

Karya Akhir

HUBUNGAN KADAR SERUM PLEIOTROPHIN DENGAN KEJADIAN METASTASIS PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA



dr. Muhamad Ikhlas, Sp.B

Pembimbing :

dr. Djonny Ferianto, Sp.B., Subsp Onk (K)

dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B., Subsp Onk (K)

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



Optimized using
trial version
www.balesio.com

**HUBUNGAN KADAR SERUM PLEIOTROPHIN
DENGAN KEJADIAN METASTASIS PADA PENDERITA
KANKER PAYUDARA**

*Relationship between serum pleiotrophin levels with the incidence of
metastasis in patients with breast cancer*

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Subspesialis Bedah

Onkologi

Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan diajukan oleh:

MUHAMMAD IKHLAS

C028211001

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-2 KONSULTAN BEDAH

ONKOLOGI DEPARTEMEN ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR

2024



LEMBAR PENGESAHAN

HUBUNGAN KADAR SERUM PLEIOTROPHIN
DENGAN KEJADIAN METASTASIS PADA PENDERITA
KANKER PAYUDARA

Disusun dan diajukan oleh :

MUHAMAD IKHLAS

Nomor Pokok : C028211001

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Dokter Subspesialis Bedah Onkologi Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 24 Februari 2024 dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping I

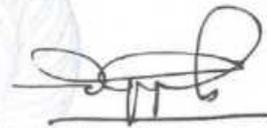
Pembimbing Pendamping II



dr. Dionny Ferianto, Sp.B., Subsp. Onk(K)
NIP: 19690249 199903 1 001



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



Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)
NIP. 19581005 198502 1 001

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Wajinggih, Sp.B., Subsp. BD(K), M.Kes
NIP: 19620221 199002 1 002



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP: 19680530 199803 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Muhamad Ikhlas

NIM : C028211001

Program Studi : Ilmu Bedah Onkologi

JUDUL :

HUBUNGAN KADAR SERUM PLEIOTROPHIN DENGAN KEJADIAN METASTASIS PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA

Dengan ini menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya ilmiah yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa makalah ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Februari 2024



Muhamad Ikhlas



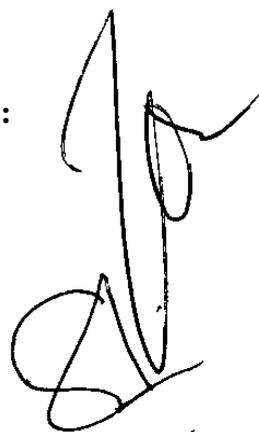
“HUBUNGAN KADAR SERUM PLEIOTROPHIN DENGAN KEJADIAN METASTASIS PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA”

KARYA ILMIAH AKHIR INI TELAH DISETUJUI
November 2023

PEMBIMBING :

Dr. Djonny Ferianto S. Pualillin, Sp.B.,Subsp.Onk(K) :

Dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B.,Subsp.Onk(K) :



MENYETUJUI

Ketua Peminatan Spesialis 2 Konsultan Bedah Onkologi Fakultas kedokteran

Universitas Hasanuddin



Dr. John S.L. A. Pieter, Sp.B.,Subsp.Onk(K)



KATA PENGANTAR

Segala puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala karuniaNya dan rahmat yang sebesar-besarnya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan karya ilmiah ini. Adapun judul penulisan ini adalah: **“Hubungan Kadar Serum Pleiotrophin Pada Penderita Kanker Payudara Metastasis”** 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 staf yang telah membimbing dan membantu penulis menyelesaikan pendidikan ini.
5. Ketua Peminatan SP2 Bedah Onkologi dr. John S.L. A. Pieter, Sp.B.,Subsp.Onk(K), dan Ketua Program Studi Spesialis II Bedah DR. dr. ih, Sp.B.,Subsp.B.D.(K), dan Ketua Divisi Bedah Onkologi dr. Ferianto, Sp.B.,Subsp.Onk(K). yang telah membimbing dan u penulis menyelesaikan pendidikan ini.



6. Dr. Djonny Ferianto S. Pualillin, Sp.B.,Subsp.Onk(K) dan Dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B.,Subsp.Onk(K), sebagai pembimbing yang telah dengan sabar dan penuh perhatian membimbing dan membantu 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); DR. dr. Prihantono, Sp.B.,Subsp.Onk(K); dr. Nilam Smaradhania, 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. Ketua Departemen dan Staf Bagian Patologi Anatomi yang telah membimbing, menyediakan sarana dan bantuan selama pendidikan.
9. Ketua Departemen dan Staf Bagian Radiologi yang telah membimbing, menyediakan sarana dan bantuan selama pendidikan.
10. Pemerintah Kota Palu, RSUD Anutapura, dan Universitas Alkahairaat yang telah memberi kesempatan untuk mengikuti Pendidikan ini.
11. dr. Amir Juliansyah, Sp.B.,Subsp.Onk(K), dr. Johan G, Sp.B. Subsp.Onk(K), dr. Fery A, Sp.B.,Subsp.Onk(K), dr. Adhyatma J Ningrat, M. Kes, Sp.B.,Subsp.Onk(K), sebagai senior trainee yang memberi bimbingan menjalani pendidikan, juga kepada, dr. Jauhari Deslo A.W, Sp.B, Rahman, M. Kes, Sp.B, dr. Irvan Tanriliwang, Sp.B, dr. Vina Sp.B., Sp.B, dr. Tantowi Sp.B, dr. San WB Sp.B sebagai rekan menjalani



Trainee PPDS II Bedah Onkologi, Ibu Enny dan Ibu Lina sebagai sekretaris Divisi Bedah Onkologi FK UNHAS, rekan-rekan dari PPDS I Ilmu Bedah FK. UNHAS, paramedis dan non medis dan segenap pasien yang berjuang melawan kanker, yang telah banyak membantu saya dalam pendidikan ini.

12. Kedua orang tua saya, Djoyo Susanto Abd Manan, Amd (Alm) dan Andi Ondjong Baso yang telah merawat dengan penuh kasih sayang dan kesabaran serta memberi inspirasi dan semangat di setiap saat.

13. Istriku yang tercinta dr. Citra Azma Anggita, Sp.M.,M.Kes. dan ketiga anakku M. Kayrallah YAP, St Maisuri AAP, M. Rayhan AP yang dengan penuh pengorbanan dan kesabaran selalu mendorong dan memberi semangat dalam menyelesaikan pendidikan ini.

Dari lubuk hati yang terdalam, saya mohon maaf yang sebesar-besarnya 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, Februari 2024

Penulis

Muhamad Ikhlas



ABSTRAK

Pendahuluan : Kasus kanker payudara (BC) di Makassar, Indonesia, mengalami peningkatan selama bertahun-tahun, dengan 2.723 kasus tercatat pada tahun 2018. Deteksi sel tumor dalam darah merupakan indikator awal terjadinya metastasis, sehingga menekankan perlunya diagnosis dan pemantauan dini. . Pleiotropin (PTN) dikaitkan dengan berbagai keganasan pada manusia. Studi terbaru menunjukkan adanya korelasi potensial antara ekspresi PTN dan stadium BC lanjut, yang berfungsi sebagai prediktor independen metastasis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar PTN serum, derajat histopatologi, dan kejadian metastasis di Makassar, Indonesia.

Metode : Penelitian ini menggunakan desain observasional cross-sectional. Kadar pleiotropin serum diperiksa dengan menggunakan metode ELISA. Penelitian ini menggunakan uji T-test dan analisis kurva ROC untuk uji statistik.

Hasil : Terdapat 64 sampel pada penelitian ini, 26 sampel dengan metastasis dan 38 tanpa metastasis. Rerata kadar serum pleiotropin pada pasien kanker payudara metastasis adalah 4,311, dan tanpa metastasis, pasien kanker payudara adalah 1,253. kurva ROC Pleiotropin menunjukkan nilai AUC (area di bawah kurva) sebesar 2,47 ng/dl, yang signifikan secara statistik ($p < 0,001$). Ada hubungan yang signifikan antara kadar Pleiotropin dan metastasis ($p < 0,001$). Koefisien korelasinya positif yaitu 0,791 menunjukkan korelasi positif.

Kesimpulan : Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar Pleiotropin serum pada pasien kanker payudara memiliki nilai batas 2,47 ng/dl. Penelitian ini menetapkan korelasi yang jelas antara kadar Pleiotropin dan terjadinya metastasis pada pasien kanker payudara, yang menunjukkan kemungkinan lebih tinggi terjadinya metastasis jauh dengan peningkatan konsentrasi Pleiotropin.



: Kanker Payudara, Pleiotropin, Metastasis.

