



MEDICINA

Published By

Medicina, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

## Hubungan ekspresi protein *receptor activator of nuclear factor kappa $\beta$* tinggi dan subtipe luminal a dengan terjadinya metastasis komponen tulang pada pasien kanker payudara

DOAJ  
DIRECTORY OF  
OPEN ACCESS  
JOURNALS

CrossMark

Nyoman Gde Trizka Santhiadi<sup>1\*</sup>, I Wayan Sudarsa<sup>2</sup>,  
Tjokorda Gede Bagus Mahadewa<sup>3</sup>

### ABSTRACT

Bones are the most common distant metastasis site in breast cancer, especially in advanced stages. Bone metastasis involves continuous interaction between tumor cells, osteoblast, osteoclast, and bone matrix. There are many risk factors regarding distant metastasis sites in breast cancer patients, including breast cancer molecular subtypes and mediator known as Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa  $\beta$  (RANK). In this study, we explore relationships between Luminal A breast cancer and RANK in association with bone metastasis site. This study is a cross-sectional analysis study conducted in Sanglah General Hospital, Bali Denpasar. Estimated sample size was measured using formula to hypothesize between two proportions, and obtained 34 patients as our minimal sample needed in this study. Data will be presented in 2x2 tables, consist of RANK Protein expression and molecular cancer subtype (Luminal A / Non-Luminal A) in row section and Metastasis (Bone Metastasis or Non-Bone Metastasis) in column section. Univariate analysis were done using comparative method between 2 categorical unrelated groups: Chi Square and Fisher's Exact Test. OR values were measured and p value <0.05 considered to be significant statistically. From these 106 patients, we used nested sampling to randomize these patients into our study sample, with total of 36 patients. The mean age of our patients is  $48.64 \pm 9.86$  years. Luminal A subtypes tends to metastasize into bone component compared with Non-Luminal A subtypes with p value 0.041 and OR: 3.5; with 95% CI (0.82 – 14.84). Tumor with high RANK expressions tends to metastasize into bone component compared with low RANK expressions with p value 0.045 and OR 3.25; with 95% CI (0.81 – 13.03). There is a significant difference statistically in molecular subtype breast cancer and in RANK protein expressions between two patient groups (bone metastasis site vs another metastasis site).

**Keywords:** breast cancer, bone metastasis, Luminal A breast cancer, RANK Protein.

**Cite This Article:** Santhiadi, N.G.T., Sudarsa, I.W., Mahadewa, T.G.B. 2021. Hubungan ekspresi protein *receptor activator of nuclear factor kappa  $\beta$*  tinggi dan subtipe luminal a dengan terjadinya metastasis komponen tulang pada pasien kanker payudara. *Medicina* 52(2): 137-142. DOI: 10.15562/medicina.v52i2.705

### ABSTRAK

Komponen tulang merupakan tempat metastasis jauh tersering pada kanker payudara, khususnya pada stadium lanjut. Metastasis tulang melibatkan interaksi berkelanjutan antara sel-sel tumor, osteoblas, osteoklas dan matriks tulang. Banyak faktor resiko yang mempengaruhi tempat metastasis jauh pada pasien kanker payudara, salah satunya adalah subtipe kanker payudara dan mediator *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa  $\beta$*  (RANK). Pada studi ini, kami akan mengkaji hubungan antara kanker payudara Luminal A, ekspresi protein RANK dengan terjadinya metastasis tulang. Studi ini adalah studi potong lintang analisis yang dilaksanakan di RSUP Sanglah Denpasar, Bali. Perkiraan besar sampel dihitung menggunakan rumus untuk uji hipotesis komparatif antara dua kelompok kategorik, dan didapatkan sampel minimal yang dibutuhkan sejumlah 34 pasien. Data akan dipresentasikan dalam table 2x2, terdiri dari ekspresi protein RANK dan subtipe kanker payudara (Luminal A dan Non-Luminal A) pada bagian baris, dan tempat metastasis (Tulang dan Bukan Tulang) pada bagian kolom. Dilakukan analisis univariat menggunakan metode komparatif antar dua kelompok tidak berpasangan, yaitu uji *Chi-square* dan *Fischer's Exact*. Dilakukan perhitungan *odds ratio* (OR) tiap uji komparatif dan p value <0.05 dianggap sebagai signifikan secara statistik. Dari total 106 pasien kanker payudara selama durasi penelitian, kami menggunakan *nested sampling* untuk randomisasi sampel, dan didapatkan 36 pasien sebagai sampel penelitian. Rata-rata usia pasien adalah  $48,64 \pm 9,86$  tahun. Subtipe Luminal A cenderung untuk bermetastasis ke tulang dibandingkan dengan subtipe Non-Luminal A dengan p value 0,041 dan OR 3,5; dengan IK95% (0,82 – 14,84). Tumor dengan ekspresi RANK tinggi juga cenderung untuk bermetastasis ke

