

## Peran Ekspresi Pituitary Tumor Transforming Gene 1 (PTTG1) pada Invasi, Rekurensi, dan Target Terapi Potensial *Pituitary Adenoma*

Rabid Yahya Putradasa,  
Eka Susanto, Ria  
Kodariah

Departemen Patologi Anatomi,  
Fakultas Kedokteran, Universitas  
Indonesia  
Rumah Sakit Dr. Cipto  
Mangunkusumo  
Jakarta

Correspondence Author: Dr. Dra. Ria  
Kodariah, M.S.  
Departemen Patologi Anatomi,  
Fakultas Kedokteran, Universitas  
Indonesia  
Rumah Sakit Dr. Cipto  
Mangunkusumo  
Jl. Salemba Raya No. 6, Jakarta  
e-mail: rkodariah@yahoo.com

### ABSTRAK

*Pituitary adenoma* (PA) merupakan tumor intrakranial ketiga yang paling umum dan dapat ditemukan secara insidental pada 20% populasi.<sup>1,2</sup> PA telah mengalami perubahan nomenklatur menjadi *pituitary neuroendocrine tumor* (PitNET) menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2021.<sup>3,4</sup> PA/PitNET diklasifikasikan berdasarkan imunoreaktivitas terhadap faktor transkripsi yang mempengaruhi diferensiasi hormon granulasi dan keratin yang diproduksi.<sup>5</sup> Meskipun mayoritas PA/PitNET bersifat indolen, terdapat varian yang invasif dan cenderung mengalami rekurensi serta resisten terhadap pengobatan standar.<sup>6</sup> Hingga kini, belum ada sistem *staging* dan biomarker tunggal yang dapat memprediksi perilaku invasif dan rekurensi dari PA/PitNET.<sup>7,8</sup> Pituitary tumor transforming gene 1 (PTTG1) merupakan onkoprotein yang memicu pembentukan aneuploidi pada sel proliferasi, mengganggu perbaikan DNA dan apoptosis, serta memicu angiogenesis, degradasi matriks ekstraseluler, dan epitelial-mesenchymal transition.<sup>6,9-11</sup> Overekspresi PTTG1 pada inti sel tumor adenohipofisis berhubungan dengan invasi dan rekurensi pada PA/PitNET, menjadikannya biomarker prognostik yang menjanjikan.<sup>12</sup> PTTG1 juga merupakan target aksi dari agen seperti aspirin yang memberikan efek antitumor melalui perubahan transkripsi global yang menurunkan ekspresi Pttg1 dan menghambat aktivitas promoter Pttg1, berujung pada peningkatan aktivitas p53 yang memicu inhibisi proliferasi dan penurunan viabilitas sel tumor pada PA/PitNET.<sup>13</sup>

**Kata kunci:** Pituitary adenoma, PitNET, PTTG1, invasi, rekurensi, target terapi.

### ABSTRACT

Pituitary adenoma (PA) is the third most common intracranial tumor and can be found incidentally in 20% of the population.<sup>1,2</sup> PA has undergone a nomenclature change to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET) according to the World Health Organization (WHO) in 2021.<sup>3,4</sup> PA/PitNET is classified based on immunoreactivity to transcription factors that influence hormone granulation and keratin production.<sup>5</sup> Although most PA/PitNETs are indolent, there are invasive variants that tend to recur and are resistant to standard treatment.<sup>6</sup> To date, there is no single staging system or biomarker that can predict the invasive behavior and recurrence of PA/PitNET.<sup>7,8</sup> Pituitary tumor transforming gene 1 (PTTG1) is an oncoprotein that induces aneuploidy in proliferative cells, disrupts DNA repair and apoptosis, and promotes angiogenesis, extracellular matrix degradation, and epitelial-mesenchymal transition.<sup>6,9-11</sup> Overexpression of PTTG1 in the nucleus of adenohypophysis tumor cells is associated with invasion and recurrence in PA/PitNET, making it a promising prognostic biomarker.<sup>12</sup> PTTG1 is also a target of agents like aspirin, which exert antitumor effects by globally altering transcription to reduce Pttg1 expression and inhibit Pttg1 promoter activity, leading to increased p53 activity that inhibits proliferation and reduces tumor cell viability in PA/PitNET.<sup>13</sup>