ABSTRACT

Introduction: The cases of Breast cancer (BC) in Makassar, Indonesia, have increased over the years, with 2,723 cases recorded in 2018. Detection of tumor cells in the blood is an early indicator of metastasis, emphasizing the need for early diagnosis and monitoring. Pleiotrophin (PTN) is associated with various human malignancies. Recent studies suggest a potential correlation between PTN expression and advanced BC stages, serving as an independent predictor of metastasis. This study aims to know the correlation between serum PTN levels, histopathological grading, and metastasis occurrence in Makassar, Indonesia.

Methods: This study used an observational cross-sectional design. The pleiotrophin serum levels were examined by using ELISA methods. This study used the T-test and ROC curve analysis for the statistical test.

Results: There were 64 samples in this study, 26 with metastasis and 38 without metastasis. The mean pleiotrophin serum levels in metastasis breast cancer patients were 4.311, and without metastasis, breast cancer patients were 1.253. the Pleiotrophin ROC curve shows an AUC (area under the curve) value of 2.47 ng/dl, which is statistically significant ($p < 0.001$). There is a significant relationship between Pleiotrophin levels and metastasis ($p < 0.001$). The correlation coefficient is positive, specifically 0.791, indicating a positive correlation.

Conclusion: This study reveals that the serum Pleiotrophin levels among breast cancer patients have a cut-off value of 2.47 ng/dl. The research establishes a clear correlation between these Pleiotrophin levels and the occurrence of metastasis in breast cancer patients, indicating a higher likelihood of distant metastasis with elevated Pleiotrophin concentrations.

Keywords: Breast Cancer, Pleiotrophin, Metastasis.



DAFTAR SINGKATAN

KPD	: Kanker payudara
PTN	: Pleitrophin
VEGF A	: Vascular endothelial growth factor A
FGF	: Fibroblast growth Factor
TGF β -1	: Transformation GrowthFactor Beta-1
PDGF	: Platelet Derivied Growth Factor
PGF	: Placenta Growth Factor
SCLC	: Small cell lung cancer
PI3KCA	: Phosphatidylinositol 3-kinase)
BRCA1	: Breast Cancer gen 1
BRCA2	: Breast Cancer gen 2
ER	: Estrogen Receptor
PR	: Progesteron Receptor
SSP	: Sistem saraf pusat
ALK	: Anaplastic Lymphoma Kinase
mRNA	: Messenger Ribunukleat acid
EMT	: Epithelialmeshenchymal Transition
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
WHO	: World Health Organization
ICD	: International Classification of Disease
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
TNM	: Tumor Node Metastases
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
HER2	: Human Epidermal Receptor 2
ECs	: Endothelial Cells
EPC	: Endothelial Precursor Cell



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Distribusi Sampel Penelitian	40
Tabel 2. Sebaran Nilai Pleiotrophin	Error! Bookmark not defined.
Tabel 3. Independent sampel Test.....	Error! Bookmark not defined.
Tabel 4. Analisa ROC Pleiotrophin.....	Error! Bookmark not defined.
Tabel 5. Koordinat Kurva ROC	Error! Bookmark not defined.



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1- Presentase kanker berdasarkan secara global.....**Error! Bookmark not defined.**

Gambar 2- Presentase kanker di Indonesia **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 3- Perkembangan kanker payudara dari tumor primer ke metastasis....**Error! Bookmark not defined.**

Gambar 4- Kaskade metastasis sel tumor melalui pembuluh darah **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 5- Struktur gen PTN dan varian..... **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 6- Reseptor utama PTN dan turunan kinase yang diaktifkan**Error! Bookmark not defined.**

Gambar 7- Representasi skematis dari jalur dan fungsi reseptor PTN.....**Error! Bookmark not defined.**

Gambar 8- Anaplastic lymphoma kinase (ALK) signaling pathway.....**24**

Gambar 9- Perkembangan Kanker ganas **Error! Bookmark not defined.**



DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1.** Data Penelitian..... **Error! Bookmark not defined.**
Lampiran 2. Rekomendasi Persetujuan Etik **Error! Bookmark not defined.**
Lampiran 3. Keputusan Protokol Arandemen..... **Error! Bookmark not defined.**
Lampiran 4. Olah Data Statistik..... **Error! Bookmark not defined.**



DAFTAR ISI

<u>KATA PENGANTAR</u>	iii
<u>ABSTRAK</u>	ixi
<u>DAFTAR SINGKATAN</u>	xi
<u>DAFTAR ISI</u>	xii
<u>DAFTAR TABEL</u>	xii
<u>DAFTAR GAMBAR</u>	xiii
<u>DAFTAR LAMPIRAN</u>	xiv

BAB I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian	7
D. Manfaat Penelitian	7

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka	8
1. Insiden Kanker Payudara	8
2. Patofisiologi Kanker Payudara.....	9
3. Kanker Payudara Metastasis.....	11
4. Tahapan Perkembangan Metastasis	14
5. Pleiotropin	18
B. Kerangka Teori.....	28
C. Kerangka Konseptual.....	30

BAB III. METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian	31
B. Tempat dan Waktu Penelitian	31
C. Populasi dan Cara Pengambilan Sampel.....	31
riteria Inklusi dan Eksklusi.....	31
esar Sampel.....	32
efinisi Operasional	33



G. Kriteria Objektif.....	34
H. Cara Kerja dan Metode Pemeriksaan	34
I. Alur Penelitian	38
J. Analisa Data.....	38
K. Aspek Etis	38

BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian	40
1. Jumlah Sampel.....	40
2. Karakteristik Sampel.....	40
3. Sebaran Nilai Pleiotrophin	41
4. Analisa Hubungan Kadar Pleiotrophin.....	42
5. Penentuan Nilai Cut-off Pleiotrophin.....	43
6. Pembahasan	45
7. Keterbatasan dan Kekuatan Penelitian	50
8. Ringkasan Penelitian.....	51

BAB V. PENUTUP

A. Kesimpulan	53
B. Saran.....	53

DAFTAR PUSTAKA



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker payudara (KPD) merupakan masalah kesehatan masyarakat utama bagi wanita di seluruh dunia. Di Amerika Serikat KPD tetap menjadi kanker terbanyak pada wanita dan menjadi penyebab kematian kedua yang paling banyak terjadi. (Devita, 2015)

Berdasarkan data dari Globocan (2020), kanker payudara adalah kanker yang paling sering muncul hampir di seluruh dunia pada wanita dan pada laki-laki, Angka kejadian baru pertahun sekitar 2,3 juta (11,7% dari total kasus kanker terbaru) dengan jumlah kematian 685.000 pada penderita (6,9%). Pada wanita kanker payudara sekitar 24,5% dari total kasus kanker baru dengan angka kematian 15,5%. Pada akhir tahun 2020 didapatkan 7,8 juta wanita hidup yang terdiagnosis kanker payudara lebih dari 5 tahun kemudian sehingga dinyatakan kanker ini merupakan kanker yang paling sering di dunia. (Sung et al., 2021)

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

Kasus baru kanker payudara diperkirakan dari sekitar 18,1 juta kasus secara keseluruhan, insidensi kanker paru adalah yang terbanyak (2,09 juta; 11,6%) diikuti KPD (2,08 juta; 11,6%) dan kanker kolorektal (1,8 juta; 10,2%). Angka mortalitas KPD menempati urutan ke-5 sebagai penyebab kematian akibat kanker keseluruhan (626.679 kematian; 6,6%) setelah kanker paru, kolorektal, lambung dan hati. Namun pada wanita khususnya, angka mortalitas KPD menempati urutan pertama

sebesar 15,0%. (Bray et al., 2018)

ada negara berkembang KPD menduduki peringkat pertama sebagai penyebab kematian, di negara maju KPD menjadi penyebab



kematian peringkat kedua setelah kanker paru. Hal ini dikarenakan lebih dari 50% kejadian KPD ada di negara berkembang atau negara dengan pendapatan perkapita rendah-sedang, didiagnosis pada stadium lanjut. (Ferlay et al, 2014)

Di Indonesia kanker payudara juga adalah kanker yang paling sering muncul pada wanita maupun laki-laki, (38,6% kasus kanker baru pada wanita dan sekitar 16,6% kasus kanker baru pada laki-laki). Menurut catatan kasus baru tahun 2020 sekitar 396.914 orang. Resiko pada populasi wanita terkena kanker payudara diusia 75 tahun adalah 14.9%. (WHO, 2021)

Data yang diperoleh dari Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan menyatakan bahwa kasus kanker payudara di kota Makassar pada tahun 2012 berjumlah 671 kasus, yang diantaranya terdapat 337 kasus baru, 319 kasus lama, dan 15 kasus kematian. Pada tahun 2014, kasus kanker payudara di Makassar mengalami kenaikan yaitu sebanyak 1.181 kasus, yang mana terdapat 339 kasus baru, 830 kasus lama, dan 12 kasus kematian. Data terakhir pada tahun 2018 mengalami kenaikan sebanyak (2,4%) dari tahun sebelumnya sekitar 2,723 kasus. (Risesdas Provinsi Sul-Sel, 2018)

