

STUDI LITERATUR: TELAAH MEKANISME TRANSISI EPITELIAL-MESENKIMAL (TEM) PADA TUMOR FIBROEPITELIAL PAYUDARA

Fathinah Ulfah Andrianto¹, Fairuz Fairuz², Ahmad Syauqi³

¹ Program studi kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jambi

² Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jambi

³ Biologi Medik, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jambi

Correspondence e-mail: fairuz.quzwain@gmail.com

ABSTRACT

Fibroepithelial breast tumors are a group of neoplasms with heterogeneous lesions. Fibroadenoma (FA) and Phyllodes Tumor (PT) are classified as fibroepithelial breast tumors. Breast tumors that tend to be malignancy, there is a process that epithelial cells shift to mesenchymal cells, called Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT). The aims of this was to determine the processes and factors in the mechanism of TEM in breast fibroepithelial tumors that would be the basis for distinguishing tumor types between the two.

Keywords: *Fibroepithelial Tumor of Breast, Epithelial-Mesenchymal Transition, Fibroadenoma, Phyllodes Tumor*

ABSTRAK

Tumor fibroepitelial payudara merupakan kelompok dari neoplasma dengan lesi heterogen. Fibroadenoma (FA) dan Tumor Filoides (TF) ialah pembagian dari tumor fibroepitelial payudara. Pada tumor payudara yang cenderung pada jenis keganasan, terdapat proses yang dapat mengubah sel epitel menjadi sel mesenkimal, yang disebut juga Transisi Epitelial-Mesenkimal (TEM). Penelitian ini dimaksudkan untuk menemukan proses dan faktor-faktor dalam mekanisme TEM pada tumor fibroepitelial payudara yang akan menjadi dasar untuk membedakan jenis tumor antara keduanya.

Kata kunci: *Tumor Fibroepitelial Payudara, Transisi Epitelial-Mesenkimal, Fibroadenoma, Tumor Filoides*

PENDAHULUAN

Tumor fibroepitelial payudara merupakan kelompok dari neoplasma dengan lesi heterogen yang terdiri atas proliferasi pada epitel dan komponen stromal. Fibroadenoma (FA) dan Tumor Filoides (TF) ialah pembagian dari tumor fibroepitelial payudara. Fibroadenoma (FA) adalah tumor yang paling sering timbul dan pada umumnya dalam bentuk tumor jinak dengan persentasi sebesar 68% dari semua jenis massa yang ada pada

payudara, sedangkan Tumor Filoides (TF) jarang terjadi, yaitu 2,5% dari seluruh persentasi tumor fibroepitelial dalam bentuk tumor jinak hingga tumor ganas.¹²

Dalam beberapa kasus, untuk mendiagnosis Fibroadenoma (FA) dan tumor filoides jinak mengalami kesulitan. Hal ini ditinjau dari karakteristik sitologi fibroadenoma. Secara mikroskopis, Fibroadenoma (FA) secara tepat dan jelas dapat ditentukan karena tumor dijumpai pola pertumbuhan yang dikenali, dapat

berupa intrakanalikular ataupun perikanalikular. Adapun yang menjadi faktor utama kesulitan dalam menentukan diagnosis tumor Fibroadenoma (FA) dan Tumor Filoides (TF) jinak adalah adanya fragmen stroma hiperselular yang ditemukan pada keduanya. Salah satu pembeda antara keduanya ialah adanya gambaran klinis Tumor Filoides (TF) yaitu terdapat kekambuhan, sedangkan Fibroadenoma (FA) tidak terdapat.^{3,4} Kekambuhan terjadi 23-30% pada tumor filoides ganas, sedangkan pada tumor filoides jinak dan *borderline* ialah sebesar 10-20% dan 14-25%.⁵ Hal ini menunjukkan adanya tantangan bagi para medis untuk mengambil langkah yang tepat dalam memberikan perawatan bagi pasien. Dalam beberapa kasus tumor fibroepitelial payudara, yang semulanya tumor fibroadenoma apabila terdapat perubahan berupa hiperplasia sel epitelial dan terdapat perubahan monoklonal pada sel stroma serta epitel, dapat mengubah menjadi tumor filoides jinak maupun ganas.⁶

Jika dikaitkan dengan tumor fibroepitelial yang terdiri atas stromal dan epitel, maka kemungkinan akan terjadi TEM tersebut. Oleh karena itu, penelitian ini dimaksudkan untuk membuktikan kebenaran bahwa adanya TEM dan faktor-faktor untuk terjadinya mekanisme TEM yang terjadi pada tumor fibroepitelial payudara yang berpengaruh kepada pengobatan. Jenis tumor fibroepitelial jinak

cenderung memiliki prognosis yang baik sedangkan jenis tumor ganas cenderung mengalami kekambuhan bahkan mengalami metastasis.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode *scoping review* yaitu dengan melakukan pencarian dan menganalisis literatur internasional maupun nasional yang sesuai untuk menjawab permasalahan penelitian. Pencarian literatur dilakukan di laman web Pubmed, ScienceDirect, Wiley Online Library, Google Scholar, Europe PMC, serta ProQuest yang dilengkapi oleh DOI (*Digital Object Identifier*) dan dipublikasikan dalam 5 tahun terakhir (2016-2021).

