

Hubungan Kepadatan *Tumor Associated Macrophages* CD-68 dan Karakteristik Klinikopatologi pada Karsinoma Payudara Invasif

Miko Kresna Handayani, Heni Maulani, Nursanti Apriyani
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Palembang

Penulis korespondensi: dr. Heni Maulani, SpPA(K)
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Jl. Jenderal Sudirman Km. 3½
Palembang 30126.
e-mail: henim09@yahoo.com; henimaulani@gmail.com;
e-mail: mikokresna@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang

Karsinoma payudara merupakan keganasan terbanyak pada wanita. Banyak faktor yang mempengaruhi prognosis penyakit ini. Tumor microenvironment (TME) atau ekologi tumor terutama terdiri dari sel-sel imun dengan *tumor associated macrophages* (TAM) sebagai populasi utama, yang berperan pada proses angiogenesis, invasi dan metastasis karsinoma. Beberapa penelitian telah memperlihatkan bahwa infiltrasi tinggi TAM dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kepadatan TAM dengan karakteristik klinikopatologi karsinoma payudara invasif.

Metode

Penelitian deskriptif dengan desain serial kasus, mulai 1 Januari 2015-31 Oktober 2017 telah dilakukan di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/Rumah Sakit Umum dr. Mohamad Hoesin Palembang pada 48 sampel yang telah didiagnosis secara histopatologi sebagai karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik dan telah dilakukan pemeriksaan pulasan imunohistokimia ER, PR, HER-2 dan Ki67. Kemudian dilakukan pewarnaan imunohistokimia dengan menggunakan antibodi CD-68. Hubungan antara kepadatan TAM dengan karakteristik klinikopatologi dianalisa dengan uji *Spearman's Rho*.

Hasil

Pada penelitian ini didapatkan mayoritas pasien berusia >40 tahun (77,1%), invasi limfovaskular positif (79,2%), dan *grade* III (62,5%). Analisis bivariat antara kepadatan TAM CD-68 stromal dan subtipe luminal A menunjukkan korelasi negatif sedang bermakna ($r = -0,398$; $p = 0,005$), sedangkan antara kepadatan TAM CD-68 stromal dan subtipe *triple negative* menunjukkan korelasi positif sedang bermakna ($r = 0,335$; $p = 0,020$).

Kesimpulan

Kepadatan TAM CD-68 stromal tumor berhubungan erat dengan subtipe luminal A dan *triple negative*.

Kata kunci: karsinoma payudara invasif, subtipe molekuler, TAM, CD68.

Relationship of CD-68 Associated Macrophages Tumor Density and Clinicopathological Characteristics in Invasive Breast Carcinoma

ABSTRACT

Background

Breast carcinoma is the most common malignancy among women worldwide. Many factors can influence prognosis of the disease. Tumor microenvironment (TME) is enriched in highly active immune cells. Herein, tumor associated macrophages (TAM) are the most prevalent immune cells. TAM can enhance tumor progression by promoting angiogenesis, invasion and metastasis. Some studies demonstrate that high density of macrophages infiltration associated with poor prognosis. The aim of the study is to determine the association between TAM density and clinicopathological characteristics of breast invasive carcinoma.

Methods

Descriptive study with case series design on January 1, 2015-October 31, 2017 was performed at Department of Anatomical Pathology Faculty of Medicine University of Sriwijaya/dr. Moh. Hoesin General Hospital Palembang on 48 samples invasive carcinoma mammary subtype unspecific, and have already staining with immunohistochemistry staining ER, PR, HER-2 and Ki-67, surrogate markers. Then immunohistochemistry staining using CD-68 antibody was conducted. The association between TAM density and clinicopathological characteristics were analyzed by using Spearman's Rho test.

Results

The majority of the patient are older than 40 years of age (77.1%), with positive lymphovascular invasion (79.2%), and at the grade III (62.5%). Bivariate analysis between TAM CD-68⁺ density in stromal tumor and subtype luminal A showed negative correlation moderate significantly ($r = -0.398$; $p = 0.005$) while between TAM CD-68⁺ density in stromal tumor and subtype triple negative showed positive correlation moderate significantly ($r = 0.335$; $p = 0.020$).

Conclusion

TAM CD-68⁺ density in stromal tumor was significantly correlated with luminal A and triple negative subtype.