**Keywords:** Pituitary adenoma, PitNET, PTTG1, invasion, recurrence, therapy target.

## PENDAHULUAN

*Pituitary adenoma* (PA) atau *pituitary neuroendocrine tumor* (PitNET) adalah proliferasi klonal neoplastik dari sel-sel hipofisis anterior yang memproduksi hormon.<sup>1,4</sup> Tumor ini adalah tumor susunan saraf pusat ketiga paling umum setelah meningioma dan glioma.<sup>1,2</sup> PA/PitNET memiliki prevalensi sekitar 20% pada populasi umum dan sering ditemukan secara insidental melalui pemeriksaan pencitraan untuk kondisi medis lainnya.<sup>14</sup> Klasifikasi *World Health Organization* (WHO) edisi ke-5 sejak tahun 2021 telah membuat perubahan signifikan pada klasifikasi pituitary adenoma berdasarkan ekspresi faktor transkripsi hormon dan biomarker lainnya.<sup>3,4</sup> Meskipun sebagian besar PA/PitNET bersifat jinak dan berkembang lambat, varian yang invasif menimbulkan tantangan besar dalam pengelolaan klinis karena kecenderungan mereka untuk mengalami rekurensi dan resistensi terhadap terapi konvensional.<sup>6,8,15</sup>

Penelitian tentang PA/PitNET telah mengungkapkan berbagai aspek molekuler dan genetik yang mendasari perkembangan dan progresi tumor ini. Salah satu molekul yang paling menonjol dalam konteks ini adalah Pituitary Tumor Transforming Gene 1 (PTTG1).<sup>16</sup> PTTG1 adalah onkogen yang ditemukan terlibat dalam berbagai proses seluler, termasuk proliferasi sel, perbaikan DNA, angiogenesis, dan induksi instabilitas genetik. Dalam konteks PA/PitNET, overekspresi PTTG1 telah dihubungkan dengan perilaku invasif dan risiko rekurensi yang lebih tinggi, menjadikannya target yang menarik untuk penelitian lebih lanjut dan potensi intervensi terapeutik.<sup>16,17</sup>

Artikel ini bertujuan untuk mengulas perubahan nomenklatur dan klasifikasi PA/PitNET yang memiliki implikasi dalam praktik klinis serta peranan PTTG1 sebagai biomarker prognostik dan target terapi potensial PA/PitNET.

### Karakteristik *Pituitary Adenoma*

*Pituitary adenoma* (PA) proliferasi klonal sel-sel adenohipofisis yang mengalami mutasi genetik.<sup>18</sup> Sebagian kecil tumor berhubungan dengan sindroma predisposisi familial, menandakan adanya mutasi germline spesifik pada perkembangan pituitary adenoma/PitNET.<sup>4,18,19</sup> Selain itu, faktor-faktor

lain seperti perubahan epigenetik, mikroRNA, dan sinyal molekuler juga berperan dalam perkembangan dan progresi tumor ini.<sup>20,21</sup>

Klasifikasi PA/PitNET dilakukan berdasarkan faktor transkripsi, jenis hormon yang diproduksi, dan karakteristik histologis dari tumor (Tabel 1).<sup>3</sup> Diagnostik PA/PitNET meliputi pemeriksaan klinis, imaging seperti MRI dan CT scan, serta analisis laboratorium untuk menilai kadar hormon yang diproduksi oleh tumor, serta pemeriksaan histopatologis dan imunohistokimia untuk mendeteksi faktor transkripsi dan hormon.<sup>15,22</sup> Tumor ini dapat menyebabkan gangguan hormonal yang signifikan, tergantung pada jenis sel yang mengalami proliferasi neoplastik. Misalnya, PA yang berasal dari sel somatotrof menghasilkan hormon pertumbuhan berlebih yang dapat menyebabkan akromegali, sedangkan PA yang berasal dari sel kortikotrof menghasilkan hormon adrenokortikotropik berlebih yang dapat menyebabkan sindrom Cushing.<sup>23</sup> Selain itu, PA dapat diklasifikasikan berdasarkan ukuran menjadi mikroadenoma (<10 mm), makroadenoma (≥10 mm), serta *giant adenoma raksasa* (≥40 mm).<sup>24</sup> Makroadenoma lebih mungkin menyebabkan efek massa, seperti gangguan penglihatan akibat kompresi kiasma optikum, serta disfungsi hipofisis yang lebih luas.<sup>15,22</sup>

Pembedahan transsfenoidal untuk reseksi tumor merupakan terapi awal terpilih untuk seluruh jenis tumor adenohipofisis kecuali prolaktinoma.<sup>15</sup> Terapi medis yang dapat diberikan antara lain agonis dopamin seperti cabergoline atau bromocriptine pada tumor laktotrof; analog somatostatin seperti octreotide, lanreotide, dan pasireotide untuk akromegali akibat tumor somatotrof.<sup>22</sup> Pada kasus kegagalan terapi standar, European Society of Endocrinology (ESE) guideline merekomendasikan monoterapi temozolomide (TMZ) sebagai kemoterapi lini pertama untuk PA/PitNET agresif dan *metastatic PitNET/pituitary carcinoma*.<sup>8</sup> Prognosis PA/PitNET sangat bervariasi tergantung pada ukuran, lokasi, jenis hormon yang diproduksi, dan sifat invasif tumor. Tumor yang bersifat invasif dan rekuren biasanya memiliki prognosis yang lebih buruk dan membutuhkan penanganan yang lebih agresif.

