

Hubungan Ekspresi E-Cadherin dengan Invasi Limfovaskular dan Status KGB pada Karsinoma Payudara Tripel Negatif

Citra Dewi, Henny Sulastrri, Jusuf Fantoni, Zen Hafy
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
RSUP Dr. Mohammad Hoesin,
Palembang

ABSTRAK

Latar belakang

Karsinoma payudara triple negatif (KPTN) memiliki karakteristik, prognosis dan terapi yang khas dan dengan angka kematian yang tinggi. Seiring dengan berkembangnya ilmu pengetahuan biomolekuler mengenai penanda tumor, telah banyak penanda prognosis yang diteliti dan salah satunya adalah E-cadherin. Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan ekspresi E-cadherin dengan invasi limfovaskular dan status kelenjar getah bening (KGB) serta ekspresi E-CD berdasarkan ukuran tumor, morfologi tumor dan derajat histologi pada KPTN.

Metode

Penelitian ini adalah penelitian retrospektif *cross sectional*. Tiga puluh sampel jaringan hasil biopsi, lumpektomi dan mastektomi diambil secara acak dari arsip di Bagian Patologi Anatomi Rumah Sakit Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang, dilakukan pulasan dengan antibodi E-cadherin dan diteliti hubungannya dengan invasi limfovaskular serta sebaran ekspresinya berdasarkan usia, morfologi tumor dan derajat histologi. Dua puluh dua sampel jaringan hasil mastektomi diteliti untuk menilai hubungan antara ekspresi E-cadherin dengan status KGB dan sebarannya berdasarkan ukuran tumor.

Hasil

Sebaran ekspresi E-cadherin positif terbanyak pada KPTN dengan ukuran massa tumor >2 cm, jenis karsinoma duktal invasif, derajat histologi tinggi (43,3%). Rasio prevalensi hubungan ekspresi E-cadherin dengan invasi limfovaskular dan status KGB masing-masing 1,14 (Interval Kepercayaan 0,19-0,39; $p>0,01$) dan 1,65 (Interval Kepercayaan -0,143-0,663; $p>0,05$).

Kesimpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa E-cadherin belum bisa digunakan sebagai bahan pertimbangan untuk menentukan invasi limfovaskular dan status KGB pada kasus KPTN sehingga E-cadherin kurang dapat memberikan informasi mengenai prognosis penderita KPTN khususnya bagi klinisi dan penderita sendiri.

Kata kunci : Karsinoma payudara triple negatif, E-cadherin, invasi limfovaskular, status KGB.

ABSTRACT

Background

Triple negative breast carcinoma (TNBC) has some unique characteristics, prognosis and treatment, and also a high mortality rate. Prognostic markers have been widely studied and one of them is Epithelial-Cadherin (E-cadherin). This study aims to look the relationship between E-cadherin expression with lymph vascular invasion, lymph node status, tumor size, morphology and histologic grade in TNBC.

Methods

This was a retrospective cross sectional study. Thirty samples of biopsy, lumpectomy and mastectomy specimens were taken randomly from the archives of the Anatomical Pathology Department of Mohammad Hoesin Hospital Palembang, stained with E-cadherin antibody, were used to investigate the relationship between the expression of E-cadherin with lymph vascular invasion, age, tumor morphology and histologic grade. Twenty-two tissue samples of mastectomy specimens were used to investigate the relationship between E-cadherin expression with lymph node status and tumor size.

Results

Mostly, positive expression of E-cadherin was expressed in tumor mass >2cm, in invasive ductal carcinoma type (40%) and in a high histologic grade tumor (43,3%). The prevalence ratio (PR) of E-cadherin expression of lymph vascular invasion was 1.14 (Confidence Interval 0.19-0.39; $p>0.05$) and the PR of E-cadherin expression of the lymph nodes status was 1.65 (Confidence Interval -0.143-0.663; $p>0.05$).

Conclusion

This study demonstrates that E-cadherin could not provide information on prognosis of TNBC as E-cadherin can't be used as indicator for lympho-vascular invasion and lymphnode status.