Data di salah satu Rumah sakit besar di Kota Makassar yaitu RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, penderita KPD yang datang berobat terus meningkat tiap tahunnya. (Sampepajung D, 2010) Data antara Januari 2002 dan Desember 2019 tercatat 1008 pasien KPD baru yang berobat selama periode tersebut (Prihantono et al, 2023)

Di Indonesia sendiri lebih dari 80% kasus ditemukan pada stadium yang lanjut, dimana upaya pengobatan sulit dilakukan. Oleh karena itu perlu pemahaman tentang upaya pencegahan, diagnosis dini, pengobatan kuratif maupun paliatif serta upaya rehabilitasi yang baik,

pelayanan pada penderita dapat dilakukan secara optimal. (Kementrian tan, 2018)



Hingga saat ini diyakini bahwa terjadinya metastasis merupakan kejadian akhir dari progresifitas penyakit. Adanya mutasi genetik menyebabkan sel kanker memiliki kemampuan untuk keluar dari tumor primernya dan menyebar ke organ jauh sebagai tahap akhir dari proses karsinogenesis. Ditemukannya sel tumor dalam darah penderita KPD merupakan indikator awal terjadinya metastasis dan prognosis yang buruk. (Allan A. L. 2010) Pengukuran biomarker molekular pada cairan tubuh (seperti serum) dapat menjadi alat yang menjanjikan sebagai deteksi awal dan monitoring KPD.

VEGF sebagai faktor angiogenesis paling penting pada kanker payudara dengan fungsi mendorong pembentukan tumor dini, sehingga berdampak pada perkembangan tumor selanjutnya. Misalnya, ekspresi VEGF lebih tinggi pada serum pasien kanker payudara stadium III dibandingkan dengan stadium I atau II dan pasien sehat. Selain itu, sinyal reseptor VEGF dikaitkan dengan aktivitas invasif dan metastasis dan reseptor VEGFR 1, 2 (VEGFR1,2) dan lebih diekspresikan (VEGFR2 spesifik) pada TNBC dibandingkan subtype kanker payudara lainnya. Selain keluarga VEGF, faktor angiogenesis lainnya seperti faktor pertumbuhan fibroblas (FGF), faktor pertumbuhan transformasi beta-1 (TGF β -1), faktor pertumbuhan sel endotel turunan trombosit (PDGF), faktor pertumbuhan plasenta (PGF), dan Pleiotropin diekspresikan oleh kanker payudara manusia yang invasif (Malekian et al, 2020).

Pemeriksaan Patologi Anatomi dilakukan untuk melihat aktivitas dan gambaran dari agresifitas sel-sel KPD. Dalam menilai temuan histopatologi ini dipakai grading sesuai tingkat diferensiasinya. Penelitian menunjukkan Grading Histopatologi ini berkaitan erat dengan prognosinya. KPD berdiferensiasi baik mempunyai prognosis yang baik dibandingkan yang berdiferensiasi buruk. (Desen, 2008. Abigall, et al.,



Kanker yang berbeda memiliki mekanisme pembentukan tumor yang berbeda, dan patogenesis kanker yang tepat masih belum terdefinisi. Namun, penelitian terbaru telah menyoroiti bahwa pleiotrophin (PTN) terlibat dalam banyak malignansi manusia dan terkait dengan terjadinya banyak tumor ganas manusia, termasuk kanker kolorektal, glioblastoma, melanoma, kanker pankreas, kanker payudara, dan kanker paru. Misalnya, PTN mempromosikan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan angiogenesis kanker kolorektal. (Jiupeng, et al., 2018)

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 faktor pertumbuhan endotel vaskular (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 kejadian kelangsungan hidup keseluruhan, 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 m PTN yang tinggi juga berkorelasi dengan kelangsungan hidup ; buruk pada pasien kanker payudara, small cell lung cancer .C) 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 merupakan salah satu *growth factor* yang disekresikan dengan level tinggi dalam serum pasien dengan beberapa jenis tumor. Misalnya, kadar PTN dikaitkan dengan stadium penyakit kanker paru-paru, kanker testis, serta berkorelasi dengan respons pengobatan dan perkembangan penyakit pada myeloma multiple. Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan bahwa PTN mungkin merupakan biomarker serum baru untuk menentukan beban tumor dan memantau respons pengobatan pada pasien kanker. Namun, kadar PTN pada pasien kanker payudara belum diteliti dan belum jelas apakah ada korelasi antara kadar PTN serum dengan kanker payudara. (Ma, et al., 2016)

Jaringan dan darah adalah sumber utama biomarker kanker payudara, namun sepotong kecil jaringan diambil untuk diagnosis dapat dipengaruhi oleh bias operator yang mengabaikan gambaran keseluruhan yang lebih besar yang diperlukan untuk diagnosis yang lebih tepat. Oleh karena itu, biomarker noninvasif dengan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup untuk membedakan pengobatan yang diperlukan terhadap penyakit heterogen sangat dibutuhkan. Cairan biologis merupakan biomarker noninvasif potensial untuk diagnosis KPD pada stadium awal. Ini termasuk antara lain; urin, darah, sputum, dan serum yang mengandung sejumlah besar biomarker bebas sel serta sejumlah besar bahan genetik yang bersirkulasi untuk dinilai. Di antara cairan biologis, darah dianggap sebagai kandidat yang penting untuk identifikasi biomarker KPD. (Tayyab, 2021)

Menurut Ganguly et al (2022) melakukan sebuah studi menggunakan mencit dan menemukan bahwa ekspresi PTN dikaitkan dengan penyakit lanjut pada pasien kanker payudara dan ekspresi PTN meningkat mungkin merupakan prediktor independen dari



metastasis. Selain itu, penghambatan PTN secara signifikan mengurangi metastasis paru pada beberapa model mencit dengan kanker payudara. Namun, studi yang melakukan pemeriksaan PTN pada subjek manusia masih terbatas. Tidak semua tumor sensitif atau akan tetap sensitif terhadap terapi anti-VEGF. Oleh karena itu, kita harus menyelidiki jalur angiogenik dan immunosupresif alternatif, seperti jalur pensinyalan PTN yang dapat meningkatkan resistensi terhadap terapi anti-VEGF. Beberapa referensi memiliki bukti awal bahwa terapi anti-VEGF dapat memengaruhi ekspresi dan pensinyalan PTN dan mengantisipasi bahwa kombinasi anti-VEGF dengan terapi anti-PTN akan secara dramatis meningkatkan efek anti-tumor dengan mengurangi angiogenesis dan meningkatkan imunogenisitas sel tumor. (Ganguly et al., 2022)

Oleh karena pentingnya biomarker prognosis dalam penanganan KPD, maka kami tertarik untuk meneliti korelasi kadar Pleiotrophin serum dengan grading histopatologis dan kejadian metastasis di Makassar. Dalam penelitian ini, kami memilih untuk meneliti hal ini dengan pertimbangan:

1. Kasus KPD di Makassar cukup banyak,
2. Teknik pemeriksaan *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) bisa dilakukan di Makassar,
3. Tersedianya Reagen Pleiotrophin di Makassar,
4. Sepanjang pengetahuan kami penelitian ini belum pernah dilakukan di Indonesia khususnya di kota Makassar.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:
1. Bagaimana hubungan kadar pleiotrophin dalam serum penderita KPD dengan kejadian metastasis



C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum:

Diketuainya hubungan antara kadar serum pleiotrophin dengan kejadian metastasis.

2. Tujuan Khusus:

1. Diketuainya kadar pleiotrophin dalam serum penderita kanker payudara.
2. Diketuainya hubungan antara kadar serum pleiotrophin dengan kejadian metastasis pasien kanker payudara.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Akademik

- a. Menambah pengetahuan tentang hubungan kadar pleiotrophin pada serum kanker payudara.
- b. Menambah pengetahuan tentang hubungan kadar pleiotrophin dalam serum penderita kanker payudara dengan kejadian metastasis

2. Manfaat Klinis

Pleiotrophin dapat dijadikan pertimbangan sebagai biomarker prognosis penderita kanker payudara

