

BAB I

PENDAHULUAN

1. PENDAHULUAN UMUM

1.1 LATAR BELAKANG

Kanker tiroid merupakan salah satu neoplasma endokrin yang paling sering dijumpai, dengan angka kejadian yang terus meningkat dalam beberapa dekade terakhir. Berdasarkan data GLOBOCAN 2022, kanker tiroid menempati urutan ke-7 keganasan tersering di dunia dengan jumlah kasus baru mencapai 821.214 dan angka kematian sekitar 47.507 jiwa, di mana Asia menyumbang jumlah kasus terbesar secara global (Lyu et al., 2024). Di Indonesia, data registri rumah sakit menunjukkan peningkatan yang serupa, dengan kanker tiroid menempati urutan ke-12 keganasan tersering pada tahun 2020 dan jumlah kasus baru mencapai 13.761 dengan mortalitas 2.141 jiwa pada tahun 2022, yang mencerminkan meningkatnya beban kanker tiroid secara nasional (Sudarmanto et al., 2024).

Secara histopatologis, karsinoma papiler tiroid (PTC) klasik umumnya dapat ditegakkan dengan mudah berdasarkan gambaran arsitektur dan perubahan inti yang khas. Namun, karsinoma papiler tiroid varian folikuler (FVPTC) masih merupakan tantangan diagnostik yang signifikan karena gambaran histologinya menyerupai neoplasma folikular, ditandai dengan ukuran folikel kecil hingga sedang, pembentukan mikrofollikel, dan koloid yang bervariasi, sementara struktur papiler sejati sering kali tidak ditemukan (Jung et al., 2022a). Kesulitan ini dapat berdampak pada ketepatan diagnosis, penentuan tata laksana, serta penilaian prognosis pasien, sehingga diperlukan pemeriksaan tambahan seperti imunohistokimia untuk membantu membedakan lesi-lesi tersebut secara lebih akurat (Goldenberg et al., 2018).

Dalam beberapa dekade terakhir, penelitian mengenai biomarker molekuler pada tumor tiroid berkembang pesat untuk meningkatkan ketepatan diagnosis, terutama pada lesi berpola folikular. Salah satu marker yang menarik perhatian adalah trophoblast cell surface antigen 2 (TROP-2), suatu glikoprotein transmembran yang berperan dalam proliferasi, migrasi, dan invasi sel (Guerra et al., 2013b; Lipinski et al., 1981). TROP-2 pertama kali diidentifikasi pada trofoblas manusia dan jaringan koriokarsinoma, dan selanjutnya dilaporkan terekspresi berlebihan pada berbagai jenis karsinoma manusia, sementara ekspresinya sangat minimal atau tidak ditemukan pada jaringan normal (Goldenberg et al., 2018).

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa ekspresi TROP-2 berkaitan dengan sifat keganasan tumor, termasuk peningkatan kemampuan proliferasi, invasi, dan klinis yang lebih buruk pada berbagai kanker (Xia et al., 2014; Zeng et al., 2016). Pada neoplasma tiroid, beberapa studi melaporkan bahwa TROP-2 diekspresikan lebih

tinggi pada karsinoma papiler dibandingkan lesi folikuler jinak maupun ganas, sehingga berpotensi digunakan sebagai marker imunohistokimia tambahan dalam membantu diagnosis, khususnya pada kasus-kasus dengan gambaran histopatologis yang sulit dibedakan (Bychkov et al., 2016a; Liu et al., 2016).

Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini dilakukan untuk melihat ekspresi Trop2 pada neoplasma tiroid dengan menggunakan sampel di Makassar. Dengan mengetahui pola ekspresi Trop2 pada neoplasma tiroid, diharapkan dapat membantu dalam menentukan diagnostik dan pendekatan terapi pada pasien neoplasma tiroid.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Apakah terdapat perbedaan ekspresi Trop2 pada adenoma folikuler tiroid, karsinoma folikuler tiroid, karsinoma papiler tiroid varian folikuler dan karsinoma papiler tiroid?"

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. TUJUAN UMUM

Menganalisa pola ekspresi Trop2 pada neoplasma tiroid.

1.3.2. TUJUAN KHUSUS

1. Menganalisis ekspresi Trop pada setiap jenis neoplasma tiroid (AF, FTC, PTC, FVPTC)
2. Membandingkan ekspresi Trop2 antara kelompok neoplasma jinak (AF) dan neoplasma ganas tiroid (FTC, PTC, FVPTC)

1.4. HIPOTESIS PENELITIAN

Terdapat perbedaan skor ekspresi Trop2 antara masing-masing jenis lesi neoplasma tiroid (AF, FTC, PTC, FVPTC), dimana ekspresi Trop2 pada kelompok neoplasma tiroid ganas (FTC, PTC, FVPTC) lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok neoplasma jinak (AF)

1.5. MANFAAT PENELITIAN

1. Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai ekspresi dan peran TROP-2 pada neoplasma tiroid serta memperkaya literatur tentang biomarker molekuler dalam bidang patologi anatomi.
2. Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya, khususnya dalam pengembangan pemahaman mengenai potensi TROP-2 sebagai target terapi pada neoplasma tiroid.
3. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tambahan mengenai ekspresi TROP-2 pada neoplasma tiroid, serta menjadi dasar pengembangan penelitian lanjutan dengan marker lain untuk meningkatkan ketepatan diagnosis dan penilaian prognosis dalam praktik klinik.

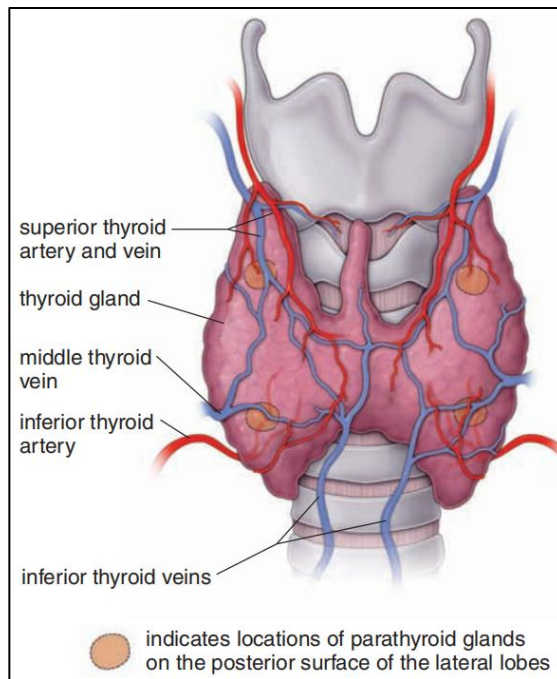
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

