

## USIA, SUBTIPE MOLEKULAR, DAN LOKASI METASTASIS PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN METASTASIS JAUH DI RSMH PALEMBANG

Gabrina Miranti<sup>1</sup>, Nur Qodir<sup>2</sup>, Irfannuddin<sup>3</sup>, Mulawan Umar<sup>2</sup>, Swanny<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

<sup>2</sup>Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

<sup>3</sup>Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

E-mail: dokterhakim@yahoo.com

### ABSTRAK

Sekitar 90% kematian terkait kanker disebabkan oleh metastasis jauh. Usia saat diagnosis dan subtipe molekular dapat digunakan untuk memprediksi kejadian metastasis jauh. Studi ini bertujuan untuk mengetahui usia serta preferensi lokasi metastasis jauh berdasarkan subtipe molekular tumor pada pasien kanker payudara. Penelitian ini adalah penelitian observasional deskriptif dengan desain *cross-sectional*. Sampel pada penelitian ini adalah pasien kanker payudara dengan metastasis jauh, baik metastasis *de novo* maupun rekuren, di RSUP Dr. Mohammad Hoesin periode Januari–Desember 2018 yang tercatat di rekam medik serta memenuhi kriteria penelitian. Ditemukan 93 pasien yang mengalami kanker payudara dengan metastasis jauh (17 pasien dengan metastasis *de novo*; 76 metastasis rekuren). Pada kelompok metastasis *de novo* dan rekuren, sebagian besar pasien berusia  $\geq 40$ -60 tahun (52,9% dan 67,1%). Lokasi metastasis tersering adalah paru-paru (34,4%) dan tulang (25,8%). Subtipe luminal A banyak bermetastasis ke paru-paru (45%), luminal B ke tulang (34,1%), HER2-enriched ke paru-paru (50%), dan TNBC ke paru-paru (57,4%) dan hepar (28,6%). Persentase tertinggi pasien kanker payudara dengan metastasis jauh di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang ditemukan pada kelompok usia  $\geq 40$ -60 tahun. Lokasi metastasis tersering adalah paru-paru dan tulang. Subtipe luminal A dan HER2-enriched banyak bermetastasis ke paru-paru, luminal B ke tulang, dan TNBC ke paru-paru dan hepar.

**Kata Kunci:** Usia, Subtipe, Lokasi Metastasis, Kanker Payudara Metastasis Jauh

### ABSTRACT

About 90% of cancer-related deaths are caused by distant metastasis. Age at diagnosis and molecular subtypes can be used to predict the event of distant metastases. This study aims to determine age and location preferences for distant metastasis based on tumor molecular subtypes in breast cancer patients. This study was a descriptive observational study with a cross-sectional design. The sample in this study were breast cancer patients with distant metastasis, both *de novo* and recurrent metastasis, at Dr. Mohammad Hoesin for the period January - December 2018 who were recorded in the medical record and met the research criteria. There were 93 patients with distant metastatic breast cancer (17 patients with *de novo* metastasis; 76 recurrent metastases). In the *de novo* and recurrent metastatic groups, most of the patients were  $\geq 40$ -60 years (52.9% and 67.1%). The most common sites of metastases were the lungs (34.4%) and bone (25.8%). Luminal A subtype metastasized dominantly to lungs (45%), luminal B to bone (34.1%), HER2-enriched to lungs (50%), and TNBC to lungs (57.4%) and liver (28.6%). The highest percentage of breast cancer patients with distant metastasis in Dr. Mohammad Hoesin Palembang was found in the age group  $\geq 40$ -60 years. The most common sites for metastasis are lungs and bones. Most luminal A and HER2-enriched subtypes metastasized to lungs, luminal B to bone, and TNBC to lungs and liver.

