar dan diinterpretasikan berdasarkan sistem Modified Bloom-Richardson Histologic Grading. Status metastasis dinilai berdasarkan hasil pemeriksaan penunjang

Hasil: Kanker payudara dari faktor usia, golongan postmenopause yang lebih banyak mengalami ekspresi yang berlebih dengan jumlah kasus 22 (78,6%). Berdasarkan hasil statistik uji chi-square



$p = 0,471 > (\alpha = 0,05)$. Yang artinya tidak ada hubungan antara status menstruasi /cyclin D1. Jenis invasive ductal carcinoma mammae merupakan jenis histopatologi
jumlah 47 kasus (80,7%), dimana 33 kasus (70 %) diantaranya mengalami ekspresi

berlebih Namun hasil statistik uji chi-square didapatkan hasil ($p=0,532$) $>$ ($\alpha = 0,05$). Yang artinya tidak ada hubungan antara status menstruasi dengan ekspresi Cyclin D1. Tipe luminal B (Ki67 High) lebih banyak dengan 35 kasus (74,4%), dimana 29 kasus (82,8%) diantaranya mengalami ekspresi berlebih dan hanya 6 kasus (17,2%) yang tidak ekspresi berlebih. Sedangkan Tipe Luminal A I(Ki67 Low) dengan 22 kasus (38,6%), dimana 12 kasus (54,5%) yang mengalami ekspresi berlebih. Berdasarkan hasil statistik uji chi-square didapatkan hasil ($p=0,003$) $<$ ($\alpha = 0,05$), yang artinya hipotesis H_a diterima atau ada hubungan antara ekspresi Ki-67 (Luminal) dengan ekspresi Cyclin D1. Moderate differentiated, grading histopatologi yang lebih banyak jumlah 26 kasus (45,6%), dimana 84,6% mengalami ekspresi berlebih. Sedangkan well differentiated merupakan jenis grading histopatologi yang lebih sedikit yaitu 13 (22,8%) dan hanya 15,4% yang mengalami ekspresi berlebih. Sedangkan poorly differentiated dari 18 kasus, 94,4 % yang mengalami ekspresi berlebihan. Berdasarkan hasil statistik uji chi-square didapatkan hasil ($p=0,000$) $<$ ($\alpha = 0,05$), yang artinya ada hubungan antara grading histopatologi dengan ekspresi Cyclin D1. Kasus tidak metastasis sebanyak 30 kasus (53 %) dimana 53,3% mengalami ekspresi berlebih sedangkan yang metastasis sebanyak 27 kasus (47 %), dimana 92,6% yang mengalami ekspresi berlebih. Berdasarkan hasil statistik uji chi-square didapatkan hasil ($p=0,001$) $<$ ($\alpha = 0,05$), yang artinya ada hubungan antara metastasis dengan ekspresi Cyclin D1.

Kesimpulan: Ada hubungan signifikan peningkatan ekspresi Cyclin D1 dengan grading histopatologi dan metastasis.

Kata Kunci: Cyclin D1, Kanker Payudara, Luminal



Relationship of Cyclin D1 Expression with Grading and Metastasis in Luminal-Type Breast Cancer

Tanriliwang Irvan¹, Syamsu Salman Ardi², Prihantono³,

Department of Surgical Sciences, Faculty of Medicine, Hasanuddin University

Background: Cancer is a deadly disease that causes 19.3 million new cases per year and 10 million deaths. Breast cancer is the most common type of cancer, ranking first with 2.3 million cases (24.5%) in the female sex. Cyclin D1 is currently considered an oncogene. Estrogen uses cyclin D1 as one of its target genes to mediate its mitogenic effects. Several findings assess cyclin D1 expression as a prognostic factor associated with markers of proliferation, survival, and metastasis in breast cancer.

Objective: To assess the association of Cyclin D1 expression with grading and metastasis in luminal-type breast cancer.

Methods: The study was conducted at Wahidin Sudirohusodo Hospital in July-November 2023 with 57 samples based on an observational study tested with a chi-square test. Cyclin D1 expression was examined based on immunohistochemical examination and interpreted using the Allred Scoring method. Histopathologic grading was assessed on a standard histopathologic examination and interpreted based on the Modified Bloom-Richardson Histologic Grading System. Metastatic status was assessed based on the results of supporting examinations.

Results: From the age factor, the postmenopausal group had more overexpression with a total of 22 cases (78.6%). Based on the statistical results of the chi-square test, the results obtained ($p=0.471$) $>$ ($\alpha = 0.05$). This means there is no relationship between menstrual status and Cyclin D1 expression. Invasive ductal carcinoma mammary type is the majority histopathology type, with 47 cases (80.7%), of which 70% have overexpression. However, the statistical results of the chi-square test showed ($p=0.532$) $>$ ($\alpha = 0.05$). This means there is no relationship between menstrual status and Cyclin D1 expression. Luminal type B (Ki67 High) was more prevalent with 35 cases of breast cancer (74.4%), of which 82.8% had overexpression. While luminal type A I (Ki67 Low) with 22 cases (38.6%), where 54.5%



pression. Based on the statistical results of the chi-square test, the results obtained $>$ 0.05 , which means that there is a relationship between Ki-67 (Luminal) expression. Moderate differentiated, a histopathological grading that is more numerous $>$ 0.05), where 84.6% have overexpression. While well differentiated is a type of

histopathological grading that is less, namely 13 cases of breast cancer (22.8%), only 15.4% have overexpression. While 18 cases were poorly differentiated, 94.4% experienced overexpression. Based on the statistical results of the chi-square test, the results obtained ($p=0.000$) $<$ ($\alpha = 0.05$), which means that there is a relationship between histopathological grading and Cyclin D1 expression. Non-metastatic cases were 30 cases (53%) where 53.3% had overexpression, while metastatic cases were 27 cases (47%), where 92.6% had overexpression. Based on the statistical results of the chi-square test, the results obtained ($p = 0.001$) $<$ ($\alpha = 0.05$), which means that there is a relationship between metastasis and Cyclin D1 expression.

Conclusion: There is a significant association between increased Cyclin D1 expression and histopathologic grading and metastasis.

Keywords: Cyclin D1, Breast Cancer, Luminal



DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL	
LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING	i
KATA PENGANTAR	ii
ABSTRAK	vi
DAFTAR ISI	1
BAB I PENDAHULUAN	3
1.1 Latar belakang	3
1.2 Rumusan masalah	4
1.3 Tujuan penelitian	4
1.4 Hipotesis penelitian	4
1.5 Manfaat penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Kanker Payudara	6
2.1.1 Klasifikasi Histologi Kanker Payudara	8
2.1.2 Grading Kanker Payudara	9
2.1.3 Subtipe Molekuler pada Kanker Payudara	10
2.2 Epidemiologi	11
2.3 Cyclin D1	12
2.3.1 Cyclin D1 Dependent	15
2.3.2 Cyclin D1 pada Kanker Payudara	15
2.3.3 Mekanisme Metastasis	18
2.3.3.1 Mekanisme Metastasis	18
2.3.3.2 Cyclin D1 : Regulasi Invasi sel dan Metastasis	20
2.3.3.3 Rac1 : Regulasi Invasi dan Metastasis sel tumor	22
BAB III KERANGKA PEMIKIRAN KONSEPTUAL	24
3.1 Kerangka teori	24
3.2 Kerangka konsep	24
3.3 LOGI PENELITIAN	25
3.4 Kerangka sains penelitian	25