Key words: TNBC, E-cadherin, lymph vascular invasion, lymph node status

PENDAHULUAN

Karsinoma payudara merupakan jenis karsinoma tersering yang mengenai wanita. Lebih dari 1 juta wanita di seluruh dunia terkena penyakit ini, dan lebih kurang 400.000 diantaranya meninggal dunia.¹ Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia melaporkan karsinoma payudara menempati urutan kedua terbanyak setelah kanker leher rahim.² Data dari Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang menunjukkan bahwa penderita karsinoma payudara proporsinya mencapai 17,33% dari seluruh kasus kanker yang dilaporkan pada periode tahun 2001-2009.²

Karsinoma payudara mewakili kelompok tumor heterogen yang bervariasi dalam perilaku, luaran, dan respon terhadap terapi. Sifat heterogen dari karsinoma payudara ini memiliki implikasi terhadap klinisi dan pasien sendiri. Beberapa tahun belakangan ini, penelitian ekspresi gen menggunakan DNA *microarray* mengidentifikasi beberapa sub tipe dari karsinoma payudara yang tidak dapat dilihat dari gambaran histopatologi biasa.^{3,4}

Reseptor hormon steroid seperti Reseptor Estrogen (ER), dan Reseptor Progesteron (PR) serta onkogen ErbB-2/*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER-2) merupakan faktor penentu bagi sub tipe karsinoma payudara. Salah satu KPTN (Karsinoma payudara triple negatif) yang dicirikan sebagai karsinoma payudara dengan ekspresi ER, PR dan HER-2 yang negatif. Angka kejadian KPTN mencapai 22% dari seluruh kejadian kanker payudara. Walaupun angka kematian akibat karsinoma payudara secara umum cenderung menurun, namun angka kematian bagi sub tipe KPTN tetap tinggi.^{5,6}

Penilaian petanda atau faktor prognostik saat ini telah rutin dilakukan oleh dokter spesialis Patologi Anatomi (dr. SpPA) dalam pemeriksaan tumor payudara, dengan tujuan untuk memberikan terapi yang sesuai serta memprediksi risiko rekurensi dan lamanya harapan hidup. Beberapa petanda prognostik tradisional yang telah banyak digunakan antara lain meliputi derajat histologi *Ellston-Ellis*, ukuran tumor primer, status KGB, invasi limfovaskular dan status batas sayatan. Namun beberapa tahun belakangan ini telah banyak

ditemukan petanda-petanda prognostik baru seiring dengan pemahaman mengenai biologi kanker payudara dan salah satunya adalah *Epithelial Cadherin* (E-cadherin), anggota famili *Cadherin* tipe 1 yang merupakan protein adhesi transmembran yang tergantung pada kalsium (*transmembrane calcium-dependent adhesion protein*), yang terletak pada *adherens junction*, dengan berat molekul 120 kDa dan diekspresikan oleh sel epitel.^{7,8}

Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan adanya korelasi antara berkurangnya kadar ekspresi *E-cadherin* dengan derajat histologi tumor, metastasis KGB dan stadium klinik,^{7,9} namun adapula hasil penelitian yang menunjukkan korelasi lemah atau tidak menunjukkan korelasi antara kadar ekspresi *E-cadherin* dengan prognosis kanker payudara.^{10,11} Sedangkan bagi KPTN, hanya sedikit yang diketahui mengenai kadar ekspresi E-cadherin.

Sejauh ini masih sedikit sekali laporan penelitian tentang kadar ekspresi E-cadherin pada kasus KPTN terutama di Indonesia. Pengetahuan ini sangat penting untuk mengetahui dan mendapatkan petanda prognosis bagi kasus-kasus KPTN di Indonesia. Oleh karena itu, penelitian ini dirancang untuk mengetahui hubungan antara kadar ekspresi E-cadherin dengan invasi limfovaskular dan status KGB pada penderita KPTN yang dirawat di RSMH Palembang.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif observasional dalam bentuk *cross-sectional* menggunakan arsip preparat blok parafin dan catatan rekam medik kasus-kasus KPTN di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSMH Palembang, periode Januari 2009 sampai Desember 2011. Melalui rumus jumlah sampel untuk beda 2 proporsi didapatkan nilai $n = 30$. Sampel yang diambil secara acak terdiri dari 30 blok paraffin dari jaringan biopsi, lumpektomi dan mastektomi untuk melihat sebaran ekspresi E-cadherin berdasarkan usia, morfologi tumor, derajat histologi serta hubungannya dengan invasi limfovaskular, sedangkan untuk mencari sebaran ekspresi E-cadherin berdasarkan ukuran tumor dan hubungannya dengan status KGB diambil semua sampel blok parafin dari jaringan mastektomi yang ada, yaitu sebanyak