<sup>1</sup>Residen Bedah Umum Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / RSUP Sanglah;

<sup>2</sup>Divisi Bedah Onkologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / RSUP Sanglah;

<sup>3</sup>Divisi Bedah Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah;

\*Korespondensi:

Nyoman Gde Trizka Santhiadi;  
Residen Bedah Umum Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / RSUP Sanglah;  
black.zekkai@gmail.com

Diterima: 20-11-2020

Disetujui: 22-01-2021

Diterbitkan: 10-06-2021

tulang dibandingkan dengan ekspresi RANK rendah dengan *p value* 0.045 dan OR 3,25; dengan IK95% (0,81-13,03) Adanya perbedaan signifikan secara statistik pada sub tipe kanker payudara dan pada ekspresi protein RANK antara dua kelompok pasien dengan metastasis jauh tulang dan bukan metastasis tulang.

**Kata kunci:** kanker payudara, metastasis tulang, kanker payudara Luminal A, Protein RANK.

**Sitasi Artikel ini:** Santhiadi, N.G.T., Sudarsa, I.W., Mahadewa, T.G.B. 2021. Hubungan ekspresi protein *receptor activator of nuclear factor kappa  $\beta$*  tinggi dan sub tipe luminal a dengan terjadinya metastasis komponen tulang pada pasien kanker payudara. *Medicina* 52(2): 137-142. DOI: 10.15562/medicina.v52i2.705

## PENDAHULUAN

Metastasis pada kanker payudara umumnya terjadi di tulang, hati dan paru, namun dapat terjadi di lokasi manapun termasuk otak. Tulang merupakan organ yang sering menjadi tempat metastasis pada kanker payudara dan pada kanker payudara lanjut. Proses metastasis pada tulang yang disertai komplikasi, secara umum disebut dengan *Skeletal Related Events* (SRE). Istilah SRE ini mengacu kepada lima komplikasi mayor pada tulang meliputi: fraktur patologis, perlunya radioterapi pada tulang, perlunya pembedahan pada tulang, kompresi tulang belakang dan hiperkalisemia. Dimana radioterapi dan fraktur patologis merupakan komplikasi yang paling sering.<sup>1</sup>

Sampai saat ini di Indonesia sulit untuk mendapatkan angka kejadian yang akurat untuk kanker payudara, khususnya metastasis tulang pada kanker payudara. Data terakhir angka kejadian kanker payudara di Indonesia diperkirakan minimal 20.000 kasus baru pertahun, dengan angka insiden 18,6 per 100.000 di Jakarta dimana lebih dari 50 % kasus berada dalam stadium lanjut.<sup>2,3</sup> Berdasarkan pengamatan di Bali, lebih dari 70%, penderita kanker payudara yang datang ke Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah berada dalam stadium lanjut. Sekitar 5-10% pasien kanker payudara merupakan kanker payudara metastasis dan tulang merupakan tempat lesi metastasis yang paling sering ditemukan.<sup>4</sup>

Klasifikasi pasien kanker payudara berdasarkan *St. Gallen International Breast Cancer Conference* ke 12 pada 2011 membagi sub tipe molekuler menjadi lima yaitu: Luminal A, Luminal B, Luminal BH, HER2 dan *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC). Sub tipe molekuler ini memiliki faktor risiko, progresi tumor, respon

terapi dan prognosis yang berbeda. Lokasi metastasis berdasarkan sub tipe kanker payudara didapatkan berbeda beda, dimana HER2 type dan TNBC cenderung untuk metastasis visceral, sedangkan sub tipe luminal cenderung metastasis dengan komponen tulang. Sub tipe HER2 positif memiliki kecenderungan metastasi ke otak.