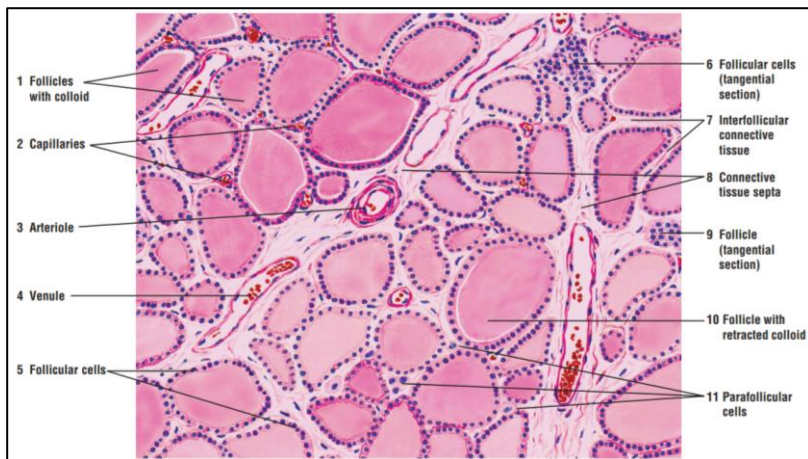
2.1. ANATOMI DAN HISTOLOGI KELENJAR TIROID

Kelenjar tiroid terletak pada bagian anterior leher, tepat di depan dan di sisi lateral trakea. Pada orang dewasa, berat kelenjar tiroid berkisar antara 20–25 gram. Secara anatomi, kelenjar tiroid terdiri atas dua lobus lateral, kanan dan kiri, yang dihubungkan oleh isthmus, dengan variasi ukuran antar individu (Benvenga et al., 2018).

Kelenjar tiroid diselubungi oleh kapsul jaringan ikat tipis yang memanjang ke dalam parenkim membentuk septa, sehingga membagi jaringan kelenjar menjadi lobulus-lobulus kecil. Setiap lobulus tersusun atas sejumlah folikel tiroid dengan ukuran yang bervariasi. Suplai darah kelenjar tiroid berasal terutama dari arteri tiroidea superior dan inferior, dengan drainase vena melalui vena tiroidea superior, media, dan inferior (Benvenga et al., 2018).



Gambar 1. Topografi dan suplai darah kelenjar tiroid (Benvenga et al., 2018)



Gambar 2. Kelenjar tiroid (Scopa, n.d.)

Secara mikroskopik, parenkim kelenjar tiroid tersusun atas folikel-folikel berbentuk bulat hingga oval yang dilapisi oleh satu lapis sel epitel folikular. Tinggi sel epitel folikular bervariasi, mulai dari kuboid rendah hingga kolumnar, tergantung pada tingkat aktivitas fungsional kelenjar. Pada keadaan aktif, epitel tampak lebih tinggi dan sitoplasma lebih eosinofilik, sedangkan pada keadaan inaktif epitel tampak lebih gepeng ((Scopa, n.d.)).

Lumen folikel berisi koloid yang kaya akan tiroglobulin, yaitu protein prekursor hormon tiroid tiroksin (T4) dan triiodotironin (T3). Selain sel folikular, kelenjar tiroid juga mengandung sel parafolikular atau sel C yang terletak di antara epitel folikel atau di stroma interfolikular. Sel C merupakan bagian dari sistem neuroendokrin difus dan berfungsi menghasilkan kalsitonin. Distribusi dan jumlah sel C bervariasi antar individu dan kelompok usia (Baloch et al., 2022; Scopa, n.d.).

Sel epitel folikular tiroid berperan sebagai epitel transport yang memisahkan lumen folikel yang berisi koloid dari kapiler darah di sekitarnya. Sel-sel ini memediasi pengambilan iodium, sintesis hormon tiroid, serta pelepasan hormon ke dalam sirkulasi. Untuk mempertahankan gradien ion dan mencegah kebocoran paraseluler, sel epitel folikular dihubungkan oleh struktur tight junction pada permukaan apikal, yang berperan penting dalam menjaga fungsi barrier epitel (Chapter 2. Thyroid Hormone Synthesis and Secretion, n.d.; Naser et al., 2023)

2.2. NEOPLASMA TIROID

Tumor yang berasal dari sel folikel merupakan mayoritas neoplasma tiroid. Dalam klasifikasi terbaru WHO, neoplasma tiroid yang berasal dari sel folikel dikelompokkan ke dalam tumor jinak, neoplasma berisiko rendah, dan tumor ganas. Kelompok tumor jinak tidak hanya mencakup adenoma folikular konvensional, tetapi juga berbagai varian adenoma yang memiliki implikasi diagnostik dan klinis, termasuk adenoma dengan perubahan arsitektur tertentu serta adenoma hiperfungsional dan onkositik, yang dapat menimbulkan tantangan dalam diagnosis banding dengan neoplasma ganas ((Jung et al., 2022b)

WHO 4th Edition	WHO 5th Edition
Follicular thyroid adenoma (FTA)	1. Developmental abnormalities
Hyalinizing trabecular tumour (HTT)	2. Follicular cell-derived neoplasms
Other encapsulated follicular-patterned thyroid tumours	2.1 Benign tumours: Thyroid follicular nodular disease (TFND), FTA, Oncocytic adenoma (OA)
Follicular tumour of uncertain malignant potential (FT-UMP),	2.2 Low-risk neoplasm: NIFTP, Thyroid tumor UMP (TT-UMP), HTT
Well-differentiated tumour of uncertain malignant potential (WDT-UMP),	2.3 Malignant neoplasms: FTC, Invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma (IEFVPTC), PTC, Oncocytic carcinoma (OCA), Differentiated high-grade thyroid carcinoma (DHGTC)/PDTC, ATC
Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP)	3. Thyroid C-cell derived carcinoma
Papillary thyroid carcinoma (PTC)	MTC: low-grade, high-grade
Follicular thyroid carcinoma (FTC), NOS	4. Mixed medullary and follicular cell-derived carcinomas
Hürthle cell tumours	5. Salivary gland-type carcinomas of the thyroid
Hürthle cell adenoma, Hürthle cell carcinoma	MEC, Secretory carcinoma
Poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC)	6. Thyroid tumours of uncertain histogenesis
Anaplastic thyroid carcinoma (ATC)	SMECE, Cribriform morular carcinoma
Squamous cell carcinoma (SCC)	7. Thymic tumours within the thyroid
Medullary thyroid carcinoma (MTC)	Thymoma, SETTLE, ITC
Mixed medullary and follicular thyroid carcinoma	8. Embryonal thyroid neoplasms
Mucoepidermoid carcinoma (MEC)	Thyroblastoma
Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia (SMECE)	
Mucinous carcinoma	
Ectopic thymoma	
Spindle epithelial tumor with thymus-like elements (SETTLE)	
Intrathyroidal thymic carcinoma (ITC)	

Table 1. Tumor Kelenjar Tiroid, WHO tahun 2022 ((Jung et al., 2022b))