22 sampel. Hal ini disebabkan karena keterbatasan jumlah sampel jaringan hasil mastektomi. Imunohistokimia menggunakan antibodi primer *E-cadherin* (*mouse monoclonal anti-human E-cadherin protein clone 36-DACO-RTU*) dilakukan terhadap semua sampel dan diinterpretasikan oleh 2 orang spesialis patologi. Perbedaan pendapat dari keduanya diselesaikan oleh spesialis patologi ketiga. *E-cadherin* mewarnai membran lebih kuat dibandingkan sitoplasma. Penilaian ekspresi *E-cadherin* dilakukan secara semi-kuantitatif berdasarkan persentase jumlah sel tumor yang menunjukkan pewarnaan membran: 0, 0-10%; 1+, 11-30%; 2+, 31-70%; 3+, >70%. *E-cadherin* dianggap positif bila skor ≥ 1 (pewarnaan yang utuh pada membran sel tumor dan sitoplasma dengan titik potong >10%).¹² Analisis data bertujuan untuk mencari estimasi risiko relatif yang dinyatakan dengan rasio prevalensi (RP) menggunakan tabel 2x2 disertai perhitungan interval kepercayaan 95% dan nilai p *Fisher exact test*.

HASIL

Usia penderita KPTN pada penelitian ini berkisar antara 29-66 tahun, dengan (tabel 1) angka rata-rata (mean) 47,9 tahun dan nilai tengah (median) 47 tahun. Dari 30 sampel penelitian,

frekuensi usia terbanyak adalah pada rentang usia 41-50 tahun yaitu sebanyak 9 (30%) orang.

Pada penelitian ini sebanyak 72,7% berukuran >5 cm. Umumnya tumor dengan ukuran >2 cm memiliki derajat histologi tinggi (45%) sedangkan *E-cadherin* lebih banyak terekspresi pada KPTN dengan ukuran tumor lebih dari 2 cm yaitu sebanyak 50% kasus (gambar 1A, B, C, D).

Dua puluh tiga kasus IDC, 12 (40%) diantaranya mengekspresikan *E-cadherin*. Pada 7 kasus non IDC, 4 (13,3%) kasus diantaranya juga mengekspresikan *E-cadherin*. Sebanyak 20 kasus KPTN penelitian ini memiliki derajat histologi yang tinggi yaitu sebanyak 66,7%.

KPTN dengan derajat histologi tinggi memiliki ukuran tumor lebih dari 2 cm (38%), proporsi invasi limfovaskular positif (60%) (gambar 1E) dan status KGB positif (31,8%) (gambar 1F). Lima kasus KPTN dengan derajat histologi rendah, 4 diantaranya tidak mengekspresikan *E-cadherin* (13,3%). Tiga (3,33%) dari 5 kasus KPTN derajat histologi menengah mengekspresikan *E-cadherin*. Pada KPTN derajat histologi tinggi, kasus yang mengekspresikan *E-cadherin* adalah 43,3%.

Tabel 1. Sebaran karakteristik histopatologis berdasarkan ekspresi E-cadherin

Karakteristik Klinikohistopatologis	N	Proporsi	Ekspresi E-cadherin		Kategori ukuran tumor		PR, p
			Negatif	Positif	<2 cm	>2cm	
Kategori usia	30						
< 30	1	3,3	1 (3,33%)	0(0%)			
30-40	8	26,7	4(13,3%)	4(13,3)			
41-50	9	30,0	3(10%)	6(20%)			
51-60	8	26,7	4(13,3%)	4(13,3%)			
>60	4	13,3	2(6,6%)	2(6,6%)			
Morfologi	30						
IDC	23	76.7	11(36,6%)	12(40%)			
non IDC	7	23.3	3(10%)	4(13,3%)			
Derajat histologi	30						
grade 1	5	16.7	4(13,3%)	1(3,33%)			
grade 2	5	16.7	3(10%)	2(6,6%)			
grade 3	20	66.7	7(23,3%)	13(43,3)			
Ukuran tumor	22						
<2 cm	1	4.5	0(0%)	1(4,54%)			
2-5 cm	5	22.7	2(9,09%)	3(13,6%)			
>5cm	16	72.7	8(36,3)	8(36,3)			
Invasi limfovaskular							
negatif	7	23,33%	4 (13,3%)	3 (10,0%)			PR 1,14
positif	23	76,67%	10 (33,3%)	13 (43,33%)			P 0,675
Status KGB							
negatif	10	45%,4	6 (27,27%)	4 (18,18%)	1 (4,54%)	9 (40,90%)	PR 1,65
positif	12	54,54%	4 (18,18%)	8 (36,36%)	0(0,00%)	12 (54,54%)	P 0,391

