
**HUBUNGAN EKSPRESI *E-CADHERIN* DENGAN STATUS METASTASIS
KELENJAR GETAH BENING PADA *TRIPLE NEGATIVE BREAST
CANCER* Di RUMAH SAKIT UMUM PUSAT Dr. KARIADI.**

**Deschairul¹, Dik Puspasari², Meira Dewi Kusuma Astuti²,
Vega Karlowee², Devia Eka Listiana²**

¹ Residen PPDS-1 Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP dr. Kariadi, Kota Semarang, Jawa Tengah, Indonesia.

² Konsultan PPDS-1 Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP dr. Kariadi, Kota Semarang, Jawa Tengah, Indonesia.

*) Email Korespondensi: Arsta.de@gmail.com

Abstract: Correlation of E-Cadherin Immunostaining Expression with Lymph Node Metastases In Triple Negative Breast Cancer A Study in Doctor Kariadi General Hospital. Triple negative breast cancer (TNBC) invades the stroma or metastasizes to axillary lymph nodes which affects recurrence and death due to loss of cell adhesion and epithelial – mesenchymal transition (EMT). Cell-cell adhesion is regulated by two types of junctions, namely adherens junctions and tight junctions. The transmembrane protein at the adherens junction is called E-cadherin. This research aimed to determine the relationship between E-cadherin expression with lymph node metastases status, age, tumor size and number of lymph nodes involved in TNBC at RSUP dr. Kariadi Semarang. This research was an observational analytic study with a cross-sectional approach. The materials used were paraffin blocks from patients diagnosed with TNBC. Thirty paraffin blocks were obtained from invasive TNBC. From data on E-cadherin expression in TNBC, there were 2 people (6.7%) with moderate positive expression and 28 people (93.3%) with strong positive expression. There was no significant relationship between E-Cadherin expression and lymph node metastasis status ($p=0.153$, $p>0.05$). There was no significant relationship between E-cadherin expression and patient age ($p=0.457$, $p>0.05$). There was no significant relationship between E-cadherin expression and tumor size ($p=0.153$, $p>0.05$). There was no correlation between E-cadherin expression and the number of lymph nodes ($p=0.355$, $p>0.05$). E-cadherin expression levels in TNBC patients were mostly strong positive.

Keywords: *Triple Negative Breast Cancer (TNBC), E-cadherin, Lymph Nodes*

Abstrak: Hubungan Ekspresi *E-cadherin* Dengan Status Metastasis Kelenjar Getah Bening Pada *Triple Negative Breast Cancer* Di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi. *Triple negative breast cancer (TNBC)* menginvasi stroma ataupun bermetastasis ke kelenjar getah bening (KGB) aksila yang berpengaruh terhadap rekurensi dan kematian disebabkan karena hilangnya adhesi sel yang satu terhadap yang lain dan transisi dari epitelial menjadi mesenkim (*Epithelial-mesenchymal transition/EMT*). Adhesi antar sel diatur oleh dua jenis *junction* yaitu *adherens junction* dan *tight junction*. Protein transmembran pada *adherens junction* yang disebut dengan *E-cadherin*. Tujuan penelitian ini mengetahui hubungan ekspresi *E-cadherin* status metastasis KGB, usia, ukuran tumor dan jumlah KGB yang terlibat pada TNBC di RSUP dr. Kariadi Semarang. Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan pendekatan potong lintang (*cross sectional*). Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah blok parafin dari pasien yang telah didiagnosis TNBC. Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 30 buah blok parafin dari karsinoma payudara invasive tipe TNBC. Data ekspresi *E-cadherin* pada TNBC pada penelitian ini ekspresi positif sedang berjumlah 2 orang (6,7%) dan ekspresi positif kuat berjumlah 28 orang (93,3%). Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara Ekspresi E-Cadherin

dengan status metastasis KGB ($p=0,153$, $p>0,05$). Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara Ekspresi *E-cadherin* dengan usia penderita ($p=0,457$, $p>0,05$). Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara Ekspresi *E-cadherin* dengan ukuran tumor ($p=0,153$, $p>0,05$). Tidak terdapat hubungan ekspresi *E-cadherin* dengan jumlah KGB yang terlibat ($p=0,355$, $p>0,05$). Tingkat ekspresi *E-cadherin* pada penderita TNBC sebagian besar positif kuat. Ekspresi *E-cadherin* tidak berhubungan dengan status metastasis KGB pada TNBC. Ekspresi *E-cadherin* tidak berhubungan dengan usia pasien pada TNBC. Ekspresi *E-cadherin* tidak berhubungan dengan ukuran tumor pada TNBC. Ekspresi *E-cadherin* tidak berhubungan dengan jumlah KGB yang terlibat pada TNBC.

Kata kunci: *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC), *E-cadherin*, Kelenjar Getah Bening (KGB)

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan kanker yang paling sering ditemukan pada wanita di seluruh dunia. Berdasarkan data GLOBOCAN, *International Agency for research on Cancer* (IARC) pada tahun 2012 terdapat sekitar 1,67 juta kasus kanker payudara baru yang terdiagnosis (25% dari seluruh kanker pada wanita). Kanker payudara menempati urutan kelima penyebab kematian akibat kanker secara keseluruhan (522.000 kematian), setelah kanker paru, hati, perut dan kolorektal (Zilberberg, 1927; Hansen, 2018).

Berdasarkan estimasi Globocan, *international Agency for Research on Cancer* (IARC) pada tahun 2012, insidensi kanker pada wanita di Indonesia 134 per 100.000 penduduk dengan insidensi tertinggi pada wanita adalah kanker payudara sebesar 40 per 100.000 diikuti oleh kanker leher rahim 17 per 100.000 dan kanker kolorektal 10 per 100.000 perempuan. Prevalensi kanker di Indonesia meningkat seiring dengan bertambahnya usia (Kemenkes RI, 2015; Kumar, 2015).

Berdasarkan *gene profiling* ada atau tidaknya hormon reseptor seperti estrogen (ER+/ER-)/ progesterone reseptor (PR+/PR-) dan Human *epidermal growth factor receptor-2* (HER2+/HER2-), *invasive breast carcinoma* dibagi menjadi beberapa subtipe. Salah satunya adalah *Triple negative breast cancer* (TNBC) yang tidak memiliki reseptor estrogen (ER), progesteron reseptor (PR), dan juga

Human epidermal growth factor receptor-2 (HER2). TNBC bersifat agresif dan memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan subtipe yang lain (Yadav, Chanana, Jhamb, 2015).