Key words: invasive carcinoma of the breast, molecular subtype, TAM, CD-68.

PENDAHULUAN

Karsinoma payudara merupakan keganasan terbanyak pada wanita. Laporan dari GLOBOCAN *International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2012, menunjukkan bahwa di selu-ruh dunia terdapat 1.7 juta kasus karsinoma payudara dengan angka kejadian sekitar 25% dari semua kasus keganasan dengan kematian sekitar 521.900 kasus.¹ Di Indonesia, karsinoma payudara merupakan penyakit keganasan dengan prevalensi tertinggi kedua setelah kanker serviks, yang mencapai 0,05% pada tahun 2013.² Data di sentra diagnostik Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang sejak tahun 2014 sampai dengan 2016 memperlihatkan karsinoma payudara menduduki peringkat pertama dari 10 penyakit terbanyak.³

Informasi mengenai faktor prognosis karsinoma payudara penting dalam menentukan *outcome* dan pilihan terapi. Faktor prognosis intrinsik tumor terbagi menjadi dua kelompok yaitu faktor prognosis yang berkaitan dengan perluasan karsinoma dan faktor prognosis yang berkaitan dengan biologi yang mendasari karsinoma.⁴ Tingginya angka kematian akibat karsinoma payudara menyebabkan perlunya informasi baru tentang nilai faktor prognosis yang saat ini mulai mengarah kepada *tumor microenvironment* (TME) atau ekologi tumor. Makrofag yang menginfiltrasi tumor, atau *tumor-associated macrophages* (TAM) adalah bagian dari sel-sel imun TME yang merupakan populasi utama dari ekologi tumor.⁵

TAM dengan fenotip M2 memiliki berbagai fungsi meningkatkan pertumbuhan tumor yang mendukung perkembangan tumor, termasuk menginduksi angiogenesis tumor, memfasilitasi invasi tumor dan metastasis, dan meningkatkan lingkungan immunosupresif yang mendukung perkembangan tumor.⁶

Salah satu marker yang dapat digunakan untuk menilai makrofag adalah anti CD-68. CD-68 merupakan glikoprotein transmembran *glycosyl-ated* tinggi tipe I yang dimiliki oleh *lysosomal associated membrane protein* (LAMP)-famili dari glikoprotein dan terutama berlokasi di endosom, dan permukaan sel. Fungsi dari CD-68 diperkirakan berperan dalam memproses antigen atau dalam melindungi membran lisosom terhadap *lysosomal hydrolases*. TAM CD-68 yang memiliki ekspresi selektif pada jalur monosit/makrofag, secara

luas dapat digunakan sebagai indikasi TAM, marker spesifik *monocytemacrophage*,⁷ dan diagnostik, sebab makrofag dapat terpulau oleh anti CD-68.⁸ Perubahan lingkungan menyebabkan makrofag memperlihatkan sifat plastisitas tinggi, memberikan respon terhadap perubahan lingkungan, menunjukkan fenotip M2, dan sifat tumorisidal M1 serta menghambat pertumbuhan tumor.⁸

Penelitian Yuan dkk menyatakan infiltrasi makrofag memiliki kaitan klinis dengan karsinoma payudara invasif serta pada karsinoma payudara invasif triple negatif yang diinfiltrasi padat oleh TAM CD-68 berhubungan dengan metastasis jauh serta *disease-free survival* dan *disease-overall survival* dibanding infiltrasi kepadatan TAM yang kurang.⁹ Sedangkan penelitian Zhang dkk. mendapatkan kepadatan TAM CD-68 tinggi secara signifikan berhubungan dengan karsinoma payudara invasif yang memiliki grading lebih tinggi. Karsinoma payudara dengan kepadatan makrofag yang tinggi secara signifikan berkaitan dengan rendahnya angka *disease free survival* dan *5 year overall survival*.¹⁰ Penelitian Catharina dkk. memperlihatkan infiltrasi padat makrofag CD-163 ke stroma tumor secara signifikan berhubungan dengan klinikopatologi yang kurang menguntungkan bagi prognosis pasien, sedangkan infiltrasi padat makrofag CD-68 ke stroma tumor merupakan faktor risiko yang secara independen menurunkan *breast cancer specific survival* (BCSS). Secara bersamaan, infiltrasi padat makrofag CD-163 dan CD-68 pada stroma tumor berkaitan secara klinis pada penderita karsinoma payudara, dan dalam hal ini penelitian juga menganalisis lokasi makrofag.¹¹ Penelitian lain yang juga menganalisis lokasi makrofag adalah Gwak dkk. yang memperlihatkan infiltrasi padat TAM CD-68 pada stroma dan sarang tumor memperlihatkan adanya hubungan dengan karakteristik tumor yang agresif dan kepadatan tinggi TAM intra-tumoral memiliki faktor prognosis independen yang buruk. Gwak dkk. juga mendapatkan hasil infiltrasi padat TAM CD-68 pada stroma dan sarang tumor memiliki nilai prognosis dan terutama pada sarang tumor didapatkan sebagai faktor prognosis independen pada kelompok reseptor hormon positif.¹² Dari penelitian Mahmoud dkk. didapatkan kepadatan tinggi makrofag CD-68 berkorelasi dengan derajat histologi yang lebih tinggi dan memiliki hubung-