Pada penelitian ini tampak kasus-kasus KPTN dengan invasi limfovaskular umumnya adalah tumor dengan jenis derajat histologi tinggi yaitu sebanyak 18 (60%) kasus. Dari hasil perhitungan didapatkan jumlah sampel yang mengekspresikan *E-cadherin* dan yang menunjukkan invasi limfovaskular adalah sebanyak 13 kasus (81%). Sedangkan jumlah kasus yang tidak mengekspresikan *E-cadherin* namun menunjukkan invasi limfovaskular adalah sebanyak 10 kasus (71%). Rasio prevalensi yang didapatkan untuk kedua variabel ini adalah 1,14 (Interval Kepercayaan 95% 0,19-0,39).

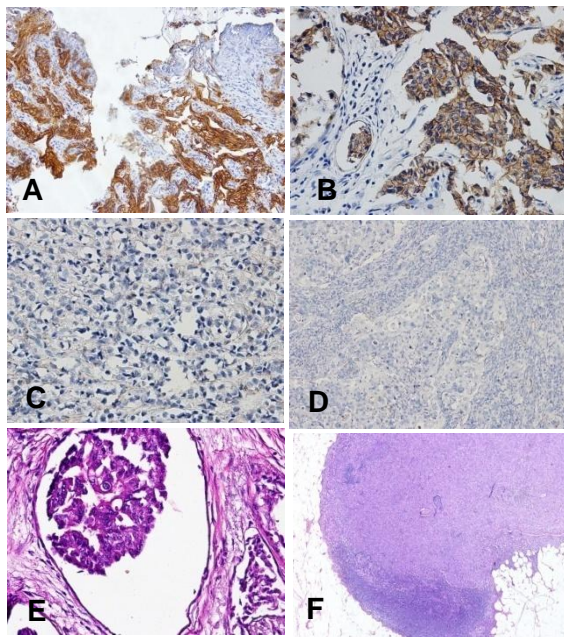
Dari data penelitian ini (tabel 1) tampak bahwa status KGB positif lebih banyak pada

tumor dengan ukuran lebih dari 2 cm (54,6%) dan dengan derajat histologi yang tinggi (31,8%) (Tabel 2).

Dari hasil perhitungan didapatkan jumlah sampel yang mengekspresikan *E-cadherin* dengan status KGB positif adalah sebanyak 8 kasus (66%). Sedangkan jumlah kasus yang tidak mengekspresikan *E-cadherin* namun dengan status KGB negatif adalah 6 kasus (60%). Rasio prevalensi yang didapatkan untuk kedua variabel ini adalah 1,65 (Interval Kepercayaan 95% -0,143-0,663). Hasil ini menunjukkan bahwa penderita KPTN yang mengekspresikan *E-cadherin* satu setengah kali lebih sering memiliki status KGB yang positif.

Tabel 2. Distribusi derajat histologi berdasarkan ukuran tumor, status KGB dan invasi limfovaskular

Derajat histologi	Ukuran tumor (n 22)		Invasi Limfovaskular (n 30)		Status KGB (n 22)	
	<2cm	>2cm	Negatif	Positif	Negatif	positif
Rendah	0 (0,00%)	7 (31,81%)	3 (10,0%)	2 (6,66%)	6 (27,27%)	1 (4,54%)
Menengah	1 (4,54%)	4 (18,18%)	2 (6,66%)	3 (10,0%)	1 (4,54%)	4 (18,18%)
Tinggi	0 (0,00%)	10 (45,45%)	2 (6,66%)	18 (60,0%)	3 (13,63%)	7 (31,81%)
Total	1	21	7	23	10	12



Gambar 1. Ekspresi E-cadherin positif (A,B); ekspresi E-cadherin negatif (C,D); invasi limfovaskuler (E); status KGB positif (F).