4.2	Tempat dan waktu penelitian	25
4.3	Populasi dan sampel	25
4.4	Besar sampel	26
4.5	Definisi operasional	27
4.6	Metode analisis	27
4.7	Alur penelitian	29
BAB V. HASIL PENELITIAN		30
BAB VI. PEMBAHASAN		32
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN		36
7.1	Kesimpulan	36
7.2	Saran	36
BAB VIII DAFTAR PUSTAKA		37
TABEL		
	Tabel 1 Subtipe molekuler Kanker Payudara	11
	Tabel 2 Karakteristik Hasil Penelitian	31
GAMBAR		
	Gambar 1 Klasifikasi secara Histologi Kanker Payudara	9
	Gambar 2 Modified Bloom-Richardson Histologic Grading	10
	Gambar 3 Mekanisme proliferasi	14
	Gambar 4 Fungsi Cyclin D1	15
	Gambar 5 Mekanisme Metastasis	19
	Gambar 6 Paxillin at focal adhesions	22
	Gambar 7 Nottingham Histologic Score system	29
	Gambar 8 Allred Scoring	29
LAMPIRAN		
	Lampiran 1 Prosedur pewarnaan jaringan biologis penderita kanker payudara	43
	Lampiran 2 Data lengkap pasien penelitian	47



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Insiden kanker di dunia berdasarkan data Globocan 2020 mencapai 19,3 juta kasus baru per tahunnya dan sebagai penyebab kematian sebesar 10 juta kematian, dengan kanker payudara menempati urutan pertama dengan jumlah kasus 2,3 juta kasus (11,7%) pada kedua jenis kelamin, juga menempati urutan pertama dengan 2,3 juta kasus (24,5%) pada jenis kelamin wanita.¹

Dalam dekade terakhir, uji klinik telah menunjukkan strategi terapi inovatif dalam praktik klinis yang terdiri dari terapi target kombinasi dengan terapi hormon. Dari meta-analisis menunjukkan bahwa penghambat CDK4/6 plus terapi hormon lebih baik dibandingkan terapi hormon standar dalam hal PFS (Progression Free Survival) dalam setting terapi lini pertama atau kedua. Selain itu, tidak terdapat regimen kemoterapi dengan atau tanpa terapi target yang lebih baik secara bermakna dalam hal PFS dibandingkan penghambat CDK4/6 plus terapi hormon.

Cyclin D1 adalah produk dari gen CCND1, yang saat ini dianggap sebagai onkogen. Overekspresi protein Cyclin D1 secara berkala terjadi pada kanker payudara. Estrogen menggunakan cyclin D1 sebagai salah satu gen targetnya untuk menengahi efek mitogeniknya. Ekspresi Cyclin D1 telah ditunjukkan pada penelitian kanker payudara berkorelasi dengan status ER positif, berhubungan dengan diferensiasi baik, low grade, subtype kanker payudara yang tumbuh lambat. Beberapa temuan menilai ekspresi cyclin D1 dan CDK4 sebagai faktor prognostik yang berhubungan dengan survival dan metastasis pada kanker payudara.²



itian yang dilakukan oleh Abdul K Siraj (2021) pada 1003 pasien kanker payudara
i dapatkan reseptor estrogen positif 656 kasus dengan 476 (72,6 %) dengan
i D1 sedangkan reseptor progesterone yang positif didapatkan pada 574 kasus

dengan 422 (73,5 %) dengan overekspresi Cyclin D1. Pada penelitian tersebut di dapatkan bahwa overekspresi Cyclin D1 lebih banyak pada kanker payudara tipe luminal, utamanya tipe Luminal A.³

Brigette sola et all pada penelitiannya menemukan berkesimpulan bahwa akumulasi cyclin D1 adalah penanda proliferasi. Jika kadar cyclin D1 sitoplasma merupakan penanda bonafiditas invasif, maka penting untuk menentukan distribusi cyclin D1 dalam tumor. Pada penelitian tersebut juga didapatkan , adanya ketergantungan CDK4/6 terhadap migrasi dan invasi yang dimediasi oleh cyclin D1.⁴

Meski telah dinyatakan dapat berperan dalam proses onkogenesis, survival dan kejadian metastasis kanker payudara, penelitian yang ada belum menggambarkan secara kualitatif maupun kuantitatif profil Ekspresi Cyclin D1 pada kanker payudara di Indonesia. Oleh sebab itu, pada penelitian ini akan dilakukan pengkajian tentang ekspresi Cyclin D1 dan hubungannya dengan grading patologis dan terjadinya metastasis pada kanker payudara

1.2. RUMUSAN MASALAH

1. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi Cyclin D1 dengan grading histopatologi pada kanker payudara tipe Luminal.
2. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi Cyclin D1 dengan metastasis pada kanker payudara tipe Luminal.

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan umum

Untuk menilai hubungan ekspresi Cyclin D1 dengan faktor prognostik pada kanker payudara



I yakni grading histopatologi dan metastasis.

uan khusus

1. Menilai hubungan antara ekspresi Cyclin D1 dengan grading histopatologi pada kanker payudara tipe Luminal.
2. Menilai hubungan antara ekspresi Cyclin D1 dengan metastasis pada kanker payudara tipe Luminal.

1.4. HIPOTESIS PENELITIAN

Hipotesis yang dapat diajukan pada penelitian ini adalah :

1. Terdapat hubungan antara ekspresi Cyclin D1 dengan grading histopatologi pada kanker payudara tipe Luminal.
2. Terdapat hubungan antara ekspresi Cyclin D1 dengan metastasis pada kanker payudara tipe Luminal.

1.5 MANFAAT PENELITIAN

1. Bidang pelayanan
 - a. Ekspresi Cyclin D 1 dapat dipertimbangkan sebagai faktor prognostik.
 - b. Dapat mempertimbangkan jenis terapi yang sesuai untuk penderita dengan ekspresi Cyclin D 1
2. Bidang akademik
 - a. Menambah pengetahuan mengenai hubungan antara ekspresi Cyclin D1 dengan prognostik Kanker Payudara.



Dapat dipertimbangkan sebagai faktor prognostik serta pemahaman implikasi klinis pada penderita KPD stadium lanjut lokal

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 KANKER PAYUDARA

Kanker payudara merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya.^{5,6}

Kanker payudara adakalanya merupakan kanker payudara campuran, terdiri dari beberapa jenis morfologi sekaligus. Namun prinsip klasifikasi patologik lazimnya memberikan nama atas dasar komponen yang dominan. Kebanyakan kanker payudara adalah adenokarsinoma, di antara yang paling sering adalah tipe invasif ductal (80%), invasif lobuler (5-10%), tubuler (2%), meduller (5-7%) dan musinosa (3%). Sifat dan perkembangannya dibedakan menjadi karsinoma insitu dan invasif.⁷

2.1.1 Klasifikasi Histologi Kanker Payudara

Berdasarkan WHO Histological Classification of Breast Tumor, kanker payudara diklasifikasi :

- 1 Non-invasif
 - a. Intraduktal
 - b. Lobular karsinoma in situ
2. Invasif
 - a. Karsinoma invasif duktal
 - b. Karsinoma invasif ductal dengan komponen intraduktal yang predominant
 - c. Karsinoma invasive lobular
 - d. Karsinoma mucinous
 - e. Karsinoma medullary
 - Karsinoma papillary
 - Karsinoma tubular
 - Karsinoma adenoid cystic