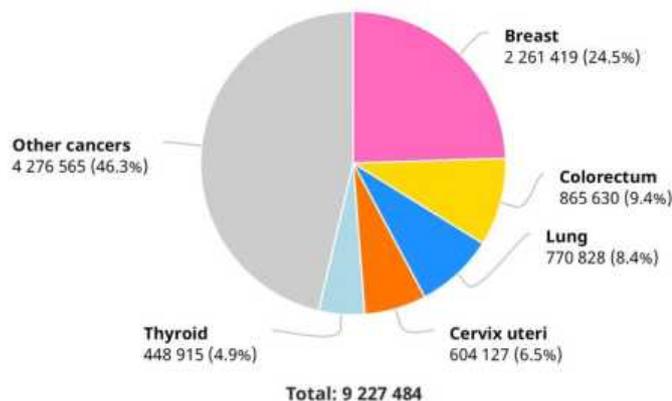


BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Insiden Kanker Payudara

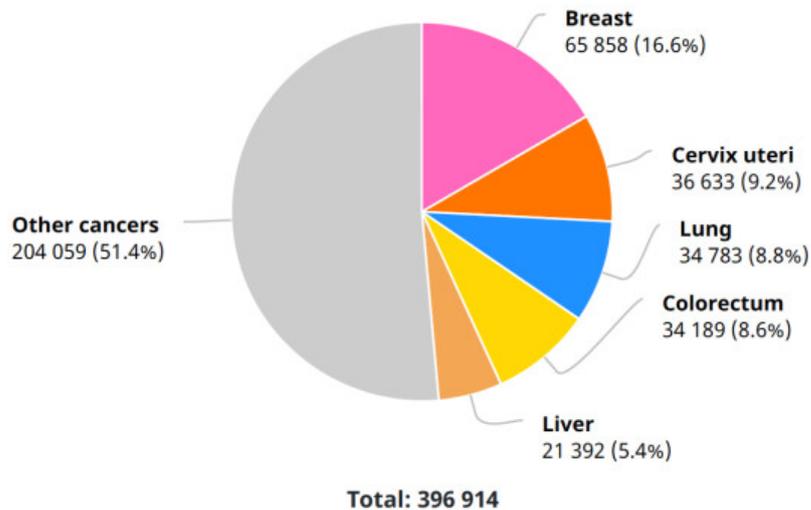
Berdasarkan data GLOBOCAN 2020, kanker payudara merupakan kanker dengan insiden tertinggi di dunia dari seluruh gender (2.262.419 kasus), yang disusul oleh kanker paru di posisi kedua (2.206.771 kasus). Menurut jenis kelamin, kanker payudara masih merupakan kanker dengan insiden terbanyak pada perempuan (24.5% dari seluruh tipe kanker) disusul oleh kanker kolorektal (9.4%). (Sung *et al.*, 2021) Pada tahun 2020, angka kematian kanker payudara secara umum mencapai 684.996 kasus. Jumlah ini menempati peringkat keempat untuk jumlah kematian setelah kanker paru, kanker hati dan kanker lambung. (Arnold *et al.*, 2022)



Gambar 1. Persentase kanker berdasarkan secara global
Sumber : (Sung *et al.*, 2021)

Kasus kanker payudara di Indonesia berdasarkan data GLOBOCAN 2020 adalah sebanyak 65.858 kasus, menempati urutan pertama, an kematian sebanyak 22.430 kasus, menempati peringkat kedua ah kanker paru. (Sung *et al.*, 2021)





Gambar 2. Persentase kanker di Indonesia
 Sumber : (Sung *et al.*, 2021)

Penelitian terdahulu telah mengungkapkan bahwa deteksi dini kanker payudara telah secara signifikan meningkatkan *overall 5-y survival* secara keseluruhan pada pasien KPD hingga 98% dibandingkan dengan pasien yang terlambat terdiagnosa (23%). Oleh karena itu, deteksi dini sangat penting dalam KPD dan sangat penting untuk memajukan biomarker deteksi dini untuk mencapai kelangsungan hidup yang lebih baik pada pasien kanker payudara. (Ma J *et al.*, 2017)

Menurut jenis kelamin, kanker payudara masih merupakan kanker dengan insiden terbanyak pada perempuan (24.5% dari seluruh tipe kanker) disusul oleh kanker kolorektal (9.4%). (Sung *et al.*, 2021) Pada tahun 2020, angka kematian kanker payudara secara umum mencapai 684.996 kasus. Jumlah ini menempati peringkat keempat untuk jumlah kematian setelah kanker paru, kanker hati dan kanker lambung. (Arnold *et al.*, 2022)

2. Patofisiologi Kanker Payudara



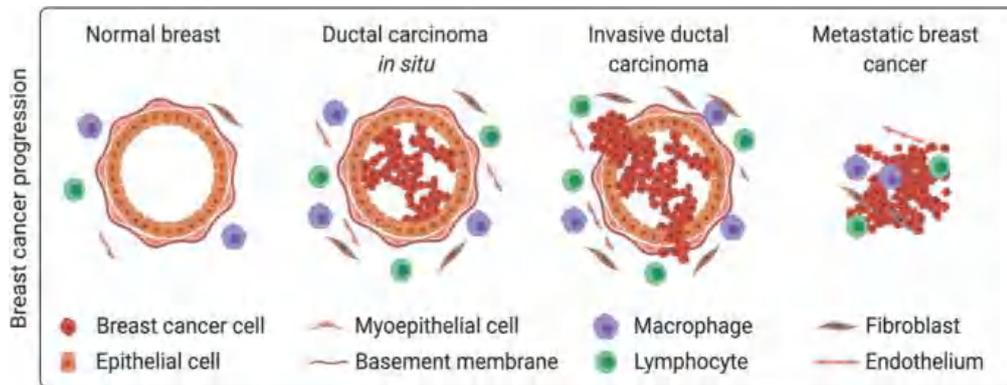
Epitel payudara normal terdiri atas 2 lapis sel epitel. Bagian dalam sel epitel payudara normal dibentuk oleh sel epitel luminal dan membentuk struktur lumen. Sedangkan bagian luar sel epitel payudara normal dibentuk oleh sel epitel myoepitelial.

bagian luar disusun oleh lapisan sel mioepitel dan berhubungan dengan membran basalis. (Chatterjee & McCaffrey, 2014)

Kanker payudara muncul dari unit lobular terminal pada saluran pengumpul, yang berisi lapisan sel epitel dan mioepitel yang terpisah dari stroma oleh membrana basalis. Sel-sel payudara normal dapat menjadi tumorigenik karena perolehan mutasi pada onkogen seperti PI3KCA (phosphatidylinositol 3-kinase) dan HER2, atau hilangnya mutasi fungsi pada *tumor suppressor gene* seperti BRCA1, BRCA2. (Montesinos, et al, 2021)

Kanker payudara berawal dari karsinoma in-situ yang ditandai dengan proliferasi sel epitel dengan lapisan sel mioepitel dan membrane basalis yang intak, dan berkembang yang dikuiti dengan gangguan lapisan sel mioepitel dan degradasi membrane basalis untuk menginvasi ke jaringan tetangga (karsinoma duktal invasif) dan metastasis. Kanker payudara dianggap metastasis ketika hilangnya lapisan sel mioepitel dan membrane basalis, proliferasi sel stroma, angiogenesis, dan invasi sel epitel tumorigenik ke tempat yang jauh. Setelah melewati darah atau sistem limfatik, target utama metastasis sel kanker payudara meliputi tulang, hati, paru-paru, dan otak (Gbr. 3) Karena peristiwa metastatik merupakan penyebab kematian yang signifikan pada pasien kanker payudara, deteksi penyakit dini akan mendorong prognosis yang lebih baik dan mengurangi angka kematian (Montesinos, et al, 2021)





Gambar 3. Perkembangan kanker payudara dari tumor primer ke tahap metastasis (Montesinos, et al, 2021)

Hubungan antara grading histopatologi dengan prognosis berdasarkan WHO adalah untuk grading *low grade* persentase untuk angka ketahanan hidup 5 dan 10 tahun adalah 75% dan 45%. Pada *moderate grade* angka ini sebesar 53% dan 27%, sedangkan untuk *high grade* didapatkan angka 31% dan 18% (Rakha et al., 2010).

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)

3. Kanker Payudara Metastasis



Kanker Payudara (KPD) metastasis didefinisikan sebagai peredaran tumor melewati payudara, dinding dada dan KGB regional

ipsilateral. Tulang, paru-paru, hati, KGB dan otak merupakan lokasi tersering untuk penyebaran KPD. KPD dengan hormon reseptor yang positif cenderung untuk menyebar ke tulang sebagai tempat penyebaran awalnya, sedangkan KPD dengan hormon reseptor yang negatif dan atau HER-2 positif lebih sering menyebar ke organ *viseral*. Kebanyakan kasus KPD metastasis awalnya didiagnosa dengan KPD dini, ditangani dengan penanganan yang bersifat kuratif dan kemudian mengalami rekurensi metastasis. Hanya sekitar 10% pasien KPD di Amerika Serikat yang datang dengan presentasi KPD metastasis pada saat pertama kali berobat. Namun demikian proporsi ini akan lebih tinggi pada daerah-daerah yang tidak memiliki program skrining. (Morrow M, et al., 2015)