**Keywords:** Age, Subtype, Metastasis Site, Distant Metastasis Breast Cancer

## PENDAHULUAN

Pasien kanker payudara di negara berkembang, termasuk Indonesia, mencatatkan rasio mortalitas:insiden akibat kanker payudara yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien di negara maju.<sup>1</sup> Menurut Spano, 90% kematian terkait kanker disebabkan oleh kejadian metastasis jauh.<sup>2</sup> Kanker payudara metastasis jauh adalah kanker yang telah menyebar ke organ tubuh yang lain, umumnya akan mengenai tulang (65%), paru-paru (31,4%), liver (26%), dan otak (8,8%).<sup>3</sup> Insiden kanker payudara metastasis jauh belum dilaporkan secara rutin. Diperkirakan terdapat 6-10% kasus kanker payudara metastasis jauh yang terdeteksi pada diagnosis awal kanker payudara (metastasis *de novo*) serta 25-50% kasus metastasis rekuren.<sup>2</sup>

Metastasis jauh dapat terjadi melalui dua jalur, yakni jalur hematogen dan limfatogen.<sup>4</sup> Proses metastasis jauh melibatkan perjalanan patofisiologi yang kompleks, yang bermula dari inisiasi, angiogenesis, *disaggregation* dan migrasi, hingga invasi sel-sel metastasis ke organ jauh tertentu.<sup>2</sup> Sulit untuk menentukan onset terjadinya metastasis jauh. Meskipun manifestasi klinis yang ditampilkan oleh pasien kanker payudara usia muda lebih buruk, pasien usia lanjut dinilai tetap memiliki prognosis yang lebih jelek.<sup>3,5</sup> Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa mayoritas penderita kanker payudara metastasis jauh berada pada kelompok usia  $\geq 40$  tahun.<sup>5</sup>

Karakteristik genetik pada masing-masing sub tipe molekular tumor akan menentukan peluang terjadinya metastasis ke suatu organ spesifik.<sup>6</sup> Mekanisme metastasis jauh tidak terlepas dari prinsip *seed and soil* yang sebelumnya dibagikan oleh Stephen Paget. Postulat inilah yang menjelaskan peristiwa organotropisme atau *organ-selective seedings* pada kasus kanker payudara dengan metastasis jauh.<sup>7</sup>

Kejadian metastasis jauh merupakan hal yang krusial dalam menentukan kualitas dan tingkat ketahanan hidup pasien. Pengetahuan mengenai usia dan sub tipe molekular tumor pada pasien kanker payudara diharapkan dapat membantu para klinisi untuk meningkatkan kecurigaan dalam mendiagnosis kejadian metastasis jauh pada pasien kanker payudara serta berperan dalam pengembangan teori dan penelitian selanjutnya di bidang onkologi.

## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional deskriptif dengan desain penelitian *cross-sectional*. Penelitian ini menggunakan data sekunder berupa rekam medik pasien kanker payudara dengan metastasis jauh di Departemen Bedah Onkologi RSUP Dr. Mohammad Hoesin pada periode Januari 2018–Desember 2018. Penelitian dilakukan pada bulan Juni–Desember 2020 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Sampel pada penelitian ini adalah pasien kanker payudara dengan metastasis jauh, baik metastasis *de novo* maupun rekuren, di Departemen Bedah Onkologi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang tercatat di rekam medik pada periode Januari 2018–Desember 2018 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Teknik *sampling* yang digunakan adalah *total sampling*. Penelitian ini telah mendapatkan sertifikat layak etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dengan nomor protokol 065-2020.

Data yang diamati selama penelitian adalah inisial nama, tipe metastasis, usia, tempat tinggal, lokasi metastasis, sub tipe molekular, tipe histopatologi, *grade* histologis, serta status invasi limfovaskular (LVI). Data-data yang diperoleh kemudian diolah menggunakan *microsoft excel* dan *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versi 23.0 yang kemudian disajikan dalam bentuk tabel, grafik, dan narasi.

## HASIL

Dari 418 pasien kanker payudara yang berobat ke RSUP DR. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari–Desember 2018, didapatkan 93 pasien kanker payudara dengan metastasis jauh yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi. Dari 93 pasien, 17 pasien adalah pasien kanker payudara yang mengalami metastasis jauh *de novo*, sedangkan 76 pasien lainnya adalah pasien kanker payudara yang mengalami metastasis jauh rekuren. Karakteristik pasien kanker payudara dengan metastasis jauh di RSUP Dr. Mohammad Hoesin periode Januari–Desember 2018 ditampilkan pada tabel 1.