Subtipe ini terhitung sebanyak 15%-20% dari keseluruhan kanker payudara, dua kali lebih sering pada wanita kulit hitam dibanding kulit putih, lebih sering pada indeks massa tubuh yang lebih tinggi (BMI), paritas lebih tinggi, menarche pada usia yang lebih muda. TNBC memiliki ukuran tumor lebih besar, frekuensi metastasis ke KGB aksila yang tinggi dan berada pada stadium lanjut. Walaupun angka kematian akibat kanker payudara secara umum cenderung menurun, namun angka kematian bagi subtipe TNBC tetap tinggi (Paulsson, Sherertz, Park, 2018).

TNBC sering menginvasi stroma ataupun bermetastasis ke KGB aksila yang merupakan salah satu prediktor yang berpengaruh terhadap rekurensi dan kematian, metastasis ke KGB aksila membuktikan kemampuan tumor untuk bermetastasis ke tempat lain.²Metastasis kanker payudara disebabkan karena hilangnya adhesi sel yang satu terhadap yang lain dan transisi dari epitelial menjadi mesenkim (*Epithelial-mesenchymal transition/EMT*). Hal inilah yang menyebabkan invasi ke stroma disekeliling massa tumor (Yadav, Chanana, Jhamb, 2015).

Adhesi antar sel diatur oleh dua jenis junction yaitu adherens junction dan tight junction. Telah banyak penelitian tentang protein transmembran pada adherens junction yang disebut dengan *E-*

cadherin. Protein ini berperan juga sebagai tumor supresor pada berbagai jaringan dan juga berfungsi sebagai indikator prognostik pada beberapa tumor dan penurunan ekspresi berhubungan dengan metastasis kelenjar getah bening (*International W*, 2018; Singhai et al, 2011).

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 (Hu et al, 2016).

Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan adanya korelasi antara berkurangnya kadar ekspresi *E-cadherin* dengan derajat histologi tumor, metastasis KGB dan stadium klinik, namun adapula hasil penelitian yang menunjukkan korelasi lemah atau tidak menunjukkan korelasi antara kadar ekspresi *E-cadherin* dengan prognosis kanker payudara (Paulsson, Sherertz, Park, 2018).

Bagi TNBC, hanya sedikit yang diketahui mengenai kadar ekspresi *E-cadherin*. Dari latar belakang yang telah diuraikan diatas, peneliti ingin mengetahui: "Bagaimana hubungan kadarekspresi *E-cadherin* dengan status metastasis KGB pada TNBC."

METODE

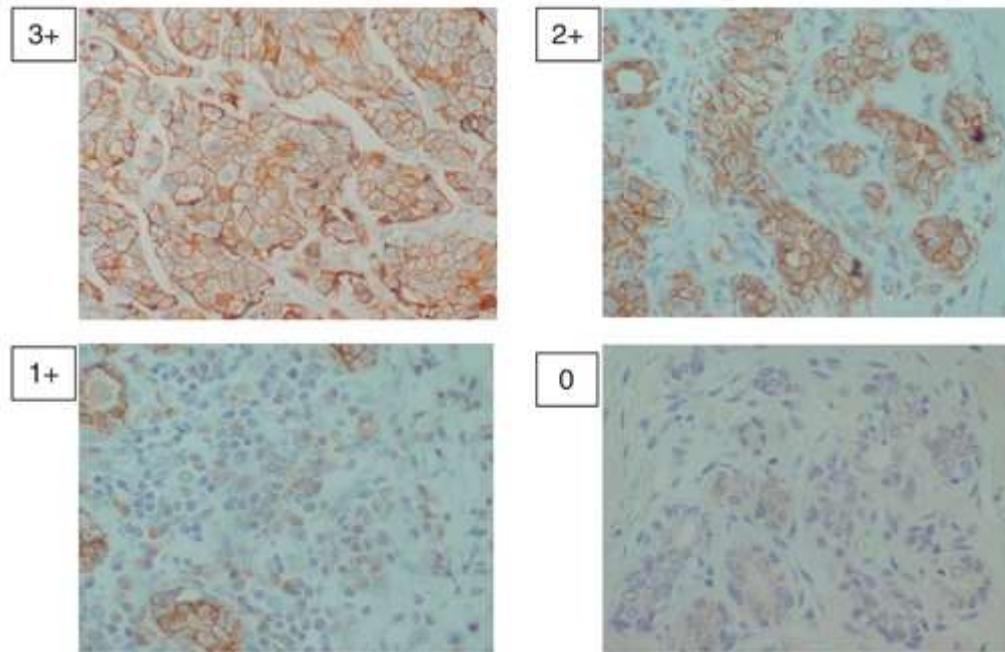
Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan pendekatan potong lintang (*cross sectional*) yang bertujuan untuk menilai hubungan ekspresi imunohistokimia *E-cadherin* dengan status metastasis KGB aksila, hubungan ekspresi imunohistokimia *E-cadherin* dengan usia penderita, hubungan ekspresi imunohistokimia *E-cadherin* dengan ukuran tumor dan hubungan ekspresi imunohistokimia *E-cadherin* dengan jumlah KGB axilla yang terlibat pada TNBC.

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi Semarang. Populasi target pada penelitian ini adalah slide HE (Hematoxillin Eosin) dan blok parafin jaringan yang berasal dari payudara dengan diagnosis karsinoma payudara menunjukkan ekspresi negatif terhadap imunohistokimia *ER*, *PR* dan *HER2 (triple negative breast cancer/TNBC)*.

Sampel penelitian adalah populasi target yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel dipilih menggunakan teknik *consecutive sampling*. Variabel bebas pada penelitian ini, terdiri dari Usia, Ukuran tumor, Jumlah KGB aksila yang terlibat, Status metastasis KGB. Variabel tergantung pada penelitian ini adalah ekspresi *E-cadherin*.

Blok parafin dan HE yang telah terdiagnosa dengan sebagai karsinoma payudara invasif dengan profil imunohistokimia TNBC serta telah diketahui status metastasis KGB, usia penderita, ukuran tumor dan jumlah KGB yang terlibat dari sediaan operasi dilaboratorium Patologi Anatomi RSUP dr Kariadi Semarang. Antibodi primer yang digunakan adalah *E-cadherin (EP700Y)* rabbit monoclonal primary antibody, Pengenceran 1:50-1:200, Produksi: Cell Marque, Sigma Aldrich Co.LLC, Netherlands 2017.