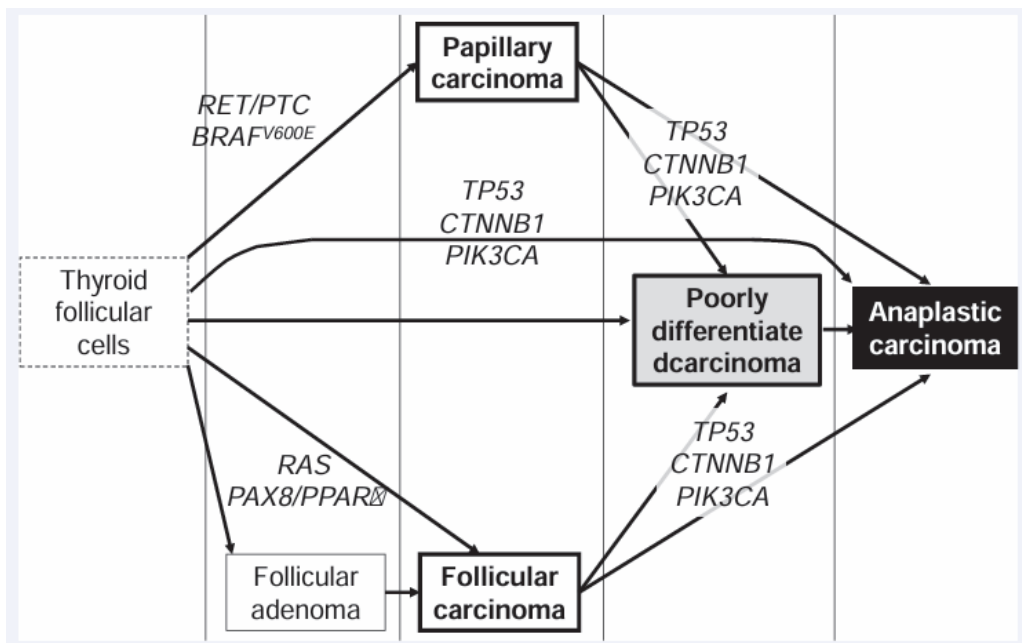
2.2.1 MEKANISME MOLEKULER TERJADINYA NEOPLASMA TIROID

Sebagian besar patogenesis molekuler neoplasma ganas tiroid melibatkan disregulasi jalur pensinyalan mitogen-activated protein kinase (MAPK) dan fosfatidylinositol-3 kinase (PI3K)/AKT. Aktivasi abnormal kedua jalur ini berperan penting dalam meningkatkan proliferasi sel, menghambat apoptosis, serta mendukung progresi dan invasi tumor tiroid (Haugen et al., 2016). Jalur MAPK merupakan jalur yang paling sering teraktivasi pada keganasan tiroid, terutama melalui mutasi titik gen BRAF dan RAS, serta melalui rearrangement gen seperti RET/PTC dan TRK. Perubahan genetik tersebut menyebabkan aktivasi konstitutif jalur MAPK yang mendorong pertumbuhan sel secara tidak terkontrol ((Katoh et al., 2015a))

Mutasi titik BRAFV600E (T1799A) merupakan perubahan genetik yang paling sering ditemukan pada karsinoma tiroid, khususnya pada karsinoma papiler sporadik. Mutasi ini dilaporkan terdapat pada sekitar 45% kasus karsinoma papiler tiroid, dengan rentang prevalensi antara 30–70%, sekitar 15% pada varian folikuler karsinoma papiler, dan mencapai 80–100% pada varian tall cell (Katoh et al., 2015). Mutasi pada ekson 15 gen BRAF ini menghasilkan protein mutan BRAF-V600E yang memiliki aktivitas serin/treonin kinase konstitutif, sehingga menyebabkan aktivasi

berkelanjutan jalur MAPK. Kehadiran mutasi BRAFV600E berhubungan dengan karakter klinikopatologis yang lebih agresif, termasuk peningkatan risiko rekurensi dan prognosis yang kurang baik pada karsinoma papiler tiroid ((Kato et al., 2015a)).

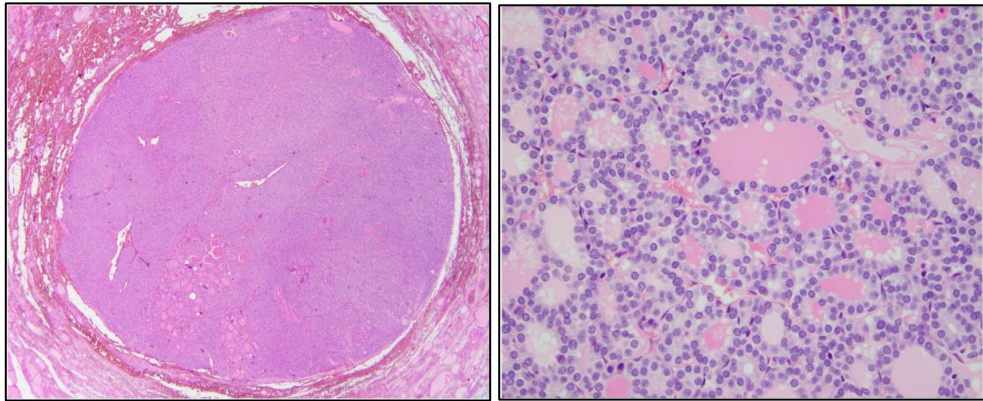
Selain BRAF, mutasi titik pada gen RAS juga sering ditemukan pada neoplasma tiroid, sebagaimana pada berbagai keganasan solid lainnya. Dari tiga isoform RAS (HRAS, KRAS, dan NRAS), NRAS merupakan isoform yang paling sering mengalami mutasi pada tumor tiroid (Kato et al., 2015). Mutasi RAS relatif jarang ditemukan pada karsinoma papiler klasik, tetapi dijumpai pada sekitar setengah kasus karsinoma folikuler dan memiliki prevalensi yang tinggi pada karsinoma papiler varian folikuler. Selain itu, sekitar 20% adenoma folikuler dilaporkan mengandung mutasi RAS, yang menunjukkan bahwa mutasi ini dapat berperan sebagai kejadian awal dalam proses tumorigenesis tiroid. Mutasi RAS berkontribusi terhadap aktivasi jalur PI3K/AKT, yang selanjutnya mendukung kelangsungan hidup sel dan progresi tumor ((Kato et al., 2015a)).



Gambar 3. Skema perkembangan tumor sel folikel tiroid dan mutasi gen terkait ((Kato et al., 2015a))

2.2.2 ADENOMA FOLIKULER TIROID

Adenoma folikuler tiroid, yang juga dikenal sebagai nodul adenomatosa soliter atau nodul adenomatoid, didefinisikan sebagai tumor jinak berkapsul yang berasal dari sel folikel tiroid dan menunjukkan pola pertumbuhan folikular yang seragam di seluruh bagian lesi. Lesi ini ditandai dengan adanya kapsul fibrosa utuh tanpa bukti invasi kapsular maupun vaskular, serta tidak memperlihatkan gambaran inti khas karsinoma papiler tiroid (Dralle et al., 2015a; Scopa, n.d.)