Metastasis tulang melibatkan interaksi yang berkesinambungan antara sel-sel tumor, osteoblast, osteoklast, dan matriks tulang.<sup>1</sup> Interaksi tersebut akan menentukan apakah metastasis tulang bersifat osteolitik atau osteoblastik. Sejumlah mediator berperan pada metastasis tulang osteolitik (*Parathyroid Hormone related Protein* PTHrP, *Receptor activator of nuclear factor  $\kappa\beta$* ) dan metastasis tulang osteoblastik (endothelin-1, *Transforming growth factor- $\beta$*  TGF- $\beta$ , *Fibroblast growth factors* FGFs), dimana interaksi tersebut digambarkan oleh Mundy sebagai sebuah 'vicious cycle' antara sel tumor dengan tulang.<sup>5,6</sup>

Dengan ditemukannya peran sentral *Receptor Activator of Nuclear factor- $\kappa\beta$*  (RANK), *Receptor Activator of Nuclear factor- $\kappa\beta$  Ligand* (RANKL), dan Osteoprotegerin (OPG) pada fisiologi tulang dan kemungkinan keterlibatannya dalam proses metastasis tulang pada keganasan, petanda-petanda tersebut menjadi subyek dari sejumlah penelitian untuk penatalaksanaan metastasis kanker payudara. Secara umum, metastasis keganasan pada tulang akan menunjukkan peningkatan aktivitas RANKL dan penurunan aktivitas OPG sehingga menyebabkan terjadinya lesi osteolitik melalui aktivitas osteoklas.<sup>7</sup> Aktivitas RANK-RANKL-OPG tidak hanya berperan dalam fisiologi tulang dan proses metastasis tulang, tetapi

juga berperan dalam fisiologi payudara (laktasi) sehingga petanda-petanda tersebut juga diduga berperan dalam proses karsinogenesis kanker payudara.<sup>8-10</sup> Dengan ditemukannya informasi ini, kami bermaksud untuk membentuk sebuah studi untuk mencari hubungan yang bermakna antara ekspresi protein RANK yang tinggi, kanker payudara sub tipe Luminal A (disebabkan kecenderungan sub tipe ini untuk bermetastasis ke tulang) dengan kejadian metastasis tulang pada pasien kanker payudara.

## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan sebuah studi analisis potong lintak untuk menganalisa ekspresi RANK, kanker payudara sub tipe Luminal A dan hubungannya dengan kejadian metastasis tulang pada pasien kanker payudara. Studi ini dilaksanakan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah, sebuah rumah sakit rujukan utama yang berlokasi di Denpasar, Bali. Dikarenakan sistem pelayanan rujukan yang diterapkan oleh Kementerian Kesehatan Indonesia, pasien yang memiliki dan menggunakan asuransi kesehatan pemerintah tidak dapat dirujuk ke rumah sakit kami, kecuali pasien yang membutuhkan terapi khusus atau terapi dan penanganan lanjutan. Terdapat banyak pasien keganasan, khususnya pasien kanker payudara, yang dirujuk ke rumah sakit kami untuk mendapatkan pengobatan lanjutan, khususnya pemberian kemoterapi, karena agen kemoterapi tersebut dapat dibiayai oleh asuransi kesehatan nasional di RSUP Sanglah. Oleh karena itu, RSUP Sanglah menjadi pusat pengobatan kanker di Bali dan Kepulauan Nusa Tenggara.