an dengan prognosis yang buruk.¹³

Angka kematian yang tinggi akibat karsinoma payudara dikalangan wanita, menyebabkan pentingnya pengetahuan tentang nilai-nilai faktor prognostik untuk memperkirakan *outcome* penya-kit. Walaupun, kepadatan makrofag dan karakteristik klinikopatologi karsinoma payudara telah terbukti dapat mempengaruhi prognosis karsinoma payudara. Sampai saat ini belum banyak penelitian yang menghubungkan antara dua faktor prognostik tersebut dan belum dapat dijelaskan apakah hubungan tersebut dapat menambah informasi tentang nilai-nilai faktor prognostik.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kepadatan TAM CD-68 dan karakteristik klinikopatologi karsinoma payudara di RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain serial kasus yang dilaksanakan pada tanggal 1 Juni-30 November 2017 di Departemen Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohamad Hoesin Palembang. Sampel penelitian ini adalah preparat hematoksin-eosin (HE) yang telah didiagnosis secara histopatologis sebagai karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik dan telah dilakukan pemeriksaan pulasan imunohistokimia ER, PR, HER-2 dan Ki67 yang kemudian dikelompokkan berdasarkan subtype molekular yaitu luminal A, luminal B, HER-2 positif dan *Triple negative* periode 1 Januari 2015-31 Oktober 2017 yang diambil menggunakan teknik *proportional random sampling* sebanyak 48 sampel. Kemudian pada sampel penelitian dilakukan pulasan menggunakan antibodi primer CD-68 (*clone* KP2 dilusi 1:250; Medaysis) untuk melihat morfologi makrofag.

Interpretasi kepadatan makrofag CD-68 dilakukan oleh peneliti dan dikonfirmasi oleh 2 orang ahli Patologi Anatomik (pembimbing). Awalnya pemeriksaan dilakukan dengan perbesaran lemah (40x) untuk memilih 10 fokus dengan kepadatan makrofag CD-68 yang tertinggi. Selanjutnya dengan perbesaran kuat (400x) jumlah makrofag CD-68 pada masing-masing fokus dihitung. Pada analisis kepadatan makrofag CD-68, seluruh makrofag yang dihitung dari 10 fokus tersebut kemudian dijumlahkan dan dibagi 10 untuk menentukan nilai rerata (*mean*). Sebagai titik *cut-off*,

digunakan nilai median untuk mengkategorikan makrofag menjadi kepadatan tinggi dan kepadatan rendah.

Setelah data terkumpul lengkap, dilakukan analisis univariat untuk mengetahui distribusi karakteristik pasien karsinoma payudara. Kemudian, dilakukan analisis bivariat dengan uji *Spearman's Rho* untuk mengetahui hubungan antara kepadatan makrofag dan karakteristik klinikopatologi karsinoma payudara.

HASIL

Tabel 1 menunjukkan rerata usia pasien karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik sebesar 49,77±11,66 tahun (rentang usia 26 sampai 91 tahun) di mana mayoritas pasien berusia >40 tahun (77,1%). Dari 48 sampel, sebanyak 38 (79,2%) dengan invasi limfovaskular dan 10 sampel (20,8%) tanpa invasi limfovaskular. Pada penelitian ini, tidak dijumpai sampel dengan *grade* I, sedangkan *grade* II ditemukan sebanyak 18 sampel (37,5%), sementara itu dijumpai *grade* III sebanyak 30 sampel (62,5%). Pada seluruh subjek penelitian diambil subtype Luminal A, Luminal B, HER-2 dan *triple negative* masing sebanyak 12 sampel (25%).