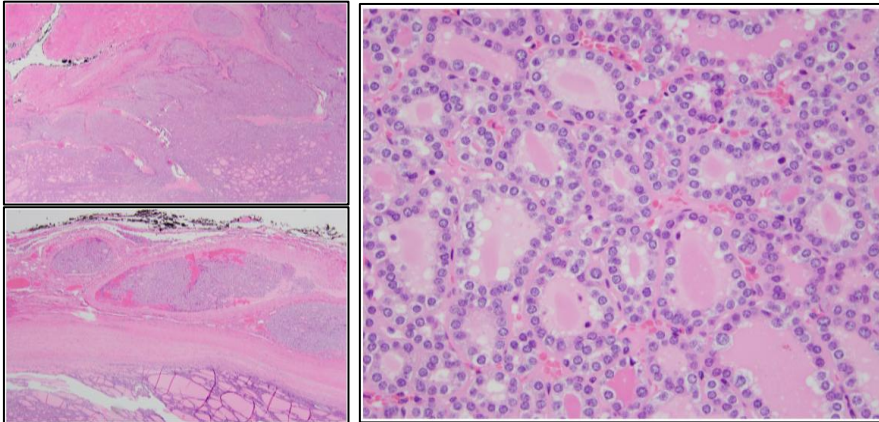
Gambar 4. Adenoma Folikuler (Scopa, n.d.)

Secara makroskopik, adenoma folikuler umumnya berbentuk bulat hingga oval, berbatas tegas, berkapsul, dan berukuran bervariasi, dengan diameter rata-rata antara 2 hingga 3 cm. Pada potongan, permukaan irisan tampak homogen dengan warna abu-abu kecokelatan hingga cokelat kemerahan. Konsistensi tumor biasanya padat hingga elastis. Secara mikroskopik, adenoma folikuler tersusun atas folikel-folikel dengan variasi ukuran, mulai dari mikrofollikel, normofollikel, hingga makrofollikel, yang tersusun rapi dan dibatasi oleh kapsul fibrosa yang utuh. Tidak ditemukan invasi kapsular maupun vaskular. Sel-sel tumor umumnya berbentuk kuboid hingga poligonal dengan sitoplasma eosinofilik dalam jumlah sedang dan inti bulat hingga oval dengan kontur halus serta kromatin yang relatif homogen. Gambaran ini mencerminkan sifat jinak lesi tanpa tanda keganasan (Scopa, n.d.)

Pada tingkat molekuler, adenoma folikuler nonfungsional dapat menunjukkan adanya mutasi gen RAS atau perubahan jalur PI3K/AKT, yang juga ditemukan pada karsinoma folikuler, sehingga mendukung konsep bahwa adenoma folikuler dapat merupakan tahap awal dalam spektrum tumorigenesis folikular. Selain itu, sebagian adenoma folikuler dapat mengandung rearrangement gen PAX8/PPAR γ , meskipun perubahan ini lebih sering dikaitkan dengan karsinoma folikuler (Kato et al., 2015a; Nikiforova et al., 2003).

2.2.3 KARSINOMA FOLIKULER TIROID

Karsinoma folikuler tiroid merupakan neoplasma ganas yang berasal dari sel folikel dan secara morfologis dapat menyerupai adenoma folikuler. Perbedaan utama antara keduanya terletak pada adanya invasi kapsular dan/atau vaskular, yang merupakan kriteria diagnostik esensial untuk karsinoma folikuler. Secara sitologis, karsinoma folikuler tidak dapat dibedakan secara andal dari adenoma folikuler, sehingga penegakan diagnosis memerlukan evaluasi histopatologis menyeluruh terhadap kapsul tumor dan pembuluh darah (Baloch et al., 2022; Dralle et al., 2015a)



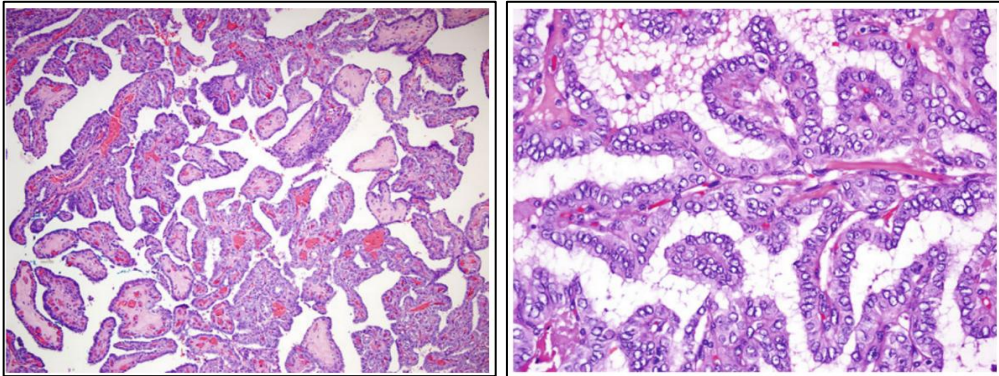
Gambar 5. Karsinoma Folikuler Tiroid ((Baloch et al., 2022; McHenry & Phitayakorn, 2011))

Secara makroskopik, karsinoma folikuler umumnya tampak sebagai massa soliter yang berkapsul tebal, dengan ukuran bervariasi dan batas relatif tegas. Pada permukaan irisan, lesi dapat tampak homogen atau menunjukkan area perdarahan. Secara mikroskopik, tumor tersusun atas pola pertumbuhan folikular yang menyerupai adenoma, namun disertai bukti invasi kapsular dan/atau vaskular. Dibandingkan adenoma folikuler, sel tumor pada karsinoma folikuler cenderung menunjukkan kepadatan sel yang lebih tinggi dan mitosis yang lebih sering ditemukan (Scopa, n.d.)

Pada tingkat molekuler, mutasi onkogenik yang paling sering ditemukan pada karsinoma folikuler melibatkan gen RAS, khususnya mutasi pada kodon 61 gen NRAS, yang juga dapat dijumpai pada adenoma folikuler. Studi molekuler menunjukkan bahwa mutasi NRAS lebih sering ditemukan pada karsinoma folikuler dibandingkan adenoma, mendukung konsep spektrum tumorigenesis folikular. Selain itu, rearrangement gen PAX8/PPAR γ merupakan perubahan genetik khas yang berhubungan dengan karsinoma folikuler, terutama pada pasien usia lebih muda dan perempuan, serta sering dikaitkan dengan gambaran histologis invasif. Aktivasi jalur PI3K/AKT, termasuk melalui hilangnya fungsi gen supresor tumor PTEN, juga berperan dalam patogenesis karsinoma folikuler tiroid ((Katoh et al., 2015a; Nikiforova et al., 2003)).

2.2.4 KARSINOMA PAPILER TIROID

Karsinoma papiler tiroid merupakan neoplasma ganas yang paling sering dijumpai pada kelenjar tiroid dan mencakup sekitar 80–90% dari seluruh keganasan tiroid. Tumor ini dapat ditemukan pada berbagai kelompok usia, dengan puncak insidensi pada usia dewasa, serta lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki. Beberapa faktor risiko yang telah diketahui antara lain paparan radiasi pada daerah leher dan riwayat keluarga dengan kanker tiroid ((Kato et al., 2015a; Pan et al., 2021a)).