DISKUSI

KPTN adalah kanker payudara yang tidak mengekspresikan reseptor estrogen, reseptor

progesteron dan HER2 serta memiliki prognosis dan aspek terapeetik yang khas.^{9,13} Frekuensi KPTN dilaporkan sebanyak 15-26% dari seluruh kanker payudara.⁹ Namun, ada kepustakaan yang menyatakan bahwa frekuensi KPTN adalah sebesar 10-17% dari seluruh kanker payudara, tergantung dari batasan yang digunakan untuk mendefinisikan positivitas ER, PR dan HER2.¹⁴ Umumnya penderita KPTN berusia lebih muda dibandingkan usia penderita karsinoma payudara bukan KPTN. Pada penelitian ini didapatkan rentang usia terbanyak penderita KPTN adalah antara usia 41-50 tahun (premenopause).

Penderita KPTN dengan ukuran besar (>2 cm) cenderung memiliki status KGB positif yang tinggi (54%) sesuai dengan hasil penelitian Kashiwagi dkk. Lazimnya seiring dengan peningkatan ukuran tumor, daya infiltratif tumor akan meningkat sehingga positivitas KGB juga akan meningkat. Pada penelitian ini, *E-cadherin* lebih banyak terekspresi pada KPTN dengan ukuran tumor lebih dari 2 cm yaitu sebanyak 49,9% kasus. Secara teori, karsinoma dengan ukuran lebih dari 2 cm memiliki daya invasi yang tinggi karena menurunnya ekspresi molekul *E-cadherin*.¹⁵

Morfologi tumor KPTN yang terbanyak dari 30 sampel penelitian adalah jenis karsi-

noma duktal invasif. Hal ini sesuai dengan kepustakaan serta penelitian Kashiwagi dkk sebelumnya yang menyebutkan bahwa tipe morfologi tersering pada KPTN adalah tipe duktal invasif dengan proporsi 87%. Lebih dari 90% KPTN memperlihatkan tipe duktal invasif secara histologi, derajat histologi yang tinggi, indeks mitosis yang tinggi, area nekrosis luas dan tepi yang mendesak serta infiltrat limfosit yang nyata.¹⁴ Penderita KPTN dengan morfologi tumor duktal invasif pada penelitian ini umumnya memiliki usia >50 tahun, ukuran tumor yang besar (>2cm), derajat histologi yang tinggi dan proporsi invasi limfovaskular positif yang tinggi. Terekspresinya *E-cadherin* pada karsinoma duktal invasif karena selain berperan pada daya invasif tumor, molekul ini juga berperan pada diferensiasi tumor terutama karsinoma payudara jenis duktal.¹⁶ Karsinoma payudara, khususnya jenis karsinoma lobular, menunjukkan perubahan genom yang lebih banyak dibandingkan karsinoma tipe duktal, dimana dijumpai mutasi gen CDH1 (56% kasus karsinoma lobular payudara) yang umumnya (lebih dari 90%) disertai dengan hilangnya *wild allele* dan hipermetilasi dari gen CDH1 sehingga umumnya karsinoma lobular (85%) memperlihatkan ekspresi *E-cadherin* negatif.^{9,15,17} Berdasarkan dua sub tipe histologik mayor karsinoma payudara maka ekspresi E-cadherin akan terlihat menurun pada karsinoma lobular (negatif) sedangkan pada karsinoma duktal tidak dijumpai penurunan ekspresi *E-cadherin* (positif).^{18,19,20,21}

Sebanyak 20 kasus KPTN pada penelitian ini memiliki derajat histologi yang tinggi yaitu sebanyak 66,7%. Hal ini sesuai dengan penelitian Kashiwagi dkk dimana dari 123 sampel KPTN, 68 diantaranya mempunyai derajat histologi menengah sampai tinggi. Secara kumulatif, derajat histologi rendah dan menengah dimiliki 33,3% kasus KPTN pada penelitian ini. Karsinoma payudara triple negatif dengan derajat histologi tinggi memiliki ukuran tumor lebih dari 2 cm (38%), proporsi invasi limfovaskular positif (60%) dan status KGB positif (31,8%). Sel tumor yang terlihat lebih agresif pada pemeriksaan dibawah mikroskop, terkadang diartikan mempunyai risiko tinggi untuk metastasis jauh. Walaupun ada tipe tumor tertentu yang dianggap memberikan prognosis yang buruk, namun beberapa sifat tumor yang konsisten menunjukkan keadaan ini salah satunya adalah derajat histologi tumor itu

sendiri. Tumor dengan derajat histologi tinggi memperlihatkan tepi tumor yang infiltrative dan pembelahan sel yang cepat. Karsinoma payudara dan sarcoma merupakan contoh jenis kanker yang paling tepat memberikan gambaran peningkatan risiko metastasis dengan derajat histologi tinggi.¹⁶