Tabel 1. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan karakteristik klinikopatologi.

Karakteristik	Total	Persentase (%)
Umur pasien (tahun)		
Rerata ± SD		49,77 ± 11,66
Median (Min-Max)		50 (26-91)
Umur pasien, n(%)		
≤ 40 tahun	11	22,9
> 40 tahun	37	77,1
Invasi limfovaskular (n,%)		
Positif	38	79,2
Negatif	10	20,8
Grading tumor, (n,%)		
<i>Grade</i> I	0	0
<i>Grade</i> II	18	37,5
<i>Grade</i> III	30	62,5
Subtipe, (n,%)		
Luminal A	12	25,0
Luminal B	12	25,0
HER-2	12	25,0
<i>Triple negative</i>	12	25,0

Tabel 2 menunjukkan rerata jumlah TAM CD68 stromal sebesar 27,302±12,176 dengan median 24,8 dan rentang jumlah TAM CD68 stromal 4,60 sampai 55,30; sedangkan rerata jumlah TAM CD-68 intratumoral sebesar 6,383±2,852 dengan median 6,3 dan rentang jumlah CD-68 intratumoral 1,70 sampai 17,0.

Tabel 2. Nilai kepadatan TAM CD-68.

Kepadatan TAM CD68	nilai
CD68 Stromal	
Rerata ± SD	27,302 ±12,176
Median (Min-Max)	24,8 (4,6-55,3)
CD68 Intratumoral	
Rerata ± SD	6,383 ±2,852
Median (Min-Max)	6,3 (1,7-17,0)

Tabel 3 menunjukkan kepadatan tinggi TAM CD-68 intratumoral umumnya dijumpai pada pasien berusia ≤40 tahun, dengan invasi limfo-vaskular positif, pada grade III, serta pada subtype Her-2 dan triple negative.

Tabel 3. Karakteristik klinikopatologi berdasarkan kepadatan TAM CD-68 intratumoral.

Karakteristik	Kepadatan TAM CD-68 intratumoral		n(%)
	Tinggi	Rendah	
Umur pasien, n(%)			
≤40 tahun	7 (63,6)	4 (36,4)	11 (100)
>40 tahun	17 (45,9)	20 (54,1)	37 (100)
Invasi limfovaskular			
Positif	22 (57,9)	16 (42,1)	38 (100)
Negatif	3 (30)	7 (70)	10 (100)
Grading (n,%)			
Grade I	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grade II	8 (44,4)	10 (55,6)	18 (100)
Grade III	17 (56,7)	13 (43,3)	30 (100)
Subtipe, (n,%)			
Luminal A	5 (41,7)	7 (58,3)	12 (100)
Luminal B	3 (25)	9 (75)	12 (100)
HER-2	8 (66,7)	4 (33,3)	12 (100)
Triple Negative	8 (66,7)	4 (33,3)	12 (100)

Tabel 4 menunjukkan kepadatan tinggi TAM CD-68 stromal pada pasien berusia >40 tahun, dengan invasi limfovaskular positif, grade II dan III, serta subtype triple negative.

Tabel 4. Karakteristik klinikopatologi berdasarkan kepadatan TAM CD-68 stromal.

Karakteristik	Kepadatan TAM CD-68 stromal		Jumlah n (%)
	Tinggi	Rendah	
Umur pasien, n(%)			
≤40 tahun	5 (45,4)	6 (54,6)	11 (100)
>40 tahun	19 (51,4)	18 (48,6)	37 (100)
Invasi limfovaskular			
Positif	20 (52,6)	18 (47,4)	38 (100)
Negatif	3 (30)	7 (70)	10 (100)
Grading, (n,%)			
Grade I	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grade II	9 (50)	9 (50)	18 (100)
Grade III	15 (50)	15 (50)	30 (100)
Subtipe, (n,%)			
Luminal A	2 (16,7)	10 (83,3)	12 (100)
Luminal B	5 (41,7)	7 (58,3)	12 (100)
HER-2	8 (66,7)	4 (33,3)	12 (100)
Triple negative	9 (75)	3 (25)	12 (100)