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Fibroadenoma

Peningkatan ekspresi STEAP1 pada jenis tumor fibroadenoma mengartikan bahwa semakin tinggi pula kemampuan untuk menghambat terjadinya migrasi dan invasi pada sel tumor. STEAP1 berhubungan dengan mekanisme TEM yaitu berfungsi untuk menurunkan kadar mRNA, vimentin, dan cadherin. Vimentin dan cadherin ialah ekspresi yang dihasilkan oleh sel kanker payudara yang menandakan bahwa terjadinya proses TEM sehingga mengakibatkan invasi dan migrasi dari sel kanker payudara. Maka dari itu, STEAP1 mampu menghambat terjadinya

mekanisme TEM.⁷

Ekspresi miR-21 dan miR-221 pada fibroadenoma ditemukan sangat sedikit dibandingkan dengan hasil pemeriksaan ekspresi pada jenis tumor yang lebih ganas. Hal ini menunjukkan bahwa tidak adanya proses TEM dikarenakan ketiadaan peningkatan peranan miR-21 dan miR-221 yang dapat mendukung terjadinya metastasis dan menekan ekspresi E-cadherin.⁸

Didapatkan miR-145 terjadi overekspresi pada fibroadenoma mampu menghambat faktor lain untuk terjadi TEM. Hal ini merupakan bukti bahwa tumor fibroadenoma tidak memiliki penanda TEM.⁹

Berbeda dari literatur sebelumnya, ditemukan SGSM2 lebih banyak ditemukan pada tumor fibroadenoma, interaksi dari ekspresi SGSM2 akan mengakibatkan peningkatan ekspresi epitelial dari penanda Snail dan Twist1, kedua ekspresi tersebut merupakan penanda terjadinya TEM.¹⁰

B. Tumor Filoides

Didapatkan bahwa ekspresi N-Cadherin, Twist, dan Slug tinggi pada tumor borderline dan ganas filoides.¹¹ Peningkatan ekspresi p120 pada tumor borderline dan ganas filoides bersama N-cadherin cenderung menjadi mediator untuk terlibat dalam proses TEM. Kemudian terjadi perubahan sel epitelial menjadi sel mesenkimal kemudian dilakukan pemeriksaan imunohistokimia

ditemukan peningkatan ekspresi N-cadherin, Snail, Twist, dan Slug.¹¹ Penurunan ekspresi ER-a berhubungan dengan proses terjadinya TEM akan menciptakan peningkatan ekspresi Snail pada tumor ganas filoides.¹²

Dilakukan pemeriksaan ekspresi protein tumor filoides. Didapatkan hasil bahwa pada jenis tumor borderline filoides, didapatkan ekspresi protein HTRA1. Sedangkan pada tumor ganas filoides lebih banyak ditemukan protein VEGFD. Kedua protein tersebut disebut dengan protein matriks ekstraseluler yang berperan dalam terjadinya TEM.¹³

Ekspresi HMGA2 sangat banyak ditemukan pada jenis tumor ganas filoides, yang menandakan memiliki fungsi untuk terjadinya proses TEM, yakni dengan cara menurunkan ekspresi penanda sel epitel dan meningkatkan ekspresi penanda sel mesenkimal. Begitu pula dengan ekspresi Wnt5a yang tinggi pada jenis tumor ganas filoides yang berperan dalam proses TEM. Sehingga terlibat dalam proses TEM yang akan menyebabkan adanya migrasi sel-sel tumor.¹⁴

Tumor ganas filoides telah terjadi proses TEM. EMP1, EMP2, dan EMP3 memiliki ekspresi yang tinggi pada jenis tumor filoides yang ganas. Hal ini berhubungan yaitu telah terjadi proses TEM, dikarenakan ekspresi tersebut memperbanyak sel stroma dan sel atipia.¹⁵

Berdasarkan literatur-literatur diatas, 3 literatur menyatakan bahwa tidak

ditemukan adanya proses TEM pada patogenesis tumor fibroadenoma dan tumor jinak filoides. Namun, terdapat 1 literatur menyatakan ditemukan penanda ekspresi SGSM2. Ekspresi tersebut timbul pada tumor fibroadenoma yang semulanya merupakan tumor jinak dapat berkembang menjadi tumor ganas payudara sehingga terjadi proses TEM. Sedangkan pada tumor ganas dan borderline filoides payudara, terdapat 6 literatur yang seluruhnya menyatakan bahwa ditemukan proses TEM dalam patogenesis tumor fibroepitel payudara yang ditandai dengan peningkatan berbagai ekspresi.