Gejala KPD metastasis berhubungan erat dengan lokasi penyebaran tumor itu sendiri. Gejala yang sering dikeluhkan atau temuan pemeriksaan fisik yang sering didapatkan yakni nyeri tulang, limfadenopati, batuk atau sesak napas, lekas lelah. Namun demikian semua gejala ini nonspesifik dan memerlukan evaluasi dengan pemeriksaan penunjang yang tepat. Pada saat pemeriksaan fisik maupun radiologik memberikan hasil yang samar-samar, penting sekali dilakukan biopsi jaringan. Pada saat biopsi dilakukan, harus diperiksakan lagi ER, PR dan HER-2. Tujuan pengobatan KPD stadium lanjut adalah memperpanjang hidup, mengontrol tumor, mengurangi gejala yang berhubungan dengan kanker atau komplikasi dan



tahankan kualitas hidup dan fungsi. Penanganan tidak lagi bersifat penanganan KPD metastasis sama seperti KPD dini, berdasarkan

biologi tumor dan riwayat klinis pasien. Oleh karenanya, karakteristik status ER, PR dan HER-2 merupakan hal yang kritis pada semua pasien, dan penilaian yang detil dari penanganan sebelumnya, merupakan hal yang wajib diketahui. Pasien-pasien dengan tumor yang sensitif hormon, khususnya dengan gejala yang minimal merupakan kandidat untuk diberikan penanganan awal dengan terapi hormonal saja. Sedangkan pasien-pasien dengan reseptor hormon yang negatif atau pasien-pasien dengan reseptor hormon yang positif yang progresif dengan pemberian terapi hormonal sebelumnya, merupakan kandidat untuk kemoterapi. Jika tumor HER-2 positif, diberikan anti HER-2 yang dikombinasikan dengan kemoterapi. Faktor-faktor klinis yang jelas dapat memberikan informasi mengenai kemungkinan respon terhadap terapi dan hasil akhir jangka panjang dari pasien-pasien dengan KPD metastasis. Pasien-pasien yang mendapat terapi yang lebih sedikit, memiliki masa bebas penyakit yang lebih lama sejak diagnosis awal, metastasis pada jaringan lunak dan tulang, gejala yang sedikit, status penampilan yang baik, dan tumor dengan reseptor hormon yang positif atau HER-2 negatif, akan lebih memiliki kelangsungan hidup yang lebih lama dibandingkan dengan pasien-pasien yang mendapat terapi yang berat dengan interval waktu yang lebih singkat terjadinya metastasis *viseral* dan gejala yang lebih banyak. (Morrow M, et al., 2015)

Meskipun telah terjadi peningkatan bermakna pada deteksi penyakit awal, pemahaman mengenai faktor-faktor yang terlibat dalam penanganan 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)

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)

4. Tahapan Perkembangan Metastasis

Kanker bukanlah penyakit yang statis. Hal ini dikarenakan kemampuan sel kanker menginvasi jaringan sekitarnya bahkan ke 'organ yang jauh dari tumor primernya yang disebut metastasis. sis merupakan serangkaian tahapan kompleks dimana sel dari



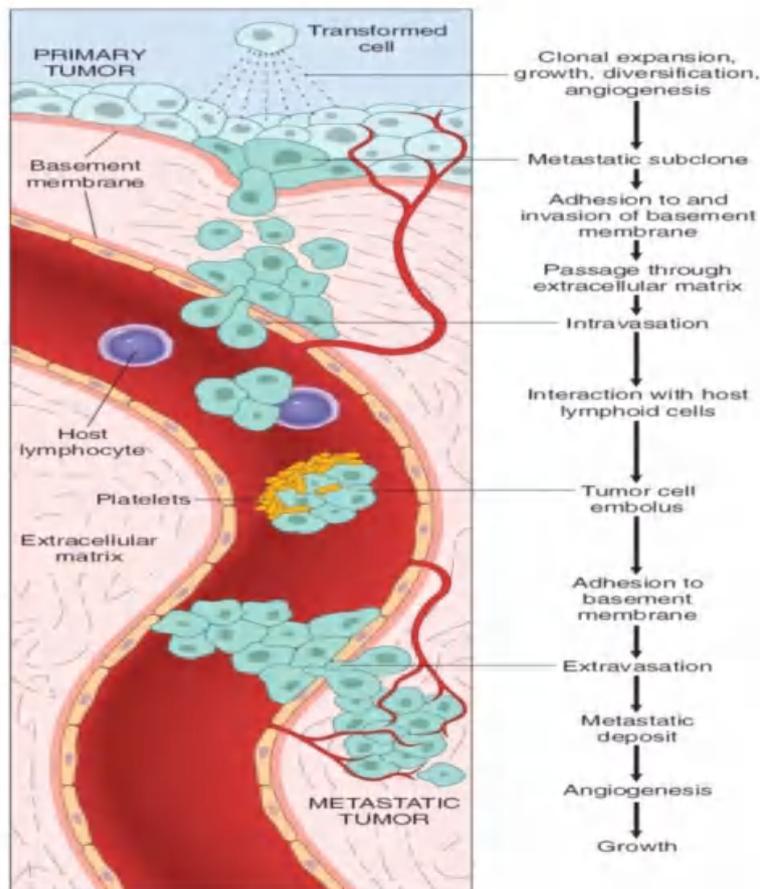
tumor primer mengalami migrasi dan invasi, intravasasi dan beredar dalam sirkulasi darah atau limfatik, mengalami ekstravasasi kemudian membentuk koloni baru pada organ sekunder. (Pandya et al, 2017) Pada tahap pertama proses metastasis, sel kanker harus melepaskan diri (*detach*) dari sel tetangganya dan dari matriks disekitarnya. Proses ini terjadi akibat berkurangnya ekspresi molekul adhesi sel (CAM), seperti E-cadherin 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



an bagian dari proses epithelial-mesenchymal transition (EMT).
odia 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.^(Lawson & Ridley, 2017) Sel-sel ini melakukan gerakan amuboid dengan kecepatan ~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 invasif (invadopodia) dan protrusio lokomotor (pseudopodia). Dalam sirkulasi darah, sel tumor dapat sebagai sel tunggal atau membentuk agregasi melalui adhesi dengan circulating leukocytes dan platelet yang merupakan suatu mekanisme immune escape. Selanjutnya sel mengalami adhesi pada sel endotel dan melakukan serangkaian proses transisi mesenkimal-epitel (MET). Sel tumor membentuk kembali invadopodia, menembus membran basalis vaskuler dan membentuk koloni tumor. Proses kolonisasi ini tidaklah sederhana karena sangat dipengaruhi microenvironment organ target serta sejumlah faktor yang memungkinkan sel tumor untuk hidup dan berkembang. ^(Kumar et al., 2015)





Gambar 4. Kaskade metastasis sel tumor melalui pembuluh darah (Kumar, 2015)

Proses terjadinya metastasis dinyatakan sama untuk setiap jenis tumor, namun metastasis pada organ yang berbeda membutuhkan kemampuan untuk infiltrasi dan kolonisasi yang didapatkan dalam jangka waktu tertentu. Pada tahun 1980an Stephen Paget mengajukan teori terjadinya metastasis sebagai 'seed and soil' theory. Dimana sel kanker sebagai seed atau biji hanya dapat tumbuh bila menemukan lingkungan yang sesuai yang disebut sebagai soil atau tanah. Teori ini dipertanyakan dengan munculnya bukti peran mikroenvironment, atau lingkungan sel kanker yang semakin besar. Kondisi microenvironment dari sel



kanker sangat penting untuk proliferasi sel. Banyak sel yang membentuk lingkungan ini seperti fibroblast, sel imun, endotel, dan sel limfe. Interaksi diantara sel sel ini dapat menimbulkan progresi dari tumor. (Olivia et al, 2012)

5. Pleiotrophin

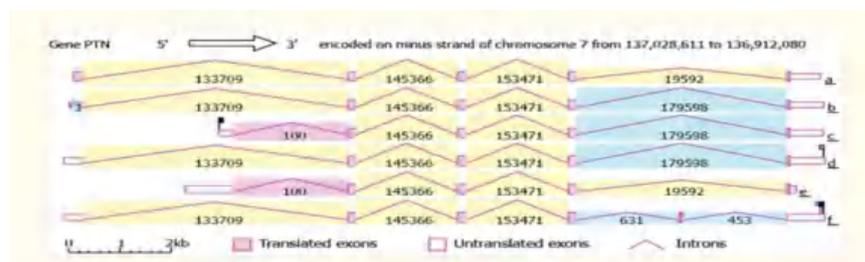
Ada berbagai macam biomarker kanker yang sangat menjanjikan dengan pemeriksaan ELISA, salah satu diantaranya adalah pleiotrophin. Pleiotrophin (PTN), merupakan faktor pertumbuhan multifungsi, yang mengatur dalam banyak tumor. PTN dilaporkan memainkan peran penting dalam pengaturan beberapa proses seluler. Kadar pleiotropin yang lebih tinggi dalam serum disebabkan oleh pelepasan protein dari sel tumor, sehingga kadar pleiotropin meningkat bersamaan dengan stadium kanker. Ekspresi pleiotropin pada kanker payudara stadium III dan IV secara signifikan lebih tinggi dibandingkan stadium I dan II, namun perbedaan antara kadar pleiotropin pada stadium III dan IV tidak banyak signifikan. Oleh karena itu, kadarnya dapat dimanfaatkan untuk membedakan stadium awal dan stadium akhir kanker payudara. Kurva AUC untuk serum pleiotrophin adalah 0,87 yang menunjukkan spesifisitas dan sensitivitasnya untuk diagnosis dini. (Ma J, et al., 2017)



Pleiotrophin (PTN) dalam lingkungan mikro metastatik menaktifkan jalur NF- κ B dalam sel kanker, menyebabkan peningkatan sitokin termasuk CXCL5, yang menghasilkan peningkatan neutrofil kontribusi terhadap supresi imun. Memblokir PTN secara

farmakologis atau genetik mengurangi metastasis dengan mengembalikan penekanan kekebalan yang diciptakan oleh neutrofil (Ganguli et al, 2023).