Pengambilan sampel dan penelitian dilaksanakan dari Januari hingga Desember 2016, dengan total 106 pasien kanker payudara yang berobat ke RSUP

Sanglah. Perkiraan besar sampel minimal dihitung menggunakan rumus dalam uji hipotesis komparatif antar dua proporsi, dan mendapatkan 34 pasien sebagai sampel minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini. Metode randomisasi diperlukan dalam pemilihan sampel, oleh karena itu kami menggunakan metode *nested sampling* kepada populasi penelitian untuk mencapai angka sampel yang dibutuhkan. Kriteria inklusi penelitian ini meliputi: semua pasien kanker payudara dengan metastasis jauh yang dikonfirmasi oleh hasil patologi anatomi dan pemeriksaan radiologi, pasien dengan rekam medis yang lengkap (meliputi kondisi klinis, hasil histopatologi dan hasil imunohistokimia) dengan berbagai informasi dan variabel yang dibutuhkan pada penelitian. Penderita kanker payudara laki-laki tidak diikutsertakan, juga pada pasien dengan rekam medis yang tidak lengkap, baik dari status klinis maupun hasil histopatologi.

Seluruh data dan variabel yang dibutuhkan dalam penelitian ini diperoleh dari SIMARS, sistem rekam medis komputer di RSUP Sanglah, rekam medis tertulis, hasil histopatologi dan hasil pemeriksaan imunohistokimia. Seluruh variabel yang terkumpul dibagi menjadi derajat diferensiasi tumor, stadium tumor atau T (ukuran primer tumor) berdasarkan klasifikasi TNM, organ metastasis jauh yang terlibat dan hasil imunohistokimia (*Estrogen Receptor / ER*, *Progesterone Receptor / PR*, *HER2 Subtype*, ekspresi Ki-67). Derajat diferensiasi tumor dihitung menggunakan *Nottingham Combined Histologic Grade*, dimodifikasi dari Scarf-Broom Richardson dari Elston-Ellis. Klasifikasi derajat ini terdiri dari formasi tubulus tumor, aktivitas mitosis dan derajat pleomorfisme nuklear. Klasifikasi derajat ini kemudian dibagi menjadi 3 kategori, *Grade I* (terdiferensiasi baik), *Grade II* (terdiferensiasi sedang), dan *Grade III* (terdiferensiasi buruk). Kami mengklasifikasikan *Grade I* sebagai tumor dengan derajat rendah dan *Grade II* dan *III* sebagai tumor dengan derajat tinggi.

Data mengenai ekspresi protein RANK juga kami kumpulkan sebagai variabel terikat pada penelitian ini. Angka ekspresi protein RANK diperoleh melalui hasil histopatologi dari spesimen tumor

primer pada blok parafin, dan diwarnai untuk pemeriksaan imunohistokimia. Perhitungan semi kuantitatif dilakukan menggunakan pewarnaan imunohistokimia (Rabbit Polyclonal Antibody GTX11697, Genetex) dan kami memfokuskan pada penemuan di dalam nukleus sel tumor pada lapangan pandang besar. Pewarnaan imunohistokimia ini akan dihitung menggunakan metode *H-score*. *H-score* memiliki rentang nilai antara 0 – 300, dengan *H-score* antara 0-150 dikategorikan sebagai ekspresi protein rendah dan *H-score* antara 151-300 dianggap sebagai ekspresi protein tinggi. Pada variabel subtype kanker payudara, kami membagi variabel ini menjadi 2 kelompok besar, yaitu Luminal A dan Non Luminal A. Kanker payudara Non Luminal A terdiri dari kanker payudara subtype Luminal B, HER2 reseptor dan *Triple Negative Breast Cancer (TNBC)*

Kami menganalisis seluruh data dan variabel menggunakan program SPSS 21.0 (New York). Seluruh variabel numerik akan dipresentasikan dalam angka mean  $\pm$  standard deviasi dan seluruh variabel kategorik akan dipresentasikan dalam persentase. Analisis data akan dipresentasikan dalam table 2x2, terdiri dari ekspresi protein RANK dan subtype kanker payudara molecular (Luminal A/ Non-Luminal A) di bagian baris, serta kejadian metastasis (metastasis tulang/ non metastasis tulang) pada bagian kolom). Analisis univariat dilaksanakan menggunakan metode komparatif antara 2 kelompok tidak berpasangan, yaitu *Chi Square* and *Fisher's Exact*. Kami menghitung *effect size* dari penelitian ini (berupa *Odds Ratio*) dengan rentang interval kepercayaan 95% dan nilai  $p < 0,05$  dianggap secara statistik signifikan. Penelitian ini sudah mendapatkan kelaikan etik dari RSUP Sanglah dengan no:686/UN.14.2.2.V.12/PD/2018.