Tabel 1. Klasifikasi PA/PitNET menurut WHO 2022.<sup>3</sup>

Tipe PitNET	Subtipe	Faktor transkripsi	Hormon	LMWK
<i>PIT1-lineage PitNETs</i>				
Tumor somatotof	<i>Densely granulated</i>	PIT1	GH, α-subunit	Perinuklear
	<i>Sparsely granulated</i>	PIT1	GH	<i>Fibrous bodies (&gt;70%)</i>
Tumor laktotrof	<i>Densely granulated</i>	PIT1, ERα	PRL (paranuklear, <i>dot-like</i> )	Lemah atau negatif
	<i>Sparsely granulated</i>	PIT1, ERα	PRL (difus, sitoplasmik)	Lemah atau negatif
Tumor mammosomatotof		PIT1, ERα	GH (predominan), PRL, α-subunit	Perinuklear
Tumor tirotof		PIT1, GATA3	βTSH, α-subunit	Lemah atau negatif
Tumor <i>PIT-1 lineage</i> plurihormonal matur		PIT1, ERα, GATA3	Sel-sel tumor monomorfik dengan ekspresi GH predominan dan PRL, βTSH, dan α-subunit beragam	Perinuklear
Tumor <i>PIT-1 lineage</i> imatur		PIT1, ERα, GATA3	Sel-sel tumor monomorfik dengan pulasan fokal/beragam untuk tanpa hormon, satu atau lebih hormon GH, PRL, βTSH, dan/atau α-subunit,	Fokal/beragam
Tumor sel punca asidofil		PIT1, ERα	Sel-sel tumor monomorfik dengan PRL (predominan) dan GH (fokal/beragam)	<i>Scattered fibrous bodies</i>
Tumor campuran somatotrof dan laktotrof <sup>a</sup>		PIT1, ERα <sup>b</sup>	Komponen tumor somatotrof: GH± α-subunit (bergantung subtipe) Komponen tumor laktotrof: PRL (difus atau paranuklear bergantung subtipe)	Karakteristik subtipe tumor
<i>TPIT-lineage PitNETs</i>				
Tumor kortikotrof	<i>Densely granulated</i>	TPIT, NeuroD1 (β2)	ACTH dan turunan POMC lain	Kuat, selalu difus
	<i>Sparsely granulated</i>			Beragam (seringkali difus)
	Tumor sel Crooke			Perinuklear, seperti cincin, intens
<i>SF1-lineage PitNETs</i>				
Tumor gonadotrof		SF1, ERα, GATA3	βFSH, βLH, α-subunit, atau tidak ada	Beragam atau negatif
<i>PitNETs without distinct cell lineage</i>				
Tumor plurihormonal		Kombinasi multipel	Kombinasi multipel pada populasi tumor monomorfik	Beragam
<i>Null cell tumor</i>				
		Tidak ada	Tidak ada	Beragam

(Sambungan keterangan tabel 1):

<sup>a</sup>Dua populasi sel tumor berbeda profil morfologi dan imunohistokimia <sup>b</sup>Pada komponen laktotrof. PitNET, *pituitary neuroendocrine tumor*; LMWK, *low molecular weight cytokeratin*; PIT1, *pituitary-specific transcription factor 1*; GH, *growth hormone*; ERα, *estrogen receptor α*; PRL, prolaktin; GATA3, *GATA-binding protein 3*; SF1, *steroidogenic factor 1*; TPIT, *T-box family member TBX19*; ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*; POMC, *pro-opiomelanocortin*; FSH, *follicle-stimulating hormone*; LH, *luteinizing hormone*.

### Perubahan Nomenklatur dan Implikasinya

Pada tahun 2021, WHO mengubah nomenklatur dari "*pituitary adenoma*" menjadi "*pituitary neuroendocrine tumor*" (PitNET) untuk mencerminkan karakteristik biologis tumor ini yang lebih kompleks dan potensi agresifitasnya.<sup>3,4</sup> Perubahan ini disertai dengan revisi kode perilaku tumor dalam *International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O)* dari "0" menjadi "3" untuk menunjukkan keganasan primer.<sup>25</sup> Perubahan nomenklatur ini menimbulkan perdebatan di kalangan klinisi dan peneliti mengenai implikasinya terhadap diagnosis, pengelolaan, dan penelitian tumor hipofisis. Sebagian berpendapat bahwa istilah "PitNET" lebih akurat menggambarkan

spektrum perilaku klinis dan biologis dari tumor ini, termasuk potensi metastasis dan kemampuan invasi lokal yang lebih agresif (Tabel 2).<sup>1,8</sup>