**Tabel 1.** Karakteristik klinikopatologi pasien kanker payudara dengan metastasis jauh

Karakteristik	<i>Metastasis breast cancer (mbc)</i>		Total
	<i>De novo mbc</i>	<i>Recurrent mbc</i>	
	n (%)	n (%)	
<b>Usia</b>			
<40 Tahun	5 (29,5)	15 (19,7)	20 (21,5)
≥40–60 Tahun	9 (52,9)	51 (67,1)	60 (64,5)
>60 Tahun	3 (17,6)	10 (13,2)	13 (14,0)
Total	17 (100)	76 (100)	93 (100)
<b>Tempat Tinggal</b>			
Perdesaan	10 (58,8)	35 (46,1)	45 (48,4)
Perkotaan	7 (41,2)	29 (38,2)	36 (38,7)
Tidak Diidentifikasi	0 (0)	12 (15,8)	12 (12,9)
Total	17 (100)	76 (100)	93 (100)
<b>Lokasi Metastasis</b>			
Tulang	8 (47,1)	16 (21,1)	24 (25,8)
Hepar	1 (5,9)	14 (18,4)	15 (16,1)
Paru-Paru	5 (29,4)	27 (35,5)	32 (34,4)
Otak	0 (0)	4 (5,3)	4 (4,3)
<i>Multiple Sites</i>	2 (11,8)	14 (18,4)	16 (17,2)
Lainnya	1 (5,9)	1 (1,3)	2 (2,2)
Total	17 (100)	76 (100)	93 (100)
<b>Subtipe Molekular</b>			
Luminal A	4 (23,5)	17 (22,4)	21 (22,6)
Luminal B	8 (47,1)	36 (47,4)	44 (47,3)
HER2-enriched	2 (11,8)	1 (1,3)	3 (3,2)
TNBC	1 (5,9)	6 (7,9)	7 (7,5)
Tidak Diidentifikasi	2 (11,8)	16 (21,1)	18 (19,4)
Total	17 (100)	76 (100)	93 (100)
<b>Tipe Histopatologi</b>			
IDC-NST	16 (94,1)	60 (7,9)	76 (81,7)
ILC	1 (5,9%)	7 (9,2)	8 (8,6)
Lainnya	0 (0)	9 (11,8)	9 (9,7)
Total	17 (100)	76 (100)	93 (100)
<b>Grade Histologis</b>			
III	8 (47,1)	37 (48,7)	45 (48,4)
II	7 (41,2)	17 (22,4)	24 (25,8)
I	0 (0)	2 (2,6)	2 (2,2)
Tidak Diidentifikasi	2 (11,8)	20 (26,3)	22 (23,7)
Total	17 (100)	76 (100)	93 (100)
<b>Invasi Limfovaskular</b>			
Positif	10 (58,8)	42 (55,3)	52 (55,9)
Negatif	4 (23,5)	17 (22,4)	21 (22,6)
Tidak Diidentifikasi	3 (17,6)	17 (22,4)	20 (21,5)
Total	17 (100)	76 (100)	93 (100)

Pada pasien kanker payudara metastasis *de novo* dan rekuren, persentase tertinggi pada masing-masing kelompok ditemukan pada pasien dengan kelompok usia  $\geq 40$ -60 tahun (52,9% dan 67,1%), tinggal di perdesaan (58,8% dan 46,1%), memiliki subtipe luminal B (47,1% dan 47,4%), dengan tipe histopatologi yang paling sering ditemui adalah IDC-NST (94,1% dan 78,9%), derajat keganasan tumor terbanyak adalah *grade* III (47,1% dan 48,7%), dan status LVI positif (55,8% dan 55,3%).

Secara keseluruhan, lokasi metastasis tersering adalah paru-paru (34,4%) dan tulang (25,8%). Pada metastasis *de novo*, proporsi lokasi metastasis tertinggi adalah tulang (47,1%), sedangkan pada metastasis rekuren, proporsi lokasi metastasis tertinggi adalah paru-paru (35,5%). Subtipe luminal A banyak bermetastasis ke paru-paru (45%), luminal B ke tulang (34,1%), HER2-*enriched* ke paru-paru (50%), dan TNBC ke organ viscera, yakni paru-paru (57,4%) dan hepar (18,6%). Lokasi metastasis berdasarkan subtipe molekularnya dipaparkan pada gambar 1.

## PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini, proporsi usia tertinggi pasien kanker payudara yang mengalami metastasis jauh terdapat pada kelompok usia  $\geq 40$ -60 Tahun, dengan rerata usia pasien adalah 48,27 tahun. Setelah ditelaah lebih lanjut, hal yang sama juga ditemukan pada kedua kelompok metastasis, baik metastasis *de novo* maupun rekuren. Rerata usia kedua kelompok pasien kanker payudara dengan metastasis jauh ini pun hampir sama, yakni 47,76 tahun dan 48,78 tahun berturut-turut untuk rerata usia kelompok pasien kanker payudara dengan *metastasis de novo* dan rekuren. Penemuan ini sesuai dengan penelitian Anwar Dkk. yang menyatakan bahwa kelompok usia 41-55 tahun (48,8%) merupakan kelompok usia tersering yang mengalami kejadian kanker payudara dengan metastasis jauh.<sup>8</sup> Melansir dari tulisan Chen, M.T. Dkk., 63,7% pasien yang didiagnosis kanker payudara dengan metastasis jauh berumur 50-69 tahun.<sup>3,9</sup> Hal ini sedikit bertolakbelakang dengan penelitian yang dilakukan oleh Frank S., dimana 47,6% pasien yang menderita kanker payudara dengan metastasis jauh berusia  $> 60$  tahun.<sup>5</sup> Selain itu, Wang Dkk. juga menyebutkan bahwa usia rerata pasien kanker payudara dengan metastasis jauh saat didiagnosis adalah 62,34 tahun.<sup>10</sup>

Peningkatan usia dikaitkan sebagai faktor protektif terhadap kejadian metastasis jauh. *Extra-cellular matrix*

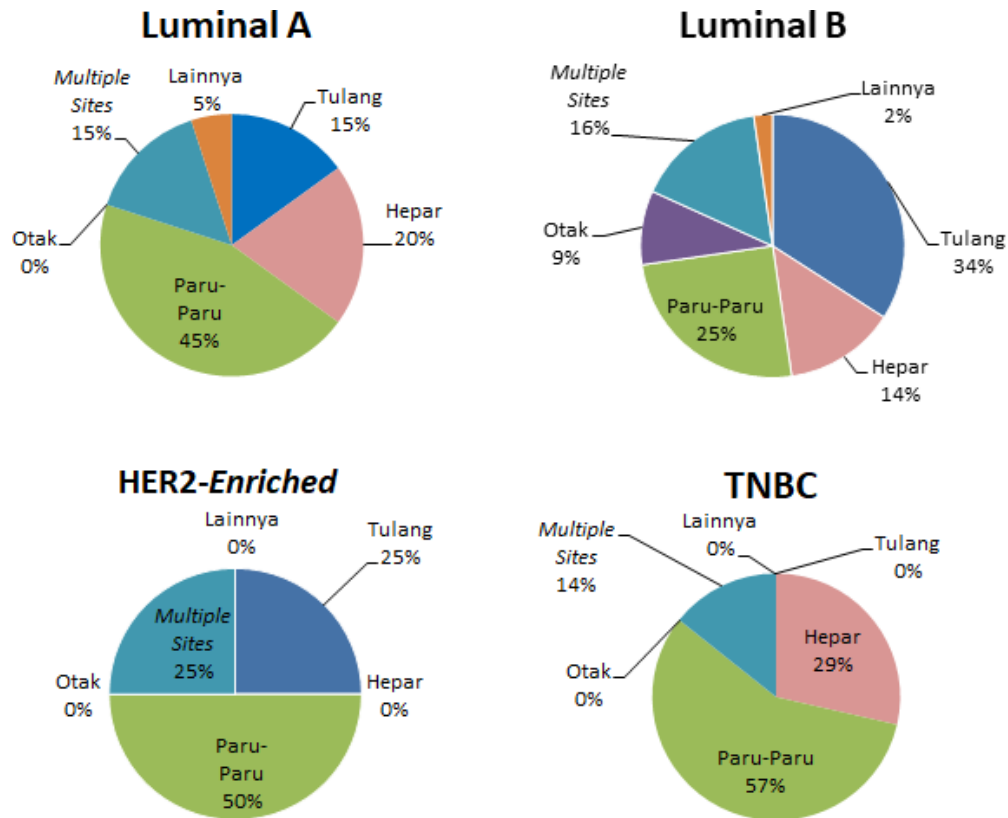
yang diketahui berperan dalam pembentukan lingkungan baru yang disebut *microenvironment (niche)* bagi sel-sel kanker di organ jauh mengalami glikolisis nonenzimatik pada usia tua. Lebih lanjut, dalam suatu percobaan *in vivo*, tumor yang ditransplan ke dalam tubuh tikus tua mengalami pertumbuhan yang lebih lambat dengan diseminasi yang lebih jarang. Kurangnya faktor-faktor yang mendukung metastasis, seperti faktor angiogenesis, dapat menjelaskan peristiwa tersebut.<sup>11</sup>