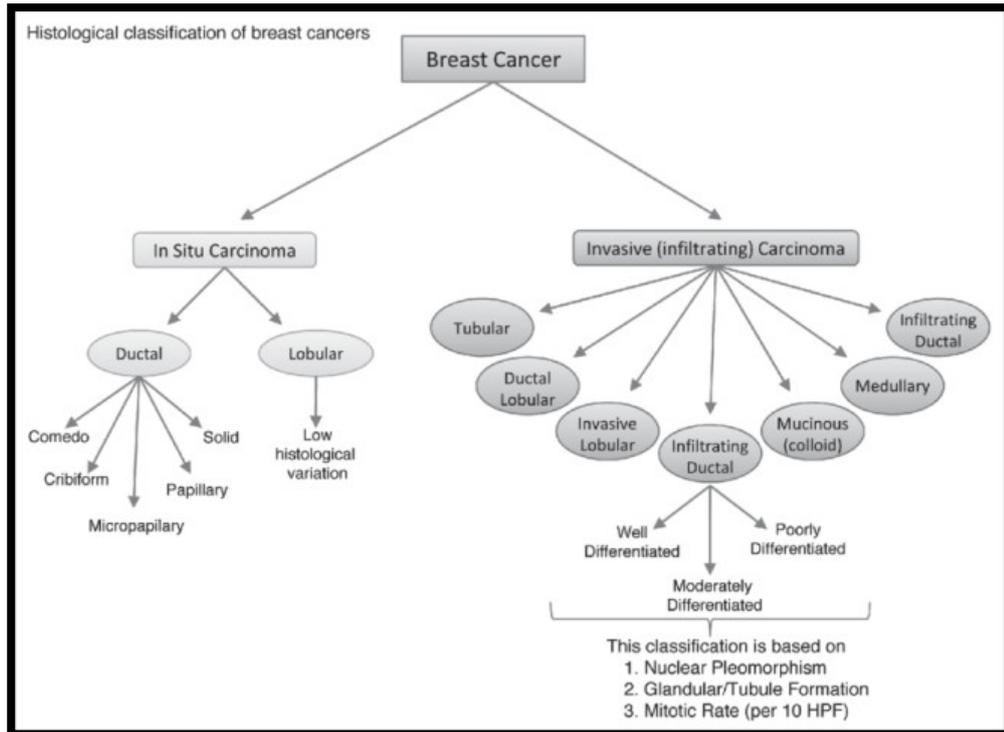


- i. Karsinoma sekretori (juvenile)
 - j. Karsinoma apocrine
 - k. Karsinoma dengan metaplasia
- i. Tipe squamous
 - ii. Tipe spindle-cell
 - iii. Tipe cartilaginous dan osseous
 - iv. Mixed type
3. Paget's disease of the nipple

Kanker payudara dapat invasif atau non invasif (in-situ) :

- a. Kanker yang bersifat invasif dapat tumbuh dan menyerang ke dalam jaringan di sekitarnya dan sel-sel ganas dapat terpisah dari tumor induk untuk menyebar ke bagian-bagian lain di dalam tubuh. Sel-sel ini dapat tumbuh dan membentuk himpunan tumor baru yang disebut metastase atau tumor sekunder.
- b. Kanker payudara yang bersifat non invasif dibatasi dengan saluran-saluran (ductus karsinoma in situ-DKIS) dari payudara. Ketika terdapat kelainan pertumbuhan sel-sel pada lobular payudara dan bersifat non invasif maka kondisi ini disebut lobular karsinoma in situ (LKIS), memiliki DKIS atau LKIS meningkatkan risiko untuk berkembang ke arah kanker payudara invasif.
- c. Paget's disease merupakan bentuk kanker yang dalam taraf permulaan manifestasinya sebagai eksema menahun puting susu, yang biasanya merah dan menebal. Juga suatu kanker intraduktal yang tumbuh dibagian terminal dari duktus laktiferus. Secara patologik ciri-cirinya adalah: sel-sel paget (seperti pasir), hipertrofi sel epidermoid, infiltrasi sel-sel bundar di bawah epidermis.^{5,6}





SUMBER : [HTTPS://WWW.RESEARCHGATE.NET/FIGURE/HISTOLOGICAL-CLASSIFICATION-OF-BREAST-CANCER-SUBTYPES-THIS-SCHEME-CURRENTLY-USED-BY_FIG1_47701118](https://www.researchgate.net/figure/HISTOLOGICAL-CLASSIFICATION-OF-BREAST-CANCER-SUBTYPES-THIS-SCHEME-CURRENTLY-USED-BY_FIG1_47701118)

Gambar 1. Klasifikasi secara Histologi Kanker Payudara

2.1.2 Grading Kanker Payudara (Modified Bloom-Richardson Histologic Grading)

Tubule Formation

- Score 1 : >75% of tumor has tubules
- Score 2 : 10-75% of tumor has tubules
- Score 3 : <10% of tumor has tubules

Nuclear Size

- Score 1 : tumor nuclei similar to normal duct cell nuclei
- Score 2 : intermediate size nuclei
- Score 3 : very large nuclei, vesicular with prominent nucleoli



Mitotic Count

- Jumlah mitosis - Leitz Ortholux Obyektif X25

Poin 1: 0-9 Poin 2: 10-19 Poin 3 >20

Score Interpretation

- 3-5 : GRADE I WELL DIFFERENTIATED
- 6-7 : GRADE II MODERATELY DIFFERENTIATED
- 8-9 : GRADE III POORLY DIFFERENTIATED⁸

	1 point	2 points	3 points	
MODIFIED BLOOM-RICHARDSON GRADING SYSTEM- BREAST CANCER	TUBULE FORMATION <small>What percentage of the tumor is made of normal appearing tubules?</small>	>75% 	10-75% 	
	NUCLEAR PLEOMORPHISM <small>Are the nuclei small and uniform in size and chromatin content?</small>	<small>Small, uniform, same size</small> 	<small>Enlarged, but mostly same size</small> 	<small>Large, bizarre, hyperchromatic</small>
	MITOTIC FIGURES <small>How many mitotic figures can you find in a high powered field (40x in the 'worst' part of the tumor)?</small>	<small>Rare</small> 	<small>Frequent</small> 	<small>Abundant</small>
MODIFIED BLOOM-RICHARDSON GRADING SYSTEM- BREAST CANCER	GRADE 1 TUMORS WELL DIFFERENTIATED LOW GRADE TOTAL= 3-5 points			
	GRADE 2 TUMORS MODERATELY DIFFERENTIATED INTERMEDIATE GRADE TOTAL= 6-7 points			
	GRADE 3. TUMORS POORLY DIFFERENTIATED HIGH GRADE TOTAL= 8-9 points			

Sumber : <https://www.iheartpathology.net>

Gambar 2. Modified Bloom-Richardson Histologic Grading



2.1.3 Subtipe Molekuler pada Kanker Payudara

Teknik gene expression juga dapat digunakan untuk menjelaskan subtipe molekuler kanker payudara, yaitu:

- a. Luminal A : subtipe kanker ini umumnya tumbuh lebih lambat dan kurang agresif dibandingkan dengan subtipe lain.
- b. Triple negative: subtipe kanker ini memiliki prognosis jangka pendek yang lebih buruk dibandingkan dengan subtipe lain karena sampai sekarang belum ditemukan terapi yang tepat untuk tumor ini.
- c. Luminal B : memiliki prognosis lebih buruk dari luminal A.
- d. HER2- enriched: umumnya tumbuh dan menyebar lebih agresif dibanding subtipe lain dan memiliki prognosis yang buruk.⁹

Intrinsic Subtype	Surrogate Definition
Luminal A	ER and/or PgR(+), HER2(-) Ki-67 low (<14%)*
Luminal B1	ER and/or PgR(+), HER2(-) Ki-67 high
Luminal B2	ER and/or PgR(+), HER2(+) Any Ki-67
HER2 over-expression	ER and PgR absent, HER2(+)
Basal-like	Triple negative ductal (not medullary, adenoid cystic)

* Using PAM50 cutpoint from Cheang et al. JNCI 2009

Goldhirsch A. *Annals Oncol* 2011, doi:10.1093/annonc/mdr304

Tabel 1. Subtipe molekuler Kanker Payudara

2.2 EPIDEMIOLOGI

Insidens kanker payudara pada wanita di negara maju berkisar 200-250 per 100.000 wanita per tahun dan insidens ini bertambah sesuai dengan meningkatnya usia.¹ Kanker payudara



san pada organ padat yang terbanyak didiagnosa pada wanita Amerika setelah onkogenik, dan merupakan penyebab kematian terbanyak kedua akibat kanker

.²

Di Indonesia penderita kanker payudara yang dilaporkan dari beberapa rumah sakit pada umumnya datang berobat pada stadium lanjut (stadium III dan IV). Siregar KB dari Rumah Sakit Pringadi Medan melaporkan kanker payudara stadium III dan IV sebanyak 76,9% dengan puncak frekuensi umur 31-50 tahun sebanyak 58,5 %.

