

Ekspresi Negatif *Melanoma Cell Adhesion Molecule (MCAM)* Berkorelasi dengan Metastasis Kelenjar Getah Bening Aksila pada *Triple Negative Breast Cancer*

Sartika Nurwenda, Birgitta M. Dewayani, Afiaty, Betsy S. Hernowo
Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/
RSUP. Dr. Hasan Sadikin Bandung, Indonesia

Abstrak

Triple negative breast cancer (TNBC) adalah karsinoma payudara yang memiliki ekspresi negatif untuk *estrogen receptor* (ER), *progesteron receptor* (PR), dan *Human Epidermal Growth Factor Receptor* (HER2). TNBC memiliki sifat agresif, frekwensi metastasis ke Kelenjar Getah Bening (KGB) aksila yang tinggi, prognosis yang buruk, dan rekurensi yang tinggi. Metastasis ke KGB aksila akan mempengaruhi angka kesintasan hidup dan angka rekurensi penderita TNBC. *Melanoma cell adhesion molecule* (MCAM) adalah membran glikoprotein dari superfamili imunoglobulin, yang terlibat di dalam ikatan antar sel, yang kemudian dikenal sebagai *marker* untuk progresi dan metastasis melanoma dan karsinoma prostat. Namun, peran MCAM pada karsinoma mammae masih kontroversial. Tujuan penelitian ini untuk menilai korelasi ekspresi MCAM dengan metastasis ke KGB aksila pada TNBC. Penelitian ini dilaksanakan pada periode 1 Januari 2010–31 April 2015 di laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran. Penelitian ini dilakukan menggunakan desain potong lintang analisis korelasi dengan menggunakan uji korelasi lambda. Pewarnaan imunohistokimia MCAM dilakukan terhadap 56 sampel blok parafin dari kelompok TNBC yang tidak bermetastasis dan telah bermetastasis ke KGB aksila. Sebanyak 22 dari 28 (78,6%) orang TNBC yang telah bermetastasis ke KGB aksila memiliki nilai histoskor MCAM <4 (negatif), sebaliknya 16 dari 28 (57,1%) orang TNBC yang tidak bermetastasis ke KGB aksila memiliki nilai histoskor ≥ 4 (positif). Ketiadaan ekspresi MCAM berkorelasi dengan metastasis TNBC ke KGB aksila, namun bukan satu-satunya faktor penentu metastasis.

Kata kunci: KGB, metastasis, MCAM, *triple negative breast cancer*

Negative Expression of Melanoma Cell Adhesion Molecule (MCAM) Correlated with Axillary Lymph Node Metastasis in Triple Negative Breast Cancer

Abstract

Triple negative breast cancer (TNBC) is breast cancers that demonstrate the absence of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2. TNBC has an aggressive behaviour, high frequency of metastases to the axillary lymph nodes and recurrence, and poor prognosis. Metastasis to the axillary lymph nodes will affect the rate of survival and recurrence in TNBC. *Melanoma cell adhesion molecule* (MCAM) is a membrane glycoprotein of the immunoglobulin superfamily, which is involved in the cells binding, which later became known as the marker for the progression and metastasis of melanoma and carcinoma of the prostate. However, MCAM role in mammary carcinoma still controversial. The aim of this study was to assess correlation between MCAM expression with incidence of metastatic to axillary lymph nodes in TNBC. This research was conducted during January 1st 2010–April 31st 2015 at Pathology Anatomy, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran. This study used a cross-sectional design, using lambda correlation test. MCAM immunohistochemical staining performed on 56 samples of paraffin blocks of TNBC group that did not metastasized and has metastasized to the axillary lymph nodes. A total of 22 of 28 (78.6%) of TNBC metastatic to axillary lymph nodes have histoskor MCAM value <4 (negative), whereas 16 of 28 (57.1%) of TNBC non metastatic have histoskor value ≥ 4 (positive). Negative expression of MCAM correlated with TNBC that had metastasized to axillary lymph nodes, although not the only factor that influenced them.

Keywords: Lymph node, metastasis, MCAM, *triple negative breast cancer*

Korespondensi: Sartika Nurwenda, dr., Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran/RSUP. Dr. Hasan Sadikin Bandung, Indonesia, *email*: sartika33@gmail.com

Naskah diterima: 16 November 2015, Diterima untuk diterbitkan: 1 Mei 2016, Diterbitkan: 1 September 2016

Pendahuluan

Karsinoma payudara merupakan karsinoma paling sering dan penyebab kematian utama pada wanita di dunia. Di Indonesia, insidensi karsinoma payudara menempati urutan pertama dari seluruh karsinoma yang mengenai pria dan wanita, serta penyebab kematian ke-2 pada wanita setelah karsinoma serviks.¹

Triple negative breast cancer (TNBC) adalah karsinoma payudara dengan ekspresi negatif untuk semua reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), dan reseptor *human epidermal growth factor* 2 (HER2/neu).²⁻⁴ TNBC bersifat agresif dan memiliki prognosis yang buruk, walaupun kasusnya hanya sedikit yaitu sebanyak 12–24% dari semua karsinoma payudara.² TNBC dibandingkan dengan tipe luminal, memiliki indeks mitosis yang lebih tinggi, pleomorfisme inti yang lebih jelas, derajat histopatologi yang lebih tinggi, dan angka kesintasan hidup yang lebih rendah.^{3,5} TNBC memiliki ukuran tumor yang besar (4,45 cm), frekuensi metastasis ke kelenjar getah bening (KGB) aksila yang tinggi, dan berada pada stadium lanjut.^{6,7}