## HASIL

Selama periode Januari 2016 sampai dengan Desember 2016 terdapat 106 pasien dengan diagnosis metastasis kanker payudara. Dari 106 pasien itu kami melakukan *nested sampling* sampai jumlah sampel pada kelompok potong lintang terpenuhi. Rerata usia sampel penelitian adalah  $48,64 \pm 9,859$  tahun, dengan usia

sampel paling muda adalah 27 tahun dan paling tua adalah 76 tahun. Gambaran karakteristik sampel penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Pada hasil studi ini, data kami menunjukkan bahwa sebagian besar tumor payudara dengan metastasis jauh memiliki derajat diferensiasi yang tinggi dengan 33 pasien atau 91,7% dan hanya 3 pasien (8,3%) memiliki tumor dengan diferensiasi derajat rendah. Pada variabel ukuran tumor, 5 pasien memiliki tumor dengan stadium  $T_{0-2}$  (13,9%) dan 31 pasien memiliki tumor dengan stadium  $T_{3-4}$  (86,1%) berdasarkan klasifikasi TNM. Berdasarkan variabel kanker payudara molecular, terdapat 13 pasien dengan kanker payudara subtype Luminal A (36,1%) dan 23 pasien dengan subtype Non-Luminal A, terbagi menjadi 10 pasien dengan subtype Luminal B (27,8%), 8 pasien dengan subtype HER2 positif (22,2%) dan 5 pasien dengan subtype TNBC (13,9%). Pada studi ini, kami juga menganalisis hubungan antara derajat diferensiasi tumor, ukuran tumor primer (berdasarkan klasifikasi TNM) dan subtype kanker payudara pada pasien dengan metastasis tulang dan metastasis non tulang. Tidak ada perbedaan bermakna yang ditemukan pada variabel derajat diferensiasi tumor, ukuran tumor primer (berdasarkan klasifikasi TNM) dan subtype kanker payudara diantara kedua grup dengan nilai  $p$  secara berurutan adalah 0,546, 0,630 dan 0,298.

Dari 36 pasien seluruh sampel penelitian, 9 pasien kanker payudara dengan subtype Luminal A memiliki metastasis jauh berupa komponen tulang sebagai target organ (69,2%) dimana subtype Luminal A menyebabkan 3.5 kali lebih mungkin bermetastasis ke komponen tulang dibandingkan dengan subtype Non-Luminal A (*Odds Ratio* 3.500). Terdapat perbedaan yang bermakna secara statistic pada subtype kanker payudara antara kedua grup (metastasis tulang dan metastasis non tulang) dengan nilai  $p$  sebesar 0,041 ( $<0,05$ )

Berdasarkan variabel ekspresi protein RANK, ditemukan 13 pasien kanker payudara dengan metastasis ke komponen tulang memiliki ekspresi protein RANK yang tinggi (61,9%), dan hanya 5 pasien kanker payudara (33,3%). Terdapat 8

pasien kanker payudara dengan metastasis non tulang (38,1%) memiliki ekspresi protein RANK yang tinggi dan 10 pasien memiliki ekspresi protein RANK yang rendah. Pasien dengan ekspresi protein RANK tinggi menyebabkan 3,25 kali lebih mungkin untuk bermetastasis ke tulang dibandingkan pada pasien dengan ekspresi protein yang rendah (*Odds Ratio* 3,25) dengan kepercayaan interval 95% berkisar antara 0,81 sampai 13,03. Ditemukan pula perbedaan yang bermakna secara statistik pada kelompok ekspresi protein RANK antara kedua grup (metastasis tulang dan

metastasis non tulang) dengan nilai  $p = 0,045 (<0,05)$ .