Pleiotrophin, yang sebelumnya disebut molekul terkait pertumbuhan pengikat heparin, adalah faktor pertumbuhan multifungsi yang mengatur berbagai fungsi seluler, termasuk proliferasi sel, migrasi, dan angiogenesis dalam sel endotel, dan merupakan anggota keluarga gen manusia yang sangat terkonservasi. (Ma J, et al., 2017) PTN dikodekan oleh gen *ptn*, yang berukuran sekitar 116 kb dan terletak pada kromosom tujuh dalam genom manusia (pita 7q33). Analisis hasil sekuensing RNA jaringan terbaru menunjukkan bahwa terdapat sebanyak sembilan varian splicing gen *ptn* dan hingga tujuh ekson pada gen tersebut⁷, menghasilkan mRNA dengan panjang sekitar 1,6 kb. (Papadimitriou E, et al, 2016)



Gambar 4.

Struktur gen *ptn* dan enam varian penyambungan lengkap diidentifikasi oleh AceView. Intron diwarnai menurut identitas urutan sedemikian rupa sehingga intron identik memiliki warna yang sama. Jumlah yang ditampilkan dengan setiap intron adalah jumlah bacaan untuk intron. Varian kode untuk protein residu 222; varian kode b, c, dan d untuk protein residu 168; kode varian e untuk protein residu 167; kode varian f untuk protein residu 166.

Meskipun PTN diproduksi pada tingkat yang dapat dideteksi pada manusia dewasa oleh banyak organ termasuk otak, prostat, dan tingkat ekspresi tertinggi ditemukan di sistem saraf pusat (SSP) periode embrionik dan neonatal. Hal ini sesuai dengan peran lam mendorong perkembangan saraf. Sebuah studi yang lebih



baru meningkatkan pemahaman kita tentang resolusi temporal ekspresi PTN dengan menunjukkan bahwa mRNA dan protein PTN hadir pada konsentrasi tinggi dalam 12 hari pertama setelah lahir tetapi turun secara dramatis pada hari ke 21. Tingkat ekspresi PTN juga meningkat sebagai respons terhadap hipoksia, iskemia, dan pemicu inflamasi seperti hidrogen peroksida. Sejumlah faktor pertumbuhan dan protein pensinyalan diketahui meningkatkan level ekspresi PTN, termasuk faktor pertumbuhan fibroblast 2, faktor pertumbuhan turunan trombosit, faktor pertumbuhan epidermal, serta penyakit Alzheimer. Ekspresi PTN juga meningkat setelah cedera jaringan di banyak organ, termasuk otak dan ginjal

PTN juga dianggap memiliki potensi onkogenik. Ekspresi PTN telah terbukti meningkat pada banyak sel kanker yang berbeda, termasuk kanker payudara, prostat, pankreas, perut, paru-paru, kolon, dan ovarium. Namun, peningkatan terbesar pada level PTN ditemukan pada glioblastoma, menjadikan PTN target terapi yang menjanjikan untuk kanker jenis ini. Sesuai dengan pengamatan ini, profil ekspresi yang lebih sistematis dari kumpulan besar tumor dan jaringan normal yang menunjukkan bahwa kadar PTN paling tinggi secara konsisten pada glioblastoma multiforme dan glioma tingkat rendah yang lebih jinak (Papadimitriou E, et al, 2016)

Pada sebuah penelitian didapatkan PTN berhubungan erat dengan metastasis yang banyak terekspresi pada KPD yang agresif. Pada penelitian ini juga disimpulkan dengan menekan PTN secara farmakologi atau genetik, menurunkan akumulasi *tumor associated neutrophils* dan mengembalikan imunitas yang meningkatkan aktivasi sel T dan melemahkan metastasis. (Ganguly D, et. Al, 2022)

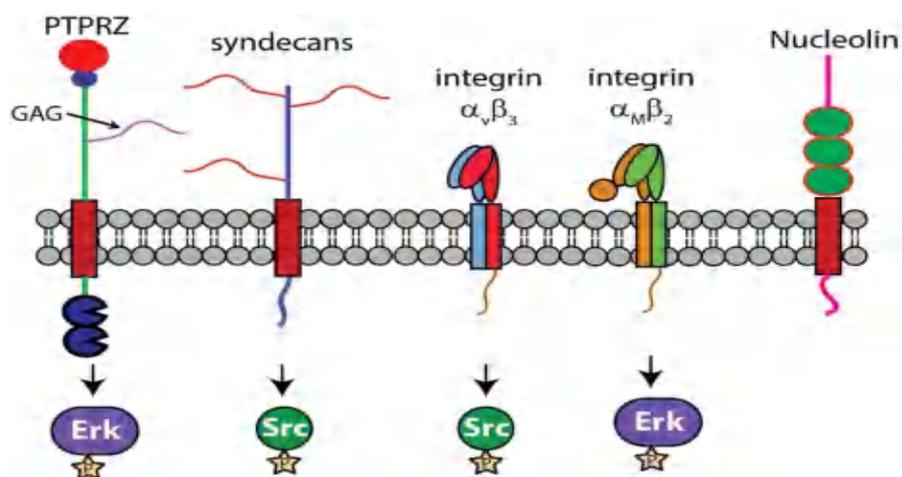


Pleiotrophin merupakan protoonkogen dan berfungsi sebagai penting dari angiogenesis tumor. Gen Ptn adalah proto-onkogen.

PTN kemudian terbukti secara langsung merangsang pembentukan pembuluh darah baru ketika disuntikkan langsung ke jaringan. Studi selanjutnya menunjukkan PTN merangsang transisi epitel ke mesenkimal (EMT), remodeling ekstensif dari lingkungan mikro sel ganas, angiogenesis tumor, dan metastasis. (Pinera P, 2008)

Deteksi imunohistokimia dan isolasi mRNA PTN atau protein dalam jaringan vaskularisasi tinggi, mengungkapkan kemungkinan peran fisiologis PTN dalam angiogenesis. Saat ini, sejumlah besar laporan menunjukkan korelasi positif antara PTN dan angiogenesis in vivo atau in vitro. Beberapa penelitian in vitro menunjukkan bahwa PTN terlibat dalam kontrol migrasi dan/atau proliferasi sel endotel.

Sejauh ini, PTN telah terbukti berinteraksi dengan banyak reseptor permukaan sel, termasuk PTPRZ, syndecans, nucleolin, neuropilin-1, integrin $\alpha_v\beta_3$ dan $\alpha_M\beta_2$ (Gambar 6). ALK juga telah diidentifikasi sebagai salah satu reseptor fungsional sejak dini. Namun, beberapa penelitian menunjukkan PTN hanya mempengaruhi pensinyalan ALK secara tidak langsung. (Wang Xu, 2020)



Gambar 6. Reseptor utama PTN dan turunan kinase yang diaktifkan. PTPRZ dan syndecans adalah proteoglikan, tetapi $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_M\beta_2$, dan nucleolin tidak mengandung GAG. (Wang Xu, 2020)



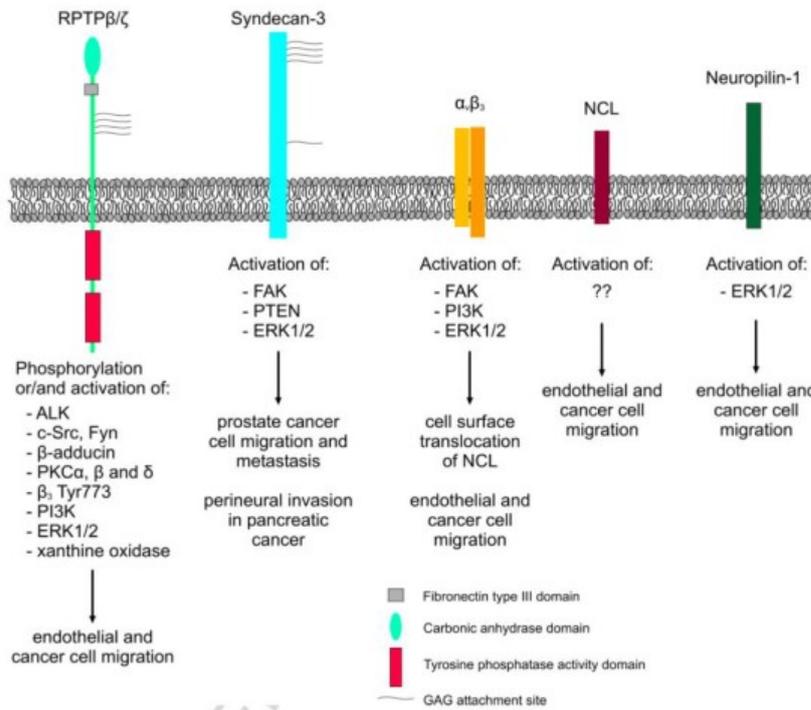
Protein Reseptor Tirosin Fosfatase / z (RPTPβ/z)