Azamris di Rumah Sakit M. Jamil Padang menemukan 57.9% pada Stadium III dan IV. Dari Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta, Tjindarbumi D melaporkan Stadium III dan IV sebesar 70%, sedangkan Manuaba TW dari Rumah Sakit Sanglah Denpasar melaporkan kanker payudara Stadium III dan IV sebanyak 71 % dengan puncak frekuensi umur 35-50 tahun sebanyak 68%. Kanker payudara di Rumah Sakit kanker Dharmais Jakarta dilaporkan terus meningkat dari 221 kasus tahun 2003 dan menjadi 657 kasus pada tahun 2008 dimana 70% datang pada Stadium III dan IV. ¹⁰

Data di Sulawesi Selatan dalam periode 1997-2005 kanker payudara menempati urutan pertama angka kejadian kanker dengan angka sekitar 135 kasus per tahun. Data dari Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, penderita kanker payudara yang datang berobat dari tahun 2005-2009 adalah 768 pasien dengan rata-rata 153 pasien per tahunnya, dengan puncak frekuensi pada umur 40-49 tahun sebesar 39,4%. Terdapat kecenderungan peningkatan insidens kanker payudara dari 136 pasien pada tahun 2005 hingga 165 pasien pada tahun 2009.¹⁰ Penelitian selanjutnya yang dilakukan di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar Sejak Januari 2002 – 2019 menyatakan bahwa dari jumlah 7824 pasien kanker yang terbagi menjadi klasifikasi kanker solid dan non solid, dimana insidens kanker solid sebanyak 79,3% dengan 1063 orang atau 61,7% kematian yang disebabkan oleh kanker. Kanker yang terbanyak didapatkan pada jenis kelamin perempuan sebanyak 3339 orang (42,7%), kasus tertinggi pada usia 40-49 tahun sebanyak 2035 orang (26%) dan kasus yang tertinggi adalah kanker payudara sebanyak 1008 pasien (12,9%). Hal ini sesuai dengan beberapa literatur bahwa baik



11

2.3 CYCLIN D1

Sel kanker umumnya terjadi karena adanya mutasi pada gen-gen yang mengkode protein yang berperan dalam regulasi pembelahan sel.. Pertumbuhan sel terjadi sesuai dengan kebutuhan melalui siklus sel normal yang dikendalikan secara terpadu oleh fungsi ketiga gen: proto onkogen, gen supresor tumor dan gen gatekeeper secara seimbang. Jika terjadi ketidakseimbangan fungsi ketiga gen ini atau salah satu tidak berfungsi dengan baik karena mutasi maka keadaan ini akan menyebabkan penyimpangan siklus sel.¹² Proses terbentuknya kanker dapat terjadi melalui tiga cara antara lain perpendekan waktu siklus sel sehingga akan menghasilkan lebih banyak sel dalam satuan waktu, penurunan jumlah kematian sel akibat gangguan proses apoptosis dan masuknya kembali populasi sel yang tidak aktif berproliferasi ke dalam siklus proliferasi. Cyclin D1 merupakan salah satu pengatur siklus sel yang paling umum terlibat dalam perkembangan kanker

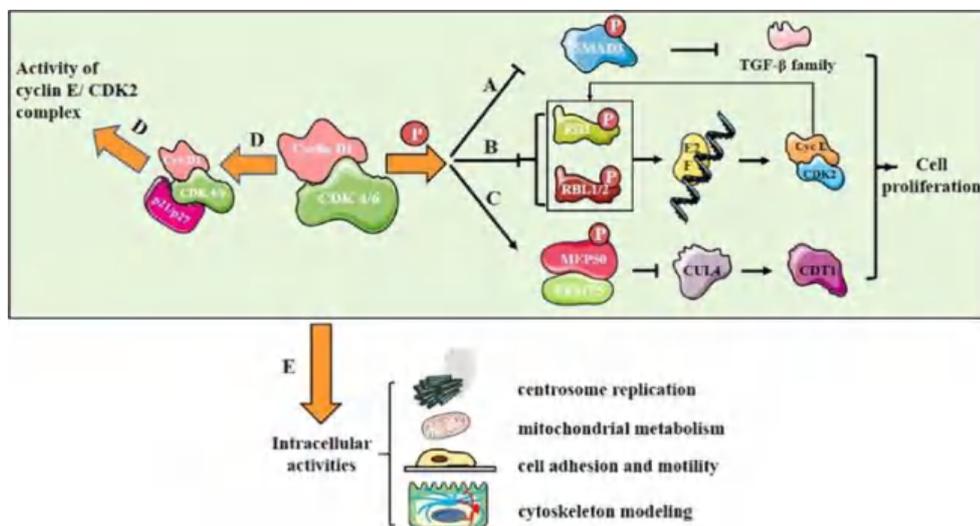
Cyclin D1 adalah protein 36-kDa yang dikodekan oleh gen CCND1, terletak pada kromosom 11q13, Cyclin D1 diekspresikan oleh sebagian besar sel manusia normal selain dari sel yang berasal dari garis sel punca sumsum tulang. Dalam banyak sel, Cyclin D1 diinduksi cukup awal oleh faktor pertumbuhan, termasuk epitel growth faktor; selanjutnya, secara kritis mencegat sejumlah jalur intraseluler yang mengendalikan proliferasi sel. ^{13,14,15,16}

Beberapa temuan pada penelitian di mana cyclin D1 berfungsi sebagai sensor kunci dan integrator sinyal ekstraseluler sel pada fase awal hingga pertengahan G1 , memediasi fungsinya melalui pengikatan CDK dan histone acetylase [elemen respons p300/cAMP- binding protein-binding protein (CBP) and P/CAF] dan histone deacetylases untuk memodulasi struktur kromatin lokal dari gen yang terlibat dalam regulasi proliferasi dan diferensiasi sel.¹⁷



diketahui sebagai pengatur perkembangan siklus sel. Cyclin D1 memodulasi transisi melalui aksinya sebagai pengatur alosterik dari kinase 4 (CDK) dan CDK6 yang

bergantung pada cyclin. Kompleks Cyclin D1/CDK4 yang aktif mentranslokasi ke dalam nukleus, memfosforilasi protein retinoblastoma (RB) bersama dengan Cyclin E/CDK2, dan menghilangkan aksi represif pada faktor transkripsi E2F, yang mengatur transkripsi gen spesifik yang diperlukan untuk proliferasi sel. Ekspresi Cyclin D1 yang tinggi mendorong proliferasi sel yang tidak terkendali mendorong pertumbuhan tumor, dengan demikian, Cyclin D1 menjalankan peran sentral dalam patogenesis kanker. Disregulasi transkripsi cyclin D1 dan hiperaktivitas CDK dan serumpunnya, menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali. Dengan demikian cyclin D1 dianggap sebagai penggerak onkogenik pada berbagai jenis kanker termasuk kanker payudara, kanker paru-paru dan melanoma.^{15,16}