Tabel 2. Perbedaan pengertian PA dan PitNET.<sup>26</sup>

Karakteristik	PA	PitNET
Asal	Adenosit	Sel khusus dengan sifat sel-sel endokrin dan sel saraf
Perilaku	Tidak prediktif	Indikasi perilaku biologis agresif
Prognosis	Tidak prediktif	Indikasi prognosis buruk
Pasien	Familiar	Tidak familial dan dapat menyebabkan kecemasan dan frustrasi

### Tumor Invasif Versus Tumor Agresif

Banyak kebingungan yang muncul akibat terminologi “agresif” dan “invasif” untuk mendeskripsikan PA/PitNET dengan prognosis yang buruk. Terminologi ini diinterpretasikan secara berbeda oleh klinisi yang berbeda dan seringkali digunakan secara sinonim atau saling dipertukarkan pada berbagai literatur.<sup>8</sup> Akibat ketidakpastian terminologi ini membuat penarikan kesimpulan secara epidemiologi ataupun identifikasi *predictive marker* menjadi sulit.<sup>20</sup> Saat ini, invasi didefinisikan sebagai

temuan ekstensi tumor menuju sinus kaverosus dan/atau sinus sfenoid secara radiologis ataupun pembedahan, sedangkan agresivitas merupakan perilaku klinis.<sup>27</sup> Tumor agresif umumnya adalah tumor besar atau invasif yang memiliki laju pertumbuhan cepat dan/atau tumbuh walaupun telah mendapat terapi konvensional baik medis, pembedahan, maupun radioterapi.<sup>28</sup> Berbagai definisi telah dikembangkan selama bertahun-tahun untuk tumor adenohipofisis yang memiliki kecenderungan “agresif”.<sup>8</sup>

Tabel 3. Definisi yang diajukan untuk tumor adenohipofisis “agresif”.<sup>8</sup>

	Proliferasi	Invasi	Lain-lain
Adenoma atipikal (WHO, 2004)	Ki-67>3%	(-)	(-)
Adenoma derajat 2b	Peningkatan indeks mitosis Immunostaining P53 inti ekstensif Setidaknya dua dari tiga kriteria:	Tanda histologis dan/atau MRI invasi sinus kaverosus atau sfenoid	(-)
Adenoma refrakter	Ki-67≥3% (fiksasi formalin) Mitosis: n>2/10 LPB P53: positif (>10 inti positif kuat/10 LPB) Kl-67>3% Laju pertumbuhan: >2% per bulan	(-)	Rekurensi dini (<6 bulan pasca pembedahan) dan sering Resistensi terhadap terapi standar atau <i>salvage treatment</i> dengan temozolomide Ketiadaan metastasis
Adenoma risiko tinggi	Ki-67 tinggi Pertumbuhan cepat	Invasi radiologis	(-)
Adenoma agresif	Laju pertumbuhan tumor yang cepat tidak biasa	Invasi radiologis	Resistensi terhadap terapi standar

LPB: lapang pandang besar (0,30 mm<sup>2</sup>, perbesaran 400 kali).