Pada KPTN derajat histologi tinggi, kasus yang mengekspresikan *E-cadherin* adalah 43,3%. Hal ini agak bertentangan dengan teori seharusnya, dimana pada tumor payudara dengan derajat histologi tinggi dianggap memiliki daya invasi yang lebih tinggi karena penurunan ekspresi molekul *E-cadherin*. Perbedaan hasil penelitian ini mungkin disebabkan banyaknya penderita derajat histologi tinggi dengan morfologi tumor IDC yang mengekspresikan *E-cadherin* (50%).

Dari tabel 2 tampak jumlah sampel yang mengekspresikan *E-cadherin* dan yang menunjukkan invasi limfovaskular adalah sebanyak 13 kasus (81%) dan yang tidak menunjukkan invasi limfovaskular adalah sebanyak 3 kasus (18,7%). Sedangkan jumlah kasus yang tidak mengekspresikan *E-cadherin* namun menunjukkan invasi limfovaskular adalah sebanyak 10 kasus (71%). Rasio prevalensi yang didapatkan untuk kedua variabel ini adalah 1,14 (Interval Kepercayaan 95% 0,19-0,39; p>0,05). Dengan demikian maka rasio prevalensi tersebut dianggap bermakna. Hasil ini menunjukkan bahwa penderita KPTN yang mengekspresikan E-cadherin cenderung lebih sering mengalami invasi limfovaskular. Dari data penelitian ini tampak bahwa status KGB positif lebih banyak pada tumor dengan ukuran lebih atau sama dengan 2 cm (54,6%) serta dengan derajat histologi yang tinggi (31,8%) dan menengah (18,8%). Seperti yang telah dibahas sebelumnya, ukuran tumor payudara lebih dari 2 cm dan derajat histologi yang tinggi akan memiliki kecenderungan untuk memiliki daya invasi yang tinggi pula.¹⁶ Jumlah sampel yang mengekspresikan *E-cadherin* dengan status KGB positif adalah sebanyak 8 kasus (66%) dan yang dengan status KGB negatif adalah sebanyak 4 kasus (33,3%). Sedangkan jumlah kasus yang tidak mengekspresikan *E-cadherin* namun dengan status KGB positif adalah sebanyak 4 kasus (40%) dan yang dengan status KGB negatif adalah 6 kasus (60%). Rasio prevalensi yang didapatkan untuk hubungan antara E-cadherin dengan status KGB adalah 1,65

(Interval Kepercayaan 95% -0,143-0,663; $p > 0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa penderita KPTN yang mengekspresikan *E-cadherin* satu setengah kali lebih sering memiliki status KGB yang positif. Namun nilai p yang lebih dari 0,05 membuat hasil penelitian ini menjadi tidak bermakna secara statistik. Hal ini mungkin disebabkan karena jumlah sampel yang minimal, proporsi sampel yang tidak seimbang dan fungsi molekul *E-cadherin* sendiri yang tidak hanya berperan pada daya metastatik tumor, namun juga pada diferensiasi dan apoptosis yang banyak dipengaruhi oleh faktor-faktor lain.¹⁶ Sampai saat ini belum ada kepustakaan yang membahas mengenai fungsi mana yang lebih dominan diantara ketiganya.

KESIMPULAN DAN SARAN

Sebaran ekspresi E-cadherin positif terbanyak pada KPTN dengan ukuran massa tumor >2 cm, dengan morfologi karsinoma duktal invasif, derajat histologi tinggi, invasi limfovaskular dan status KGB positif. E-cadherin cenderung lebih beresiko untuk mengalami invasi limfovaskular dan memiliki status KGB positif, walaupun secara statistik masih belum bermakna. Hasil penelitian ini (dengan jumlah sampel yang kecil) menunjukkan bahwa E-cadherin belum bisa digunakan sebagai bahan pertimbangan untuk menentukan invasi limfovaskular dan status KGB pada kasus KPTN sehingga E-cadherin kurang dapat memberikan informasi mengenai prognosis penderita KPTN khususnya bagi klinisi dan penderita sendiri.