E-cadherin mewarnai membran lebih kuat dibandingkan sitoplasma. Ekspresi *E-cadherin* ditentukan berdasarkan metode Allred's score. Sistem Allred's score merupakan skor klinis yang ditentukan berdasarkan persentase sel yang terekspresi pada imunohistokimia (skala 0 sampai 5) dan intensitas pewarnaan tersebut (pada skala 0 sampai 3) dengan kemungkinan total skor sebanyak 8. Interpretasi hasil ekspresi *E-cadherin*: Skor Total 0 (Negatif). Skor Total 1-2 (Positif lemah). Skor Total 3-4 (Positif sedang). Skor Total 5-8 (Positif kuat).



Gambar 4.1 Interpretasi ekspresi Ekspresi *E-cadherin*. (0) = intensitas lemah. (1+) = intensitas lemah (2+) = Intensitasedang, (3+) = intensitas kuat.⁴⁶

HASIL PENELITIAN

Tabel 1. Karakteristik usia, ukuran tumor, jumlah kgb yang terlibat, status metastasis dan ekspresi *E-cadherin*

Usia penderita	Jumlah pasien	%
≤ 40 tahun	8	26,7
> 40 tahun	22	73,3
Total	30	100
Ukuran tumor	Jumlahpasien	%
≤ 5 cm	15	50
> 5 cm	15	50
Total	30	100
Jumlah KGB yang terlibat	Jumlahpasien	%
< 10	9	30
≥ 10	21	70
Total	30	100
Status metastasis	Jumlahpasien	%
Tidak ada metastasis	15	50
Ada metastasis	15	50

Total	30	100
Ekspresi <i>E-cadherin</i>	Jumlah pasien	%
Positif sedang	2	6,7
Positif kuat	28	93,3
Total	30	100

Berdasarkan hasil ini diketahui bahwa penderita TNBC pada penelitian ini terbanyak pada kelompok usia > 40 tahun. Berdasarkan hasil ini diketahui bahwa jumlah penderita TNBC antara ukuran tumor ≤ 5 cm dengan ukuran tumor > 5 cm pada penelitian ini, memiliki jumlah yang sama banyak. Berdasarkan hasil ini diketahui bahwa penderita TNBC pada penelitian ini terbanyak melibatkan ≥ 10 kelenjar

getah bening. Berdasarkan hasil ini diketahui bahwa status metastasis penderita TNBC antara tidak ada metastasis dan ada metastasi pada penelitian memiliki proporsional yang sama. Berdasarkan hasil ini diketahui bahwa ekspresi *E-cadherin* pada penderita TNBC pada penelitian ini sebagian besar ekspresi positif kuat.

Tabel 2. Korelasi usia, ukuran tumor, jumlah kgb yang terlibat dan status metastasis dengan ekspresi *E-cadherin* pada TNBC.

VARIABEL		Usia	Ukuran Tumor	Jumlah KGB	Kejadian Metastasis	Skor Ekspresi <i>E-Cadherin</i>
Usia	<i>Pearson Correlation</i>	1	0,000	-0,066	0,000	0,141
	<i>Sig. (2-tailed)</i>		1,000	0,730	1,000	0,457
	<i>N</i>	30	30	30	30	30
Ukuran Tumor	<i>Pearson Correlation</i>	0,000	1	-0,073	0,067	0,267
	<i>Sig. (2-tailed)</i>		1,000	0,702	0,726	0,153
	<i>N</i>	30	30	30	30	30
Jumlah KGB	<i>Pearson Correlation</i>	-0,066	-0,073	1	0,073	-0,175
	<i>Sig. (2-tailed)</i>		0,730	0,702	0,702	0,355
	<i>N</i>	30	30	30	30	30
Kejadian Metastasis	<i>Pearson Correlation</i>	0,000	0,067	0,073	1	0,267
	<i>Sig. (2-tailed)</i>		1,000	0,726	0,702	0,153
	<i>N</i>	30	30	30	30	30
Skor Ekspresi <i>E-Cadherin</i>	<i>Pearson Correlation</i>	0,141	0,267	-0,175	0,267	1
	<i>Sig. (2-tailed)</i>		0,457	0,153	0,153	
	<i>N</i>	30	30	30	30	30

Berdasarkan uji korelasi pearson antara usia pasien dengan ekspresi *E-cadherin* didapatkan hasil $p = 0,457$ ($p > 0,05$) artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara usia pasien dengan ekspresi *E-cadherin* pada TNBC pada penelitian ini. Berdasarkan uji korelasi pearson antara ukuran tumor dengan ekspresi *E-cadherin* didapatkan hasil $p = 0,153$ ($p > 0,05$) artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ukuran tumor dengan ekspresi *E-cadherin* pada TNBC pada penelitian ini. Berdasarkan uji korelasi pearson antara jumlah KGB yang terlibat dengan ekspresi *E-cadherin* didapatkan hasil $p = 0,355$ ($p > 0,05$) artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah KGB yang terlibat dengan ekspresi *E-cadherin* pada TNBC pada penelitian ini. Berdasarkan uji korelasi pearson antara status metastasis dengan ekspresi *E-cadherin* didapatkan hasil $p = 0,153$ ($p > 0,05$) artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara status metastasis dengan ekspresi *E-cadherin* pada TNBC pada penelitian ini.

PEMBAHASAN

Usia penderita

Hasil penelitian kami ini sejalan dengan penelitian lain yang dilakukan oleh Kashiwagi *et al.*, yang meneliti 574 pasien TNBC. Penelitian tersebut didapatkan hasil 123 pasien TNBC memiliki usia rata-rata 58 tahun (kisaran 26-93 tahun). Perbedaan yang signifikan secara statistik diamati antara TNBC dan non-TNBC berkaitan dengan derajat stadium patologis, ukuran tumor, metastasis KGB dan invasi limfatik (Kashiwagi *et al.*, 2010).

Shen T, *et al.* juga mendapatkan hasil, dari 72 pasien yang diteliti termasuk dalam studi dan karakteristik patologis dari tumor primer usia rata-rata dan median adalah 56 tahun (rentang usias 29-84 tahun) (Shen, Zhang, Siegal, Wei, 2016).

Penelitian yang dilakukan oleh Dewi C *et al.* juga mendapatkan hasil usia penderita TNBC berkisar antara 29-66 tahun, dengan 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 (Dewi *et al.*, 2013).