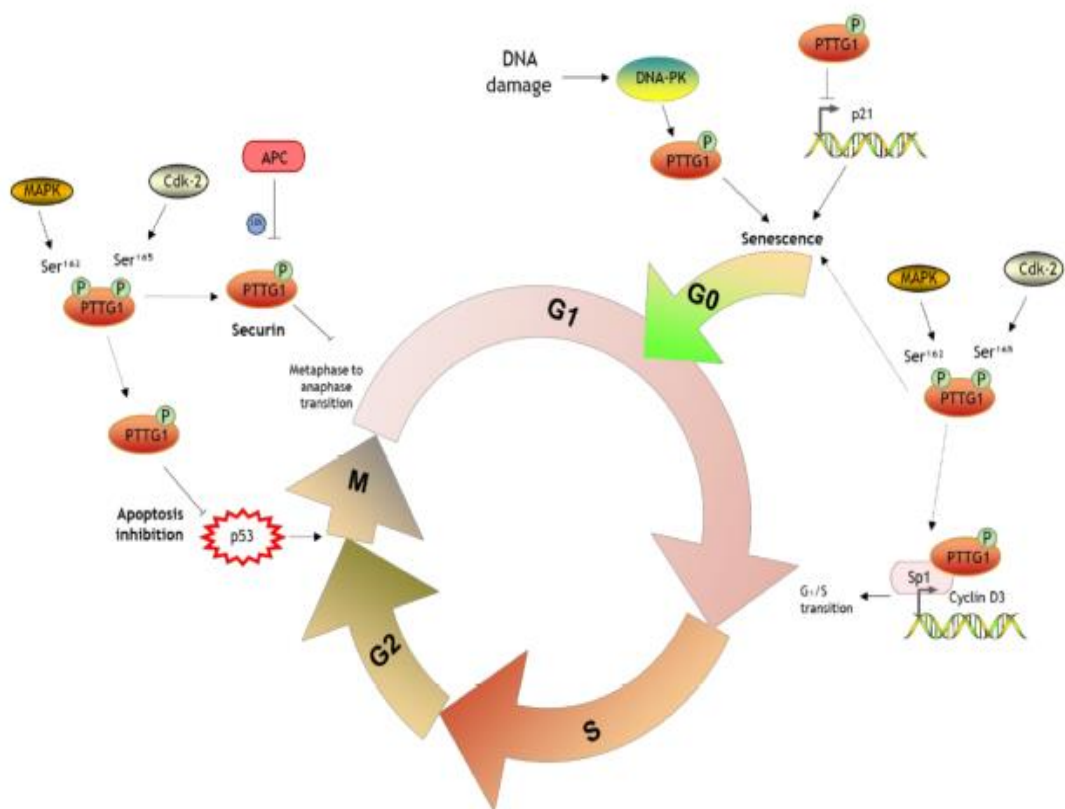
### Pituitary tumor transforming gene (PTTG1)

PTTG1 adalah sebuah onkogen yang pertama kali diidentifikasi pada tahun 1997 dan diketahui berperan dalam berbagai jenis kanker, termasuk PA/PitNET.<sup>29</sup> PTTG1 berfungsi dalam regulasi siklus sel, pemisahan kromosom, dan stabilitas genom.<sup>30</sup> PTTG1 mengode protein anggota keluarga securin yang mengatur pemisahan kromatid selama mitosis dengan menghambat aktivitas separase.<sup>10,31</sup> Selain itu, PTTG1 berfungsi sebagai faktor transkripsi global dengan mengikat berbagai promoter gen, mempengaruhi ekspresi gen yang terlibat dalam proliferasi sel.<sup>31</sup> PTTG1 bekerja melalui beberapa mekanisme molekuler, termasuk pengaturan ekspresi gen lain yang terlibat dalam siklus sel, apoptosis, dan angiogenesis.<sup>6,11</sup> PTTG1 juga diketahui berinteraksi dengan berbagai protein seperti p53 dan protein-protein yang terlibat dalam perbaikan DNA, yang menunjukkan perannya dalam menjaga integritas genom.<sup>6,10,11</sup>

### PTTG1 pada Berbagai Jenis Tumor

PTTG1 telah dipelajari secara luas dalam konteks berbagai jenis kanker, termasuk

*pituitary adenoma*, astrositoma, leukemia, myeloma multipel, karsinoma sel renal tipe *clear cell*, *non-small cell lung cancer*, kanker kolorektal, karsinoma sel hati, kanker lambung, kanker payudara dan ovarium, kanker tiroid, dan karsinoma korteks adrenal.<sup>10</sup> Overekspresi PTTG1 dikaitkan dengan aneuploidi dan ditemukan pada berbagai jenis kanker seperti adenoma hipofisis, kanker paru-paru, dan kanker payudara.<sup>10,31</sup> Protein ini juga memfasilitasi transisi sel epitel-ke-mesenkimal (EMT), angiogenesis, invasi, dan metastasis, menjadikannya krusial dalam perkembangan dan agresivitas tumor.<sup>6,9-11</sup> Ekspresi PTTG1 diintegrasikan melalui jalur persinyalan kompleks seperti PI3K/AKT dan MAPK, yang mengaktifkan fosforilasi PTTG1 dan translokasinya ke inti sel untuk mengatur ekspresi gen yang mengontrol siklus sel dan proliferasi.<sup>6,10</sup> Interaksi PTTG1 dengan protein lain seperti Ku-70 juga menunjukkan perannya dalam mempertahankan stabilitas kromosom dan menghambat jalur apoptosis melalui p53, menyoroti potensinya sebagai target terapi yang menjanjikan dalam pengobatan kanker.<sup>10</sup>



Gambar 1. Peranan PTTG1 dalam regulasi siklus sel.<sup>10</sup>

**Peran PTTG1 sebagai Biomarker Prognostik PA/PitNET**

Berbagai studi telah meneliti ekspresi PTTG1 pada PA/PitNET dan menemukan bahwa ekspresi yang tinggi dari gen ini berkorelasi dengan perilaku tumor yang lebih agresif. Studi-studi ini menggunakan teknik-teknik seperti imunohistokimia (IHK) dan RT-PCR untuk menilai tingkat ekspresi PTTG1 pada sampel tumor.<sup>16</sup>