Diharapkan dapat dilakukan penelitian serupa secara prospektif mengenai ekspresi E-cadherin dan KPTN dengan mengambil jumlah sampel penelitian yang lebih besar dan lebih representatif. Hasil penelitian ini diharapkan pula dapat menjadi data awal bagi penelitian-penelitian mengenai antigen E-cadherin pada KPTN maupun pada karsinoma payudara secara umum berikutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gluz O, Liodtke C, Gottschal N, Pusztai L, Nitz U, Harbeck N. Triple-negative breast cancer-current status and future directions. *Annals of Oncology*.2009;20:1913-27.
2. Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI, Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia, Yayasan Kanker

Indonesia. Kanker di Indonesia tahun 2006 data histopatologik. Jakarta : Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI; 2006.

3. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and pattern of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13:4429-34.
4. Kang SP, Martel M, Harris LN. Triple negative breast cancer: Current understanding of biology and treatment options. *Curr Opin Obstet Gynecol*.2008; 20;40-6.
5. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*. 2007;109:1721-8.
6. Rakha EA, El-Rehim DA, Paish C, Green AR, Lee AH, Robertson JF, et al. Basal phenotype identifies a poor prognostic subgroup of breast cancer of clinical importance. *Eur J Cancer*. 2006;42:3149-56.
7. Suci C, Cimpean AM, Muresan AM, Izvernariu D, Raica M. E-cadherin expression in invasive breast cancer. *Rom J Morphol Embryol*.2008;49:517-23.
8. Singhai R, Patil VW, Jaiswal SR, Patil SD, Tayade MB, Patil AV. E-Cadherin as a diagnostic biomarker in breast cancer. *North Am J Med Sci*.2011;3:227-33.
9. Kashiwagi S, Yashiro M, Nomura S, Kawajiri H, Ishikawa T, Wakasa K, et al. Significance of E-cadherin expression in triple-negative breast cancer. *Br J Cancer*.2010;103:249-55.
10. Minn AJ, Massagué J. Invasion and metastasis. In: De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (editors). *De Vita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology*. 8th edition. Philadelphia, USA. Lippincott Williams & Wilkins.2008: p. 117-34.
11. Stricker TP, Kumar V. Neoplasia. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins and Cotran: Pathologic basis of disease*. 8th edition. Philadelphia, USA. Lippincott Williams & Wilkins. 2010: p. 298-300.

12. Seung Koo J, Jung W, Jeong J. The predictive role of E-cadherin and androgen receptor on in vitro chemosensitivity in triple-negative breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2009;39:560-8.
13. Anders C, Carey A. Understanding and treating triple negative breast cancer. *Oncology* 2008;22:1-11.
14. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumors: A critical review. *Histopathology.* 2008; 52:108-18.
15. Burnstein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant tumours of the breast. In: Devita VT, Lawrence ST, Rosenberg SA, (editor). *Cancer, principles and practice of oncology.* 8th edition. Philadelphia, USA: Lippincot Williams & Wilkins; 2008. Pp 1606.
16. Dogu GG, Ozkan M, Ozturk F, Dikilitas M, Er O, Ozturk A. Triple-negative breast cancer: Immunohistochemical correlation with basaloid markers and prognostic value of survivin. *Med Oncol.*2010; 27:34-9.
17. Yoder BJ, Wilkinson EJ, Massol NA. Molecular and morphologic distinctions between infiltrating ductal and lobular carcinoma of the breast. *Breast J.* 2007; 13:172-9.
18. Qureshi HS, Linden MD, Divine G, Raju BU. E-cadherin status in breast cancer correlates with histology type but does not correlate with established prognostic parameters. *Am J Clin Pathol.* 2006;125:377-85.
19. Zagouri F, Sergentanis TN, Zografos GC. Precursors and preinvasive lesions of the breast: the role of molecular prognostic markers in the diagnostic and therapeutic dilemma. *World J Surg Oncol.*2007;5:57.
20. Facina G, Lopes-Costa PV, Dos Santos AR, De Vascelos-Valenca RJ, Pinho-Sobral AL, Ferreira-Filho CP et al. Immunohistochemical expression of E-cadherin in sclerosing adenosis, ductal carcinoma in situ, and invasive ductal carcinoma of the breast. *Diagn Cytopathol.* 2009;38:235-8.
21. Mastracci TL, Tjan S, Bane AL, O'Malley FP, Andrulis IL. E-cadherin alterations in atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ of the breast. *Mod Pathol.*2008;18:741-51.