Hasil analisis uji bivariat menggunakan uji korelasi Spearman's Rho didapatkan hasil korelasi yang tidak bermakna antara kepadatan TAM CD-68 intratumoral dengan semua karakteristik klinikopatologi (p>0,05). Selain itu, didapatkan hasil korelasi yang tidak bermakna antara kepadatan TAM CD-68 stromal dengan invasi limfovaskular, grading histopatologi, subtype molekuler luminal B dan HER-2 (p>0,05). Namun, didapatkan korelasi negatif sedang yang bermakna antara kepadatan TAM CD-68 stromal dan subtype luminal A (r=- 0,398; p=0,005) dan korelasi positif sedang yang bermakna antara kepadatan TAM CD-68 stromal dan subtype triple negative (r=0,335; p=0,020) (Tabel 5 dan 6).

Tabel 5. Korelasi kepadatan TAM CD68 stromal dan subtype luminal A.

Korelasi	n	r	p
Kepadatan TAM CD68 Stromal	48	-0,398*	0,005*
Subtipe Luminal A	48		

Uji Spearman, p=0,05

Tabel 6. Korelasi kepadatan TAM CD68 stromal dan subtype triple negative.

Korelasi	n	r	p
Kepadatan TAM CD68 Stromal	48	0,335*	0,020*
Subtipe Triple Negative	48		

*Uji Spearman, p=0,05

DISKUSI

Salah satu penyebab karsinoma payudara adalah usia, di mana risiko karsinoma payudara meningkat sejalan dengan bertambahnya umur rata-rata di atas 40 tahun.⁴ Pada penelitian ini didapatkan rerata usia pasien kanker payudara sebesar 49,77±11,66 tahun (rentang usia 26 sampai 91 tahun), mayoritas pasien berusia >40 tahun (77,1%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang melaporkan bahwa 76,6% pasien yang didiagnosis secara histopatologis sebagai karsinoma payudara, berusia di atas 40 tahun.¹⁴ Penelitian lain melaporkan bahwa 78,3% pasien karsinoma payudara memiliki rerata usia 46,87±8,53 dengan usia ≥40 tahun.¹⁵ Pada usia di atas 40 tahun, lobulus payudara didominasi oleh lobulus tipe 1 di mana tipe ini merupakan hasil regresi dari tipe 3. Tipe 1 ini merupakan tempat asal lesi pra neoplastik yang dapat berkembang menjadi karsinoma insitu serta dapat progresif menjadi karsinoma payudara invasif.¹⁶

Pada penelitian ini didapatkan 79,2% tumor dengan hasil limfovaskular invasi positif. Hasil penelitian terdahulu menyatakan bahwa hasil limfovaskular invasi negatif 52%,¹³ 55,8%,¹² sedangkan sisanya adalah limfovaskular invasif positif.

Pada penelitian ini didapatkan *grade* II sebanyak 37,5% dan *grade* III sebanyak 62,5% serta tidak didapatkan karsinoma payudara dengan *grade* I. Penelitian terdahulu menyatakan bahwa sebagian besar sampel memiliki derajat diferensiasi sedang atau *grade* 2 yaitu 53,7%,²² 52,4%.⁵⁶ Hal ini diduga karena sistem deteksi dini karsinoma payudara belum berkembang dan pasien datang ke pusat pengobatan dalam kondisi yang telah lanjut.²³

Pada penelitian ini dinilai hubungan antara kepadatan TAM CD-68 dan karakteristik klinikopatologi karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik. Makrofag yang menginfiltrasi tumor, atau yang disebut sebagai *tumor-associated macrophages* (TAM) adalah bagian dari sel-sel imun yang merupakan populasi utama dari ekologi tumor.⁵ Pada tumor solid, 5-40% dari massa tumor terdiri dari TAM.¹⁷ Tahap awal interaksi antara TAM dan sel-sel tumor adalah kemampuan dari TAM untuk memproduksi mediator yang secara langsung mendukung pertumbuhan tumor atau meningkatkan resistensi terhadap rangsangan yang menginduksi kematian sel tumor yaitu antara lain *epidermal growth factor* (EGF) dan IL-6. IL-6 akan mengaktifasi jalur *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3), yaitu mediator penting dari inflamasi berkaitan karsinoma. TAM dengan fenotip M2 juga memiliki berbagai fungsi meningkatkan pertumbuhan tumor yang mendukung perkembangan tumor, termasuk menginduksi angiogenesis tumor, memfasilitasi invasi tumor dan metastasis, dan meningkatkan lingkungan immunosupresif yang mendukung perkembangan tumor.⁸