Berbagai studi telah menunjukkan bahwa tingkat ekspresi PTTG1 dapat digunakan sebagai indikator prognostik untuk PA/PitNET.<sup>16</sup> Pasien dengan ekspresi PTTG1 yang tinggi cenderung memiliki prognosis yang lebih buruk, dengan tingkat rekurensi yang lebih tinggi dan respons yang lebih buruk terhadap terapi standar.<sup>17</sup> Overekspresi PTTG1 berkorelasi dengan peningkatan invasi tumor ke struktur sekitarnya, seperti sinus kavernosus, yang merupakan faktor prognostik buruk pada pasien dengan PA/PitNET.<sup>32</sup> Oleh karena itu, pengukuran ekspresi PTTG1 dapat membantu dalam stratifikasi risiko pasien dan perencanaan terapi yang lebih tepat.

Ekspresi PTTG1 pada PA/PitNET telah menjadi fokus penelitian sebagai biomarker potensial untuk memprediksi perilaku tumor, termasuk invasi, agresivitas, dan rekurensi.

Studi menunjukkan bahwa tingkat ekspresi mRNA PTTG1 lebih tinggi pada kelompok NFPA yang invasif dibandingkan yang non-invasif, serta berhubungan dengan pertumbuhan tumor dan ekstensi suprasellar.<sup>16,32</sup> Meta-analisis menyimpulkan bahwa tingginya ekspresi PTTG1 berkorelasi dengan peningkatan invasi tumor, sementara ekspresi PTTG1 di inti sel berkaitan dengan ekspresi Ki-67 dan risiko rekurensi tumor.<sup>12,17,33</sup> Meskipun beberapa studi menemukan korelasi antara ekspresi PTTG1 dan karakteristik klinis seperti volume tumor dan usia pasien, tidak semua studi menemukan hubungan dengan rekurensi atau regrowth tumor.<sup>9,34</sup> Penelitian lebih lanjut menyoroti potensi PTTG1 sebagai target untuk strategi prognostik PA/PitNET masih perlu dilakukan.

**PTTG1 sebagai Target Terapi PA/PitNET**

Selain sebagai biomarker, PTTG1 juga menarik perhatian sebagai target terapi potensial. Terapi yang menarget PTTG1 telah diteliti pada berbagai jenis tumor termasuk prolaktinoma, glioma, karsinoma folikuler tiroid, dan karsinoma serviks, serta dalam model tikus dengan kanker paru-paru dan hepatoma.<sup>35</sup> Penelitian menunjukkan bahwa inhibisi PTTG1 menggunakan small interfering RNA (siRNA)

dalam sel melanoma mengganggu proliferasi sel secara *in vitro*, sementara penggunaan microRNA (miRNA) untuk menekan ekspresi PTTG1 memicu apoptosis pada sel glioma ganas.<sup>36,37</sup> Studi pada mencit dengan tumor adenohipofisis menunjukkan bahwa overekspresi varian PTTG1 yang terpotong pada bagian C-terminal mengurangi aktivitas promotor prolaktin dan pertumbuhan tumor.<sup>38</sup> Aspirin juga telah diteliti sebagai agen terapeutik potensial untuk mengurangi ekspresi PTTG1 pada pituitary adenoma/PitNET melalui mekanisme epigenetik, termasuk demetilasi DNA dan modulasi struktur histon, yang berpotensi menghambat proliferasi sel tumor dan meningkatkan aktivitas p53 untuk mengatur siklus sel dan penurunan viabilitas sel tumor.<sup>13</sup> Penelitian praklinis menunjukkan bahwa agen seperti aspirin dapat menurunkan ekspresi PTTG1 melalui modulasi jalur transkripsi, yang berujung pada peningkatan aktivitas p53 dan inhibisi proliferasi sel tumor.<sup>13</sup> Temuan ini menunjukkan bahwa terapi yang menargetkan PTTG1 dapat menawarkan pendekatan baru untuk mengelola PA/PitNET yang resisten terhadap terapi konvensional.

#### Implikasi Klinis dan Potensi Terapi

Implikasi klinis dari temuan ini sangat signifikan. Pengukuran ekspresi PTTG1 dapat digunakan sebagai alat diagnostik untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi invasi dan rekurensi, memungkinkan intervensi dini dan lebih agresif.<sup>16,32</sup> Selain itu, pengembangan terapi yang secara spesifik menargetkan PTTG1 dapat memberikan opsi baru untuk pengobatan PA/PitNET yang lebih efektif.<sup>13,35,38</sup> Misalnya, inhibitor PTTG1 yang dikombinasikan dengan terapi konvensional seperti operasi dan radioterapi dapat meningkatkan hasil klinis dan mengurangi risiko rekurensi.