## DISKUSI

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah seluruh pasien kanker payudara metastasis yang datang berobat ke Bagian Bedah Onkologi RSUP Sanglah Denpasar, baik itu merupakan metastasis *de novo* atau merupakan suatu *progressive disease*. Pada penelitian ini, kami menemukan bahwa sebagian besar tumor merupakan tumor dengan derajat diferensiasi tinggi ( $n=33$ ; 91,7%), ukuran tumor primer  $T_{3-4}$

( $n=31$ ; 86,1%), dengan sub tipe luminal A ( $n=13$ ; 36,1%) diikuti oleh luminal B ( $n=10$ ; 27,8%). Rerata usia sampel penelitian adalah  $48,64 \pm 9,859$  tahun, dengan usia termuda adalah 27 tahun dan paling tua adalah 76 tahun. Pasien paling muda merupakan pasien kanker payudara metastasis *de novo* berada pada kelompok  $T_{3-4}$  derajat diferensiasi tinggi, dan memiliki sub tipe luminal A. Sedangkan pasien paling tua juga merupakan pasien kanker payudara *de novo* dengan gambaran klinikopatologis yang serupa dengan pasien paling muda.

Sejumlah faktor klinikopatologis telah ditemukan memiliki peran dalam menentukan pola metastasis kanker payudara.<sup>11</sup> Waktu yang diperlukan sampai terjadinya metastasis, lokasi pertama metastasis, dan sub tipe kanker payudara merupakan faktor-faktor yang menjadi dasar penelitian pemberian terapi target, pembedahan pada oligometastasis, dan stratifikasi risiko pola metastasis jauh.<sup>11-13</sup> Berdasarkan hal-hal tersebut kami mengikutsertakan variabel kelompok sub tipe kanker payudara sebagai variabel dependen. Yang menarik dari karakteristik sub tipe pada penelitian ini adalah kami mendapatkan bahwa sebagian besar sampel merupakan kanker payudara dengan sub tipe Luminal A ( $n=13$ ; 36,1%). Hasil ini sama dengan yang ditemukan oleh Haque dkk<sup>13</sup> pada tahun 2012 dan Kast dkk<sup>11</sup> pada tahun 2015. Pada sampel yang tidak ditemukan hasil pemeriksaan imunohistokimia Ki67, maka kami menggunakan derajat diferensiasi tumor sebagai penggantinya. Hal ini kami lakukan mengingat bahwa Ki67 sudah diterima sebagai petanda

**Table 1. Profil Klinis dan Hasil Histopatologi dan Imunohistokimia.**

Variabel	n	%
Derajat Diferensiasi		
Derajat Rendah	3	8,3
Derajat Tinggi	33	91,7
Stadium T (berdasarkan TNM)		
$T_{0-2}$	5	13,9
$T_{3-4}$	31	86,1
Estrogen Receptor		
Negatif	14	38,9
Positif	22	61,1
Progesterone Receptor		
Negatif	14	38,9
Positif	22	61,1
Her-2		
Negatif	18	50
Positif	18	50
Ki67		
Negatif (<14%)	9	25
Positif (>14%)	27	75
Sub tipe Kanker Payudara		
Luminal A	13	36,1
Luminal B	10	27,8
Her2 Type	8	22,2
Triple Negative	5	13,9

**Table 2. Hubungan Antara Kelompok Sub tipe dengan Komponen Metastasis Kanker Payudara.**

	Komponen		OR	IK95%		Nilai p
	Metastasis Tulang	Metastasis Non Tulang		Bawah	Atas	
Luminal A	9 (69,2%)	4 (30,8%)	3,500	0,825	14,848	0,041
Non Luminal A	9 (39,1%)	14 (40,0%)				

**Table 3. Hubungan Antara Ekspresi Protein RANK dengan Komponen Metastasis Kanker Payudara.**

	Komponen		OR	IK95%		Nilai p
	Metastasis Tulang	Metastasis Non Tulang		Bawah	Atas	
RANK tinggi	13 (61,9%)	8 (38,1%)	3,250	0,811	13,030	0,045
RANK rendah	5 (33,3%)	10 (66,7%)				



proliferasi tumor payudara dan sudah ada penelitian serupa yang menggunakan definisi operasional yang sama dengan kami.<sup>14</sup>