Subtipe molekular merupakan faktor independen terhadap lokasi metastasis pada pasien kanker payudara. Penelitian-penelitian terdahulu menyebutkan bahwa masing-masing subtipe molekular memiliki lokasi metastasis yang spesifik. Contohnya, subtipe luminal (HR+), yang mana juga merupakan subtipe tersering yang ditemui dalam penelitian ini, memiliki predileksi metastasis menuju tulang.<sup>12</sup> Penelitian selanjutnya juga menceritakan mengenai adanya keterlibatan genetik dan jalur-jalur khusus yang memfasilitasi proses kolonisasi dalam metastasis jauh. Teori ini dikenal sebagai konsep *seed and soil*.<sup>7</sup>

Mayoritas pasien kanker payudara metastasis jauh dengan subtipe luminal (HR+) mengalami metastasis tulang.<sup>13</sup> Terlebih pada subtipe luminal B, di mana tulang merupakan lokasi metastasis pertama yang paling mungkin ditemukan.<sup>14</sup> Penelitian lainnya juga menginformasikan bahwa 71,4% tumor dengan subtipe luminal B HER2- dan 65% tumor dengan subtipe luminal B HER2+ mengalami metastasis tulang.<sup>15,16</sup>

Kejadian kanker payudara dengan metastasis tulang diketahui berhubungan dengan status *estrogen receptor* (ER) yang positif. Dijelaskan bahwa *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) berperan dalam kejadian metastasis tulang dan *epithelial mesenchymal transition* (EMT). Selain itu, kejadian metastasis tulang juga berkaitan dengan jalur Src. Src adalah bagian dari famili *nonreceptor tyrosine kinase* yang bertugas dalam aktivasi osteoklast. Melalui interaksi molekular yang kompleks, pengaktifan jalur src akan meningkatkan kemungkinan kejadian metastasis tulang pada kanker payudara dengan status ER positif.<sup>17</sup>

Dalam penelitian ini, sejalan dengan penelitian-penelitian sebelumnya, subtipe luminal B menunjukkan preferensi terhadap metastasis tulang. Meskipun begitu, tidak ditemukan hal serupa pada kelompok luminal A. Pada kelompok



**Gambar 1.** Distribusi lokasi metastasis berdasarkan subtipe molekular tumor

ini, paru-paru merupakan lokasi metastasis yang paling umum ditemukan. Perbedaan dalam penelitian ini dapat disebabkan oleh adanya beberapa variasi etnis, ras, wilayah geografi, serta dipengaruhi oleh kelengkapan data rekam medis pasien yang diperoleh selama penelitian.

Terdapat proporsi metastasis *visceral* (paru-paru, hepar, dan otak) yang besar dalam subtipe TNBC dan HER2-*enriched*.<sup>18</sup> Pada sebuah studi kohort, disebutkan bahwa subtype TNBC lebih utama mengalami metastasis paru-paru.<sup>19</sup> Sesuai dengan penemuan tersebut, dalam penelitian ini, 57,1% dan 28,6% kasus dengan subtipe TNBC bermetastasis ke paru-paru dan hepar secara berturut-turut. Selain hepar, metastasis paru-paru juga banyak ditemukan pada subtipe HER2-*enriched*.<sup>19</sup> Sebanyak 50% kasus dengan subtipe HER2-*enriched* pada penelitian ini bermetastasis ke paru-paru. Faktor-faktor pertumbuhan, seperti *tumor growth factor-beta* (TGF- $\beta$ ), dan COX2 diperkirakan berperan dalam kejadian metastasis paru pada kanker payudara dengan subtipe nonluminal.<sup>20</sup>

## SIMPULAN DAN SARAN

Pada penelitian ini, pasien kanker payudara dengan metastasis jauh di RSUP Dr. Mohammad Hoesin periode Januari–Desember 2018 adalah 93 orang. Persentase tertinggi pasien kanker payudara dengan metastasis jauh di RSUP Dr. Mohammad Hoesin periode Januari–Desember 2018 ditemukan pada kelompok usia  $\geq 40$ –60 tahun dan teridentifikasi dalam kelompok subtipe luminal B. Paru-paru dan tulang merupakan lokasi metastasis yang paling lazim ditemukan. Subtipe luminal A dan HER2-*enriched* banyak bermetastasis ke paru-paru, luminal B ke tulang, sedangkan TNBC ke organ *visceral* (paru-paru dan hepar).