Peranan TAM pada induksi proses angio-genesis yaitu TAM mampu mengenali hipoksia pada area avaskular dari tumor dan kemudian melepaskan VEGF-A, yang merupakan sitokin proangiogenik utama yang sangat potensial.⁶ VEGF-A pada massa tumor berkontribusi dalam memulai angiogenesis tumor dengan menstimulasi migrasi dan proliferasi sel endotel, memulai proses pertunasan kapiler, dan berkontribusi dalam pembentukan lumen pembuluh darah. TAM juga akan mensekresikan

enzim proteolitik yang diinduksi oleh kondisi hipoksia seperti MMP-1 dan MMP-7 serta sejumlah mediator proangio-genik lain, termasuk TNF α , *basic fibroblast growth factor* (bFGF), *thymidine phosphorylase* (TP), *urokinase-type plasminogen activator* (uPA), *adrenomedullin* (ADM) dan *semaphorin 4D* untuk memfasilitasi angiogenesis tumor.¹⁸

Pada proses invasi dan metastasis tumor, TAM berperan dalam semua tahap-tahap proses metastasis. TAM akan mengekspresikan sitokin yang menginduksi *epithelial-to-mesenchymal transition* (EMT) seperti TGF- β dan IL-6. TAM juga akan mensekresikan *EGF-like ligands/factor* yang mengaktifasi jalur EGFR pada sel-sel tumor sehingga meningkatkan meningkatkan proses EMT.¹⁹ Di lain pihak, sel-sel tumor akan mem-produksi CSF1 yang akan menstimulasi TAM untuk mensekresikan EGF, yang berkontribusi untuk migrasi sel tumor. Jalur CSF-1-EGF penting untuk migrasi transendothelial sel tumor dan metastasis.²⁰ TAM merupakan kontributor yang paling aktif untuk remodeling jaringan dengan menjadi sumber utama MMP dan enzim proteolitik lain. Degradasi *extracellular matrix* (ECM) oleh TAM akan membuat sel-sel tumor mampu menginvasi secara lokal, melakukan penetrasi ke pembuluh darah dan mencapai area metastasis. Mediator TAM lain yang terlibat pada *remodeling* ECM dan berkontribusi pada peningkatan invasi sel-sel tumor antara lain *osteonectin* (SPARC) yang mampu meningkatkan interaksi dan migrasi sel tumor, *cathepsin protease* yang mendegradasi matriks dan melepaskan *growth factor*, serta kemokin CCL18 yang meningkatkan invasi dengan mengaktifasi ikatan sel tumor dengan ECM.²⁰

Pada uji korelasi didapatkan hasil korelasi positif lemah yang tidak bermakna antara kepadatan TAM CD-68 intratumoral dan stromal dengan status invasi limfovaskular. Hasil uji korelasi antara kepadatan TAM CD-68 intratumoral dan stromal dengan grading histopatologi menunjukkan korelasi positif lemah tidak bermakna.

Grading merupakan faktor prognosis kuat dan harus disertakan dalam sistem pelaporan karsinoma payudara, di mana telah banyak studi yang memperlihatkan adanya hubungan yang bermakna antara *grading* histologi dengan angka kelangsungan hidup pasien karsinoma payudara. Penilaian *grading*

histologi ini dinilai berdasarkan sistem *Nottingham Combined Histologic Grade (Elston-Ellis Modification of Scarff and Bloom-Richardson Grading System)* atau *Nottingham Grading System*.²¹

Pada level molekular, sifat heterogenus pada karsinoma payudara juga bervariasi. Studi genomik telah mengidentifikasi perbedaan intrinsik dari subtipe karsinoma payudara yang didapatkan dari profil ekspresi gen yang merupakan derivat dari *complementary DNA* (cDNA) *microarrays*, yaitu subtipe luminal A, luminal B, tipe HER-2 dan *basal-like/triple negative* di mana pada penelitian ini didapatkan masing-masing subtipe sama banyak (25%).^{24,25} Hasil pada penelitian ini menunjukkan luminal A merupakan bentuk karsinoma invasif paling sering (50%-60%);²⁶ diduga hal ini jumlah sampel keempat subtipe sama.