Gambar 6. Karsinoma Papiler Tiroid (Baloch et al., 2022; Livolsi, 2011)

Secara histopatologis, karsinoma papiler tiroid ditandai oleh adanya arsitektur papiler sejati yang tersusun atas inti fibro-vaskular yang dilapisi oleh sel epitel tumor. Sel-sel tumor menunjukkan perubahan inti khas, meliputi pembesaran inti, inti berbentuk oval hingga memanjang, kromatin yang jernih (*ground-glass nuclei*), *nuclear overlapping*, *nuclear grooves*, serta kadang-kadang ditemukan *intranuclear cytoplasmic inclusions*. Pola pertumbuhan dapat bervariasi, mulai dari papiler kompleks hingga pola campuran dengan komponen folikular. Aktivitas mitosis umumnya rendah, dan badan psammoma dapat ditemukan pada sebagian kasus (Baloch et al., 2022; Livolsi, 2011)

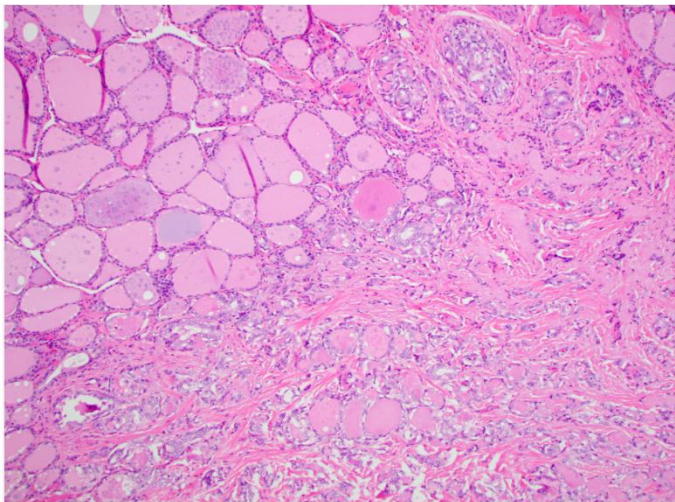
Karsinoma papiler tiroid memiliki kecenderungan penyebaran melalui jalur limfatik, sehingga metastasis ke kelenjar getah bening servikal sering dijumpai, bahkan pada stadium awal penyakit. Penyebaran ke jaringan sekitar dan invasi ekstrasitroid juga dapat terjadi, terutama pada kasus dengan karakter histologis yang lebih agresif. Meskipun demikian, secara umum karsinoma papiler tiroid memiliki prognosis yang baik, dengan angka ketahanan hidup jangka panjang yang tinggi, terutama pada pasien usia muda dan tanpa metastasis jauh (Haugen et al., 2016; Pan et al., 2021b).

Pada tingkat molekuler, aktivasi jalur MAPK merupakan mekanisme utama dalam patogenesis karsinoma papiler tiroid. Mutasi BRAFV600E merupakan perubahan genetik yang paling sering ditemukan, dengan prevalensi sekitar 30–70% pada karsinoma papiler sporadik. Mutasi ini menyebabkan aktivasi konstitutif jalur MAPK dan berhubungan dengan karakter klinikopatologis yang lebih agresif, termasuk peningkatan risiko invasi ekstrasitroid, metastasis kelenjar getah bening, dan

rekurensi. Selain BRAF, rearrangement gen seperti RET/PTC dan mutasi RAS juga berperan dalam sebagian kasus karsinoma papiler tiroid (Haugen et al., 2016; Katoh et al., 2015b).

2.2.5 KARSINOMA PAPILER TIROID VARIAN FOLIKULER

Karsinoma papiler tiroid varian folikuler (follicular variant papillary thyroid carcinoma, FVPTC) merupakan varian karsinoma papiler tiroid yang ditandai oleh pola pertumbuhan folikular, namun menunjukkan perubahan inti khas karsinoma papiler tiroid. Secara morfologis, FVPTC tidak memperlihatkan arsitektur papiler sejati, sehingga sering menyerupai neoplasma folikular dan dapat menimbulkan kesulitan diagnostik, terutama pada pemeriksaan histopatologi rutin (Dralle et al., 2015b; Jung et al., 2022a).



Gambar 7. Karsinoma Papiler Tiroid Varian Folikuler (Tallini et al., 2017)

Pada tingkat molekuler, FVPTC lebih sering berhubungan dengan mutasi RAS dibandingkan mutasi BRAF, sehingga secara molekuler FVPTC termasuk dalam kelompok RAS-like tumors. Rearrangement gen PAX8/PPAR γ juga dapat ditemukan pada sebagian kasus, yang menunjukkan kedekatan molekuler FVPTC dengan neoplasma folikular. Aktivasi jalur MAPK dan PI3K/AKT tetap berperan dalam patogenesis FVPTC, meskipun dengan profil molekuler yang berbeda dari karsinoma papiler klasik (Katoh et al., 2015a; Nikiforova et al., 2003)

2.3 TROPHOBLAST CELL SURFACE ANTIGEN 2 (TROP2)

Trophoblast cell surface antigen 2 (TROP-2), juga dikenal sebagai *tumor-associated calcium signal transducer 2* (TACSTD2), merupakan suatu glikoprotein transmembran yang dikodekan oleh gen TACSTD2 yang terletak pada kromosom 1p32. Protein ini pertama kali diidentifikasi sebagai penanda permukaan sel trofoblas manusia, khususnya pada jaringan plasenta. Perkembangan penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa TROP-2 memiliki peran biologis yang lebih luas dan sering diekspresikan secara berlebihan pada berbagai keganasan epitel, sehingga menarik

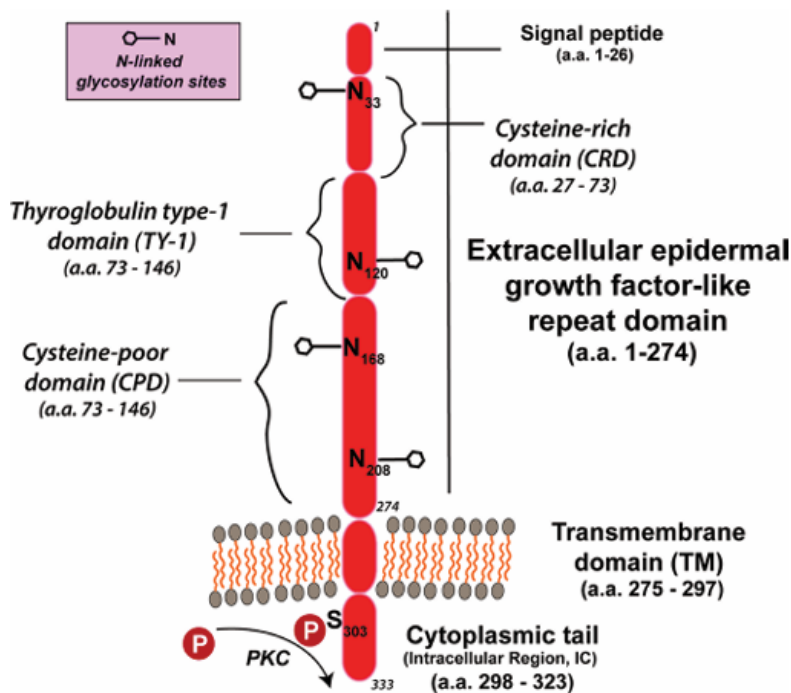
perhatian sebagai biomarker diagnostik, prognostik, dan target terapi kanker (Guan et al., 2017; Guerra et al., 2013b).