Reseptor utama untuk aktivitas PTN adalah RPTPβ/z. RPTPβ/z adalah anggota dari protein reseptor tirosin fosfatase, ditandai dengan adanya domain seperti karbonat anhidrase terminal-N, domain fibronektin tipe III dan serin, domain kaya glisin untuk perlekatan kondroitin sulfat di wilayah ekstraseluler. RPTPβ/z diekspresikan terutama dalam sistem saraf pusat yang sedang berkembang dan pola ekspresi spasial dan temporalnya menunjukkan bahwa ia berperan dalam morfogenesis dan plastisitas sistem saraf. Ini juga telah terdeteksi pada sel endotel manusia, serta sel kanker dari asal yang berbeda dan tampaknya berperan dalam migrasi sel. (Mikelis C, 2007)

Jalur PTN-RPTPβ/z juga telah dilaporkan mempengaruhi fosforilasi dan/atau aktivasi sejumlah target, seperti ALK. Interaksi PTN dengan RPTPβ/z menyebabkan defosforilasi dan aktivasi c-Src dan selanjutnya αβ3, FAK, phosphoinositide 3-kinase (PI3K) dan ERK1/2 pada kanker paru-paru dan sel melanoma. Melalui jalur N-syndecan/PI3K/Akt/mTORC1, PTN dapat mempromosikan ekspresi gen SREBP-1c, selanjutnya memfasilitasi lipogenesis *de novo* dengan mengatur enzim FAS lipogenik pada karsinoma hepatoseluler. Pada kanker kolorektal, PTN berikatan dengan RPTPβ/z dan memodulasi fosforilasi β-katenin, yang merupakan penyebab ekspresi VEGF-A yang lebih tinggi dan tingkat vaskularisasi yang lebih tinggi.

PTN telah terbukti berinteraksi dengan dan mempengaruhi fungsi sel endotel dan sel kanker melalui banyak reseptor permukaan sel, seperti syndecan-3 pada kanker prostat stadium lanjut, *anaphilactic limfoma kinase* (ALK) pada glioblastoma, kanker payudara dan kanker paru, protein tirosin fosfatase beta/zeta (RPTPβ/z) pada kanker payudara. PTN aksi langsung dengan integrin, nukleolin, neuropilin-1 akan migrasi sel endotel manusia.





Gambar 7. Representasi skematis dari jalur dan fungsi terpenting yang diaktifkan oleh reseptor PTN yang diketahui, terkait dengan angiogenesis dan kanker.
 Sumber : (Papadimitriou *et al.*, 2016)

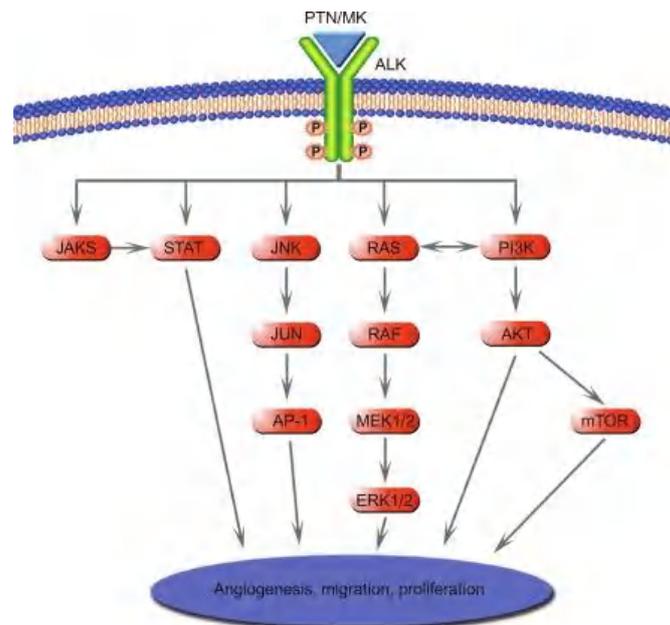
Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)

ALK adalah reseptor tirosin kinase reseptor transmembran 220 kDa yang bersama-sama dengan relatifnya yang lebih kecil 110 kDa. ALK pertama kali dideskripsikan sebagai bagian dari fusi onkogenik tirosin kinase, nukleofosmin (NPM-ALK), yang terlibat dalam limfoma sel besar anaplastik. Dua spesies utama ALK 220 dan 140 kDa telah diidentifikasi dalam sel HEK yang ditransfusikan secara stabil dan dalam ekstrak otak.

(Mikelis C, 2007)



ALK telah diidentifikasi sebagai reseptor fungsional untuk PTN, meskipun jalur pensinyalan yang diaktifkan pada pengikatan PTN hanya sebagian telah dijelaskan (Gbr. 8). (Mikelis C, 2007)



Gambar 8 . Anaplastic lymphoma kinase (ALK) signaling pathway. Melalui PTN, MK binding, ALK phosphorylation activate downstream signaling cascades termasuk MAPK/ERK, PI3K/AKT, and STAT3 pathways, dimana memicu proliferasi sel, angiogenesis, and metastasis. (Wu T, 2019)

Hubungan antara ekspresi PTN dan metastasis jauh.

Jiupeng Zhou dkk melaporkan dari 288 pasien penderita metastasis jauh untuk perbedaan tingkat ekspresi PTN dalam empat artikel dengan hasil menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan mencolok dalam kejadian metastasis antara kelompok ekspresi PTN tinggi dan PTN rendah.

Hal ini berbeda dengan beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa ekspresi PTN dikaitkan dengan karakteristik klinis tertentu, seperti stadium kelenjar getah bening (LNM), metastasis jauh (DM), stadium kelangsungan hidup keseluruhan (OS). Sama seperti Ma J dkk (2011) yang menunjukkan bahwa peningkatan level PTN serum, berhubungan dengan



stadium TNM, grading histopatologi, dan metastasis jauh.^(Ma J, et al., 2017) Walaupun ada juga penelitian yang menemukan bahwa grading histopatologi tidak berhubungan dengan PTN.^(Jiupeng, et al., 2018) Papadimitriou et al (2022) membuktikan bahwa sekresi pleiotrophin dapat menstimulasi progresi kanker payudara melalui remodeling lingkungan sekitar tumor, di antaranya pembentukan pulau epitel, aktivasi fibroblast stroma, dan aktivasi marker kanker payudara yang agresif.

Deuel dan Thomas F telah meneliti mengenai hubungan antara Pleiotrophin dan KPD. Penelitian ini menemukan PTN berkerja dengan cara tranformasi sinyal dan angiogenesis, dimana keduanya memberi pensinyalan tumor ke arah yang lebih agresif. Hasil penelitian menguji hipotesis bahwa PTN dan midkine adalah promotor alami dari pertumbuhan agresif kanker payudara. Sehingga dapat menjadi terapi potensial pada kanker payudara nantinya.^(Deuel, Thomas F, 2005)

PTN juga telah terbukti diekspresikan secara berlebihan pada beberapa lini sel kanker payudara. Namun, pemeriksaan sistematis terhadap sampel kanker payudara menunjukkan kadar PTN pada banyak sampel kanker payudara tidak lebih tinggi dari normal. Namun demikian, overekspresi PTN pada beberapa model kanker payudara menghasilkan pertumbuhan yang cepat dan peningkatan angiogenesis pada tumor. Menariknya, satu lini sel kanker payudara, MCF-7, tidak menunjukkan keunggulan pertumbuhan saat mengekspresikan PTN *in vitro* secara berlebihan, tetapi menunjukkan pertumbuhan *in vivo* yang lebih cepat. Ini menunjukkan peran PTN dalam sel kanker payudara mungkin tergantung konteks dan heterogen. Baru-baru ini, sebuah penelitian menunjukkan bahwa sumbu PTN-RPTP β /z mempromosikan kemoresistensi pada kanker payudara triple negatif. Secara khusus, penelitian ini menemukan bahwa pengobatan doxorubicin mengaktifkan sumbu PTN-RPTP β /z melalui jalur NF- κ B. Para penulis juga mencatat bahwa ekspresi PTN dan RPTP β /z membentuk lingkaran umpan balik yang dapat meningkatkan efek PTN yang lebih resisten terhadap



kemoterapi. Ini mungkin menjelaskan mengapa RPTP β /z dan PTN memiliki profil ekspresi yang sangat mirip pada jaringan kanker.