Analisis multivariat menunjukkan bahwa metastasis ke KGB aksila pada TNBC merupakan salah satu prediktor yang berpengaruh terhadap rekurensi & kematian.⁸ Metastasis ke KGB aksila pada pemeriksaan histologi, membuktikan kemampuan tumor untuk bermetastasis ke tempat lain dan menyebabkan turunnya angka kesintasan hidup lima tahun, serta turun lagi menjadi 26% jika telah bermetastasis jauh.⁹

Satu hal yang perlu diperhatikan pada TNBC adalah modalitas terapi yang masih terbatas. Kemoterapi tetap merupakan pilihan terapi utama pada TNBC; walaupun payudara dan KGB pasien masih mengandung residu kanker setelah mendapat kemoterapi *neoadjuvant*.^{3,10} Selain itu, kemoterapi juga memiliki efek samping dan resiko jangka panjang yang berat seperti leukemia atau

penyakit jantung.³ Sampai saat ini, terapi sasaran untuk pasien TNBC masih dalam tahap percobaan dan belum memberikan hasil yang memuaskan¹⁰ sehingga pemahaman tentang marker molekular metastasis ke KGB pada TNBC sangat diperlukan untuk perbaikan prognosis dan terapi yang lebih efektif pada TNBC.

Salah satu *marker* yang berperan dalam kemampuan sel tumor untuk bermetastasis adalah *melanoma cell adhesion molecule* (MCAM). MCAM dikenal pula dengan nama CD146, atau MUC 18, adalah membran glikoprotein dari superfamili immunoglobulin, yang terlibat di dalam ikatan antar sel.¹¹ Struktur protein MCAM memiliki bagian ekstraselular yang terdiri dari 5 bagian menyerupai immunoglobulin, bagian transmembran, dan bagian sitoplasma yang terdiri dari urutan peptida yang dapat terposporilasi oleh protein kinase A (PKA), protein kinase C (PKC), dan casein kinase 2 (CK 2). Struktur protein seperti ini memberikan kemungkinan bahwa MCAM memiliki peranan aktif sebagai perantara interaksi antar sel, interaksi sel dengan ekstraselular, *crosstalk* dengan banyak jalur sinyal intraselular, dan memodulasi perilaku sosial sel.¹²

Penelitian sebelumnya memperlihatkan hasil yang bervariasi, sehingga korelasi immunoekspresi MCAM dengan metastasis ke KGB masih menjadi perdebatan. MCAM pertama kali ditemukan merupakan marker untuk progresi dan metastasis melanoma. Beberapa penelitian memperlihatkan bahwa ekspresi berlebih MCAM pada sel melanoma akan meningkatkan kemampuan metastasis sel ini setelah disuntikan pada tikus.^{13,14}

Pada kasus kanker prostat, penelitian memperlihatkan bahwa ekspresi MCAM yang tinggi memiliki efek positif pada kemampuan metastasis *human prostate cancer cell line* (LNCaP) pada saat sel tersebut disuntikan pada tikus model. Lesi metastasis ditemukan

pada vesikula seminalis, ureter, ginjal, dan KGB periaorta.¹⁵ Penelitian yang sejalan ditemukan pada *osteosarcoma cell line* (KRIB), *ovarian cancer cell line* (SKOV-3),¹⁶ dan sel karsinoma payudara MCF-7-A5.¹⁷

Melanoma cell adhesion molecule juga berperan dalam penyebaran sel tumor secara limfogen. Sebuah penelitian mendapatkan bahwa MCAM ditemukan meningkat dua kali lebih banyak pada *mouse hepatocarcinoma cell line* yang memiliki potensi tinggi untuk bermetastasis ke KGB (Hca-F).¹⁸ Penelitian lain menunjukkan bahwa ekspresi MCAM berkorelasi dengan metastasis ke KGB aksila pada karsinoma gaster,¹⁹ pada karsinoma skuamosa esofagus,²⁰ pada adenokarsinoma kandung empedu,²¹ serta karsinoma payudara subtipen.²² Namun sampai saat ini, belum diketahui secara pasti bagaimana MCAM berperan dalam proses metastasis ke KGB.

Penelitian MCAM pada karsinoma payudara memperlihatkan bahwa MCAM memiliki kemampuan dalam proses *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) yang berperan penting dalam progresifitas dan kemampuan metastasis karsinoma payudara. Penelitian lain menemukan bahwa tumor dengan ekspresi MCAM yang tinggi, akan memperlihatkan fenotipe mesenkim. Berkurangnya ekspresi MCAM pada *breast cancer cell line* (MDA-MB-231), akan memperlihatkan ekspresi vimentin yang menurun, serta penurunan ekspresi gen yang menimbulkan pergerakan sel. Ekspresi MCAM berhubungan dengan derajat tumor yang tinggi, TNBC, dan prognosis buruk.²³

Penelitian lain yang sejalan, memperlihatkan bahwa ekspresi MCAM berhubungan dengan kemampuan sel tumor dalam menginvasi stroma dan bermetastasis, serta derajat diferensiasi yang buruk secara *in vitro*. Ekspresi MCAM berhubungan dengan stadium tumor yang tinggi, prognosis yang buruk dan TNBC.¹⁷

Ekspresi berlebih pada MCAM akan

menyebabkan ekspresi berlebih pada MMP 2,^{24,25} dan MMP 9.^{26,27} MMP 2 dan MMP 9 adalah kolagenase yang memecah kolagen tipe IV membran basal epitel dan pembuluh darah sehingga memudahkan sel tumor untuk menginvasi matriks ekstraselular dan bermetastasis.²⁸ Berbeda dengan kondisi diatas, penelitian terdahulu mendapatkan bahwa ekspresi MCAM menghilang pada karsinoma payudara invasif dan karsinoma yang telah bermetastasis.²⁹ Penelitian lain mendapatkan bahwa MCAM menghambat kemampuan invasif *breast cancer cell line* MDA MB 231.³⁰ Penelitian-penelitian yang telah dilakukan, memperlihatkan hasil yang bervariasi, sehingga korelasi immunoekspresi MCAM dengan metastasis ke KGB masih menjadi perdebatan dan perlu dilakukan penelitian terutama pada TNBC.

Metode

Penelitian ini dilakukan terhadap pasien TNBC terhitung dari periode 1 Januari 2010–31 April 2015. Bahan penelitian adalah sampel blok parafin dari hasil operasi mastektomi, atau biopsi, dengan kriteria inklusi sebagai berikut:

1. Kasus karsinoma payudara yang telah didiagnosis secara klinis dan telah dilakukan pemeriksaan histopatologi, pemeriksaan immuhohistokimia ER, PR, HER2 yang negatif, serta telah diketahui status metastasis KGB dari sediaan operasi atau biopsi aspirasi jarum halus pada KGB.
2. Data tersedia dari rekam medis bedah onkologi, dan patologi anatomi.
3. Tersedia blok parafin.

Kriteria eksklusi adalah:

1. Blok parafin massa tumor habis, rusak, potongan tipis blok parafin tidak dapat terpulas dengan pewarnaan rutin *hematoxylin eosin*, MCAM.
2. Telah mendapatkan kemoterapi

Tabel 1 Evaluasi Immunoekspresi MCAM pada TNBC

Skor	Distribusi sel yang positif	Skor	Intensitas
0	Tidak ada sel yang positif	0	Tidak ada warna
1	Sel yang positif $\leq 10\%$	1	Ada warna, intensitas lemah (coklat muda)
2	Sel yang positif 11-50%	2	Ada warna intensitas sedang (coklat)
3	Sel yang positif 51-80%	3	Ada warna intensitas kuat (coklat tua)
4	Sel yang positif $> 80\%$		

Dikutip dari Kaemmerer D31

neoadjuvant pada saat pemeriksaan status hormonal.

3. Telah bermetastasis jauh.
4. *Triple negative breast cancer* yang memiliki prognosis baik seperti subtipen *histopatologi adenoid cystic carcinoma*, dan *secretory carcinoma*.

Pemeriksaan imunohistokimia MCAM dilakukan pada 56 sampel TNBC yang terdiri dari 28 kasus TNBC yang sudah bermetastasis ke KGB aksila dan 28 kasus yang tidak bermetastasis ke KGB aksila. Imunoekspresi MCAM dinilai positif jika membran sel, dan atau sitoplasma terwarna coklat dengan penilaian secara semikuantitatif berdasarkan perkalian distribusi dengan intesitas sesuai dengan *Remmele Immunoreactive Score* (IRS) (Tabel 1) kemudian imunoekspresi MCAM dikatakan negatif jika nilai histoskor < 4 (0–3), dan positif jika nilai histoskor ≥ 4 (4–12). Penilaian imunoekspresi MCAM menggunakan mikroskop cahaya Olympus CX 31.

Pulasan imunohistokimia menggunakan metode *labeled streptavidin biotin immunoperoxide complex*. Antibodi primer yang digunakan adalah *mouse monoclonal antihuman MCAM/CD146 clone N1238* dari ABCAM dengan pengenceran 1:50. Zat lain yang digunakan adalah *carezyme III Pronase Kit* (PRT 957 Kh) dengan pengenceran 1:4, *Starr Trek Universal HRP Detection system (Biocare Medical)* terdiri dari: 1 botol *Trekkie Universal link*

(STU700L10), 1 botol *Trek Avidin-HRP* (STHRP700L10), 1 botol Betazoid DAB chromogen (BDB900L10), 1 botol Betazoid DAB buffer (DS900L10), 1 botol *Background Sniper* (BS966L10), *Mixing* vial (VL103) 1 ea, Larutan phosphate buffer saline (PBS) pH 7,2 terdiri dari 1,92 gram Na₂HPO₄, 1,92 gram Na₂HPO₄H₂O; 5,9 gram NaCl, dalam akuades 1 L, Larutan buffer sitrat (*sodium citrate buffer*) pH 6,0 terdiri dari 1,92 gram asam sitrat dalam akuades 1 liter ditambah 0,5 mL Tween 20. Larutan untuk *counterstain* digunakan *hematoxylin mayer*.

Rancangan penelitian ini menggunakan analisis korelasi untuk mencari hubungan antar variabel, dengan desain *cross-section* atau potong lintang retrospektif. Hasil imunohistokimia MCAM dikorelasikan dengan metastasis ke KGB aksila dengan analisis statistik uji korelasi lambda dan kekuatan korelasi berdasarkan kriteria Guilford (1956). Kemaknaan dari hasil uji statistik ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Data yang diperoleh dicatat dalam formulir khusus kemudian diolah dengan program SPSS versi 21.0 for Windows.

Aspek etik dari penelitian ini adalah kerahasiaan hasil diagnosis dari sampel blok parafin yang digunakan dalam penelitian, hanya diketahui oleh peneliti dan dijamin kerahasiaannya. Sampel blok parafin yang digunakan dalam penelitian ini merupakan milik rumah sakit. Ijin penggunaannya diwakili oleh Kepala Departemen Patologi Anatomi Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin. Data

Tabel 2 Karakteristik Subjek Penelitian Kedua Kelompok Metastasis

Variabel	Metastasis ke KGB aksila	
	Metastasis (-) n = 28	Metastasis (+) n = 28
USIA		
Rerata±Std Deviasi	50,46±10,51	47,75±9,38
Median	50,00	49,50
Range (Min – Max)	27,00 – 74,00	32,00 – 70,00
Derajat histopatologi		
Derajat II	5 (17,9%)	3 (10,7%)
Derajat III	23 (82,1%)	25 (89,3%)
Tipe Histopatologi		
IDCM	25 (89,2%)	24 (85,7%)
Medullari	1 (3,6%)	1 (3,6%)
Metaplastik	1 (3,6%)	3 (10,7%)
Mixed IDCM lobular	1 (6,6%)	0 (0,0%)

penelitian tidak menggunakan nama, tetapi hanya menggunakan nomor blok parafin, nomor rekam medik, jenis kelamin, umur.

Hasil

Pada Tabel 2 dijelaskan karakteristik subjek penelitian pada kedua kelompok metastasis yang dibagi kedalam dua kelompok yakni kelompok yang tidak bermetastasis ke KGB aksila (metastasis negatif) dan kelompok yang telah bermetastasis ke KGB aksila (metastasis positif) dengan perbedaan yang dapat dilihat diantaranya dari sisi usia pasien penelitian. Rerata usia pada kelompok yang tidak bermetastasis ke KGB aksila adalah 50,46 tahun ±10,51 tahun (27–74 tahun). Rerata usia

pada kelompok yang telah bermetastasis ke KGB aksila adalah 47,75 tahun ±9,38 (32–70 tahun). Derajat histopatologi pada kelompok yang tidak bermetastasis ke KGB aksila sebanyak 5 pasien (17,9%) termasuk dalam kategori derajat II, dan sebesar 23 (82,1%) orang termasuk dalam kategori derajat III, sedangkan pada kelompok yang telah bermetastasis ke KGB aksila sebanyak 3 pasien (10,7%) termasuk dalam kategori derajat II, dan sebesar 25 (89,3%) orang termasuk dalam kategori derajat III. Variabel tipe hispatologi kedua kelompok dibagi ke dalam beberapa kategori diantaranya IDCM, medullari, metaplastik, dan *mixed* IDCM lobular. Tipe IDCM merupakan tipe histopatologi terbanyak pada kedua kelompok yaitu

Tabel 3 Analisis Korelasi Kategori Histoskor dengan Kejadian Metastasis ke KGB Aksila

Variabel	Metastasis ke KGB aksila		R	P Value
	Metastasis (+) n=28	Metastasis (-) n=28		
Kategori Histoskor			0,357	0,026**
Positif	6 (21,4%)	16 (57,1%)		
Negatif	22 (78,6%)	12 (42,9%)		

Keterangan: Tanda * menunjukkan p value <0,05 artinya signifikan atau bermakna secara statistik

sebanyak 25 (89,2%) orang pada kelompok yang tidak bermetastasis ke KGB aksila dan sebanyak 24 (85,7%) orang pada kelompok yang telah bermetastasis ke KGB aksila.

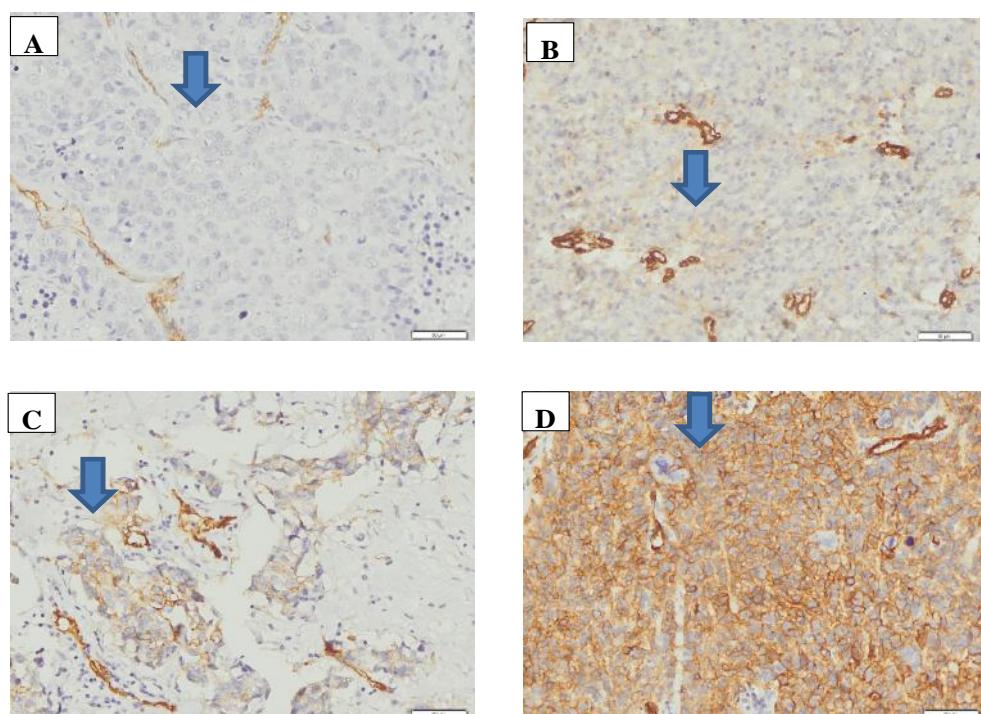
Tabel 3 diatas menjelaskan perbandingan histoskor secara kategorik berdasarkan pengelompokan negatif dan positif. Kelompok yang tidak bermetastasis ke KGB aksila sebanyak 12 (42,9%) orang berada dalam kategori histoskor negatif, 16 (57,1%) orang berada dalam kategori histoskor positif. Kelompok yang telah bermetastasis ke KGB aksila sebanyak 22 (78,6%) orang berada dalam kategori histoskor negatif, 6 (21,4%) orang berada dalam kategori histoskor positif.

Kelompok yang tidak bermetastasis ke KGB aksila sebanyak 12 (42,9%) orang memiliki ekspresi MCAM negatif (<4), 16 (57,1%) orang memiliki ekspresi MCAM positif

(≥ 4). Kelompok yang telah bermetastasis ke KGB aksila sebanyak 22 (78,6%) orang memiliki ekspresi MCAM negatif, 6 (21,4%) orang memiliki ekspresi MCAM positif. Immunoekspresi MCAM negatif berkorelasi secara signifikan dengan TNBC yang telah bermetastasis ke KGB aksila ($p=0,026$). Nilai koefisien korelasi (R) diperoleh informasi bahwa ketiadaan ekspresi MCAM (<4) bukan satu-satunya penentu metastasis.

Pembahasan

Usia rerata pasien TNBC pada penelitian ini adalah $50,46 \pm 10,51$ pada kelompok belum bermetastasis, dan $47,75 \pm 9,38$ pada kelompok yang telah bermetastasis ke KGB aksila. Usia pasien tidak terlalu berbeda dengan penelitian di Singapura,³² di Jepang,⁷ dan



Gambar 1 Pulasan Imunohistokimia MCAM. A. Imunoekspresi MCAM negatif (Pembesaran 200x) B. Imunoekspresi MCAM dengan intensitas lemah pada kurang dari 10% sel tumor (Pembesaran 200x) C. Imunoekspresi MCAM dengan intensitas sedang pada kurang dari 10% sel tumor (Pembesaran 200x) D. Imunoekspresi MCAM dengan intensitas kuat pada 50–80% sel tumor (Pembesaran 200x)

di Indonesia.³³ Tipe histopatologi terbanyak adalah *invasive carcinoma of no special type* (IDCM), tidak berbeda dengan penelitian di Singapura.³² Derajat histopatologi terbanyak pada penelitian ini berada pada derajat III, sesuai dengan teori dari berbagai kepustakaan bahwa derajat TNBC lebih banyak berada pada derajat tinggi.^{23,32,34}

Hasil dari penelitian ini, ditemukan bahwa ekspresi MCAM pada kelompok yang tidak bermetastasis ke KGB aksila lebih banyak memiliki immunoekspresi positif daripada kelompok yang telah bermetastasis ke KGB aksila (55,2% vs 24,1%). Hal ini sejalan dengan sebuah penelitian dengan pemeriksaan DNA *microarray*, mendapatkan bahwa ekspresi MCAM yang tinggi lebih banyak ditemukan pada kelompok karsinoma payudara yang tidak bermetastasis ke KGB aksila daripada yang telah bermetastasis (57,2% vs 44,26%).²³ Sejalan dengan penelitian ini pada organ lain, seperti pada 41 kasus mukoepidermoid karsinoma parotis, mendapatkan ekspresi MCAM lebih lemah pada kelompok karsinoma dengan rekurensi lokal, metastasis regional, dan metastasis jauh.³⁵ Penelitian lain mendapatkan lebih sedikit jaringan melanoma yang telah bermetastasis ke KGB yang mengekspresikan MCAM daripada jaringan yang melanoma yang telah tumbuh dan menginviasi jaringan sekitar secara vertikal (71,4% vs 85,7%).³⁶

Secara umum, immunoekspresi MCAM menghilang pada TNBC yang telah bermetastasis ke KGB aksila. Namun, immunoekspresi MCAM dapat terlihat pada 22 (39,3%) pasien TNBC yang terdiri dari 16 (57,1%) orang TNBC dari kelompok yang tidak bermetastasis ke KGB dan 6 (21,4%) orang dari kelompok yang telah bermetastasis ke KGB aksila. Hasil ini sedikit lebih banyak dari penelitian lain yang mendapatkan sebanyak 32,9% pasien TNBC yang mengekspresikan MCAM,²³ dan penelitian lainnya lagi yaitu sebesar 18% pada

karsinoma payudara dan 13% pada jaringan metastasis.²⁹ Terdapat kemungkinan bahwa MCAM terekspresi pada karsinoma payudara karena adanya mutasi yang tidak dapat terlihat secara imuhistokimia atau *western blot*. Kemungkinan lain karena fungsi MCAM sebagai molekul adhesi seperti integrin telah terganggu pada karsinoma payudara yang mengekspresikan MCAM, sehingga terjadi perubahan interaksi antara molekul adhesi ini dengan sitoskeleton. Ekspresi MCAM yang menghilang pada karsinoma payudara berbeda dengan ekspresi berlebih MCAM pada melanoma. Ekspresi MCAM yang berbeda pada berbagai sel tumor mungkin bisa dijelaskan karena fungsi dan peran biologi yang berbeda dari berbagai CAM dalam progresi tumor pada berbagai sistem tumor yang spesifik. Pada melanoma, pelepasan sel tumor dari tumor primer mungkin tidak bergantung pada ekspresi MCAM pada sel tumor, sebagai modifikasi ekspresi CAM yang lain seperti *E-cadherin* yang merupakan mekanisme utama. Ekspresi berlebih MCAM pada melanoma, dapat menginisiasi interaksi antara sel dengan tipe sel yang lain atau dengan matriks ekstraselular yang memiliki peran penting dalam progresi melanoma.²⁹

Beberapa penelitian mendapatkan bahwa immunoekspresi MCAM berhubungan dengan TNBC. Namun, TNBC merupakan kelompok karsinoma payudara yang dibagi lagi menjadi 6 kelompok berdasarkan gen instrinsik yang dimilikinya menjadi basal 1 dan 2, *mesenchymal like* dan *mesenchymal stem cell-like*, *immunomodulatory* dan *androgen pathway enrich*,³⁷ sehingga mungkin MCAM terutama terekspresi pada kelompok tertentu dari TNBC yaitu tipe basal.

Hipoksia juga berperan didalam regulasi ekspresi MCAM. Pada penelitian ini, ekspresi MCAM menurun pada kelompok yang telah bermetastasis. Hipoksia akan menyebabkan penurunan ekspresi MCAM, namun akan menginduksi ekspresi MMP9, uPA, dan VEGF

yang juga diperlukan dalam metastasis.³⁸

Hal lain yang mungkin bisa menjadi alasan adalah bahwa MCAM pada karsinoma payudara memiliki peran yang berbeda dibandingkan dengan perannya pada melanoma atau karsinoma prostat. Sebuah penelitian mendapatkan bahwa MCAM melalui TIMPV (suatu varian dari inhibitor *metalloproteinase*) merupakan protein penekan metastasis dari karsinoma payudara. Ekspresi MCAM dan TIMPV akan menghilang selama proses progresi dan metastasis dari karsinoma payudara.³⁹

Hasil yang sangat bervariasi dan berbeda, dapat pula berhubungan dengan subtipo karsinoma payudara yang dijadikan sampel dalam penelitian, dan antibodi yang dipakai. Karsinoma payudara merupakan penyakit yang heterogen, terdiri dari beberapa subtipo molekular dengan gambaran biologis, faktor resiko, respon terapi lokal dan sistemik serta prognosis yang berbeda.⁴⁰ Penelitian ini menggunakan sampel karsinoma payudara jenis TNBC; berbeda dengan karsinoma payudara tipe mikropapillari yang dijadikan sampel penelitian Li dkk., yang memiliki ekspresi bervariasi terhadap ER, PR, dan HER-2. Antibodi MCAM/CD 146 clone N1238 yang digunakan pada penelitian ini memiliki klon yang sama dengan penelitian Zabuou dkk.; berbeda dengan antibodi yang digunakan oleh Li dkk., yang menggunakan antibodi yang diproduksi sendiri.

Keterbatasan Penelitian

Kesulitan penelitian ini adalah banyak pasien yang tidak kembali lagi ke RSHS sehingga tidak didapatkan hasil operasi dan tidak diketahui status metastasis ke kelenjar getah bening. Rekam medis kurang lengkap sehingga kesulitan mendapatkan keterangan lengkap yang dibutuhkan dalam penelitian ini. Rekam medis antara Departemen Bedah Onkologi (rawat inap

dan rawat jalan) dan Patologi Anatomi tidak memiliki data yang terintegrasi, sehingga pencarian data masih manual.

Triple negative breast cancer merupakan kelompok karsinoma payudara yang terbagi menjadi 6 kelompok berdasarkan gen instrinsik yang dimilikinya menjadi menjadi basal 1 dan 2, *mesenchymal like* dan *mesenchymal stem cell-like*, *immunomodulatory* dan *androgen pathway enrich*.³⁷ Standar baku emas pemeriksaan gen instrinsik ini adalah pemeriksaan dengan DNA *microarray* yang belum dapat dilakukan pada laboratorium kami.

Simpulan

Immunoekspresi MCAM negatif(<4) terdapat pada TNBC yang telah bermetastasis ke KGB aksila, namun ketiadaan ekspresi MCAM bukan satu-satunya prediktor metastasis pada TNBC.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pembimbing penelitian dr. Afiaty SpPA(K), dr. Birgitta SpPA(K), dan kepala departemen PA FKUP/RSHS Bandung dr. Betty S. Hernowo SpPA(K), PhD.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Global Burden of Disease Cancer

- C, Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA oncology*. 2015;1(4):505–27.
2. Gogia A, Raina V, Deo S, Shukla NK, Mohanti BK. Triple-negative breast cancer: An institutional analysis. *Indian journal of cancer*. 2014;51(2):163–6. doi: 10.4103/0019-509X.138275
3. Anders CK, Carey LA. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2009;9(2):S73–81. doi: 10.3816/CBC.2009.s.008
4. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, Baehner FL, Decker T, Eusebi V, et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2011;24(2):157–67. doi: 10.1038/modpathol.2010.200
5. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006;295(21):2492–502. doi: 10.1001/jama.295.21.2492
6. Poteca T, Comanescu M, Poteca A, Cocosila C. The many faces of triple negative breast cancer. *Chirurgia*. 2014;109(4):471–9.
7. Iwase H, Kurebayashi J, Tsuda H, Ohta T, Kurosumi M, Miyamoto K, et al. Clinicopathological analyses of triple negative breast cancer using surveillance data from the Registration Committee of the Japanese Breast Cancer Society. *Breast cancer*. 2010;17(2):118–24. doi: 10.1007/s12282-009-0113-0
8. Ovcaricek T, Frkovic SG, Matos E, Mozina B, Borstnar S. Triple negative breast cancer - prognostic factors and survival. *Radiology and oncology*. 2011;45(1):46–52. doi: 10.2478/v10019-010-0054-4
9. Donegan WL. Tumor-related prognostic factors for breast cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1997;47(1):28–51. doi: 10.3322/canjclin.47.1.28
10. D’Ippolito E, Iorio MV. MicroRNAs and triple negative breast cancer. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(11):22202–20.
11. Rabban JT, Soslow RA, Zaloudek CZ. Gestational Trophoblastic Disease. Dalam: Dabbs D, editor. *Diagnostic Immunohistochemistry*. Edisi ke 3. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
12. Wu GJ. Dual Roles of METACAM in the progression of different cancers. *Journal of Oncology*. 2012;2012:853797.
13. Yang H, Wang S, Liu Z, Wu MH, McAlpine B, Ansel J, et al. Isolation and characterization of mouse MUC18 cDNA gene, and correlation of MUC18 expression in mouse melanoma cell lines with metastatic ability. *Gene*. 2001 Mar 7;265(1-2):133–45. doi: 10.1016/S0378-1119(01)00349-3
14. Wu GJ, Fu P, Wang SW, Wu MW. Enforced expression of MCAM/MUC18 increases in vitro motility and invasiveness and in vivo metastasis of two mouse melanoma K1735 sublines in a syngeneic mouse model. *Molecular cancer research : MCR*. 2008;6(11):1666–77. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-07-2200
15. Wu GJ, Peng Q, Fu P, Wang SW, Chiang CF, Dillehay DL, et al. Ectopical expression of human MUC18 increases metastasis of human prostate cancer cells. *Gene*. 2004;327(2):201–13. doi: 10.1016/j.gene.2003.11.018
16. Wu Z, Wu Z, Li J, Yang X, Wang Y, Yu Y, et al. MCAM is a novel metastasis marker and regulates spreading, apoptosis and

- invasion of ovarian cancer cells. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine.* 2012;33(5):1619–28. doi: 10.1007/s13277-012-0417-0
17. Zeng Q, Li W, Lu D, Wu Z, Duan H, Luo Y, et al. CD146, an epithelial-mesenchymal transition inducer, is associated with triple-negative breast cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2012;109(4):1127–32. doi: 10.1073/pnas.1111053108
 18. Song B, Tang JW, Wang B, Cui XN, Zhou CH, Hou L. Screening for lymphatic metastasis-associated genes in mouse hepatocarcinoma cell lines HCA-F and HCA-P using gene chip. *Chinese Journal of Cancer.* 2005;24(7):774–80.
 19. Liu WF, Ji SR, Sun JJ, Zhang Y, Liu ZY, Liang AB, et al. CD146 expression correlates with epithelial-mesenchymal transition markers and a poor prognosis in gastric cancer. *International journal of molecular sciences.* 2012;13(5):6399–406. doi:10.3390/ijms13056399
 20. Li Y, Yu JM, Zhan XM, Liu LL, Jin N, Zhang YX. Correlation of CD146 expression and clinicopathological characteristics in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology letters.* 2014;8(2):859–63. doi: 10.3892/ol.2014.2227
 21. Wang W, Yang ZL, Liu JQ, Jiang S, Miao XY. Identification of CD146 expression, angiogenesis, and lymphangiogenesis as progression, metastasis, and poor-prognosis related markers for gallbladder adenocarcinoma. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine.* 2012;33(1):173–82. doi: 10.1007/s13277-011-0260-8
 22. Li W, Yang D, Wang S, Guo X, Lang R, Fan Y, et al. Increased expression of CD146 and microvessel density (MVD) in invasive micropapillary carcinoma of the breast: Comparative study with invasive ductal carcinoma-not otherwise specified. *Pathology, research and practice.* 2011;207(12):739–46. doi: 10.1016/j.prp.2011.09.009
 23. Zabouo G, Imbert AM, Jacquemier J, Finetti P, Moreau T, Esterni B, et al. CD146 expression is associated with a poor prognosis in human breast tumors and with enhanced motility in breast cancer cell lines. *Breast Cancer Research: BCR.* 2009;11(1):R1. doi: 10.1186/bcr2215
 24. Wang Z, Yan X. CD146, a multi-functional molecule beyond adhesion. *Cancer letters.* 2013;330(2):150–62. doi: 10.1016/j.canlet.2012.11.049.
 25. Lei X, Guan CW, Song Y, Wang H. The multifaceted role of CD146/MCAM in the promotion of melanoma progression. *Cancer cell international.* 2015;15(1):3. doi: 10.1186/s12935-014-0147-z
 26. Imbert AM, Garulli C, Choquet E, Koubi M, Aurrand-Lions M, Chabannon C. CD146 expression in human breast cancer cell lines induces phenotypic and functional changes observed in Epithelial to Mesenchymal Transition. *PloS one.* 2012;7(8):e43752. doi: 10.1371/journal.pone.0043752
 27. Zheng C, Qiu Y, Zeng Q, Zhang Y, Lu D, Yang D, et al. Endothelial CD146 is required for in vitro tumor-induced angiogenesis: the role of a disulfide bond in signaling and dimerization. *The international journal of biochemistry & cell biology.* 2009;41(11):2163–72. doi: 10.1016/j.biocel.2009.03.014
 28. Thomas P. Stricker, Kumar V. Neoplasia. Dalam: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. Edisi ke 8. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
 29. Shih LM, Hsu MY, Palazzo JP, Herlyn

- M. The cell-cell adhesion receptor Mel-CAM acts as a tumor suppressor in breast carcinoma. *The American journal of pathology.* 1997;151(3):745–51.
30. Ouhtit A, Gaur RL, Abd Elmageed ZY, Fernando A, Thouta R, Trappey AK, et al. Towards understanding the mode of action of the multifaceted cell adhesion receptor CD146. *Biochimica et biophysica acta.* 2009;1795(2):130–6. doi: 10.1016/j.bbcan.2009.01.002
31. Kaemmerer D, Peter L, Lupp A, Schulz S, Sanger J, Baum RP, et al. Comparing of IRS and Her2 as immunohistochemical scoring schemes in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *International journal of clinical and experimental pathology.* 2012;5(3):187–94.
32. Thike AA, Cheok PY, Jara-Lazaro AR, Tan B, Tan P, Tan PH. Triple-negative breast cancer: clinicopathological characteristics and relationship with basal-like breast cancer. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2010;23(1):123–33. doi: 10.1038/modpathol.2009.145
33. Widodo I, Dwianingsih EK, Triningsih E, Utoro T, Soeripto. Clinicopathological features of indonesian breast cancers with different molecular subtypes. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2014;15(15):6109–13. doi: 10.7314/APJCP.2014.15.15.6109
34. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer.* 2007 ;109(1):25–32. doi: 10.1002/cncr.22381
35. Pires FR, Shih Ie M, da Cruz Perez DE, de Almeida OP, Kowalski LP. Mel-CAM (CD146) expression in parotid mucoepidermoid carcinoma. *Oral oncology.* 2003;39(3):277–81. doi: /10.1016/S1368-8375(02)00115-X
36. Watson-Hurst K, Becker D. The role of N-cadherin, MCAM and beta3 integrin in melanoma progression, proliferation, migration and invasion. *Cancer Biology & Therapy.* 2006;5(10):1375–82.
37. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *The Journal of clinical investigation.* 2011;121(7):2750–67. doi: 10.1172/JCI45014
38. Chakraborty G, Rangaswami H, Jain S, Kundu GC. Hypoxia regulates cross-talk between Syk and Lck leading to breast cancer progression and angiogenesis. *The Journal of biological chemistry.* 2006;281(16):11322–31. doi: 10.1074/jbc.M512546200
39. Ouhtit Allal EZYA, Bhat Sunil, Raman Pravrutha, Al-Jardani Suad H., GuptaI shita, Shanmuganathan Somya, Al-Riyami Hamad. In vivo evidence of TIMPv as potential target of CD146-signaling inhibiting breast tumor invasion. (abstract) in Proceeding of the AACR Special Conference on Tumor Invasion and Metastasis. AACR; Cancer Res. 2013 20-23 Januari(A73). doi: 10.1158/1538-7445.TIM2013-A73
40. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology.* 2011;22(8):1736-47. doi: 10.1093/annonc/mdr304