Pada jaringan normal, ekspresi TROP-2 relatif terbatas dan terkontrol, sedangkan pada berbagai jenis karsinoma, peningkatan ekspresi TROP-2 telah dikaitkan dengan peningkatan proliferasi sel, migrasi, invasi, dan potensi metastasis. Sejumlah studi juga menunjukkan bahwa ekspresi TROP-2 yang tinggi berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk pada berbagai kanker padat, meskipun efek biologisnya dapat bersifat kontekstual dan bergantung pada jenis jaringan asal tumor (Liu et al., 2013a; Zeng et al., 2016)

2.3.1 STRUKTUR GEN DAN PROTEIN TROP2

TROP-2 termasuk dalam keluarga *tumor-associated calcium signal transducers* (TACSTD). Gen TACSTD2 mengodekan suatu glikoprotein transmembran tipe I dengan satu domain transmembran tunggal, yang tersusun atas sekitar 323 asam amino, dengan berat molekul protein berkisar antara 35–46 kDa, tergantung pada tingkat glikosilasi pascatranslasi. Struktur protein TROP-2 relatif terkonservasi antarspesies, menunjukkan pentingnya peran biologis protein ini (El Sewedy et al., 1998; Ripani et al., 1998).

Secara struktural, protein TROP-2 terdiri atas tiga bagian utama, yaitu domain ekstraseluler, domain transmembran, dan domain sitoplasmik. Domain ekstraseluler merupakan bagian terbesar dari protein ini dan tersusun atas beberapa subdomain, termasuk *cysteine-rich domain* (CRD), *cysteine-poor domain* (CPD), serta *thyroglobulin type-1 domain* (TY-1). Domain-domain ini berperan dalam stabilitas struktur protein, interaksi antar molekul, serta fungsi protektif terhadap proses proteolitik di lingkungan ekstraseluler (Zaman et al., 2019)



Gambar 8. Struktur Trop2 (Guerra et al., 2013b)

Protein TROP-2 memiliki satu domain transmembran yang berfungsi menambatkan protein pada membran plasma dan memungkinkan dimerisasi molekul TROP-2. Dimerisasi ini dianggap penting untuk fungsi biologis TROP-2 sebagai molekul pensinyalan dan untuk penguatan interaksi dengan protein lain di membran sel (Guerra et al., 2013a)

Di sisi intraseluler, TROP-2 memiliki ekor sitoplasmik pendek yang sangat penting dalam transduksi sinyal. Domain sitoplasmik ini mengandung residu serin 303 (S303) yang merupakan situs fosforilasi utama oleh *protein kinase C* (PKC). Fosforilasi pada residu S303 berperan sebagai mekanisme pengatur yang mengaktifkan jalur pensinyalan kalsium dan jalur pertumbuhan sel, sehingga memicu aktivasi lintasan hilir seperti MAPK/ERK dan PI3K/AKT (Guerra et al., 2013a; Lenárt et al., 2020a)

Dalam konteks keganasan, TROP-2 dapat terdeteksi baik pada membran sel maupun di sitoplasma sel tumor. Lokalisasi membran mencerminkan peran TROP-2 sebagai molekul pensinyalan permukaan, sedangkan akumulasi sitoplasmik TROP-2 telah dikaitkan dengan peningkatan proliferasi, migrasi, dan potensi metastasis sel kanker. Temuan ini menegaskan bahwa struktur protein TROP-2, khususnya domain sitoplasmiknya, memiliki peran penting dalam progresi kanker epitel (Liu et al., 2013b; Zeng et al., 2016)

2.3.2 EKSPRESI DAN FUNGSI TROP2 PADA JARINGAN NORMAL

A. Peran dalam Embriogenesis

TROP-2 pertama kali diidentifikasi pada sel trofoblas manusia yang memiliki kemampuan invasif terhadap desidua uterus selama proses implantasi plasenta. Ekspresi tinggi TROP-2 pada sel-sel ini menjelaskan asal-usul protein tersebut sebagai penanda trofoblast dan menunjukkan perannya dalam proses perkembangan awal embrio manusia (Guan et al., 2017; Ripani et al., 1998).

Studi perkembangan embrionik menunjukkan bahwa gen TACSTD2 diekspresikan luas pada sel progenitor epitel selama fase awal organogenesis. Pada model hewan, ekspresi Trop2 meningkat pada jaringan epitel embrionik selama periode proliferasi aktif, kemudian menurun seiring dengan maturasi jaringan. Hilangnya ekspresi Trop2 setelah kelahiran menunjukkan bahwa protein ini berperan penting pada fase perkembangan awal dan bukan pada jaringan dewasa yang telah berdiferensiasi penuh (El Sewedy et al., 1998; Guerra et al., 2013b).

Selain itu, model hewan dengan inaktivasi gen Trop2 menunjukkan gangguan pertumbuhan pascakelahiran dan kegagalan perkembangan jaringan epitel tertentu, yang menegaskan peran penting Trop2 dalam perkembangan awal dan homeostasis jaringan epitel (Guerra et al., 2013b).

B. Peran dalam Pertumbuhan Janin

Selama periode pertumbuhan dan pematangan organ janin, ekspresi Trop2 ditemukan meningkat pada jaringan yang sedang mengalami proliferasi aktif. Studi eksperimental menunjukkan bahwa penurunan ekspresi Trop2 berhubungan dengan berkurangnya kapasitas proliferasi sel epitel dan gangguan pembentukan jaringan, terutama pada organ yang berkembang pesat seperti paru dan saluran cerna (Guerra et al., 2013b).

Trop2 diduga berperan sebagai regulator proliferasi sel epitel selama perkembangan janin, dengan mekanisme yang tumpang tindih dengan jalur yang juga terlibat dalam tumorigenesis. Kesamaan mekanisme antara pertumbuhan jaringan embrionik dan kanker mendukung hipotesis bahwa reaktivasi Trop2 pada kanker mencerminkan kembalinya program perkembangan embrionik pada sel tumor (Lenárt et al., 2020b; Zeng et al., 2016).