Sumber : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.949688/full>

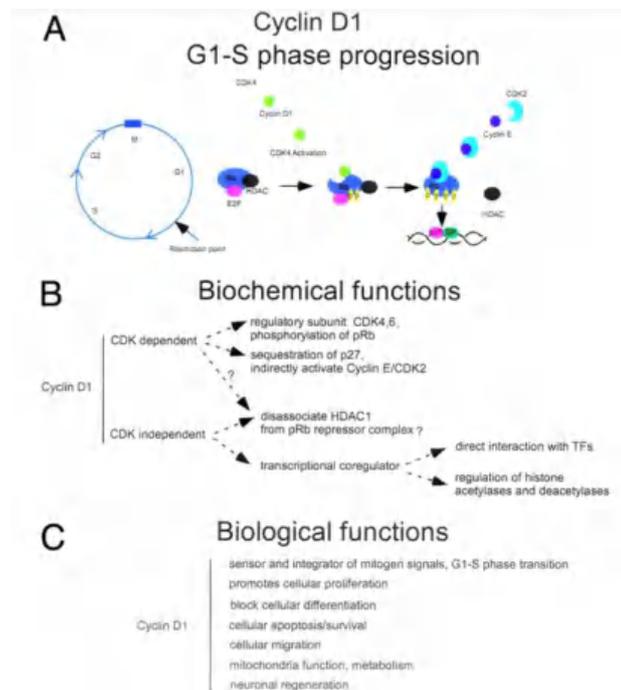
Gambar 3. Mekanisme proliferasi¹⁸

Dari gambar diatas, Cyclin D1/CDK4/6 mendorong proliferasi sel. (A)Cyclin D1/CDK 4/6 memfosforilasi SMAD3 dan menurunkan regulasi transkripsi gen keluarga TGF-β yang terlibat dalam penghambatan pertumbuhan; (B) Cyclin D1/CDK 4/6 memfosforilasi RB1 dan RBL1/2, menyebabkan inaktivasi dan pelepasan keluarga E2F. E2F mengontrol transkripsi gen yang penting untuk sintesis DNA; (C) Cyclin D1/CDK4/6 memicu peningkatan aktivitas MEP50/PRMT5 dan CUL4, ligase E3 CDT1 dan protein lisensi replikasi sementara itu; (D) Cyclin



D1/CDK 4/6 menyita penghambat CDK (CKI) p21^{CIP1} dan p27^{KIP1}, secara tidak langsung meningkatkan aktivitas cyclin E/CDK2; (E) Aktivitas molekuler memediasi aktivitas intraseluler, termasuk replikasi sentrosom, metabolisme mitokondria, adhesi dan motilitas sel, dan pemodelan sitoskeleton.¹⁸

Selain fungsi pengikatan CDK, Cyclin D memiliki sifat independen CDK. Peran ini dalam pertumbuhan sel, metabolisme, dan diferensiasi sel sangat besar. Cyclin D1 membentuk asosiasi dengan lebih dari 30 faktor transkripsi atau koregulator transkripsi. Beberapa reseptor, termasuk reseptor androgen (AR), reseptor estrogen (ER) α , reseptor hormon tiroid, dan PPAR γ , berikatan langsung dengan siklin D1 dalam berbagai penelitian. Cyclin D1 berasosiasi dengan p300/CBP-associated factor (P/CAF) dan memotensiasi aktivasi ER α . Studi terbaru tentang data microarray dari tumor yang mengekspresikan cyclin D1 secara berlebihan mengidentifikasi CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) β sebagai target cyclin D1. Ada bukti bahwa cyclin D1 berasosiasi dengan TATA-box binding protein-associated factor (II)250 dan menekan penghambatan pRb-mediated dari TATA-box binding protein-associated factor (II)250 aktivitas kinase.^{16,19}



Sumber :<https://doi.org/10.1210/en.2004-0959>

Gambar 4. Fungsi Cyclin D1



2.3.1 CDK-Dependent

Peran utama Cyclin D1 bergantung pada CDK untuk memulai fosforilasi RB, membebaskan pengikatan histone deacetylases (HDAC), dan akhirnya memungkinkan akses kompleks Cyclin E/CDK2 ke targetnya. Hiperfosforilasi RB mengganggu hubungannya dengan E2F dan memungkinkan aktivasi transkripsi gen fase-S.¹⁶

Secara umum, dalam siklus sel, cyclin-dependent kinase inhibitor (CDI) merupakan protein yang dapat menghambat aktivitas cyclin-dependent kinase (CDK). Setiap fase dari siklus sel dipengaruhi oleh aktivasi cyclin-dependent kinase (CDK) yang terkait dengan protein regulator subunitnya, yaitu cyclin. Cyclin D terutama cyclin D1 memiliki peran sentral karena ekspresinya diregulasi oleh faktor pertumbuhan dan kompleks cyclin D-CDK ini akan memfosforilasi protein retinoblastoma (pRB). Cyclin dan CDK yang berhubungan merupakan mesin pusat yang mengawasi progresi siklus sel. Setelah diaktivasi, cyclin/CDK membentuk kompleks yang memulai fosforilasi protein lain dan kompleks cyclin/CDK downstream. Perubahan pada protein tersebut, yang menyebabkan kegagalan dalam penghentian siklus sel (cell cycle arrest), kemudian dapat berfungsi sebagai pertanda dari suatu fenotipe yang lebih ganas. Fosforilasi RB dan transkripsi yang dimediasi E2F. Kombinasi inhibitor mTORC1/2 dengan inhibitor CDK4/6 menghasilkan efek yang lebih mendalam pada transkripsi yang bergantung pada E2F, yang diterjemahkan menjadi hambatan pertumbuhan yang lebih tahan lama dan penundaan timbulnya resistensi terapi.²⁰

2.3.2. Cyclin D1 pada Kanker Payudara

Disregulasi kompleks CDK4/6-cyclin D1 merupakan langkah penting dalam asal-usul kanker payudara. Terjadi perubahan genetik dalam protein pengatur siklus sel. Cyclin D1 memiliki peran independen dan dapat mengaktifkan transkripsi ER-dimediasi secara independen dari reseptor estrogen. Dengan demikian berpotensi memodifikasi respon estrogen. Berbagai penelitian telah



menunjukkan bahwa ekspresi berlebih cyclin D1 dikaitkan dengan prognosis yang buruk pada berbagai keganasan, seperti kanker payudara.²¹ Studi oleh Peurala et al (2013) mengungkapkan bahwa ekspresi cyclin D1 yang tinggi secara statistik berkorelasi signifikan dengan tingkat tumor yang lebih rendah pada tumor payudara dan peningkatan kelangsungan hidup spesifik kanker payudara dan kelangsungan hidup secara keseluruhan. Selain itu, studi menunjukkan bahwa cyclin D1, CDK4 dan p16 berfungsi secara independen pada kanker payudara manusia.²² Hal ini sejalan dengan studi oleh Ahlin et al (2017) , melaporkan bahwa ekspresi cyclin D1 yang tinggi berkaitan erat dengan peningkatan risiko kematian akibat kanker payudara. Selain itu, studi lain oleh Sobhani et al (2019) menunjukkan bahwa studi ini mengamati uji klinis peran CDK4/6 yang secara signifikan berfungsi sebagai prognostik kanker payudara.²⁴ Frances S. Kelly et al (1999), yang memeriksa amplifikasi 11q13 menemukan hubungan antara jumlah salinan gen cyclin D1 dengan hasil yang buruk, terutama pada fenotif ER-Positif. Dimana terdapat korelasi positif antara amplifikasi 11q13, ekspresi cyclin D1 dan ER-Positif pada kanker payudara. Hal ini menunjukkan bahwa kedua gen mungkin terkait secara fungsional. ²⁵