Berdasarkan tingkat proliferasinya, dibagi menjadi *estrogen reseptor* (ER) positif, *progesteron reseptor* (PR) positif, HER-2 negatif dan Ki67 (*proliferating cell nuclear antigen*) yang rendah. Subtipe luminal A secara bermakna lebih banyak dijumpai pada wanita usia tua dan pada stadium awal karsinoma. Luminal A terdiri dari sel-sel tumor yang berasal dari sel luminal atau duktus kelenjar payudara. Tumor yang memiliki subtipe ini sering dengan derajat histologi yang rendah, atipia inti yang ringan, mitosis rendah dan biasanya terjadi pada jenis histopatologi tubular carcinoma, karsinoma kribriiform, dan musinus karsinoma.²⁵ Secara umum, tipe luminal A berkaitan dengan prognosis yang sangat baik, dengan angka kelangsungan hidup 5 tahun lebih dari 80%.²⁶

Hasil uji korelasi antara kepadatan TAM CD-68 intratumoral dan subtipe luminal A menunjukkan korelasi negatif lemah yang tidak bermakna, sedangkan antara kepadatan TAM CD-68 stromal dan subtipe luminal A menunjukkan korelasi negatif sedang yang bermakna; berarti semakin padat TAM CD-68 stromal, maka semakin kecil kemungkinan didapatkan subtipe luminal A. Hal tersebut diduga karena luminal A sering ditemukan pada stadium awal karsinoma dengan kepadatan TAM masih rendah. Hasil ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan adanya korelasi negatif bermakna antara kepadatan makrofag CD-68 stromal dan subtipe luminal A.¹¹

Hasil uji korelasi antara subtipe luminal B dan kepadatan TAMCD-68 intratumoral dan

stroma menunjukkan korelasi negatif, sedangkan hasil uji korelasi antara HER-2 dan kepadatan TAM CD-68 menunjukkan korelasi positif.

Pada tipe basal, sebagian besar ditandai dengan ekspresi tripel negatif (ER, PR dan HER2 negatif). Secara biologi, karsinoma tipe *basal-like* tidak hanya ditandai oleh marker negatif pada ER, PR dan HER2, akan tetapi juga overekspresi dari onkogen yang mendukung proliferasi dan karsinogenesis, misalnya gen *c-kit*, *c-myc*, EGFR, mutasi gen p53 serta positif dengan protein sitokeratin5/6. Secara klinis, fenotip basal-like mengindikasikan adanya mutasi *germline* BRCA1, dan terutama dijumpai pada wanita usia muda. Karsinoma medulari dan metaplastik sering berkaitan dengan tripel negatif.²⁶ Tripel negatif/*basal like* merupakan tipe agresif dan memiliki prognosis yang paling buruk diantara subtipe karsinoma payudara lainnya.²⁷ Subtipe tripel negatif sendiri dapat menginduksi diferensiasi dan migrasi makrofag melalui mekanisme IL-1b.²⁸

KESIMPULAN

Kepadatan TAM CD-68 stromal tumor berhubungan erat dengan subtipe luminal A dan *triple negative*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistic, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65: 87-108.
2. Kemenkes, RI. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Deteksi Dini Kanker Leher Rahim dan Kanker Payudara. Jakarta: INFODATIN; 2014.
3. Ellyzar, Sulastri H, Murti K, Theodorus. Hubungan antara Overekspresi VEGF dengan ER, PR, HER2, Ki67 pada Subtipe Molekular Karsinoma Payudara Invasif Tidak Spesifik. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan* 2017; 4(1): 25-34.
4. Lester SC. The Breast. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 9th edition. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 1043-070
5. Williams CB, Yeh ES, Soloss AC. Tumor associated macrophages: unwitting accomplices in breast cancer malignancy. *Npjbcancer*. 2016; 2: 1-11.