Studi lain juga mendukung penelitian kami yaitu studi oleh Wedari dan Sudarsa menjelaskan bahwa kelompok usia 41-45 tahun memiliki persentase tertinggi mengalami TNBC yaitu sebesar 33,34%, kemudian kelompok usia 46-50 tahun sebesar 15,38% dan kelompok usia 51-55 tahun serta kelompok usia 56-60 tahun masing-masing sebesar 12,82%. Hal ini diduga berkaitan dengan usia mulai terjadi menopause pada kebanyakan usia 45-55 tahun sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut (Wedari & Sudarasa, 2015).

Ukuran tumor

Hasil penelitian kami berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Pistelli *et al.* yang menyimpulkan sebagian besar pasien menunjukkan tumor pT1 (berukuran hingga 2 cm) (53,7%) dan pT2 tumor (diameter 2-5 cm) (30,9%). Penelitian tersebut menyimpulkan sebagian besar penderita TNBC memiliki ukuran tumor ≤ 2 cm. Penelitian tersebut membuat prediksi terjadinya risiko hanya menggunakan prognostik histologis dan parameter klinis tradisional, seperti ukuran tumor dan status kelenjar getah bening. Keseluruhan kasus TNBC pada penelitian tersebut menjelaskan bahwa ukuran tumor dan invasi limfovaskular adalah penanda prognostik yang paling berguna untuk memprediksi risiko dari kekambuhan (Pistelli, 2013).

Studi lain yang dilakukan oleh Rakha *et al.* menganalisis 282 pasien dengan TNBC dan mengungkapkan risiko kekambuhan yang lebih tinggi ketika ukuran tumor yang lebih besar ($>1,5$ cm) tetapi hanya dalam subkelompok pasien dengan KGB positif. Sebaliknya, analisis tersebut menunjukkan bahwa ukuran tumor TNBC memiliki nilai prognostik yang tidak tergantung pada status kelenjar getah bening (Rakha *et al.*, 2007).

Studi lain yang dilakukan oleh Foulkes menjelaskan bahwa semakin besar diameter tumor, semakin besar

jumlah KGB aksila yang akan ditemukan terkena kanker metastatik, semakin besar ukuran tumor, semakin buruk prognosinya, semakin besar angkanya KGB yang terlibat oleh kanker metastasis, lebih buruk prognosinya. Ukuran tumor dan status KGB aksila sangat berkorelasi, tetapi keduanya adalah ukuran independent dari prognosis. Bahkan pada tumor yang sangat besar, jumlahnya KGB yang terlibat sangat mempengaruhi hasil, dan ketika 4 atau lebih kelenjar mengandung tumor metastatik, seorang wanita dengan 10 sampai 20 mm tumor primer memiliki kelangsungan hidup 5 tahun yang lebih baik daripada seorang wanita dengan jumlah KGB yang sama terlibat oleh kanker, tetapi ukuran tumor primer 20-30 mm (Foulkes, 2012).

Triple negative breast cancers (TNBC) menunjukkan hubungan yang lemah antara ukuran tumor, status kelenjar getah bening, dan kelangsungan hidup. Ketika ukuran tumor berkurang dari 5 cm menjadi 1-2 cm, kelangsungan hidup 5 tahun meningkat menjadi sekitar 68% dari sekitar 48% (20% perbedaan) untuk pasien dengan 4 atau lebih kelenjar aksila yang positif dengan pasien dengan 1-3 KGB positif sekitar 88% dari sekitar 72% (perbedaan 16%) (Foulkes, 2012).

Jumlah KGB yang terlibat

Hasil penelitian kami berbeda dengan penelitian oleh Yin *et al.* Penelitian tersebut mendapatkan hasil pasien dengan TNBC, ukuran tumor dan status KGB tidak berkorelasi linier dengan kelangsungan hidup, dan bahkan tumor kecil pada kelompok *triple-negatif* memiliki tingkat yang tinggi dari KGB yang positif. Selain itu, begitu ada bukti metastasis kelenjar getah bening, prognosinya mungkin tidak terpengaruh dengan jumlah KGB positif (Foulkes, 2012).

Studi oleh Min He *et al.* menjelaskan bahwa di antara faktor-faktor yang bertanggung jawab atas buruknya klinis hasil pasien TNBC, ukuran tumor lokal, status KGB regional, dan metastasis jauh penentu prognostik yang paling penting, dan faktor ini termasuk dalam stadium sistem

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Jumlah KGB yang terlibat memiliki signifikansi klinis yang besar dalam pengobatan kanker payudara. Jumlah studi banyak yang telah memeriksa status KGB sebagai yang parameter prognostik paling penting pada pasien TNBC (He, 2017).

Penelitian dilakukan oleh Laot *et al/* juga menjelaskan bahwa keterlibatan KGB aksila (0, 1 hingga 3 KGB yang positif, 4 KGB yang positif) pada spesimen bedah dari kohort 1197 pasien yang diobati dengan kemoterapi neoadjuvant, dan menganalisis hubungannya dengan prognosis kelangsungan hidup. Pasien memiliki resiko tinggi adalah penderita dengan 4 atau lebih KGB yang terlibat dalam subkelompok luminal, sedangkan pasien dengan 1 KGB atau lebih yang terlibat memiliki prognosis yang menurun pada subkelompok kanker payudara *triple negative* dan HER2 positif (Laot *et al*, 2021).

Studi yang dilakukan oleh Liu N *et al.* menyimpulkan kanker payudara triple negatif dan Luminal lebih sering keterlibatan kelenjar getah bening-negatif (N0) bila dibandingkan dengan kanker positif Luminal B dan Her-2 (77,4% dan 73,4% vs. 45,3% dan 40,0%). Kanker payudara *triple negative* tiga kali lipat lebih agresif, tidak sering bermetastasis ke aksila dan tidak terkait dengan jumlah yang lebih tinggi dari KGB yang terlibat. Hal ini menunjukkan bahwa kanker payudara *triple negative* cenderung menyebar secara hematogen daripada secara limfogen, menekankan pentingnya pengobatan sistemik dibandingkan untuk pengobatan lokoregional pada pasien ini (Liu, 2017).

Status metastasis KGB

Hasil penelitian kami berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Liu HW *et al.* menjelaskan prognostik dari invasi limfovaskular pada pasien dengan kanker payudara diselidiki di beberapa studi. Penyebaran sel kanker payudara secara lokoregional dan sistemik ke KGB dan organ jauh, masing-masing, terjadi setelah invasi sel tumor ke dalam limfatik saluran dan pembuluh darah. Hasil penelitian tersebut

menunjukkan bahwa invasi limfovaskular dikaitkan dengan perkembangan kekambuhan dan prognosis TNBC yang buruk (Lai et al, 2011).