KESIMPULAN

Dari literatur-literatur yang digunakan untuk menjawab permasalahan penelitian, dapat diketahui bahwa terdapat proses TEM pada patogenesis tumor fibroepitel payudara yang ditemukan di tumor ganas dan borderline filoides payudara. Adapun faktor-faktor penanda TEM pada tumor fibroepitelial ialah N-cadherin, Snail, Twist, Slug, VEGFD, HTRA1, HMGA2, Wnt5a, EMP1, EMP2, EMP3, dan LEF-1 yang diketahui memiliki peningkatan ekspresi.

REFERENSI

1. Frank GA, Danilova N V., Andreeva YY, Nefedova NA. WHO Classification of tumors of the breast, 2012. *Arkh Patol.* 2013;75(2).
2. Soltanian H, Lee M. Breast fibroadenomas in adolescents: current perspectives. *Adolesc Health Med Ther [Internet].* 2015 Sep;159. Available from: <http://www.dovepress.com/breast-fibroadenomas-in-adolescents-current-perspectives-peer-reviewed-article-AHMT>
3. Tsang AKH, Chan SK, Lam CCF, Lui PCW, Chau HHL, Tan PH, et al. Phyllodes tumours of the breast - differentiating features in core needle biopsy. *Histopathology.* 2011;59(4).
4. Rosen PP, Hoda SA. *Breast Pathology.* 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2006.
5. Strode M, Khoury T, Mangieri C, Takabe K. Update on the diagnosis and management of malignant phyllodes tumors of the breast. *The Breast [Internet].* 2017 Jun;33:91–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977617300462>
6. Quzwain F. Tumorigenesis Tumor Filodes Payudara serta Peranan Estrogen dan Progesteron sebagai Faktor Hormonal. *Jmj.* 2015;3(2):140–51.
7. Xie J, Yang Y, Sun J, Jiao Z, Zhang H, Chen J. STEAP1 Inhibits Breast Cancer Metastasis and Is Associated With Epithelial–Mesenchymal Transition Procession. *Clin Breast Cancer [Internet].* 2019 Feb;19(1):e195–207. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.08.010>
8. Motawi TMK, Sadik NAH, Shaker OG, El Masry MR, Mohareb F. Study of microRNAs-21/221 as potential breast cancer biomarkers in Egyptian women. *Gene [Internet].* 2016 Sep;590(2):210–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2016.01.042>
9. Tang W, Zhang X, Tan W, Gao J, Pan L, Ye X, et al. miR-145-5p Suppresses Breast Cancer Progression by Inhibiting SOX2. *J Surg Res [Internet].* 2019 Apr;236:278–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.11.030>
10. Lin J-H, Lee W-J, Wu H-C, Wu C-H, Chen L-C, Huang C-C, et al. Small G protein signalling modulator 2 (SGSM2) is involved in oestrogen receptor-positive breast cancer metastasis through enhancement of

- migratory cell adhesion via interaction with E-cadherin. Cell Adh Migr [Internet]. 2019 Jan 1;13(1):121–38. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19336918.2019.1568139>*
11. Feng X, Zhao L, Shen H, Liu X, Yang Y, Lv S, et al. Expression of EMT markers and mode of surgery are prognostic in phyllodes tumors of the breast. *Oncotarget [Internet]. 2017 May 16;8(20):33365–74. Available from: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.16497>*
 12. Quzwain F. Comparison of Snail-1 and Estrogen Receptor Immunoexpression between Fibroadenomas and Phyllodes Tumors. *J Kedokt Brawijaya [Internet]. 2020 Oct 1;31(2):100. Available from: <https://jkb.ub.ac.id/index.php/jkb/article/view/2644>*
 13. Kumar A, Nayakanti DS, Mangalparthi KK, Gopinath V, Reddy NVN, Govindan K, et al. Quantitative proteome profiling stratifies fibroepithelial lesions of the breast. *Oncotarget [Internet]. 2021 Mar 2;12(5):507–18. Available from: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.27889>*
 14. Quzwain F, Effendi YS, Hernowo BS, Parwati I. Imunoekspresi ER- α , PR, Wnt5a, dan HMGA2 pada Berbagai Gradasi Tumor Filodes Payudara. *Glob Med Heal Commun. 2016;4(2):93.*
 15. Cha YJ, Koo JS. Expression of EMP1, EMP2, and EMP3 in breast phyllodes tumors. *PLoS One. 2020;15(8 August).*