Disregulasi kompleks CDK4/6-cyclin D1 merupakan langkah penting dalam asal-usul kanker payudara, dan beberapa perubahan genetik dalam protein pengatur siklus sel telah dijelaskan. Cyclin D1 juga memiliki fungsi CDK-independen dan dapat mengaktifkan transkripsi ER-dimediasi secara independen dari estrogen dan dengan demikian berpotensi memodifikasi respon estrogen . p16INK4a (p16) bertindak sebagai penghambat CDK dengan menonaktifkan CDK4/6 dan mencegah fosforilasi Rb. Inaktivasi p16 menyebabkan fosforilasi Rb persisten yang tidak teratur, mengakibatkan hilangnya kontrol penghentian siklus sel. Selanjutnya, cyclin D1 dapat bertindak melalui jalur CDK-



receptor androgen, histone deacetylases dan acetylases, menunjukkan bahwa cyclin D1 memiliki peran penting dalam regulasi transkripsi, selain fungsi yang bergantung pada CDK4/6 dalam siklus sel. ^{21,26}

Disregulasi Cyclin D1 pada sel kanker payudara manusia in vitro mendorong progresi ke transisi G1/S, dengan hilangnya kontrol pertumbuhan, mengurangi ketergantungan sel ini pada faktor pertumbuhan. Pada sel epitel mammae manusia normal, ekspresi berlebih cyclin D1 menyebabkan penghambatan pertumbuhan lebih besar dari pertumbuhan itu sendiri dan meningkatkan apoptosis. Sebaliknya, overekspresi cyclin D1 pada jaringan mammae transgenik menyebabkan hiperplasia mammae dan tumor.¹⁶

Overekspresi cyclin D1 diamati pada sekitar 50% dari invasive breast cancer dan 5% sampai 20% dari tumor ini memiliki amplifikasi gen CCND1. Beberapa kelompok telah melaporkan bahwa overekspresi cyclin D1 adalah prediktor prognosis yang lebih buruk, sementara yang lain telah menemukan hubungan dengan fenotipe ER-positif dan hasil klinis yang lebih baik. Namun, beberapa tumor ER-negatif mengekspresikan cyclin D1, menunjukkan bahwa protein ini juga dapat memiliki peran onkogenik dalam jalur karsinoma payudara yang tidak tergantung hormon. Amplifikasi gen CCND1 yang tinggi terkait dengan perilaku tumor yang agresif dan prognosis yang buruk.^{21,27,28}

Karsinoma payudara adalah kanker yang paling sering terjadi pada wanita dengan invasif dan metastatik yang cukup besar. Meskipun overekspresi cyclin D1 telah dilaporkan hingga 50% dari kanker payudara, dampak prognostiknya pada karsinoma payudara masih kontroversial. Fereshteh et al dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara cyclin D1 dengan grading tumor, namun memiliki hubungan ER dan PR pada invasive ductal carcinoma. Sehingga menunjukkan bahwa secara langsung atau tidak langsung cyclin D1 berperan dalam pematangan dan differensiasi sel tumor. Hal ini berbeda dengan penelitian dari Yoshihisa Umekita et al pada analisis univariat mengungkapkan tidak ada hubungan antara overekspresi cyclinD1 dan kelangsungan hidup. Penelitian lain mengungkapkan kelangsungan hidup bebas kambuh pada semua kelompok pasien. Namun, dalam analisis, overekspresi cyclinD1 secara signifikan berkorelasi dengan kelangsungan hidup lebih pendek dan kelangsungan hidup bebas kambuh serta status kelenjar getah

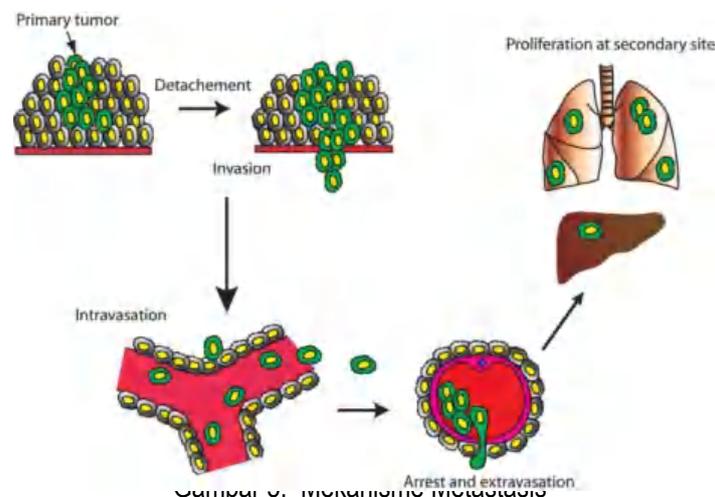


bening dan ukuran tumor serta derajat histologi. Sebaliknya, tidak ada hubungan yang signifikan antara overekspresi cyclin D1 dan hasil klinis pada subkelompok ER-positif.^{29,30}

2.3.3. Mekanisme Metastasis

2.3.3.1 Mekanisme metastasis secara umum

Metastasis adalah proses yang sangat kompleks. Untuk berhasil suatu koloni menempati daerah sekunder, sel kanker harus menyelesaikan serangkaian langkah berurutan sebelum menjadi lesi yang dapat dideteksi secara klinis. Langkah-langkah ini biasanya meliputi pemisahan dari tumor primer, invasi melalui jaringan sekitarnya dan membran dasar, masuk dan bertahan hidup dalam sirkulasi, limfatik atau ruang peritoneum, dan penangkapan di organ target yang jauh. Ini biasanya, tetapi tidak selalu, diikuti oleh ekstrasvasi ke jaringan sekitarnya. Bertahan hidup di lingkungan mikro asing, proliferasi, dan induksi angiogenesis, sambil menghindari kematian apoptosis atau respons imunologis³¹



Sumber : <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr1988>

Langkah awal metastasis membutuhkan proliferasi tumor primer dan invasi melalui jaringan yang berdekatan dan membran basal. Proses ini berlanjut sampai tumor menginvasi pembuluh darah atau saluran limfatik, ketika sel tumor terpisah dari massa tumor primer dan dibawa melalui darah atau limfa ke organ target yang jauh. Sel tumor berhenti di pembuluh kecil di dalam organ target, berintravasasi ke jaringan sekitarnya dan berkembang biak di lokasi sekunder. Semua



langkah ini harus dilakukan sementara sel tumor menghindari dan bertahan dari sinyal apoptosis dan respon imun inang.^{31,32}

Metastasis sangat penting untuk manajemen klinis kanker karena sebagian besar kematian akibat kanker dikaitkan dengan penyebaran penyakit daripada tumor primer. Dalam kebanyakan kasus, pasien kanker dengan tumor lokal memiliki prognosis yang jauh lebih baik dibandingkan dengan tumor yang sudah metastasis.