Secara umum sudah diterima bahwa kanker payudara dengan subtipe luminal A (ER+/PR+) bermetastasis terutama ke tulang secara terisolir maupun bersamaan dengan metastasis ke tempat lain dimana subtipe luminal A 3,5 kali mengalami metastasis dengan komponen tulang.<sup>15</sup> Proses ini berlangsung sangat lama, 50% dalam jangka waktu lebih dari 5 tahun, dan bersifat dorman.<sup>16</sup> Pada penelitian ini kami menemukan kecenderungan hubungan yang bermakna antara kelompok subtipe kanker payudara dengan terjadinya metastasis komponen tulang. Hal ini disebabkan oleh kelemahan dari penelitian kami, yaitu tidak memperhitungkan waktu yang diperlukan sampai terjadi metastasis (kasus metastasis primer vs sekunder) dan kedua kami tidak memperhitungkan lokasi pertama terjadinya metastasis.

Pada penelitian ini kami mendapatkan adanya kecenderungan hubungan yang bermakna dengan kekuatan hubungan yang cukup antara ekspresi RANK tinggi dengan metastasis komponen tulang pada pasien kanker payudara ( $p=0,091$ ;  $r=0,282$ ). Dimana RANK yang tinggi 3,25 kali mengalami metastasis komponen tulang. Menurut pengetahuan kami, ini merupakan penelitian pertama yang membahas tentang peran ekspresi RANK (secara imunohistokimia) pada tumor primer kanker payudara untuk memprediksi terjadinya metastasis tulang pada pasien kanker payudara. Hasil yang sama ditemukan oleh Trinkaus dkk<sup>17</sup> namun jumlah kasus yang dipelajari hanya sedikit.

Temuan penelitian ini juga didukung oleh data bahwa aktivitas RANK-RANKL-OPG merupakan suatu keseimbangan yang dinamis, baik itu pada jaringan tulang maupun payudara.<sup>18,19</sup> Adanya kemungkinan mekanisme stimulus kemotaksis antara RANK-RANKL-OPG pada sel tumor primer payudara dengan osteoblast pada tulang yang ditemukan pada penelitian-penelitian ini tentunya bisa menjadi landasan untuk penelitian selanjutnya sehingga RANK-RANKL-OPG dapat dijadikan sasaran terapi dalam penatalaksanaan kanker payudara.

## SIMPULAN

Sampai saat ini sudah banyak studi yang mempelajari dan meneliti bagaimana memprediksi dampak dan menentukan prognosis pada keganasan, meliputi status klinis, hasil patologi anatomi dan hasil diagnostik lainnya. Berdasarkan penelitian ini, kami dapat menyimpulkan bahwa ekspresi protein RANK tinggi memiliki peran yang signifikan dalam pembentukan metastasis tulang pada pasien kanker payudara, dengan 3,25 kali kemungkinan untuk bermetastasis ke komponen tulang dibandingkan pada pasien dengan ekspresi protein RANK yang rendah. Subtipe kanker payudara secara molekular juga memiliki perbedaan yang signifikan dalam hubungannya terhadap pembentukan metastasis ke komponen tulang. Dapat disimpulkan bahwa terdapat adanya perbedaan yang secara statistik signifikan di antara subtipe Luminal A dan Non Luminal A dalam asosiasinya dengan metastasis tulang dengan *Odds Ratio* 3,50. Berdasarkan analisis ini, kami berharap studi terkait berikutnya dapat mengaplikasikan mediator-mediator ini dalam memprediksi dampak keganasan seperti metastasis dan dapat meningkatkan penelitian global untuk pendekatan tatalaksana yang lebih baik kepada penderita-penderita kanker payudara.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh author menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan terkait dengan artikel ini.

## PERSETUJUAN ETIK

Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar dengan ethical clearance nomor: 686/UN.14.2.2.V.12/PD/2018.

## PENDANAAN

Penelitian ini disusun dengan menggunakan biaya mandiri dari author.