Penelitian yang dilakukan oleh Mohammed *et al.* memeriksa invasi limfovaskular pada 197 *basal-like* dan 99 TNBC, mengungkapkan bahwa *basal-like* dan TNBC menunjukkan peningkatan limfatik secara signifikan pada kepadatan pembuluh mikro, atau invasi vaskular dan prognosis daripada kelompok non-basal dan non-TNBC. Namun demikian, invasi vaskular memungkinkan untuk stratifikasi fenotipe TNBC ke dalam kelompok prognostik yang berbeda dan penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menyediakan alat yang cukup untuk memungkinkan pendekatan khusus yang lebih personal berdasarkan parameter biologis dan molekuler (Mohammed et al, 2011).

Penelitian Carey K *et al.*, menunjukkan bahwa pasien didiagnosis dengan tumor payudara *triple-negative*, memiliki kekambuhan dan kematian akibat kanker payudara dalam 5 tahun diagnosis lebih tinggi dibandingkan dengan fenotipe *non-triple-negative* (Carey & Lisa, 2009).

Eksresi *E-cadherin*

Hasil penelitian kami sesuai dengan penelitian oleh Kashiwagi *et al.*, yang meneliti 574 kasus karsinoma mammae. Kashiwagi menyimpulkan bahwa Ekspresi *E-cadherin* mungkin menjadi penanda prognostik yang berguna untuk mengklasifikasikan subkelompok TNBC. Penurunan ekspresi *E-cadherin* diamati pada 238 (41,5%) dari 574 pasien kanker payudara penurunan ekspresi *E-cadherin* secara signifikan sering terjadi pada kasus TNBC dan metastasis KGB (Kashiwagi, et al).

Pasien *E-cadherin*-negatif mengalami hasil yang jauh lebih buruk secara keseluruhan kelangsungan hidup dan interval bebas penyakit dibandingkan dengan pasien yang menggunakan *E-cadherin* positif. Prognosis kasus *E-cadherin*-negatif secara signifikan lebih buruk daripada kasus-kasus *E-cadherin* positif pada stadium I, II, dan III. Pasien TNBC dengan *E-cadherin*-negatif ekspresi

mengalami hasil yang jauh lebih buruk dalam hal kelangsungan hidup keseluruhan dan interval bebas penyakit daripada pasien *E-cadherin*-positif. Berkenaan dengan stadium klinis, prognosis pasien kanker *E-cadherin*-negatif secara signifikan lebih rendah daripada pasien kanker *E-cadherin*-positif sehubungan dengan keseluruhan kelangsungan hidup dan interval bebas penyakit pada tahap II (Kashiwagi, et al).

Penelitian kami sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Dewi C *et al.* yang mendapatkan hasil sebaran ekspresi *E-cadherin* positif terbanyak pada TNBC dengan ukuran massa tumor >2 cm, jenis karsinoma duktal invasif, derajat histologi tinggi (43,3%). Rasio prevalens hubungan ekspresi *E-cadherin* dengan invasi limfovaskular dan status KGB masing-masing 1,14 dan 1,65. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa *E-cadherin* belum bisa digunakan sebagai bahan pertimbangan untuk menentukan invasi limfovaskular dan status KGB pada kasus TNBC sehingga *E-cadherin* kurang dapat memberikan informasi mengenai prognosis penderita TNBC khususnya bagi klinisi dan penderita sendiri (Dewi et al, 2013).

Studi yang dilakukan oleh Ricciardi *et al.*, juga menyimpulkan bahwa ekspresi *E-cadherin* dapat digunakan sebagai marker prognostik pada TNBC. Penelitian tersebut menjelaskan Ekspresi *E-cadherin* dipertimbangkan positif jika skornya 2. Ekspresi ini negatif pada 53,3% kasus. Beberapa penelitian telah dilaporkan sejauh ini mengevaluasi peran prognostik ekspresi *E-cadherin*, baik sendiri atau dalam kombinasi dengan penanda prognostik lainnya (Ricciardi et al, 2015).

Studi oleh Fulga V *et al* menyimpulkan bahwa ekspresi *E-cadherin* tidak stabil selama proses metastasis. Ekspresi di KGB lebih rendah daripada di lokasi tumor primer. Ekspresi *E-cadherin* di tumor primer berkorelasi positif dengan *E-cadherin* dari kelenjar getah bening. Penelitian tersebut menemukan *E-cadherin* positif di semua tumor primer (95,45%), dengan (82,95%) kasus menunjukkan positif

kuat, ekspresi kelas 3 dan (12,5%) kelas 2. Semua kasus negatif (4,55%) dinilai sebagai 0. Di kelenjar getah bening, *E-cadherin* dievaluasi sebagai positif dalam (72,73%) kasus yang (59,09%) diperkirakan pada tingkat 3 dan (13,64%) sebagai kelas 2. Kasus negatif diwakili (27,27%) yang (19,32%) dinilai sebagai 0 dan (7,95%) sebagai 1. Analisis statistik mengungkapkan tidak ada korelasi ekspresi *E-cadherin* pada tumor primer dengan ER, PR, HER2, CK5, Ki-67 penanda atau subtipe molekuler (Fulga, 2015).

Di KGB metastatik, *E-cadherin* berkorelasi secara aktif dengan ER. Ekspresi *E-cadherin* di tumor primer tergolong lemah tetapi secara statistik berkorelasi signifikan dengan *E-cadherin* di KGB metastatik. Tidak adanya ekspresi *E-cadherin* sering dikorelasi dengan ukuran tumor, stadium tumor, keterlibatan status KGB dan kekambuhan tumor. Ekspresi *E-cadherin* memiliki pola pertumbuhan yang khas pada metastasis. Penurunan ekspresi *E-cadherin* sering terjadi pada karsinoma duktal invasif yang akan berkembang dan berkembang menjadi metastasis jauh (Fulga, 2015).

Studi lain yang dilakukan Nakagawa *et al.* juga sejalan dengan penelitian kami. Secara signifikan ekspresi *E-cadherin* yang tinggi terjadi pada TNBC dengan infiltrasi limfatik, dan *E-cadherin* juga secara signifikan diekspresikan secara positif dalam kasus-kasus metastasis-positif kelenjar getah bening. Penelitian ini menyimpulkan analisis untuk ekspresi *E-cadherin* bermakna untuk menentukan strategi pengobatan untuk TNBC (Nakagawa, 2011).