C. Ekspresi pada Jaringan Normal

Pada jaringan normal dewasa, ekspresi TROP-2 relatif terbatas dan umumnya ditemukan pada epitel berlapis atau epitel dengan aktivitas regeneratif tinggi. Ekspresi TROP-2 telah dilaporkan pada epitel skuamosa, epitel kolumnar, dan jaringan epitel sekretorik tertentu, termasuk kulit, serviks, kornea, kelenjar ludah, pankreas, prostat, esofagus, serta beberapa jaringan endokrin dan eksokrin lainnya (Guan et al., 2017; Zeng et al., 2016).

Ekspresi TROP-2 pada jaringan normal biasanya bersifat terkontrol dan jauh lebih rendah dibandingkan pada jaringan tumor, sehingga mendukung pemanfaatannya sebagai target diagnostik dan terapeutik dengan risiko minimal terhadap jaringan normal (Guerra et al., 2013a).

2.3.3 PENGIKAT TROP2

A. IGF-1

Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) dilaporkan berinteraksi secara tidak langsung dengan TROP-2 melalui aktivasi jalur pensinyalan hilir yang sama, terutama jalur kalsium dan PI3K. Domain sitoplasmik TROP-2 berperan dalam modulasi sinyal yang tumpang tindih dengan jalur IGF-1R, sehingga memungkinkan terjadinya penguatan sinyal proliferasi dan survival sel (Guerra et al., 2013b; Ripani et al., 1998). Mekanisme ini mendukung peran TROP-2 sebagai penguat sinyal pertumbuhan pada sel epitel normal maupun sel kanker.

B. Claudin-1 dan Claudin-7

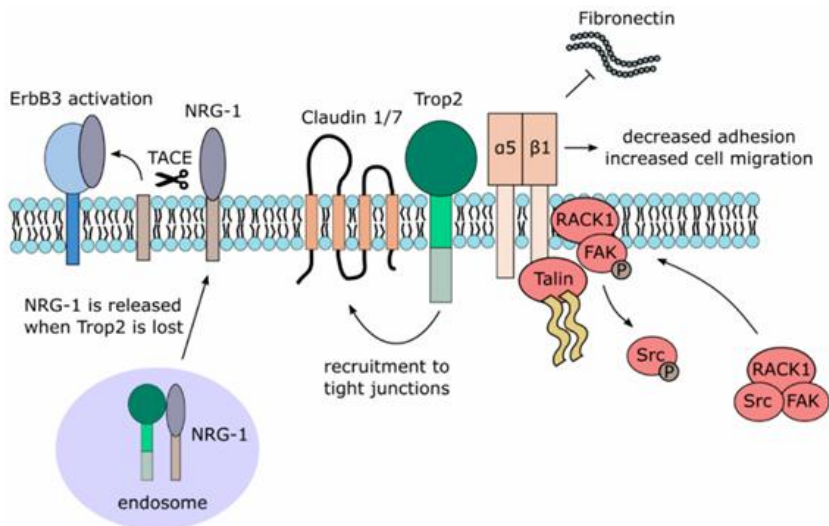
Claudin-1 dan claudin-7 merupakan protein transmembran yang berperan penting dalam struktur *tight junction*. TROP-2 berinteraksi dengan claudin-1 dan claudin-7 pada permukaan sel epitel dan berfungsi sebagai jangkar yang menstabilkan protein-protein tersebut pada membran sel. Interaksi ini berperan dalam mempertahankan integritas *tight junction* serta mencegah degradasi claudin melalui sistem ubiquitin–proteasom (Guerra et al., 2013b; Liu et al., 2022)

C. Cyclin D1

Aktivasi TROP-2 berhubungan dengan peningkatan ekspresi Cyclin D1, baik melalui aktivasi jalur MAPK/ERK maupun melalui translokasi domain intraseluler TROP-2 ke nukleus yang berinteraksi dengan β -catenin. Peningkatan Cyclin D1 berkontribusi terhadap percepatan siklus sel dan peningkatan proliferasi sel epitel dan sel kanker (Guerra et al., 2013b; Lenárt et al., 2020b)

D. PKC

Domain sitoplasmik TROP-2 berinteraksi langsung dengan protein kinase C (PKC), khususnya isoform PKC α . Aktivasi PKC dipicu oleh peningkatan kadar Ca²⁺ intraseluler dan diasilgliserol (DAG), yang selanjutnya menyebabkan fosforilasi residu serin-303 pada TROP-2. Fosforilasi ini merupakan langkah kunci dalam aktivasi jalur pensinyalan TROP-2 dan diperlukan untuk transduksi sinyal yang mengatur proliferasi dan kelangsungan hidup sel (Guerra et al., 2013b; Ripani et al., 1998)



Gambar 9. Pensinyalan yang terkait dengan membran Trop2 (Lenárt et al., 2020a)

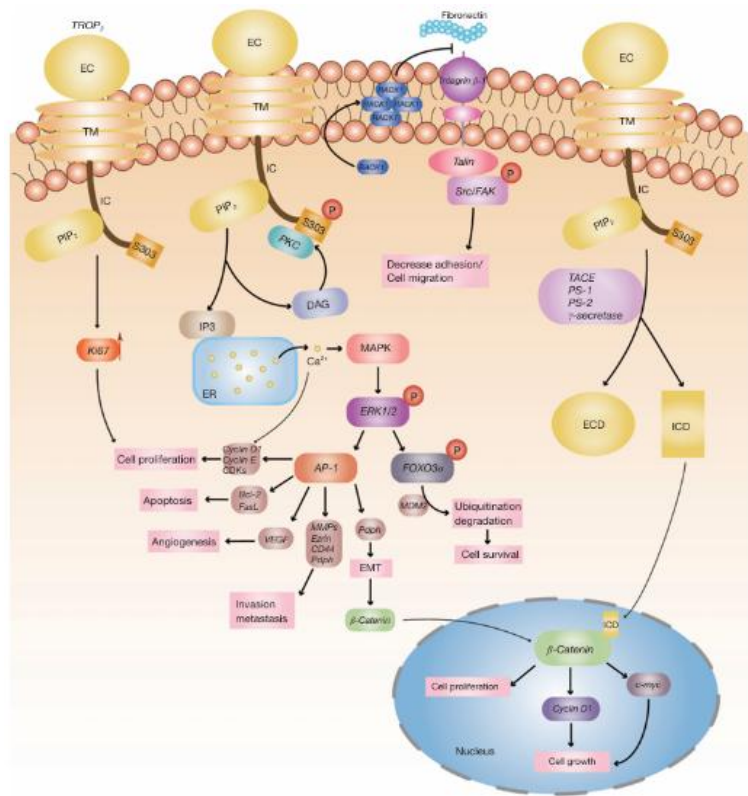
Pada kondisi tertentu, penurunan atau kehilangan ekspresi TROP-2 pada membran sel menyebabkan akumulasi neuregulin-1 (NRG-1) di dalam endosom. NRG-1 kemudian dilepaskan dari endosom dan bermigrasi ke membran sel, di mana enzim TNF- α converting enzyme (TACE/ADAM17) memediasi pelepasan NRG-1 ke ruang ekstraseluler. NRG-1 yang dilepaskan selanjutnya mengaktifasi reseptor ErbB3, yang memicu jalur pensinyalan hilir yang berperan dalam proliferasi dan kelangsungan hidup sel (Lenárt et al., 2020b).