6. Galdiero MR, Garlanda C, Jaillon S, Marone G, Mantovani A. Tumor associated macrophages and neutrophils in tumor progression. *J Cell Physiol.* 2013; 228: 1404-12.
7. Shabo I, Svanvik J. Expression of macrophage antigens by tumor cells. *Adv ExpMed Biol.* 2011; 714: 141-50.
8. Tang X. Tumor associated macrophages as potential diagnostic and prognostic biomarkers in breast cancer. *Cancer Lett.* 2013; 332: 3-10.
9. Yuan ZY, Luo RZ, Peng RJ, Wang SS, Xue C. High infiltration of tumor associated macrophages in triple negative breast cancer is associated with a higher risk of distant metastasis. *Oncol Targets Ther.* 2014; 7: 1475-80.
10. Zhang Y, Cheng S, Zhang M, Zhen L, Pang D, Zhang Q, *et al.* High infiltration of tumor associated macrophages predicts unfavourable clinical outcome for node negative breast cancer. *Journal pone.* 2013; 8: 1-8.
11. Medrek C, Ponten F, Jistrom K, Leandersson K. The presence of tumor associated macrophages in stroma as a prognostic marker for breast cancer patient. *BMC Cancer.* 2012;12(306): 1-9. doi: 10.1186/1471-2407-12-306.
12. Gwak JM, Jang MH, Kim DI, Seo AN, Park SY. Prognostic value of tumor associated macrophages according to histologic locations and hormone receptor status in breast cancer. *PLoS ONE.* 2015; 10(4): 1-14.
13. Mahmoud SMA, Lee AHS, Paish EC, Macmillan RD, Ellis IO. Tumour infiltrating macrophages and clinical outcome in breast cancer. *J Clin Pathol.* 2012; 65: 159-63.
14. Yuan ZY, Luo RZ, Peng RJ, Wang SS, Xue C. High infiltration of tumor associated macrophages in triple negative breast cancer is associated with a higher risk of distant metastasis. *Oncol Targets Ther.* 2014; 7: 1475-80.
15. Rahmatya A, Khambri D, Mulyani H. Hubungan usia dengan gambaran klinikopatologi kanker payudara di Bagian Bedah RSUP. Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas.* 2015; 4(2)
16. Vogel VG. Chemoprevention and Heritable Cancer Risk. In: Shaw GL. *Cancer Genetics for the Clinician.* New York: Springer US; 2012.p136
17. Sousa S, Brion R, Lintunen M, Kronqvist P, Sandholm J, Monkkonen J, *et al.* Human breast cancer cells educate macrophages toward the M2 activation status. *Breast Cancer Res.* 2015; 17: 1-14.
18. Chanmee T, Ontong P, Konno K, Itano N. Tumor associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers.* 2014; 6: 1670-90.
19. Guo C, Buranych A, Sarkar D, Fisher PB, Wang XY. The role of tumor associated macrophages in tumor vascularization. *Vasc Cell.* 2013; 5: 1-12.
20. Marelli G, Allavena P, Erreni M. Tumor associated macrophages, multitasking cells in the cancer landscape. *Cancer Res Frontiers.* 2015; 1: 149-61.
21. Lakhani SR., Ellis IO., Schnitt SJ, Tan PH., van de Vijver MJ. *WHO classification of tumours of the Breast, 4th edition.* Lyon: IARC; 2012.
22. Engstrom M, Opdahl JS, Hagen AI, Romundstad PR, Akslen LA, Haugen AO, *et al.* Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 140: 463-73.
23. Tfayli A, Temraz S, Mrad RA, Shamseddine A. Breast cancer in low-and middle-income countries: An emerging and challenging epidemic. *J Oncol.* 2010; 2010: 1-5. Article ID 490631, doi:10.1155/2010/490631.
24. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol.* 2010; 23: 560-4.
25. Allison KH. Molecular pathology of breast cancer what a pathologist needs to know. *Am J Clin Pathol.* 2012; 138: 770-80.
26. Trop I, LeBlanc SM, David J, Lalonde L, Tran-Thanh D, Labelle M, *et al.* Molecular classification of infiltrating breast cancer: toward personalized therapy. *Radio Graphics.* 2014; 34: 1178-95.
27. Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol.* 2012; 6: 7-12.
28. Stewart DA, Yang Y, Makowski L, Troester MA. Basal-loke breast cancer cells induce phenotypic and genomic changes in macrophages. *Mol Cancer Res.* 2012; 10: 727-38.