## KONTRIBUSI AUTHOR

Semua author memberikan kontribusi yang sama dalam penyusunan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Coleman, R., Body, J. J., Aapro, M., Hadji, P., Herrstedt, J. & Group, E. G. W. 2014. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2014;25 Suppl 3: iii124-37.
2. Tjindarbumi, D. & Mangunkusumo, R. 2002. Cancer in Indonesia, present and future. *Jpn J Clin Oncol*, 2002 ;32 Suppl: S17-21.
3. Wahidin, M., Noviani, R., Hermawan, S., Andriani, V., Ardian, A. & Djarir, H. 2012. Population-based cancer registration in Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev*, 13, 1709-10.
4. Jensen, A. O., Jacobsen, J. B., Norgaard, M., Yong, M., Fryzek, J. P. & Sorensen, H. T. 2011. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. *BMC Cancer*, 11, 29.
5. Sterling, J. A., Edwards, J. R., Martin, T. J. & Mundy, G. R. 2011. Advances in the biology of bone metastasis: how the skeleton affects tumor behavior. *Bone*, 48, 6-15
6. Mundy, G. R. 2002. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*, 2, 584-93
7. Yoneda, T., Tanaka, S. & Hata, K. 2013. Role of RANKL/RANK in primary and secondary breast cancer. *World J Orthop*, 4, 178-85.
8. Ney, J. T., Fehm, T., Juhasz-Boess, I. & Solomayer, E. F. 2012. RANK, RANKL and OPG Expression in Breast Cancer-Influence on Osseous Metastasis. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 72, 385-391.
9. Dougall, W. C. 2012. Molecular pathways: osteoclast-dependent and osteoclast-independent roles of the RANKL/RANK/OPG pathway in tumorigenesis and metastasis. *Clin Cancer Res*, 18, 326-35
10. Narducci, P., Bareggi, R. & Nicolini, V. 2011. Receptor Activator for Nuclear Factor kappa B Ligand (RANKL) as an osteoimmune key regulator in bone physiology and pathology. *Acta Histochem*, 113, 73-81
11. Kast, K., Link, T., Friedrich, K., Petzold, A., Niedostatek, A., Schoffer, O., Werner, C., Klug, S. J., Werner, A., Gatzweiler, A., Richter, B., Baretton, G. & Wimberger, P. 2015. Impact Of Breast Cancer Subtypes And Patterns Of Metastasis On Outcome. *Breast Cancer Res Treat*, 150, 621-9
12. Kennecke, H., Yerushalmi, R., Woods, R., Cheang, M. C., Voduc, D., Speers, C. H., Nielsen, T. O. & Gelmon, K. 2010. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*, 28, 3271-7

13. Haque, R., Ahmed, S. A., Inzhakova, G., Shi, J., Avila, C., Polikoff, J., Bernstein, L., Enger, S. M. & Press, M. F. 2012. Impact of breast cancer subtypes and treatment on survival: an analysis spanning two decades. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21, 1848-55
14. Park, H.S., Ahwon Lee, Byung. J.C., Ja-Seong Bae, Byung, J.S., Sang, S.J. 2014. Expression of Receptor Activator of Nuclear Kappa-B as a Poor Prognostic Marker in Breast Cancer. *Journal of Surgical Oncology* 110 Gerratana, L., Fanotto, V., Bonotto, M., Bolzonello, S., Minisini, A. M., Fasola, G. & Puglisi, F. 2015. Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer. *Clin Exp Metastasis*, 32, 125-33
15. Xiaofeng Dai, Ting Li, Zhonghu Bai, Yankun Yang, Xiuxia Liu, Jinling Zhan, Bozhi Shi. 2015. Review Article: Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. Chongqing University
16. Trinkaus, M. Wei, S.O., Ethan, A., Snezana, P., Marion, K., Harlette, K., Gurmit, S., Mary, C.G., Mark, C. 2009. Examination Of The Mechanism Of Osteolysis In Patients With Metastatic Breast Cancer. *Oncology Reports* 21: 1153-1159 Schramek, D., Sigl, V. & Penninger, J. M. 2011. RANKL and RANK in sex hormone-induced breast cancer and breast cancer metastasis. *Trends Endocrinol Metab*, 22, 188-94
17. Arif, W. 2016. Peran Ekspresi Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa- $\beta$ , Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa- $\beta$  Ligand, Osteoprotegerin, Dan Rasionya Pada Tumor Primer Payudara Sebagai Faktor Risiko Metastasis Dengan Komponen Tulang Pasien Kanker Payudara.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution