

# Ekspresi CD 44 pada Jaringan Tumor Karsinoma Payudara

Azamris\*, Wirnsma Arif\*, Eriyati Darwin\*\*

\* *Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas*

\*\* *Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas  
Rumah Sakit Umum Dr. M. Jamil, Padang*

## ABSTRAK

CD 44 merupakan suatu molekul permukaan sel leukosit yang memainkan peranan penting dalam *cell mediated immunity*, resirkulasi limfosit, aktivasi sel T, adhesi ke sel lainnya dan matriks interseluler, metabolisme hyaluronida, transduksi sinyal melewati membran sel, dan sekresi faktor pertumbuhan. Ekspresi berlebihan gen ini terjadi pada keganasan dan kemampuan metastasis sel kanker.

Penelitian ini bertujuan untuk melihat ekspresi CD 44 pada jaringan tumor payudara dan hubungannya dengan metastasis ke kelenjar getah bening.

Dari sampel periode 1 Januari 1999 sampai 1 Juli 2000 didapatkan 20 kasus Karsinoma Payudara stadium dini yang menjalani operasi Modifikasi Radikal Mastektomi. Usia yang paling muda adalah 24 tahun dan usia yang paling tua adalah 64 tahun, rerata usia : 42,7 tahun dengan SD 12,5 tahun. Dari Fischer exact test untuk melihat adanya pengaruh umur terhadap kadar CD 44 didapatkan  $p=0,39$  dengan nilai kemaknaan  $p < 0,05$ , menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna.

Dari ukuran TNM didapatkan pasien dengan T1 = 2 kasus (10%), T2 = 11 kasus (55%) dan sisanya T3 = 7 kasus (35%). Dari seluruh kasus didapatkan CD 44 positif pada seluruh kasus dan kadar rata-rata adalah 34,5%. Nilai rata-rata T1 adalah 19%, T2 = 29,45% dan T3 = 49,57%. Dapat dilihat korelasi makin besar T (ukuran tumor) kadar CD 44 makin tinggi.

Pada pemeriksaan patologi anatomi didapatkan dari 15 (70% kasus) kelenjar getah bening yang teraba secara klinis ternyata hanya 10 kelenjar yang positif mengandung metastasis. Pada hasil pemeriksaan CD 44 jaringan tumor pada NO = 37% (5 kasus), N1 = 35,07% (14 kasus) dan N2 = 21% (1 kasus). Hasil ini menunjukkan terdapat peningkatan kadar CD 44 pada kasus dengan pembesaran getah bening aksila.

Dari penelitian disimpulkan bahwa kadar CD 44 meningkat pada kasus dengan tumor yang besar dan adanya metastasis aksila. Walaupun demikian pemakaiannya secara klinis harus mengikutsertakan faktor-faktor prognostik lainnya.

## PENDAHULUAN

### Latar Belakang

Karsinoma payudara sama dengan kanker mulut rahim merupakan keganasan yang sering pada wanita. Kanker payudara 100 kali lebih sering pada wanita daripada pria. Di Indonesia insiden relatif karsinoma payudara cukup tinggi, ke dua setelah keganasan mulut rahim dalam deretan 10 keganasan terbanyak di Indonesia; dan terdapat kesan terjadi peningkatan insiden sebagai refleksi perubahan pola hidup dan

makanan masyarakat Indonesia<sup>(1)</sup>.

Insiden penderita karsinoma payudara bergerak naik terus dari usia 30 tahun. Keganasan ini jarang sekali ditemukan pada usia di bawah 20 tahun. Angka tertinggi terdapat pada usia 45-66 tahun. Dari penelitian biomolekuler telah dibuktikan bahwa kanker disebabkan karena mutasi gen BRCA1 dan BRCA2 pada 2% kasus maupun akibat mutasi spontan yang terjadi akibat pengaruh lingkungan<sup>(2)</sup>. Dari penelitian epidemiologi didapatkan bahwa faktor yang berpengaruh sebagai

faktor risiko karsinoma payudara adalah usia, hormonal, diet, virus, sinar radiasi, menderita tumor di tempat lain dan pola hidup/kebiasaan yang salah.<sup>(1,2)</sup>

Karsinoma Payudara sebagian besar berkembang di duktus, setelah itu baru menembus parenkim. Lima belas sampai empat puluh persen bersifat multi sentris. Penyebaran keganasan payudara terutama melalui aliran limfe aksila (metastasis lokal), yang kemudian baru menyebar sistemik. Metastasis jauh terutama ke tulang, paru-paru dan hati. Prognosis pasien ditentukan oleh tingkat penyebaran dan potensi metastasis. Bila tidak diobati ketahanan hidup lima tahun adalah 16-22 % sedangkan ketahanan hidup sepuluh tahun adalah 1-5 %. Ketahanan hidup tergantung pada tingkat penyakit, saat mulainya pengobatan, gambaran histopatologis, reseptor estrogen dan progesteron serta penanda biomolekul lainnya. Tingkat penyakit pada saat ini dinilai menurut TNM. Tingkat penyakit pada stadium dini menurut TNM adalah stadium I-II. Untuk stadium III-IV disebut stadium lanjut. Ketahanan hidup lima tahun berdasarkan TNM adalah berturut-turut 85%, 65%, 40%, 10%<sup>(1,2)</sup>. Salah satu faktor yang menentukan stadium dan prognosis penderita adalah terdapatnya metastasis ke kelenjar getah bening aksila. Karena akan membuat angka rekurensi menjadi lebih tinggi dan *survival*.

Adanya metastasis sangat menentukan angka ketahanan hidup penderita.

#### TUJUAN PENELITIAN

1. Mengetahui ekspresi antigen CD 44 var 5 di jaringan tumor payudara.
2. Mengetahui hubungan antara kadar CD 44 var 5 pada jaringan tumor dengan ukuran kanker payudara.
3. Mengetahui hubungan antara ekspresi antigen CD 44 var 5 pada jaringan kanker payudara dengan adanya metastasis pada kelenjar limfe aksila.

#### TINJAUAN PUSTAKA

Dengan berkembangnya pengetahuan onkologi, telah diketahui bahwa faktor imunitas memegang peranan dalam timbulnya keganasan termasuk keganasan payudara; penyimpangan sistim imun diduga terlibat dalam pembentukan sel ganas. Sel tumor merupakan suatu benda asing dalam tubuh yang memiliki susunan antigenik yang khas; hal ini akan memicu respon imun dan karena itu disebut sebagai *tumor associated antigen* (TAA). TAA merupakan antigen permukaan sel yang membangkitkan respon imunitas spesifik bila diinjeksikan pada hospes yang sama<sup>(3,4,5)</sup>. Pengetahuan ini digunakan dalam diagnosis dan pengobatan neoplasma tertentu pada manusia.

Respon individu terhadap pertumbuhan sel tumor ternyata tidak sama seperti yang terlihat di bawah ini<sup>(6,7)</sup>:

1. Penolakan (*rejection*) disebabkan karena inkompatibilitas.
2. Penerimaan (*acceptance*).
3. Pertumbuhan (*enhancement*).

Penelitian genetik dan perubahan biologis pada keganasan telah membuka cakrawala mengenai diagnostik dan intervensi terapi kanker. Sel T merupakan respon *host* dalam mengontrol pertumbuhan tumor. Dia memiliki kemampuan

membunuh langsung sel tumor atau melalui aktivasi berbagai komponen sistim imun. Terdapat 2 jenis subdivisi sel T yaitu CD 4 dan CD 8; CD 4 akan merangsang pelepasan berbagai mediator dan menginduksi respon inflamasi dan CD 8 selain memiliki kemampuan menghasilkan limfokin, yang paling utama adalah kemampuan membunuh sel tumor secara langsung<sup>(8,9)</sup>. Adanya sel tumor akan membuat sel T memiliki memori dalam menghadapi sel tumor tersebut, hal ini terutama tampak dari perubahan antigen permukaan sel T.

Salah satu bentuk antigen yang mengalami perubahan adalah CD 44 yang terdapat pada permukaan membran sel T<sup>(10)</sup>. CD 44 merupakan suatu ikatan hyaluronidase. Penelitian mutakhir tentang ekspresi gen CD 44 memberikan hal yang menjanjikan dalam diagnostik dini kanker, diagnostik metastasis dan pemantauan pengobatan. CD 44 merupakan suatu molekul permukaan sel leukosit yang memainkan peranan penting dalam *cell mediated immunity*, resirkulasi limfosit, aktivasi sel T, adhesi ke sel lainnya dan matriks interseleuler, metabolisme hyaluronida, transduksi sinyal melewati membran sel dan sekresi faktor pertumbuhan. CD 44 memiliki bentuk varian isoform yang terbagi ke dalam beberapa grup dan terletak dalam kromosom lokus 11p13. Dengan proses yang kompleks, gen ini mengatur fungsi sel dan terjadi perubahan ekspresi pada terjadinya keganasan. Berdasarkan fungsinya ini maka ekspresi CD 44 berhubungan dengan kemampuan metastasis pada kanker<sup>(11,12)</sup>. Hal ini memberikan makna pemakaian CD 44 pada klinis.

Molekul CD 44 terbentuk dalam berbagai isoform (hampir 11 jenis isoform). Masing-masing isoform menunjukkan migrasi limfosit yang berbeda. Variasi isoform ini tergantung pada jenis exon antara transmembran dan N-terminus. Epitel yang normal akan memberikan bentuk isoform CD 44 H dengan dominasi bentuk ikatan hyaluran tanpa exon v1-v10. Sedangkan pada kanker terdapat over ekspresi exon-v1-v10, yang menunjukkan bahwa exon ini berhubungan dengan adanya pertumbuhan yang berlebihan dan penyebaran tumor<sup>(12)</sup>. Bentuk isoform CD 44 tergantung pada CD44mRNA. Pemberian antibodi monoklonal anti CD 44 akan mencegah terjadinya pertumbuhan tumor dan metastasis.

Abnormalitas ekspresi CD 44 pada kanker payudara dapat diketahui melalui teknik RT-PCR pada jaringan tumor dan kelenjar aksila yang segar. Melalui teknik pewarnaan imunohistokimia dapat dilihat peningkatan CD 44 dan bentuk isoformnya v5, v6 dan v9 pada karsinoma jika dibandingkan dengan epitel normal payudara<sup>(13)</sup>. Penelitian lain menyebutkan korelasi yang signifikan antara ekspresi v3, v4, v6 dan peningkatan gradasi kanker payudara<sup>(14,15)</sup>. Beberapa peneliti melaporkan bahwa terdapatnya reseptor estrogen yang tinggi pada permukaan sel tumor juga menunjukkan peningkatan ekspresi varian CD 44; namun setelah diteliti lebih lanjut ternyata tidak terdapat hubungan antara status reseptor estrogen dengan ekspresi CD 44 ini. CD 44 merupakan kelompok protein permukaan sel yang berhubungan dengan adhesi dan metastasis tumor. Adanya bentuk isoform spesifik dengan ekspresi yang berlebihan menunjukkan adanya metastasis dan prognosis yang jelek pada kanker payudara. Ekspresi v5 yang terdapat pada jaringan payudara merupakan suatu petanda

adanya peningkatan gradasi tumor dan kemampuan metastasis ke kelenjar aksila<sup>(11)</sup>.

## METODOLOGI PENELITIAN

### Bahan

Pasien :

Sebagai responden diambil pasien karsinoma payudara stadium yang telah menjalani operasi modifikasi mastektomi radikal. Teknik modifikasi mastektomi radikal yang dipilih adalah menurut cara Auchincloss yaitu payudara secara total diangkat bersama dengan kelenjar limfe aksila secara en blok. Kemudian atas jaringan tumor dan kelenjar aksila dilakukan dua pewarnaan yaitu dengan hematoxilin eosin dan pewarnaan imunohistokimia (antibodi monoklonal).

### Pemeriksaan Antibodi Monoklonal

Pemeriksaan Antibodi Monoklonal dilakukan di Laboratorium Histologi FKUA. Antibodi monoklonal yang digunakan berasal dari *murine monoclonal antibody* yaitu : Mo Ab CD 44 var 5.

### Pemeriksaan Histopatologi

Pemeriksaan histopatologi jaringan tumor dan kelenjar limfe aksila dalam sediaan blok parafin dan diwarnai dengan hemtoksilin eosin. Pemeriksaan dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi FKUA.

Sampel pasien karsinoma payudara yang menjalani modifikasi mastektomi radikal sebanyak 20 kasus dan dilakukan dua macam pemeriksaan yaitu histopatologi dengan blok parafin dan pemeriksaan antibodi monoklonal untuk antigen CD 44 var 5. Pemeriksaan antibodi monoklonal untuk antigen CD 44 var 5 dilakukan dengan pewarnaan imunohistokimia (Imunoperoksidase indirek ) dengan metoda berikut ini.

Tahap-tahap pewarnaan :

1. Sediaan dikeringkan pada suhu ruangan selama 2-24 jam dan difiksasi dengan aseton selama 10 menit. Sampel ini dikeringkan dan dapat langsung diwarnai atau disimpan pada suhu -30°C. Sebelum proses pewarnaan dimasukkan ke dalam metanol dengan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1% untuk mengurangi reaksi warna endogen.
2. Cuci preparat dengan PBS 5 selama 5 menit.
3. Inkubasi dengan antibodi monoklonal yang telah dilarutkan dengan TRIS-BSA selama 30 menit pada suhu kamar dalam ruang lembab. Sel pelet seluas 1 cm<sup>2</sup> membutuhkan 100 ul Mo Ab.
4. Cuci preparat dengan PBS selama 5 menit.
5. Inkubasi dengan Rabbit anti Mouse POD conjugated (sigma) yang dilarutkan dengan serum selama 30 menit pada suhu ruang di dalam ruang lembab.
6. Cuci preparat dengan PBS selama 5 menit.
7. Inkubasi dengan Goat anti Rabit POD conjugated (sigma) yang dilarutkan dengan serum. Inkubasi dilakukan pada suhu kamar di ruang lembab selama 30 menit.
8. Cuci dengan PBS selama 5 menit.
9. Inkubasi dengan substrat Peroksida selama 10-15 menit sampai terlihat warna coklat di bawah kontrol mikroskop.

Substrat dilarutkan dari DAB (diamino tetra benzidine) dengan TRIS BSA dan perydol.

10. Cuci dengan PBS selama 5 menit.
11. Warnai dengan Hematoxilin.
12. Cuci dengan air.
13. Tutup dengan *deckglass* yang dilengketkan dengan glycerine gelatin.
14. Hitung jumlah sel yang positif yaitu sel yang berwarna coklat dari 100 sel.

Hasil pemeriksaan dinyatakan dalam persen, yaitu jumlah sel limfosit dengan ekspresi CD 44 var 5 terhadap perhitungan 100 sel limfosit. Nilai ambang batas positif adalah lebih besar dari 50%. Proses pembuatan sediaan dan pewarnaan dilakukan oleh satu orang tenaga yang menguasai teknik menurut protokol yang sudah baku. Setiap proses pewarnaan disertai dengan pewarnaan positif dan negatif.

### Analisis Statistik

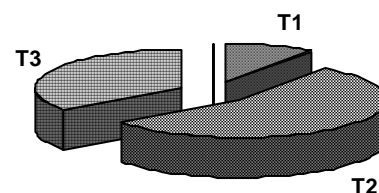
Data yang diperoleh dari pemeriksaan histopatologi dan antibodi monoklonal dibuat persentase dan kemudian masing-masing kelompok sampel dibandingkan dengan mempergunakan Fischer exact test. Nilai signifikan secara statistik adalah  $p > 0.05$ . Data disajikan dalam bentuk tabel dan diagram.

### Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan dari tanggal 1 Januari 1999 sampai dengan 1 Juli tahun 2000. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. M. Jamil Padang untuk pengambilan spesimen operasi sebanyak 20 kasus. Pemeriksaan histopatologi dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi FK Universitas Andalas dan pemeriksaan antibodi monoklonal di Laboratorium Histopatologi FK Universitas Andalas Padang.

## HASIL PENELITIAN

Periode 1 Januari 1999 sampai 1 Juli 2000 didapatkan 20 kasus Karsinoma Payudara stadium dini yang menjalani operasi Modifikasi Mastektomi Radikal, dilakukan pemeriksaan histopatologis pada jaringan payudara serta aksila. Pada kasus tersebut dilakukan pemeriksaan terhadap CD 44 pada jaringan karsinoma payudara dan pada kelenjar aksila. Usia pasien paling muda adalah 24 tahun dan usia paling tua adalah 64 tahun, rerata usia: 42,7 tahun, SD=12,5 tahun.



Gambar 1. Distribusi besar tumor menurut ukuran T.

Dari ukuran tumor menurut TNM didapatkan pasien dengan T1=2 kasus (10%), T2=11 kasus (55%) dan sisanya T3=7 kasus (35%). Sedangkan untuk kelenjar getah bening yang positif secara klinis didapatkan 15 kasus (75%) dengan perincian N1=14 kasus dan N2=1 kasus; tidak ditemukan pembesaran kelenjar getah bening (N0) pada 5 kasus (25%).

**Tabel 1. Hubungan umur dengan kadar CD 44 tumor**

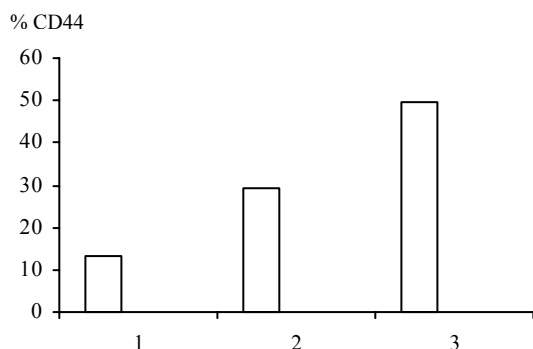
	<50%	>50%	Jumlah
< 40 tahun	6	7	8
> 40 tahun	7	5	12
Jumlah	13	7	20

Dari perhitungan dengan Fischer exact test didapatkan  $p=0,39$  dengan nilai kemaknaan  $p<0,05$ , maka tidak terdapat hubungan yang bermakna antara usia dengan jumlah CD 44 tumor.

Pada seluruh kasus didapatkan ekspresi CD 44 dengan nilai rata-rata 34,5% (4% - 87%).

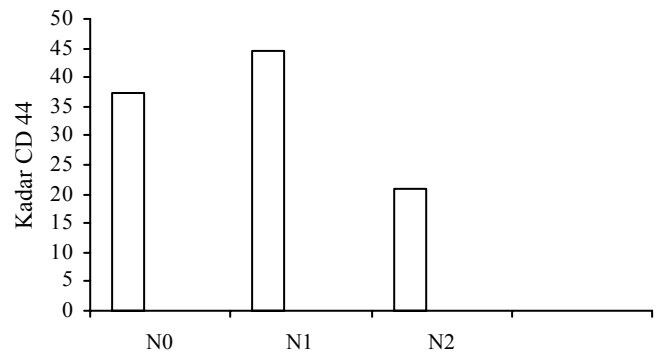
**Tabel 2. Hubungan antara ukuran tumor (T) dan kelenjar getah bening (N) dengan jumlah CD 44 per lapangan pandang.**

No	Tumor T	KGB (N)	% CD 44 per lapangan pandang
1	2	1	68
2	2	1	25
3	3	1	54
4	3	1	24
5	2	0	83
6	3	0	71
7	3	1	87
8	2	1	16
9	2	1	8
10	2	1	4
11	1	0	19
12	3	2	21
13	2	1	36
14	2	1	51
15	2	1	11
16	3	1	7
17	3	1	83
18	2	1	17
19	2	0	5
20	1	0	7
<b>Rata-rata</b>			<b>34,5</b>



**Gambar 2. Hubungan antara jumlah CD 44 dan ukuran T**

Rata-rata ekspresi CDK 44 var 5 pada T1=13%, T2=29,57%. Peningkatan kadar CD 44 jaringan tumor sebanding dengan peningkatan ukuran T.



**Gambar 3. Hubungan antara kadar CD 44 jaringan tumor dengan terbanya kelenjar getah bening aksila.**

Kadar CD 44 jaringan tumor pada N0 adalah 37,2%, N1=44,64% dan N2=21%.

Pada pemeriksaan Patologi anatomi atas 15 kelenjar getah bening yang teraba secara klinis ternyata hanya 10 kelenjar yang positif dengan metastasis karsinoma. Satu kasus yang tidak teraba ternyata mengandung metastasis.

**Tabel 3. Hubungan antara hasil pemeriksaan klinis dan patologi anatomi**

	PA +	PA -	Total
<b>Klinis +</b>	9	6	15
<b>Klinis -</b>	1	4	5
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>20</b>

Dari uji Fischer didapatkan  $p=0,15$  dimana  $p > 0,05$ , tidak terdapat hubungan secara statistik antara pemeriksaan klinis dan metastasis secara mikroskopis. Pada 5 kasus dengan klinis teraba ternyata pada pemeriksaan histopatologi menunjukkan gambaran hiperplasia reaktif.

**Tabel 4. Hubungan antara hasil pemeriksaan histopatologi kelenjar getah bening dengan kadar CD 44 pada jaringan tumor.**

	CD 44 +	CD 44 -	Total
<b>PA +</b>	5	5	10
<b>PA -</b>	4	6	10
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>20</b>

Dari uji Fischer didapatkan  $p=0,5$  ( $p > 0,05$ ), jadi tidak didapatkan hubungan yang bermakna.

Dari 10 kasus dengan metastasis aksila didapatkan rata-rata jumlah CD 44 adalah 44,9% dibandingkan dengan tanpa metastasis aksila adalah sebesar 24,9%.

## DISKUSI

Dari penelitian ini (20 kasus) usia yang paling muda adalah 24 tahun dan usia paling tua adalah 64 tahun, rerata usia: 42,7 tahun dengan  $SD=12,5$  tahun. Dari 20 kasus tersebut terdapat 6 kasus (30%) merupakan kanker payudara pada usia muda (<35 tahun). Perhitungan Fischer exact test untuk melihat pengaruh umur terhadap kadar CD 44 mendapatkan

$p=0,39$  dengan nilai kemaknaan  $p < 0,05$ , yang menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna. Hal ini sesuai dengan laporan beberapa peneliti yang tidak menemukan hubungan antara kadar CD 44 dengan usia penderita.

Molekul CD 44 dapat diekspresikan pada beberapa jaringan normal dan hampir pada semua sel kanker. Sedangkan antibodi terhadap CD 44 pada jaringan tumor payudara memiliki epitop bervariasi yang memiliki distribusi terbatas. Pemeriksaan CD 44 pada penelitian ini melalui pemeriksaan pada jaringan tumor. Hasil pemeriksaan dalam bentuk persentase per 100 lapangan pandang seperti yang dilakukan juga oleh Kinoshita dkk. Dari ukuran TNM didapatkan pasien dengan T1=2 kasus (10%), T2=11 kasus (55%) dan sisanya T3=7 kasus (35%); CD 44 positif pada seluruh kasus dan kadar rata-rata adalah 34,5% dengan nilai terendah 4% dan tertinggi 85%. Nilai rata-rata pada T1 adalah 13%, T2=26,85% dan T3=73,5%. Dari persentase dapat dilihat korelasi bahwa makin besar T (ukuran tumor) maka kadar CD 44 makin tinggi. Hal ini sesuai dengan yang dilaporkan Manfred Kaufman dkk; peningkatan ukuran tumor akan meningkatkan kadar CD 44 dan akan membuat prognosis menjadi lebih buruk.

Dari pemeriksaan patologi anatomi atas 15 (70% kasus) kelenjar getah bening yang teraba secara klinis, ternyata hanya 10 kelenjar yang positif mengandung metastasis, pada 5 kasus lainnya berupa hiperplasia reaktif. Satu kasus pada pemeriksaan klinis tidak teraba ternyata mengandung metastasis. Dari uji Fischer ternyata tidak terdapat hubungan antara pemeriksaan klinis dengan hasil pemeriksaan histopatologi. Pembesaran dapat terjadi juga akibat infeksi sekunder, atau akibat lepasnya bahan-bahan inflamasi akibat pertumbuhan tumor. Walaupun demikian dari 10 kasus dengan metastasis aksila (histopatologi) didapatkan rata-rata jumlah CD 44 44,9% dibandingkan dengan tanpa metastasis aksila sebesar 24,9%. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar CD 44 pada jaringan tumor sebanding dengan angka kejadian metastasis pada kelenjar getah bening aksila.

Kinoshita dkk, melakukan pemeriksaan CD 44 pada jaringan karsinoma mammae pada 91 kasus dan menghubungkannya dengan metastasis ke kelenjar aksila. 31 pasien dengan CD 44 positif mengalami rekurensi. CD 44 yang positif menunjukkan kecenderungan tinggi untuk metastasis ke kelenjar limfe, walaupun CD 44 bukan satu-satunya faktor yang berhubungan dengan metastasis ke kelenjar limfe. Pada penelitian ini didapatkan hasil rata-rata pemeriksaan CD 44 jaringan tumor pada N0=37,2%, N1=46,64% dan N2=21%. Dari diagram 3 tampak bahwa terdapat peningkatan kadar CD 44 sebanding dengan pembesaran kelenjar getah bening aksila (N0 dan N1). Pada N2 terdapat penurunan nilai CD karena jumlah sampel hanya 1 kasus dan juga nilai N2 sendiri menunjukkan adanya perlengkapan antara kgb dengan jaringan sekitarnya.

Dari uji Fischer tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara ekspresi CD 44 di jaringan tumor dengan adanya metastasis ke aksila secara histopatologis (**Tabel 4**). Namun kadar CD 44 di jaringan payudara pasien tanpa metastasis ke kelenjar aksila lebih rendah daripada pada pasien dengan

metastasis ke aksila (37,2% vs 44,64%). Kondisi ini dapat disebabkan karena jumlah sampel yang masih sedikit atau karena memang kedua hal ini tidak berhubungan secara statistik. Sheen chen dkk melaporkan bahwa adanya molekul CD 44 merupakan faktor prognostik jelek pada karsinoma payudara; 100 pasien karsinoma duktal invasif dengan kadar CD 44 tinggi mengandung metastasis. Manfred Kaufman melaporkan bahwa ekspresi CD 44 yang lebih tinggi memiliki *survival* yang lebih pendek. Walaupun demikian masih perlu penelitian yang lebih lanjut terutama dengan mengikutsertakan faktor-faktor prognostik lainnya.

## KESIMPULAN

1. Ekspresi CD 44 didapatkan pada seluruh kasus kanker payudara yang diteliti.
2. Kadar ekspresi CD 44 sebanding dengan peningkatan ukuran tumor, tetapi tidak ada hubungannya dengan usia penderita.
3. Terdapat peningkatan kadar CD 44 pada jaringan tumor kasus dengan metastasis ke kelenjar aksila.
4. Perlu penelitian lebih lanjut untuk dapat memakai ekspresi CD 44 var 5 sebagai faktor prognostik untuk timbulnya metastasis.
5. Hasil pemeriksaan histopatologis "Hiperplasia Reaktif", dengan konfirmasi pemeriksaan CD 44 var 5 yang positif perlu di *follow up* untuk menentukan hubungan terdapat rekurensi dan *survival rate* penderita.

## KEPUSTAKAAN

1. Ramli B. Penerapan mutakhir karsinoma payudara. Makalah Simposium Terapi Kanker Payudara. Padang; Maret 2000.
2. Henderson C, Harris MR, Kinne DW, Hellman S. Cancer of the Breast, In Cancer Principles and Practice of Oncology 3<sup>rd</sup> ed, Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. Philadelphia: JB Lippincott Co. 1989; 1197-1258.
3. Austyn JM, Wood KJ. Principles of cellular and molecular immunology. New York: Oxford University Press, 1994 ; 203-17.
4. Janeway CA, Travers P. Immunobiology: the immune system in health and disease. New York: Blackwell Scient. Publ, 1994; 601-37.
5. Chandrasoma P, Taylor CR. Concise Pathology. 2<sup>nd</sup> ed. London: Prentice Hall International, 1995; 47-68.
6. Belanty JA. Immunology. 3<sup>rd</sup> ed. Jogjakarta: Gajah Mada University Press, 1993; 18-57.
7. Roitt I. Essential Immunology. 9<sup>th</sup> ed. London: Blackwell Science Ltd, 1997; 195-1198.
8. Elgert KD. Immunology: understanding the immune system. New York: Wiley Liss, 1996; 173-98.
9. Kresno SB. Immunologi : diagnosis dan prosedur laboratorium. Edisi ketiga. Jakarta: FKUI, 1996; 5-77.
10. Griffioen AW, Coenen MJ, Damen CA, Hellwig SM, Van Weering DH, Vooys W, Blijham GH, Groenewegen G. CD 44 is involved in tumor angiogenesis; an activation antigen on human endothelial cells. Blood 1997; 90(3): 1197-1258.
11. Lanher C, Moser R, Bauernhofer T, Wilder TM, Samonigg H, Berghold A, Zatloukal K. Soluble CD 44 v5 and v6 in serum patients with breast cancer. Correlation with expression of CD 44 v5 and v6 in primary tumors and location of metastasis. Breast Cancer Res Treat 1998; 47(1): 29-40.
12. Kitti EM, Ruckser R, Sakery S, Samek V, Hofmann J, Huber K, et al. Evaluation of soluble cd 44 splice variant v5 in the diagnosis and follow-up in breast cancer patients. Experiment and Clin Immunogenetics 1997; 14(4).

13. Ermak G, Jennings T, Boguniewicz A, Figge J. Novel CD 44 messenger RNA isoforms in human thyroid and breast tissues feature unusual sequence rearrangements. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1251-54.
14. Martin S, Jansen F, Bokelmann J, Kolb H. Soluble CD 44 splice variants in metastasing human breast cancer, *Int J Cancer* 1997; 74(4): 443-5.
15. Murti B. Penerapan metode statistik non parametik dalam ilmu-ilmu kesehatan. Jakarta: Gramedia, 1996.
16. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta: Binarupa Aksara, 1995.