Hubungan usia penderita dengan ekspresi *E-cadherin*

Hasil penelitian kami sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kashiwagi S *et al.* yang meneliti 574 pasien TNBC, didapatkan hasil bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antar usia penderita dengan ekspresi *E-cadherin*. Studi oleh kashiwagi *et al.* mendapatkan hasil 123 pasien dengan TNBC memiliki usia rata-rata 58 tahun

(kisaran, 26-93 tahun) (Kashigawi, 2010).

Penelitian kami sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh N Guriec *et al.* yang menyimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi *E-cadherin*, dengan reseptor estrogen dan progesteron, usia dan status menopause saat diagnosis. Namun, kelangsungan hidup bebas penyakit dan keseluruhan dikaitkan dengan ekspresi *E-cadherin* (Guriec *et al.*, 1996).

Berdasarkan data di atas, kami menyimpulkan bahwa masih terdapat perbedaan hasil pada korelasi antara usia dengan kadar ekspresi *E-cadherin*, berdasarkan literatur yang ada. Hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan dalam metode penelitian, jumlah sampel, jenis antibodi yang digunakan dan perbedaan dalam penilaian ekspresi *E-cadherin* dari masing-masing center penelitian.

Hubungan ukuran tumor dengan ekspresi *E-cadherin*

Penelitian kami sejalan dengan Studi yang dilakukan oleh Chen H *et al* melakukan analisis kelangsungan hidup sesuai dengan stadium KGB pada ukuran tumor 2 cm dan ukuran tumor masing-masing > 2 cm. Diantara kasus tumor dengan ukuran tumor 2 cm, tidak ada yang termasuk dalam stadium pN3. Tumor dengan ukuran tumor 2 cm, stadium pN tidak berkorelasi dengan DFS ataupun OS. Studi tersebut menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara kurva kelangsungan hidup Kaplan-Meier untuk status KGB pada DFS dan OS dibandingkan untuk stadium pN1-pN2 pada DFS dan OS. Untuk kasus dengan ukuran tumor > 2 cm tahap pN berkorelasi dengan DFS dan OS. Lebih jauh analisis menunjukkan bahwa ada perbedaan secara statistic yang signifikan antara kurva kelangsungan hidup Kaplan-Meier status KGB untuk DFS dan OS, sedangkan stadium pN1-pN3 untuk DFS dan OS (Chen, 2017) (Chen, 2017).

Menurut AJCC cancer staging edisi ke-7 telah memasukkan ukuran tumor dan status KGB sebagai faktor prognostik yang paling penting pada kanker

payudara (Edge, 2010). Menurut Carter *et al.* menyimpulkan bahwa ukuran dari tumor primer dan jumlah positif KGB memiliki hubungan linier terbalik dengan prognosis dan kelangsungan hidup (Carter, 1989). Menurut studi yang dilakukan oleh Liao GS *et al.*, menjelaskan bahwa TNBC dikaitkan dengan ukuran tumor yang lebih besar (Liao, 2018).

Hernandez *et al.*, meneliti 1711 pasien TNBC, mendapatkan hasil bahwa 63,1% kasus memiliki ukuran tumor lebih dari 2 cm. Studi tersebut juga menunjukkan bahwa ukuran tumor yang lebih besar terjadi lebih sering pada kasus dengan positif kelenjar getah bening (Hernandez, 2011). Silverstein *et al.* juga menjelaskan bahwa beberapa penelitian menunjukkan bahwa ukuran tumor penting untuk memprediksi metastasis kelenjar getah bening (Silverstein, 1995).

atas kami menyimpulkan bahwa meskipun ukuran tumor yang lebih besar berkorelasi dengan KGB positif dikarenakan ukuran tumor berasal dari pN yang positif dan merupakan faktor prognostic yang independent. Hal ini penting untuk dikombinasikan pentingnya metastasis hematogen pada TNBC. Kami menduga sel tumor TNBC melepaskan diri dari massa yang lebih besar dan bermigrasi ke lokasi yang jauh melalui sirkulasi sehingga terjadi metastasis pada paru.

Hubungan jumlah KGB yang terlibat dengan ekspresi *E-cadherin*

Penelitian kami juga sejalan dengan Studi oleh Van Calster *et al.* menyimpulkan bahwa meskipun kelangsungan hidup pada TNBC lebih buruk dibandingkan dengan sub tipe kanker payudara lainnya, TNBC tidak menunjukkan keterlibatan yang kuat dengan kelenjar getah bening (Calster *et al.*, 2009).

Kashiwagi S *et al.* juga menjelaskan bahwa terdapat korelasi yang erat antara metastasis KGB dan disfungsi *E-cadherin* telah telah dilaporkan dalam berbagai jenis karsinoma. Getah bening yang sering KGB metastasis yang terkait dengan TNBC mungkin dijelaskan oleh hilangnya

adhesi sel-sel karena disfungsi *E-cadherin*. Hubungan antara *E-cadherin* dan metilasi promotor estrogen reseptor (ER) telah dilaporkan sebelumnya pada tumor payudara dan berkorelasi dengan parameter klinis metilasi promotor dapat menjelaskan korelasi antara penurunan ekspresi *E-cadherin* dan kanker payudara ER-negatif (Kashigawi *et al.*, 2010).

Studi yang dilakukan oleh Ricciardi *et al.*, juga menyimpulkan bahwa ekspresi *E-cadherin* dapat digunakan sebagai marker prognostik pada TNBC. Hasil penelitian menemukan bahwa tumor yang sangat tidak berdiferensiasi dan status menopause dikaitkan dengan status KGB positif dengan penurunan ekspresi *E-cadherin* (Ricciardi *et al.*, 2015).

Studi oleh Fulga V *et al.* menyimpulkan bahwa ekspresi *E-cadherin* tidak stabil selama proses metastasis. Penurunan ekspresi *E-cadherin* memiliki dampak yang tidak menguntungkan terhadap signifikansi prognosis. Ekspresi *E-cadherin* yang rendah sering dikaitkan dengan keterlibatan status KGB metastasis, kekambuhan tumor, derajat diferensiasi, dan stadium lanjut tumor (Fulga, 2015).

Hubungan status metastasis dengan ekspresi *E-cadherin*

Hasil penelitian kami berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Peng Li *et al.* menyimpulkan bahwa *E-cadherin* memiliki nilai potensial sebagai penanda molekuler prognostik dan target untuk terapi baru untuk pasien TNBC. Peng Li *et al.* mendapatkan hasil perbandingan fitur antara kelompok TNBC dan non-TNBC menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang nyata antara tipe histologis dan metastasis KGB. Berdasarkan analisis korelasi menunjukkan bahwa ekspresi *E-cadherin* negatif secara signifikan berkorelasi dengan metastasis KGB (Jiao *et al.*, 2014).

Ekspresi *E-cadherin* negatif menunjukkan secara signifikan berpengaruh lebih buruk terhadap *overall survivor* (OS) dan *Disease free survivor* (DFS) 5 tahun (OS dan DFS). Analisis multivariat menunjukkan bahwa

metastasis nodul KGB, stadium tumor-node-metastasis, dan *E-cadherin* secara independen memprediksi prognosis OS dan DFS yang buruk. Ekspresi *E-cadherin* negatif berkorelasi dengan metastasis KGB dan stadium TNM. Ekspresi *E-cadherin* tidak berkorelasi dengan usia, ukuran, derajat patologis, status menopause, atau tipe histologis (Li et al, 2016).

Penelitian oleh Tiwari N *et al.* menjelaskan bahwa TNBC adalah subtipe molekul invasif tanpa spesifik terapi target. Dibandingkan dengan subtipe tumor lainnya, TNBC secara biologis lebih agresif dan dikaitkan dengan tingkat kekambuhan yang lebih tinggi dan frekuensi metastasis yang lebih tinggi dan OS yang buruk dalam 5 tahun. TNBC adalah penyakit heterogen dengan demikian dibutuhkan penanda baru untuk mengidentifikasi prognosis yang memungkinkan karakterisasi yang lebih baik dan strategi terapi yang sesuai untuk TNBC (Tiwaria et al, 2012).

Invasi TNBC sering membutuhkan *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) dan sel kehilangan perlekatan lateral dan menjadi lebih motil. Salah satu simbol EMT adalah *downregulation E-cadherin* yang bertindak sebagai adhesi sel-sel protein, mengakibatkan ketidakstabilan pada persimpangan adherens yang menghubungkan sel-sel. Dengan menjalani transisi ini, sel-sel epitel secara bertahap kehilangan penanda epitelnya, seperti *E-cadherin*, laminin-1, dan cytokeratin serta mengekspresikan penanda mesenkimal, seperti N-cadherin, catenin, dan vimentin. Dengan demikian, epitel sel tumor mendapatkan peningkatan potensi invasi dan migrasi, dan akhirnya akan bermetastasis ke lokasi yang jauh (Tiwaria et al, 2012).

Penelitian kami juga berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Khasiwagi S *et al.* yang menyimpulkan Ekspresi *E-cadherin* merupakan penanda prognostik yang berguna untuk mengklasifikasikan subkelompok TNBC. Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa TNBC subtipe adalah satu-satunya variabel prognostik independent signifikan dalam kasus kanker payudara (Khasiwagi et al, 2010).

Penurunan kadar ekspresi *E-cadherin* dikaitkan dengan prognosis dan metastasis KGB. Korelasi yang erat antara metastasis KGB dan disfungsi *E-cadherin* telah dilaporkan dalam berbagai jenis karsinoma. Metastasis KGB sering terkait dengan TNBC yang disebabkan oleh hilangnya sel-sel adhesi karena disfungsi *E-cadherin* (Wedari & Sudarsa, 2015).

Hasil penelitian kami juga berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Yang L *et al.* yang menyimpulkan bahwa ekspresi *E-cadherin* yang rendah dikaitkan dengan metastasis KGB pada kanker payudara invasive dan pasien dengan ekspresi rendah juga memiliki prognosis yang buruk dibandingkan dengan kelompok ekspresi tinggi. Saat ini *E-cadherin* dapat digunakan dalam prognostic indeks untuk pasien dengan metastasis KGB dan TNBC. Penelitian tersebut mendapatkan hasil *E-cadherin* diekspresikan 29,69% (87/293) dari pasien dengan metastasis KGB kanker payudara, dengan ekspresi rendah 70,31% (206/293); perbedaan ini adalah berbeda nyata. Pasien dengan ekspresi *E-cadherin* tinggi memiliki prognosis yang lebih baik daripada kelompok ekspresi rendah yaitu TNBC dan hasil ini berbeda secara signifikan (Yang et al, 2018).

KESIMPULAN

Tingkat ekspresi *E-cadherin* pada penderita TNBC sebagian besar positif kuat. Ekspresi *E-cadherin* tidak berhubungan dengan status metastasis KGB pada TNBC. Ekspresi *E-cadherin* tidak berhubungan dengan jumlah KGB yang terlibat pada TNBC. Ekspresi *E-cadherin* tidak berhubungan dengan usia pasien pada TNBC. Ekspresi *E-cadherin* tidak berhubungan dengan ukuran tumor pada TNBC. Perbedaan terjadi kemungkinan karena populasi dan jumlah sampel yang sedikit. Perbedaan terjadi kemungkinan karena periode waktu yang singkat. Perbedaan terjadi kemungkinan karena merek antibodi yang berbeda, tatacara pemulasan immunohistokimia dan metode penelitian di setiap sentral pendidikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Calster B V, Bempt I V, Maria D, Nathalie Pochet, Jiqui Cheng, Sabine Van Huffel, et al. (2009). Axillary lymph node status of operable breast cancers by combined steroid receptor and HER-2 status: triple positive tumours are more likely lymph node positive. *Breast Cancer Res Treat* 113:181-187.
- Carey K. Anders and Lisa A. Carey. (2009). Biology, Metastatic Patterns, and Treatment of Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 9(2):73-81.
doi:10.3816/CBC.2009.s.008.Biology
- Carter CL, C Allen DEH. (1989). Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63(1):181-187.
- Chen H, Ding A, Wang M, Yin C, Zhang Z. (2017). Prognostic significance of lymph node metastasis in triple negative ductal carcinoma of the breast: A retrospective cohort study. *Int J Clin Exp Med* 10(2):2727-2736.
- Dewi C, Sulastri H FJ dan HZ. (2013). Hubungan Ekpresi *E-cadherin* dengan Invasi Limfovaskular dan Status KGB pada Karsinoma Payudara Triple Negative. *Maj Patol* 22:10-16.
- Edge SB, Compton CC. (2010). The american joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 17(6):1471-1474.
doi:10.1245/s10434-010-0985-4
- Foulkes WD. (2012). Size surprise? Tumour size, nodal status, and outcome after breast cancer. *Curr Oncol* 19(5):241-243.
doi:10.3747/co.19.1185
- Fulga V, Rudico L, Balica AR, et al. (2015). Differential expression of *E-cadherin* in primary breast cancer and corresponding lymph node metastases. *Anticancer Res* 35(2):759-765.
- Hansen, Eric K., Roach III M. (2018). *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology*.
- He M, Zhang JX, Jiang YZ, et al. (2017). The lymph node ratio as an independent prognostic factor for node-positive triple-negative breast cancer. *Oncotarget* 8(27):44870-44880.
doi:10.18632/oncotarget.17413
- Hernandez-Aya LF, Chavez-MacGregor M, Lei X, et al. (2011). Nodal status and clinical outcomes in a large cohort of patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 29(19):2628-2634.
doi:10.1200/JCO.2010.32.1877
- Hu QP, Kuang JY, Yang QK, Bian XW, Yu SC. (2016). Beyond a tumor suppressor: Soluble E-cadherin promotes the progression of cancer. *Int J Cancer* 138(12):2804-2812.
doi:10.1002/ijc.29982
- International W. (2018). *World cancer data Glob cancer Stat Most common cancers*.
- Jiao Q, Wu A, Shao G, et al. (2014). The latest progress in research on triple negative breast cancer (TNBC): risk factors , possible therapeutic targets and prognostic markers 6(7):1329-1335.
doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.13
- Kashiwagi S, Yashiro M, Takashima T, et al. (2010). Significance of *E-cadherin* expression in triple-negative breast cancer. *Br J Cancer* 103(2):249-255.
doi:10.1038/sj.bjc.6605735
- Kementrian Kesehatan RI. (2015). Situasi Penyakit Kanker Indonesia. *Pus Data dan Inf Kemenkes RI* 2:31-33.
- Kumar, V., Abbas, A. K. & Aster JC. (2014). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*.
- Lai HW, Kuo SJ, Chen LS, Chen ST, Chang TW, Chen DR. (2011). Prognostic significance of triple negative breast cancer at tumour size 1 cm and smaller. *Eur J Surg Oncol* 37:18-24.
- Laot L, Laas E, Girard N, et al. (2021). The prognostic value of lymph

- node involvement after neoadjuvant chemotherapy is different among breast cancer subtypes. *Cancers (Basel)* 13(2):1-20.
doi:10.3390/cancers13020171
- Liao GS, Hsu HM, Chu CH, et al. (2018). Prognostic role of lymphovascular invasion and lymph node status among breast cancer subtypes. *J Med Sci.* 38(2):54-61.
doi:10.4103/jmedsci.jmedsci_105_17
- Li P, Sun T, Yuan Q, Pan G, Zhang J, Sun D. (2016). The expressions of NEDD9 and *E-cadherin* correlate with metastasis and poor prognosis in triple-negative breast cancer patients. *Onco Targets Ther* 9:5751-5759.
doi:10.2147/OTT.S113768
- Liu N, Yang Z, Liu X, Niu Y. (2017). Lymph node status in different molecular subtype of breast cancer: Triple negative tumours are more likely lymph node negative. *Oncotarget* 8(33):55534-55543.
doi:10.18632/oncotarget.15022
- Wedari, Ni Luh Putu Harta; Sudarsa Iw. (2015). Persentase Kasus Triple Negative Di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Tahun 2006-2013: Studi Deskriptif. *J Med Udayana.*;4(8).
- Mohammed RAA, Ellis IO, Mahmmmod AM, et al. (2011). Lymphatic and blood vessels in basal and triple-negative breast cancers: Characteristics and prognostic significance. *Mod Pathol* 24(6):774-785.
doi:10.1038/modpathol.2011.4
- Nakagawa M, Bando Y, Nagao T, et al. (2011). Expression of p53, Ki-67, *E-cadherin*, N-cadherin and TOP2A in triple-negative breast cancer. *Anticancer Res.*;31(6):2389-2393.
- N Guriec, L Marcellin, B Gairard, H Cald eroles, A Wilk, R Renaud, J P Bergerat FO. (1996). *E-cadherin* mRNA expression in breast carcinomas correlates with overall and disease-free survival. *Invasion Metastasis* 16(1):19-26.
- Paulsson AK, Sherertz T, Park CC. (2018) Breast cancer. *Handb Evidence-Based Radiat Oncol* 343-399.
doi:10.1007/978-3-319-62642-0_17
- Pistelli M, Pagliacci A, Battelli N, et al. (2013). Prognostic factors in early-stage triple-negative breast cancer: Lessons and limits from clinical practice. *Anticancer Res* 33(6):2737-2742.
- Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AHS, Robertson JF, Ellis IO. (2007). Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 109(1):25-32.
doi:10.1002/cncr.22381
- Ricciardi GRR, Adamo B, Ieni A, et al. (2015). Androgen receptor (AR), *E-cadherin*, and Ki-67 as emerging targets and novel prognostic markers in triple-negative breast cancer (TNBC) patients. *PLoS One* 10(6):1-11.
doi:10.1371/journal.pone.0128368
- Singhai R, Patil VW, Jaiswal SR, Patil SD, Tayade MB, Patil A V. (2011). *E-cadherin* as a diagnostic biomarker in breast cancer. *N Am J Med Sci* 3(5):227-233.
doi:10.4297/najms.2011.3227
- Shen T, Zhang K, Siegal GP, Wei S. (2016). Prognostic value of *E-cadherin* and β -catenin in triple-negative breast cancer. *Am J Clin Pathol* 146(5):603-610.
doi:10.1093/AJCP/AQW183
- Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR CW and GP. (1995). Predicting axillary node positivity in patients with invasive carcinoma of the breast by using a combination of T category and palpability. *J Am Coll Surg* 180(6):700-704.
- Tiwari N, Gheldof A, Tatari M, Gerhard C. EMT as the ultimate survival mechanism of cancer cells. *Semin Cancer Biol.* 2012;22(3):194-207.
- Yadav BS, Chanana P, Jhamb S. (2015). Biomarkers in triple negative breast cancer: A review. *World J Clin Oncol* 6(6):252-263.
doi:10.5306/wjco.v6.i6.252
- Yang L, Wang XW, Zhu LP, et al. (2018).

Significance and prognosis of epithelial-cadherin expression in invasive breast carcinoma. *Oncol Lett* 16(2):1659-1665.
doi:10.3892/ol.2018.8836
Zilberberg Y V. (1927). About breast cancer. *Kazan Med J.* 23(11):1177-1177.
doi:10.17816/kazmj77600