Selain itu, TROP-2 berinteraksi langsung dengan protein *tight junction*, khususnya claudin-1 dan claudin-7, yang merupakan komponen utama struktur barrier epitel. Interaksi ini berperan dalam merekrut TROP-2 ke area *tight junction* dan berkontribusi terhadap pengaturan stabilitas serta fungsi barrier epitel. Dengan demikian, TROP-2 tidak hanya berperan dalam pensinyalan proliferasi, tetapi juga dalam pemeliharaan organisasi epitel (Lenárt et al., 2020b)

TROP-2 juga berikatan dengan kompleks adhesi sel melalui interaksi dengan integrin $\beta 1$ dan protein adaptor RACK1. Interaksi ini menghambat ikatan fibronectin dengan integrin $\beta 1$, yang menyebabkan penurunan adhesi sel terhadap matriks ekstraseluler. Akibatnya, aktivasi kompleks Src/FAK (focal adhesi kinase) meningkat, yang berkontribusi terhadap peningkatan migrasi sel dan potensi invasi tumor (Lenárt et al., 2020b)

Secara keseluruhan, mekanisme pensinyalan TROP-2 pada membran sel berperan penting dalam mengatur keseimbangan antara adhesi sel, stabilitas epitel, dan migrasi sel. Perubahan pada ekspresi atau distribusi TROP-2 dapat menggeser keseimbangan ini ke arah fenotip yang lebih migratif dan invasif, yang berkontribusi terhadap progresi kanker (Lenárt et al., 2020b)

2.3.4 PERAN TROP2 DALAM PROGRESI KANKER



Gambar 10. Pensinyalan Sel mTrop2 dan Aktivitas yang Dihasilkan (Guerra et al., 2013a)

Aktivasi TROP-2 pada membran sel tumor memicu berbagai jalur pensinyalan intraseluler yang berperan dalam proliferasi, kelangsungan hidup sel, migrasi, dan invasi kanker. Proses ini diawali oleh interaksi domain sitoplasmik TROP-2 dengan fosfatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP₂), yang mengaktifkan protein kinase C (PKC) dan menyebabkan fosforilasi residu serin-303. Fosforilasi ini berfungsi sebagai saklar molekuler yang menginisiasi transduksi sinyal TROP-2 (Guerra et al., 2013b; Lenárt et al., 2020b).

Aktivasi PKC selanjutnya memicu aktivasi phospholipase C, yang menghasilkan inositol trisfosfat (IP₃) dan diasilgliserol (DAG). IP₃ meningkatkan pelepasan ion kalsium dari retikulum endoplasma, sedangkan DAG memperkuat aktivasi PKC. Sinyal kalsium dan PKC ini mengaktifkan jalur PI3K/AKT yang berperan penting dalam peningkatan kelangsungan hidup sel kanker dan resistensi terhadap apoptosis (Guerra et al., 2013b; Ripani et al., 1998).

Pada aktivasi jalur MAPK/ERK, ERK akan diaktivasi yang selanjutnya meningkatkan ekspresi faktor transkripsi AP-1 yang menginduksi ekspresi matrix metalloproteinases (MMPs) dan mendorong terjadinya epithelial–mesenchymal

transition (EMT), sehingga meningkatkan kemampuan invasi dan metastasis sel tumor (Guerra et al., 2013b; Lenárt et al., 2020b).

Selain itu, aktivasi jalur ERK meningkatkan fosforilasi FOXO3a, yang menyebabkan ubiquitinasi oleh MDM2 dan degradasi proteasomal. Penurunan FOXO3a ini berkontribusi terhadap peningkatan kelangsungan hidup sel kanker. TROP-2 juga dikaitkan dengan peningkatan ekspresi Ki-67, yang mencerminkan peningkatan aktivitas proliferasi sel tumor (Lenárt et al., 2020b).

TROP-2 juga dapat mengalami pemotongan proteolitik oleh enzim TACE (TNF- α converting enzyme), diikuti oleh presenilin-1 (PS-1) dan presenilin-2 (PS-2). Proses ini menghasilkan extracellular domain (ECD) dan intracellular domain (ICD). Domain ICD kemudian berpindah ke nukleus dan berinteraksi dengan β -catenin, yang selanjutnya mengaktifasi transkripsi gen proliferasi seperti c-MYC dan Cyclin D1, sehingga mendorong pertumbuhan dan siklus sel kanker (Guerra et al., 2013b; Lenárt et al., 2020b).

Dalam konteks migrasi sel, TROP-2 memengaruhi dinamika adhesi sel melalui interaksinya dengan RACK1, integrin β 1, dan kompleks Src/FAK (focal adhesion kinase). Akumulasi RACK1 pada membran sel yang mengekspresikan TROP-2 menghambat ikatan fibronectin dengan integrin β 1, menyebabkan penurunan adhesi sel dan peningkatan migrasi sel tumor. Mekanisme ini memperkuat peran TROP-2 dalam proses invasi dan penyebaran kanker (Lenárt et al., 2020b).

Secara keseluruhan, TROP-2 berperan sebagai regulator sentral yang menghubungkan sinyal proliferasi, kelangsungan hidup sel, perubahan adhesi, dan peningkatan migrasi, sehingga berkontribusi langsung terhadap progresi dan agresivitas kanker epitel (Guerra et al., 2013b; Lenárt et al., 2020b).

2.3.5 TROP2 DALAM TERAPI KANKER

TROP-2 merupakan glikoprotein transmembran yang diekspresikan secara berlebihan pada berbagai keganasan epitel dan relatif minimal pada jaringan normal, sehingga menjadikannya target yang menjanjikan untuk terapi kanker berbasis molekuler. Domain ekstraseluler TROP-2 memungkinkan pengembangan berbagai strategi terapeutik, termasuk antibodi monoklonal, antibodi bispesifik, *antibody–drug conjugates* (ADC), serta pendekatan imunoterapi lain yang mengarahkan respons imun secara selektif ke sel tumor. Terapi yang menargetkan TROP-2 tidak hanya bersifat sitotoksik, tetapi juga berpotensi menghambat jalur pensinyalan penting seperti MAPK/ERK, PI3K/AKT, dan sinyal kalsium intraseluler yang berperan dalam proliferasi, migrasi, dan kelangsungan hidup sel kanker (Guerra et al., 2013b; Lenárt et al., 2020b; Zeng et al., 2016)

Ekspresi TROP-2 yang lebih tinggi pada karsinoma papiler dibandingkan lesi folikular jinak dan ganas lainnya menunjukkan potensi TROP-2 tidak hanya sebagai biomarker diagnostik, tetapi juga sebagai target terapi adjuvan pada kasus dengan karakter agresif atau resistensi terhadap terapi konvensional (Bychkov et al., 2016b)