KALENDER KEGIATAN ILMIAH PERIODE APRIL – JULI 2003		
Waktu	Kegiatan Ilmiah	Tempat dan Sekretariat
<b>MARET</b>	26 - 29	AOFOG 4 (Feto Maternal) Tiara Convention Center, Medan E-mail: <a href="mailto:obgynham@indosat.net.id">obgynham@indosat.net.id</a> Telp : 061-4534190, 4511522
<b>APRIL</b>	11 - 13	Kursus Penyegar dan Penambah Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (KIPPIK FKUI 2003) Hotel Borobudur, Jakarta Email: <a href="mailto:cme_fkui@yahoo.com">cme_fkui@yahoo.com</a> Phone No:021-3106737
	20 - 21	6th International Conference on Hemodynamics of the International Hemodynamic Society Nikko Bali Resort & Spa, Bali Email: <a href="mailto:bimatama@centrin.net.id">bimatama@centrin.net.id</a> Telp :021-3927958, 3151665, 3144361
	20 - 23	Kongres Nasional VI PERKENI Hotel Tiara, Medan Email : <a href="mailto:perkeni_medan@yahoo.com">perkeni_medan@yahoo.com</a> Telp: 061-836 3009
	24 - 26	The 12th Annual Scientific Meeting of the Indonesia Heart Association (Cardiology Update 2003) Hotel Borobudur, Jakarta E-mail: <a href="mailto:PERKI-JAYA@cbn.net.id">PERKI-JAYA@cbn.net.id</a> , <a href="mailto:inaheart@indosat.net.id">inaheart@indosat.net.id</a> Tep: 021-5684093, 5684085 (ext. 3508); Fax : 021-5608239
	26 - 27	4th Jakarta Antimicrobial Update (JADE) 2003 Hotel Sahid Jaya, Jakarta E-mail: <a href="mailto:tropik@indosat.net.id">tropik@indosat.net.id</a> Telp: 021-3908157, 3925491 Fax : 021-3929106
<b>MEI</b>	2 - 4	Simposium Pertemuan Ilmiah Tahunan Ke-1 (PIN-1) PB PAPDI: Therapeutic Update in Internal Medicine Hotel Sheraton, Jogjakarta Email: <a href="mailto:pb_papdi@indonet.net.id">pb_papdi@indonet.net.id</a> Telp: 021-331384, 3159704, 330808 Ext. 6703
	3 - 4	Penatalaksanaan Holistik Autisme Hotel Sahid Jaya, Jakarta Email : <a href="mailto:knai2003@rad.net.id">knai2003@rad.net.id</a> Telp: 021-7980888, 7985177, 7940836/7
	9 - 10	3rd Jakarta Nephrology Hypertension (JNHC) Hotel Borobudur, Jakarta Email : <a href="mailto:inasn@link.net.id">inasn@link.net.id</a> , <a href="mailto:pernefri@cbn.net.id">pernefri@cbn.net.id</a> Telp : 021-314 9208
	11	Symposium Hipertensi
	16 - 18	International Congress on Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (Antibiotic 2003) Bali International Convention Center, Bali E-mail : <a href="mailto:ab2003@cbn.net.id">ab2003@cbn.net.id</a> Telp: 62-21-5684093 ext. 5019, 62-21-5684085 ext. 1242
	22 - 25	Indo Surgitex 200, IKABI Jakarta Convention Center Telp: 021-390 5533
24 - 25	Temu Ilmiah Geriatri 2003: Penatalaksanaan Pasien Geriatri dengan Pendekatan Interdisiplin Hotel Sahid Jaya, Jakarta Email: <a href="mailto:geriatri.fkui@mailcity.com">geriatri.fkui@mailcity.com</a> Telp: 021-31900275	
<b>JUNI</b>	21 - 22	PIN PERALMUNI 2003 Hotel Sahid Jaya, Jakarta Telp : 021-314 1160
<b>JULI</b>	4 - 7	Kongres Nasional Ke-XI PGI-PEGI dan PIN ke-XII PPHI Batu, Malang email: <a href="mailto:hegasindo_mlg@telkom.net">hegasindo_mlg@telkom.net</a> ; <a href="mailto:konasgastro_2003@yahoo.com">konasgastro_2003@yahoo.com</a> Telp : 0341-348265
	4 - 11	Kongres Nasional Obstetri & Ginekologi Indonesia (KOGI XII) Hotel Sheraton, Yogyakarta Telp: (0274)587333 psw 296
	9 - 12	Indonesian Digestive Week (IDDW) in Conjunction with the American Gastroenterological Association (AGA) Hotel Discovery Kartika Plaza, Bali E-mail: <a href="mailto:gitipdui@cbn.net.ui">gitipdui@cbn.net.ui</a> Telp: 021-3153957
	10 - 13	Mukernas Perdossi / Konas Perdossi Grand Bali Beach, Bali Email : <a href="mailto:perdossi_bali@indo.net.id">perdossi_bali@indo.net.id</a> Telp : 0361-246082, 227911/25 psw 174
	18 - 20	The 2nd National Symposium The Recent Advances in Critical Care Management Hotel Borobudur, Jakarta Telp: 021-3441008 Ext. 2426, 3518038
	25 - 27	Sewindu Pertemuan Ilmiah Tahunan Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM 2003 Hotel Sahid Jaya, Jakarta Email: <a href="mailto:ipdfkui@pacific.net.id">ipdfkui@pacific.net.id</a> Telp: 021-330956

	25 - 27	Sewindu Pertemuan Ilmiah Tahunan Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM 2003	Hotel Sahid Jaya, Jakarta Email: <a href="mailto:ipdfkui@pacific.net.id">ipdfkui@pacific.net.id</a> Telp: 021-330956
Informasi Terkini, Detail dan Lengkap (jadwal acara/pembicara) bisa diakses di <a href="http://www.kalbe.co.id">http://www.kalbe.co.id</a> Medical >> Calender of Event >> Complete			