#### RINGKASAN

Pituitary adenoma atau pituitary neuroendocrine tumor (PitNET) merupakan entitas klinis yang kompleks dengan perilaku biologis yang bervariasi. Pemahaman yang lebih mendalam tentang faktor-faktor molekuler yang mempengaruhi invasi dan rekurensi tumor ini sangat penting untuk mengembangkan strategi diagnostik dan terapeutik yang lebih efektif. PTTG1 muncul sebagai biomarker yang menjanjikan dan target terapi potensial untuk PA/PitNET invasif. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi mekanisme molekuler yang mendasari peran PTTG1 dalam patogenesis PA/PitNET dan untuk mengembangkan agen terapeutik yang dapat secara

spesifik menargetkan PTTG1. Dengan pendekatan ini, diharapkan dapat meningkatkan luaran klinis bagi pasien yang menderita tumor hipofisis yang invasif dan resisten. Implementasi temuan ini dalam praktik klinis dapat memberikan perubahan signifikan dalam pengelolaan dan prognosis pasien dengan PA/PitNET.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Lee CH. Pituitary Neuroendocrine Tumor: Is It Benign or Malignant? *Brain tumor Res Treat.* 2023 Jul;11(3):173–6.
2. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol.* 2021 Oct;23(12 Suppl 2):iii1–105.
3. Asa SL, Osamura RY, Mete O. Pituitary Neuroendocrine Tumours (PitNETs). In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. *Endocrine and neuroendocrine tumours: WHO classification of tumours* [Internet]. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/53/3>
4. Lopes M, Asa S, Kleinschmidt-DeMasters B, Mete O, Osamura R, Villa C. Central nervous system tumours: WHO classification of tumours. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. *Central nervous system tumours: WHO classification of tumours* [Internet]. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021. p. 406–16. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Central-Nervous-System-Tumours-2021>
5. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* 2022 Mar;33(1):6–26.
6. Yang Q, Li X. Molecular Network Basis of Invasive Pituitary Adenoma: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:7.
7. Hosseinkhan N, Honardoost M, Emami Z, Cheraghi S, Hashemi-Madani N, Khamseh ME. A systematic review of molecular alterations in invasive non-functioning pituitary adenoma. *Endocrine.* 2022 Sep;77(3):500–9.
8. Nishioka H. Aggressive pituitary tumors (PitNETs). *Endocr J.* 2023 Mar;70(3):241–8.