Pada sel-sel yang secara eksogen mengekspresikan Cyclin D1 yang melekat pada membrane, sekuestrasi Cyclin D1 dalam membran dapat meningkatkan invasi sel dan metastasis tanpa mempengaruhi proliferasi sel.^{16,33}

Migrasi dan invasi sel merupakan ciri khas kanker, yang mengarah pada ekspansi dan penyebaran sel tumor melalui metastasis. Tumor menggunakan beberapa strategi untuk menyebar di dalam jaringan, yang melibatkan migrasi sel tunggal mesenkim, ameboid, atau gerakan kolektif. Sebagian besar proses sel yang terlibat dalam migrasi (polarisasi dan penonjolan sel, kontraksi sel, pelepasan sel) memerlukan reorganisasi sitoskeleton.³⁴ Pada penelitian Pestell pada makrofag tikus Ccnd1 dan fibroblas embrionik, Cyclin D1 diketahui memainkan peran utama dalam migrasi sel tumor.. Sel epitel yang kehabisan cyclin D1 menunjukkan peningkatan adhesi dan berkurangnya migrasi. Cyclin D1 meningkatkan motilitas sel dengan menghambat pensinyalan Rho-activated kinase II (ROCKII) dan menekan trombospondin 1 (TSP1), penekan metastasis. Proses ini membutuhkan aktivitas cyclin D1/CDK4/6 dan fosforilasi protein sitoskeleton yang terlibat dalam renovasi bentuk sel.^{33,34} Shun dan rekannya mengidentifikasi beberapa protein terkait sitoskeleton yang terfosforilasi oleh kompleks cyclin D1 / CDK4. Cyclin D1 sitoplasma mengatur invasi sel dan metastasis melalui fosforilasi paxillin dan aktivasi RAC1. Cyclin D1 telah ditemukan terkait dengan paxillin di membran sel



ermigrasi. Pengamatan klinis mendukung peran utama cyclin D1 sitoplasma dalam migrasi.^{34,35}

Brigette sola et all pada penelitiannya menemukan berkesimpulan bahwa akumulasi cyclin D1 adalah penanda proliferasi. Jika kadar cyclin D1 sitoplasma merupakan penanda bonafiditas invasif, maka penting untuk menentukan distribusi cyclin D1 dalam tumor. Pada penelitian tersebut juga didapatkan , adanya ketergantungan CDK4/6 terhadap migrasi dan invasi yang dimediasi oleh cyclin D1. Oleh karena itu, penargetan CDK4 dan CDK6 sangat relevan untuk tujuan terapeutik.⁴

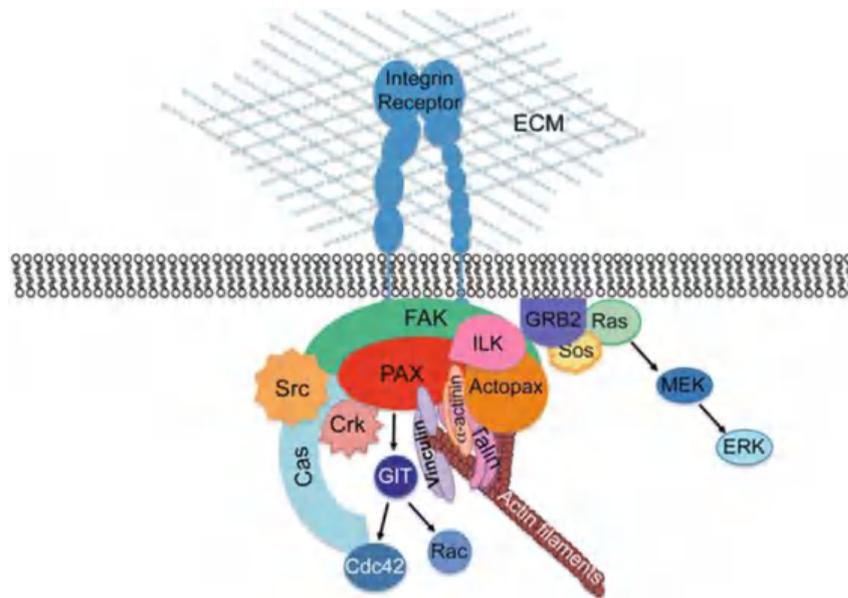
Beberapa penelitian telah menunjukkan peran signifikan cyclin D1 sebagai prognosis kanker payudara. Namun, sebagian penelitian belum menggambarkan secara utuh hubungan antara ekspresi cyclin D1 dengan profil klinis, patologis dan metastatis kanker payudara. Oleh karena itu, penelitian ini kembali dikembangkan melalui pendekatan observasional untuk memperoleh data ekspresi cyclin D1 sebagai biomarker prognostik terhadap kanker payudara sehingga dapat dijadikan sebagai target terapi pemulihan pasien yang mengalami kanker payudara.

2.3.3.2 Cyclin D1: regulasi invasi sel dan metastasis melalui fosforilasi paxillin

Gen PXN manusia terletak pada kromosom 12q24 dan mengandung setidaknya, 20 ekson dalam panjang 55 kbp. Paxillin adalah komponen utama adhesi fokal (FA) dan memainkan peran penting dalam transduksi sinyal ekstraseluler menjadi respons intraseluler, yang dipicu oleh keterlibatan integrin dengan matriks ekstraseluler (ECM). Sebagai protein perancah, paxillin berkontribusi terhadap rekrutmen kinase dan fosfatase spesifik, kofaktor, onkoprotein, dan protein struktural, yang terlibat dalam kaskade pensinyalan intraseluler.²² Hal ini terlihat pada gambar 7, dimana gambar tersebut menggambarkan skema sederhana yang menunjukkan komponen utama kompleks adhesi fokus. Fungsi dan lokalisasi paxillin diatur secara ketat oleh fosforilasi. Selain faktor pertumbuhan dan adhesi yang bergantung pada integrin pada ECM, beragam rangsangan telah terbukti memengaruhi fosforilasi paxillin. Paxillin adalah protein adaptor adhesi fokus multifungsi dan berperan penting sebagai perancah pada adhesi fokus dengan merekrut molekul lain yang terlibat dalam pergerakan dan migrasi sel, ketika terfosforilasi pada residu



Tyr dan Ser tertentu. Setelah keterlibatan integrin dengan matriks ekstraseluler, paxillin difosforilasi di Tyr31, Tyr118, Ser188, dan Ser190, mengaktifkan banyak kaskade pensinyalan yang mendorong migrasi sel. Paxillin juga mengoordinasikan aktivasi spatiotemporal dari molekul pemberi sinyal, termasuk Cdc42, Rac1, dan RhoA GTPase, dengan merekrut GEF, GAP, dan GIT ke adhesi focus. ³⁶



Gambar 6. Paxillin at focal adhesions

<https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-017-0418-y>

Noel P. Fuste´ et all dalam suatu jurnal menjelaskan Ccnd1-Cdk4 mengontrol kepatuhan dan invasi sel. Dimana menunjukkan bahwa komponen adhesi focal paxillin merupakan substrat sitoplasmik dari Ccnd1-Cdk4. Kompleks ini memfosforilasi fraksi dari paxillin yang secara spesifik berkaitan dengan membran sel, dan mendorong aktivasi Rac1, sehingga memicu membran ruffles dan invasi sel pada fibroblast normal dan sel tumor. Hasil penelitan ini menunjukkan bahwa lokalisasi Ccnd1-Cdk4 ke sitoplasma tidak hanya bertindak untuk menahan proliferasi sel, namun merupakan mekanisme yang relevan secara fungsional beroperasi pada kondisi normal dan patologis untuk mengontrol adhesi sel,



asis melalui aktivasi aksis Ccnd1-Cdk4-paxillin-Rac1.³³

Rac1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1), yang awalnya diidentifikasi sebagai trombosit manusia, merupakan sejenis protein pengikat GTP (Guanosine triphosphate) dan anggota subfamili Rac dari keluarga Rho (Rhodopsin) di superfamili Ras (Rat Sarcoma virus). Dinamai Rac1 oleh karena perannya sebagai substrat untuk botulinum C3 ADP ribosyltransferase. Gen Rac1 manusia terletak pada kromosom 7p22, yang terdiri dari 7 ekson dengan panjang 29 kb. Protein yang dikodekan oleh gen Rac1 terdiri dari 192 asam amino, dan berat molekularnya sekitar 21 kDA dan merupakan unit fungsional dasar pengikat GTP protein untuk mengikat atau menghidrolisis GTP. Rac1 bertransformasi antara status switch-ON (bentuk terikat GTP) dan status switch-OFF (bentuk terikat PDB). Hal ini dapat dicapai melalui perubahan konformasi pada saklar I (switch I) dan saklar II (switch II), yang melibatkan residu asam amino 26 hingga 45 dan 59 hingga 74. ³⁷