Agar hasil penelitian dapat terpresentasikan dengan lebih baik, dapat dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar, seperti melakukan penelitian dengan rentang tahun lebih panjang, melakukan penelitian *multicenter*, atau penelitian dengan populasi berupa pasien kanker payudara dengan metastasis jauh yang ditemukan di Sumatera Selatan. Pada penelitian selanjutnya, penelitian analitik dapat pula dilakukan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Bellanger M, Zeinomar N, Tehranifar P, Terry MB. Are Global Breast Cancer Incidence and Mortality Patterns Related to Country-Specific Economic Development and Prevention Strategies. *J Glob Oncol*. 2018.
2. Kozłowski J, Kozłowska A, Kocki J. Breast cancer metastasis - Insight into selected molecular mechanisms of the phenomenon. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*. 2015.
3. Chen MT, Sun HF, Zhao Y, Fu WY, Yang LP, Gao SP, et al. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: A SEER population-based analysis. *Sci Rep*. 2017.
4. Christiansen A, Detmar M. Lymphangiogenesis and Cancer. *Genes and Cancer*. 2011.
5. Frank S, Carton M, Dubot C, Campone M, Pistilli B, Dalenc F, et al. Impact of age at diagnosis of metastatic breast cancer on overall survival in the real- life ESME metastatic breast cancer cohort. *Breast*. 2020;52:50–7.
6. Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JGM, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res*. 2008;
7. Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited-The role of tumor stroma interactions in metastasis to different organs. *Int J Cancer*. 2011;128 (11):2527-35.
8. Anwar SL, Avanti WS, Nugroho AC, Choridah L, Dwianingsih EK, Harahap WA, et al. Risk factors of distant metastasis after surgery among different breast cancer subtypes: A hospital-based study in Indonesia. *World J Surg Oncol*. 2020.
9. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YCT, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 Guideline update from the American cancer society. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2015.
10. Wang R, Zhu Y, Liu X, Liao X, He J, Niu L. The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC Cancer*. 2019. Purushotham A, Shamil E, Cariati M, Agbaje O, Muhidin A, Gillett C, et al. Age at diagnosis and distant metastasis in breast cancer - A surprising inverse relationship. *Eur J Cancer*. 2014.
11. Purushotham A, Shamil E, Cariati M, Agbaje O, Muhidin A, Gillett C, et al. Age at diagnosis and distant metastasis in breast cancer - A surprising inverse relationship. *Eur J Cancer*. 2014.
12. Gong Y, Liu YR, Ji P, Hu X, Shao ZM. Impact of molecular subtypes on metastatic breast cancer patients: A SEER population-based study. *Sci Rep*. 2017.
13. Savci-Heijink CD, Halfwerk H, Hooijer GKJ, Horlings HM, Wesseling J, van de Vijver MJ. Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat*. 201.
14. Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G, Price KN, Crivellari D, Snyder RD, et al. Patterns of recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: Results from international breast cancer study group trials VIII and IX. *J Clin Oncol*. 2013.
15. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010.
16. Vaz-Luis I, Winer EP, Lin NU. Human epidermal growth factor receptor-2- positive breast cancer: Does estrogen receptor status define two distinct subtypes? *Annals of Oncology*. 2013.
17. Lee SJ, Park S, Ahn HK, Yi JH, Cho EY, Sun JM, et al. Implications of bone- only metastases in breast cancer: Favorable preference with excellent outcomes of hormone receptor positive breast cancer. *Cancer Res Treat*. 2011.
18. Xiao W, Zheng S, Yang A, Zhang X, Zou Y, Tang H, et al. Breast cancer subtypes and the risk of distant metastasis at initial diagnosis: A population-based study. *Cancer Manag Res*. 2018.
19. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: A SEER based study. *Oncotarget*. 2017.
20. Gao Y, Bado I, Wang H, Zhang W, Rosen JM, Zhang XHF. Metastasis Organotropism: Redefining the Congenial Soil. *Developmental Cell* 2019.