9. Kum SJ, Lee HW, Kim SG, Park H, Hwang I, Kim SP. Association of PTTG1 expression with invasiveness of non-functioning pituitary adenomas. *J Pathol Transl Med.* 2022;56(1):22–31.
10. Perramón M, Jiménez W. Pituitary Tumor-Transforming Gene 1/Delta like Non-Canonical Notch Ligand 1 Signaling in Chronic Liver Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun;23(13).
11. Xiong Z, Li X, Yang Q. PTTG has a Dual Role of Promotion-Inhibition in the Development of Pituitary Adenomas. *Protein Pept Lett.* 2019;26(11):800–18.
12. Gruppetta M, Formosa R, Falzon S, Ariff Scicluna S, Falzon E, Degeatano J, et al. Expression of cell cycle regulators and biomarkers of proliferation and regrowth in human pituitary adenomas. *Pituitary.* 2017 Jun;20(3):358–71.
13. Szabó B, Németh K, Mészáros K, Krokker L, Likó I, Saskói É, et al. Aspirin Mediates Its Antitumoral Effect Through Inhibiting PTTG1 in Pituitary Adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Nov;107(11):3066–79.
14. Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020 Sep;49(3):347–55.
15. Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA.* 2023 Apr;329(16):1386–98.
16. Papadimitriou E, Chatzellis E, Dimitriadi A, Kaltsas GA, Theocharis S, Alexandraki KI. Prognostic Biomarkers in Pituitary Tumours: A Systematic Review. *TouchREVIEWS Endocrinol.* 2023 Nov;19(2):42–53.
17. Li Y, Zhou LP, Ma P, Sui CG, Meng FD, Tian X, et al. Relationship of PTTG expression with tumor invasiveness and microvessel density of pituitary adenomas: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2014 Apr;18(4):279–85.
18. Agrawal N, Gersey ZC, Abou-Al-Shaar H, Gardner PA, Mantica M, Agnihotri S, et al. Major Genetic Motifs in Pituitary Adenomas: A Practical Literature Update. *World Neurosurg.* 2023 Jan;169:43–50.
19. Srirangam Nadhamuni V, Korbonits M. Novel Insights into Pituitary Tumorigenesis: Genetic and Epigenetic Mechanisms. *Endocr Rev.* 2020 Dec;41(6):821–46.
20. Melmed S, Kaiser UB, Lopes MB, Bertherat J, Syro L V, Raverot G, et al. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma. *Endocr Rev.* 2022 Nov;43(6):1003–37.
21. Chang M, Yang C, Bao X, Wang R. Genetic and Epigenetic Causes of Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:596554.
22. Russ S, Anastasopoulou C, Shafiq I. Pituitary adenoma. [Internet]. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 May 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554451/#article-27243.r1>
23. Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasiljevic A, Raverot G, Roncaroli F, Villa C. How to Classify the Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET)s in 2020. *Cancers (Basel).* 2020 Feb;12(2).
24. Tsukamoto T, Miki Y. Imaging of pituitary tumors: an update with the 5th WHO Classifications-part 1. Pituitary neuroendocrine tumor (PitNET)/pituitary adenoma. *Jpn J Radiol.* 2023 Aug;41(8):789–806.
25. Villa C, Baussart B, Assié G, Raverot G, Roncaroli F. The World Health Organization classifications of pituitary neuroendocrine tumours: a clinico-pathological appraisal. *Endocr Relat Cancer.* 2023 Aug;30(8).
26. Liu X, Wang R, Li M, Chen G. Pituitary adenoma or pituitary neuroendocrine tumor: a narrative review of controversy and perspective. *Transl Cancer Res.* 2021 Apr;10(4):1916–20.
27. Portovedo S, Neto LV, Soares P, Carvalho DP de, Takiya CM, Miranda-Alves L. Aggressive nonfunctioning pituitary neuroendocrine tumors. *Brain Tumor Pathol.* 2022 Oct;39(4):183–99.
28. Kasuki L, Raverot G. Definition and diagnosis of aggressive pituitary tumors. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020 Jun;21(2):203–8.
29. Zhang X, Horwitz GA, Prezant TR, Valentini A, Nakashima M, Bronstein MD, et al. Structure, expression, and function of human pituitary tumor-transforming gene (PTTG). *Mol Endocrinol.* 1999 Jan;13(1):156–66.
30. Zhang X, Horwitz GA, Heaney AP, Nakashima M, Prezant TR, Bronstein MD, et al. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression in pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Feb;84(2):761–7.
31. Prabu SS, Ch'ng ES, Woon PY, Chen JH, Tang TH, Citartan M. Unravelling the diagnostic and therapeutic potentialities of a novel RNA aptamer isolated against human pituitary tumour transforming gene

- 1 (PTTG1) protein. *Anal Chim Acta*. 2020;1138:181–90.
32. Wang H, Chen K, Yang Z, Li W, Wang C, Zhang G, et al. Diagnosis of Invasive Nonfunctional Pituitary Adenomas by Serum Extracellular Vesicles. *Anal Chem*. 2019 Aug;91(15):9580–9.
33. Filippella M, Galland F, Kujas M, Young J, Faggiano A, Lombardi G, et al. Pituitary tumour transforming gene (PTTG) expression correlates with the proliferative activity and recurrence status of pituitary adenomas: a clinical and immunohistochemical study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Oct;65(4):536–43.
34. Trott G, Ongaratti BR, de Oliveira Silva CB, Abech GD, Haag T, Rech CGSL, et al. PTTG overexpression in non-functioning pituitary adenomas: Correlation with invasiveness, female gender and younger age. *Ann Diagn Pathol*. 2019 Aug;41:83–9.
35. Seroli S, Agostini L, Pietrantoni A, Valeri F, Costanza F, Chiloiro S, et al. Aggressive PitNETs and Potential Target Therapies: A Systematic Review of Molecular and Genetic Pathways. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 1;24(21).
36. Caporali S, Alvino E, Lacal PM, Ruffini F, Levati L, Bonmassar L, et al. Targeting the PTTG1 oncogene impairs proliferation and invasiveness of melanoma cells sensitive or with acquired resistance to the BRAF inhibitor dabrafenib. *Oncotarget*. 2017 Dec;8(69):113472–93.
37. Su X, Chen J, Ni L, Shi W, Shi J, Liu X, et al. Inhibition of PTTG1 expression by microRNA suppresses proliferation and induces apoptosis of malignant glioma cells. *Oncol Lett*. 2016 Nov;12(5):3463–71.
38. Lamb LS, Sim HW, McCormack AI. Exploring the Role of Novel Medical Therapies for Aggressive Pituitary Tumors: A Review of the Literature-"Are We There Yet?". *Cancers (Basel)*. 2020 Jan;12(2).