PTN dan Tumor Angiogenesis

Deteksi imunohistokimia dan isolasi mRNA PTN dalam jaringan vaskularisasi terlihat tinggi, mengungkapkan kemungkinan peran fisiologis PTN dalam angiogenesis. Saat ini, sejumlah besar laporan menunjukkan korelasi positif antara PTN dan angiogenesis *in vivo* atau *in vitro*. Beberapa penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa PTN terlibat dalam kontrol migrasi dan/atau proliferasi sel endotel.

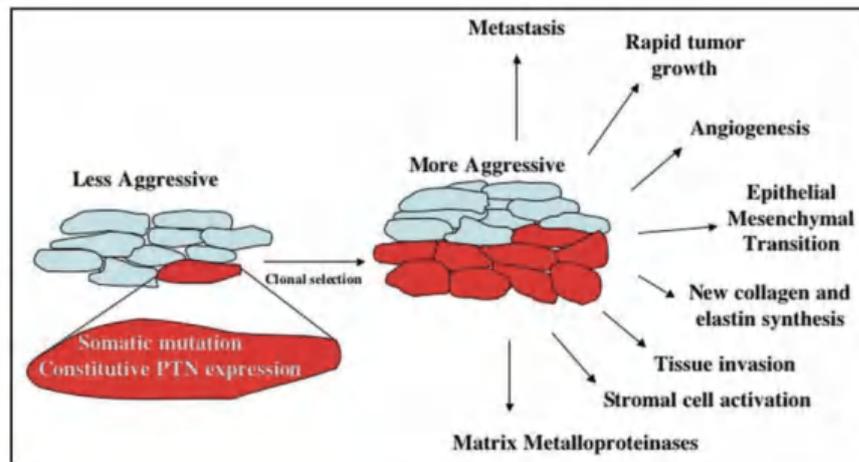
Studi oleh Chang Y. et. al. yang meneliti mengenai sekresi pleiotropin yang meningkat pada kanker payudara, mengidentifikasi PTN sebagai salah satu faktor yang mengaktifkan fibroblas stroma dan menginduksi banyak gambaran kanker payudara agresif. Diketahui bahwa ekspresi PTN yang tidak tepat merupakan faktor penting dalam perkembangan kanker payudara. (Chang Y. et. al, 2007)

PTN telah lama diketahui mengaktifkan proliferasi dan migrasi sel endotel. Secara khusus, PTN telah terbukti menginduksi pembentukan struktur seperti tabung oleh sel endotel pada beberapa tipe matriks *in vitro* yang berbeda. Ia juga diketahui menginduksi angiogenesis dalam sistem model seperti badan embrioid dan dalam membran chorioallantoic embrio ayam *secara in vivo*. Reseptor utama untuk aktivitas angiogenik PTN dipercaya sebagai RPTP β /z. Namun, PTN juga mengikat $\alpha\beta_3$, integrin primer yang diekspresikan oleh sel endotel. Bahkan, interaksi ini telah terbukti penting untuk sumbu pensinyalan PTN-PTPRZ. Selain itu, VEGF juga merupakan ligan untuk $\alpha\beta_3$. Jaringan interaksi yang kompleks



at mengarah pada moderasi efek PTN dan VEGF pada angiogenesis.

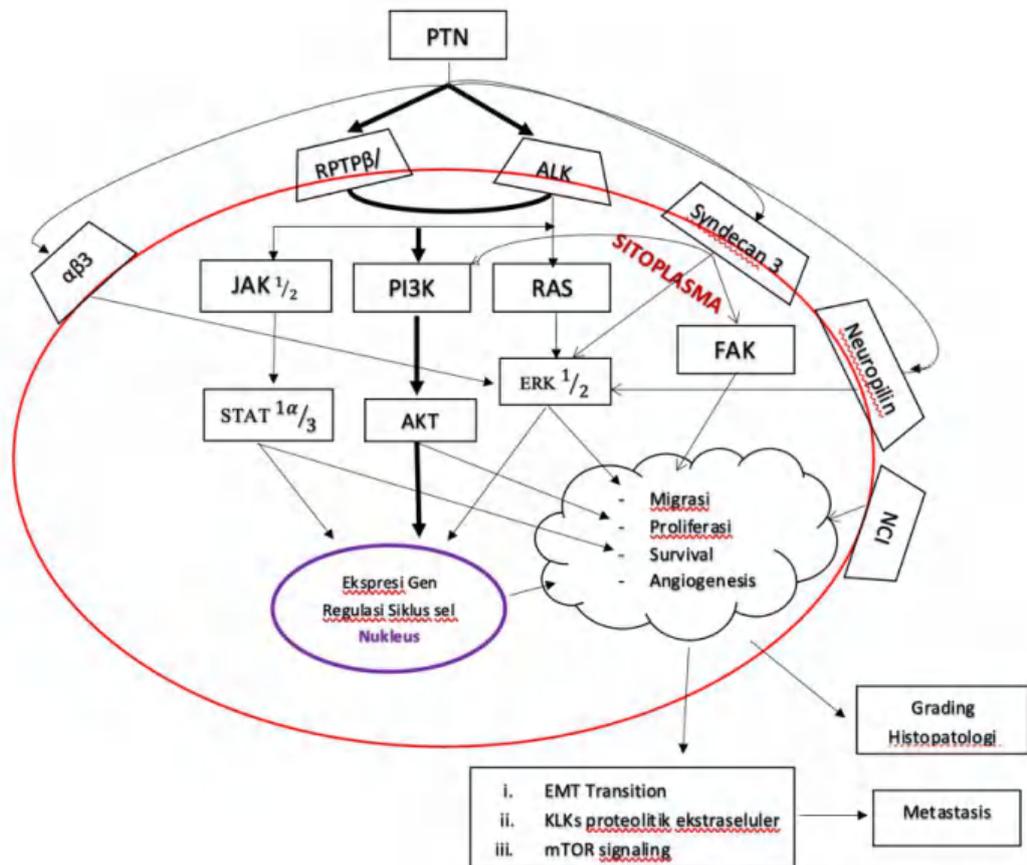
PTN diekspresikan selama perkembangan beberapa tumor solid dan berfungsi sebagai stimulator autokrin sel tumor untuk merekrut jaringan stroma dan pasokan darah ke tumor yang sedang berkembang.



Gambar 9. 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)



B. Kerangka Teori



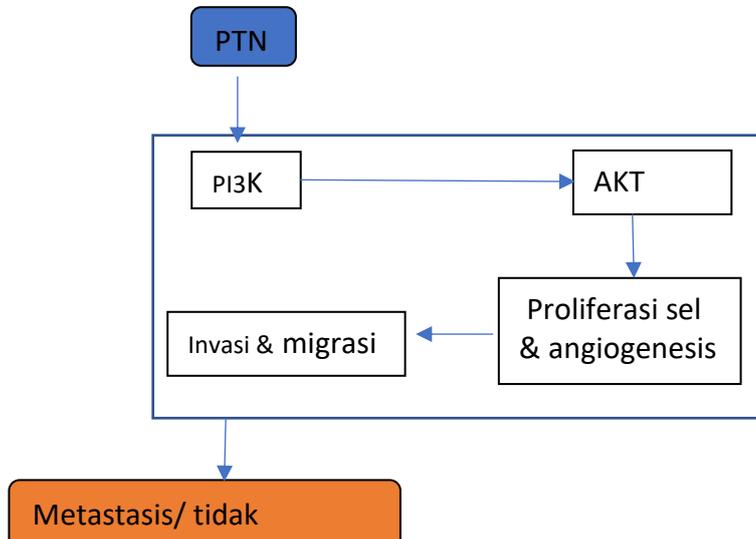
1. KPD memiliki mekanisme pembentukan tumor yang kompleks dan dipengaruhi berbagai faktor.
2. Telah diidentifikasi PTN yang merupakan proto-onkogen yang berperan dalam proliferasi, angiogenesis, migrasi, dan metastasis.
3. KPD yang agresif berhubungan dengan peningkatan PTN sehingga grading histopatologi yang jelek dapat juga ditemukan pada pasien yang meningkat PTN.



4. PTN terbukti berinteraksi dengan banyak reseptor permukaan sel, yaitu:
 - a. RPTP β /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 β/z (RPTP β /Z), dimana ALK bekerja tidak secara langsung melainkan dengan bantuan RPTP β /Z



C. Kerangka Konseptual



Keterangan:

-  : Variable bebas
-  : Variable antara
-  : Variable tergantung

Hipotesis

1. Terdapat hubungan antara kadar serum Pleiotrophin dengan kejadian metastasis jauh pada KPD.