2.3.3.3 Rac1 regulasi invasi dan metastasis sel tumor

Invasi dan migrasi sel tumor merupakan hal mendasar dalam metastasis tumor. Dinamika interaksi antara sel dan matriks ekstraseluler (extracellular matrix; ECM) merupakan faktor kunci yang mendorong invasi dan migrasi sel tumor. Contoh pada head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), Rac1 terlibat dalam adhesi sel-matriks melalui fibronectin yang dimediasi oleh protein terkait Ras 1 (Rap1). Peningkatan regulasi ekspresi Rac1 dapat mendorong pembentukan lamellipodia pada sel tumor, sehingga memfasilitasi metastasis, dan hal ini mungkin berkorelasi dengan kompleks Scar/Wave, yang merupakan target downstream utama dari Rac1. Telah dilaporkan bahwa kompleks Scar/Wave dapat mendorong pembentukan lamellipodia dan migrasi sel melanoma. Jalur sinyal Ras/Rac1/Wave2 juga berperan dalam metastasis osteosarkoma. Adhesi sel dan pembentukan lamellipodia yang dimediasi oleh Rac1 melibatkan regulasi sitoskeleton. Rac1 menerima sinyal upstream dan kemudian mentransfernya ke sitoskeleton, sehingga mengatur regulasi migrasi sel tumor.



1 migrasi sel dan invasi dengan mengatur dinamika sitoskeletal, dimana Rac1 Epithelial-mesenchymal transition (EMT) merupakan mekanisme utama dalam Denticleless E3 ubiquitin protein ligase homolog (DTE) mempromosikan sel kanker

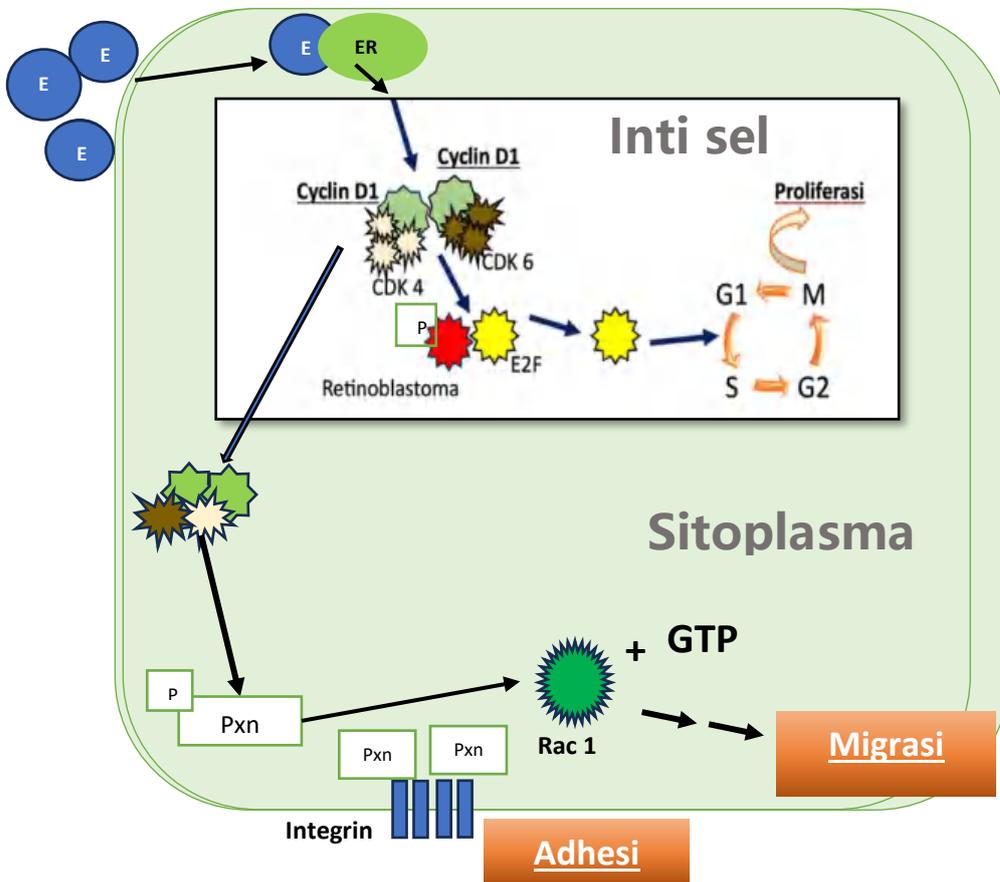
serviks EMT melalui jalur pensinyal terkait Rac1. Protein kinase atipikal C-1 (aPKC-1) yang penting untuk EMT sel kanker kolorektal. Ini memediasi sel EMT dan migrasi selanjutnya serta invasi melalui aktivasi Rac1/JNK. Lingkungan hipoksia pada tumor padat sangat berpengaruh dalam mendorong migrasi dan invasi sel tumor. Hipoksia dapat mengaktifkan Rac1, sehingga mempercepat migrasi sel kanker pada gastrik dan payudara. Hal ini mungkin relevan dengan EMT. Penelitian lain menunjukkan bahwa setelah aktivasi oleh hipoksia, axis Akt/Rac1 dapat meningkatkan regulasi Fascin-1 untuk meningkatkan sel kanker hati pada EMT. ^{37,38}



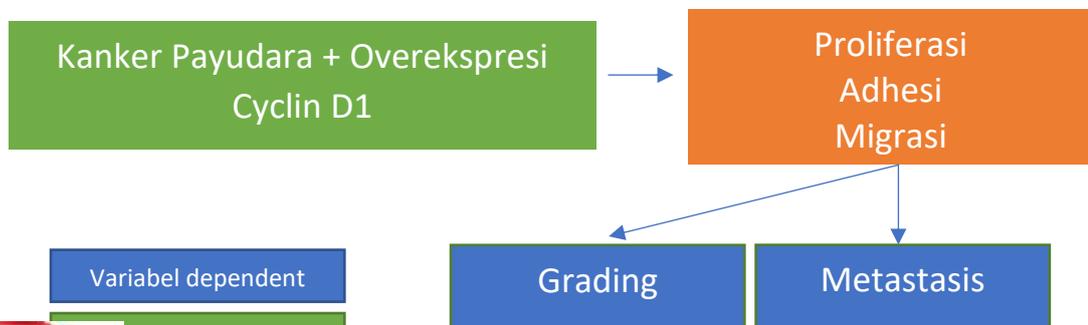
BAB III

KERANGKA PEMIKIRAN KONSEPTUAL

3.1 KERANGKA TEORI



3.2 KERANGKA KONSEP



Variabel dependent
 Variabel independent
 Variabel antara