

**KESESUAIAN DIAGNOSIS HISTOPATOLOGI
KARSINOMA DUKTAL DAN LOBULAR PAYUDARA
DENGAN EKSPRESI *E-CADHERIN* DI RSUP
Dr.MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

TESIS

Untuk memenuhi salah satu syarat ujian
Guna memperoleh gelar Spesialis Patologi Anatomi
Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Bagian Patologi Anatomi



Oleh :
Mona Oktarina Z.D.
NIM : 04082006001

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RSUP Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2011**

S
616 - 990 7

Mon

K

2011

**KESESUAIAN DIAGNOSIS HISTOPATOLOGI
KARSINOMA DUKTAL DAN LOBULAR PAYUDARA
DENGAN EKSPRESI *E-CADHERIN* DI RSUP
Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

TESIS

**Untuk memenuhi salah satu syarat ujian
Guna memperoleh gelar Spesialis Patologi Anatomi
Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Bagian Patologi Anatomi**



**Oleh :
Mona Oktarina Z.D.
NIM : 04082006001**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RSUP Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2011**

LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN

Nama : dr. Mona Oktarina Zubaidah Djafaar
Bagian : Patologi Anatomik
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang
NIM : 04082006001
Judul Tesis : **KESESUAIAN DIAGNOSIS HISTOPATOLOGI
KARSINOMA DUKTAL DAN LOBULAR PAYUDARA
DENGAN EKSPRESI E-CADHERIN DI
RSUP Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

Palembang, 26 Oktober 2011

Disetujui oleh :

Tanda Tangan

Pembimbing I



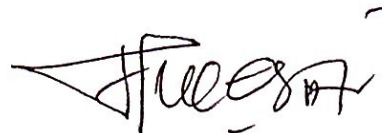
dr.Heni Maulani, SpPA (K)
NIP.19590914 298601 2 001

Pembimbing II



dr.M.Rasjid HS, SpPA
NIP.130344910

Pembimbing III

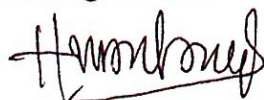


DR.dr.H.M.Zulkarnain,M.Med.Sc
NIP.19610903 198903 1 002

Diketahui,

Ketua Bagian
Patologi Anatomi FK Unsri/RSMH

Ketua Program Studi,
Patologi Anatomi FK Unsri/RSMH,



dr. Heni Maulani, SpPA (K)
NIP.19590914 298601 2 001

dr.Mezfi Unita, SpPA (K)
NIP.19491224 197602 2 001

ABSTRAK

Latar belakang. Karsinoma duktal (40-70%) dan lobular (5-15%) merupakan jenis karsinoma payudara yang banyak dijumpai. Kedua jenis karsinoma ini memiliki gambaran histopatologik yang berbeda, namun terkadang gambaran ini dapat tumpang tindih sehingga cukup menyulitkan ahli patologi. Penelitian-penelitian mengenai *E-cadherin* sebelumnya umumnya menunjukkan hilangnya ekspresi *E-cadherin* pada karsinoma lobular dan menetap pada karsinoma duktal sehingga dapat digunakan untuk membedakan kedua jenis karsinoma tersebut. Penelitian ini bermaksud melihat kesesuaian antara diagnosis histopatologi dengan ekspresi *E-cadherin* tersebut.

Bahan dan cara kerja. Sampel sejumlah 72 kasus karsinoma payudara jenis duktal, lobular, serta kasus karsinoma invasif dengan gambaran histopatologik meragukan antara kedua jenis karsinoma tersebut (Januari 2008 – Juli 2011) dari arsip preparat HE dan blok parafin di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang ditinjau ulang, dilakukan pulasan imunohistokimia *E-cadherin*, diinterpretasikan oleh 2 orang ahli patologi secara independen; dilakukan uji statistik Kappa.

Hasil. Nilai Kappa untuk kesesuaian diagnosis antara ahli patologi = 0,380. Dari 27 kasus duktal; ekspresi *E-cadherin* terlihat positif pada 25 kasus, negatif pada 1 kasus, dan 1 kasus menunjukkan ekspresi positif dan negatif. Kasus lobular hanya 2 kasus; semua menunjukkan ekspresi negatif, sedangkan pada kasus meragukan: ekspresi *E-cadherin* terlihat positif pada 21 kasus, negatif pada 14 kasus, dan pada 1 kasus dijumpai ekspresi positif dan negatif dalam satu tumor (nilai kappa = 0,809).

Simpulan. Ada kesesuaian yang sangat kuat antara ekspresi *E-cadherin* dengan diagnosis histopatologi (positif untuk karsinoma duktal; negatif untuk karsinoma lobular), dapat digunakan untuk membantu membedakan kedua jenis karsinoma tersebut terutama pada kasus yang memiliki gambaran histopatologik meragukan.

Kata kunci: karsinoma duktal, karsinoma lobular, ekspresi *E-cadherin*



ABSTRACT

Background. *The most common breast carcinomas are ductal (40-70%) and lobular (5-15%) types. They have distinct histopathological features, but the challenge for the pathologists are sometimes both features can appears on the same tumor in confusing pattern. In order to help distinguishing this two types carcinomas, there are many researchs for E-cadherin expression and proven as useful tools. This study want to see the conformity between the histopathological diagnoses with the E-cadherin expression.*

Methods. *Seventy two samples of H&E-stained slides and paraffin blocks consists of 18 ductal carcinomas, 18 lobular carcinomas and 36 invasive carcinomas showing confusing histopathological features of both types (Januari 2008 – Juli 2011) from the pathological archives of the Anatomical Pathology Laboratory of Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang being reviewed, E-cadherin immunohistochemical stains were performed, evaluated independently by 2 pathologists; Kappa statistical test were performed.*

Result. *Kappa value between the 2 pathologists are 0,380. From 27 cases of ductal carcinomas, the E-cadherin expression were positive in 25 cases, negative in 1 case, and both expression was seen in 1 case. Lobular carcinoma was found only 2 cases; both showed negative E-cadherin expression, meanwhile in the confusing cases: positive E-cadherin expression were observed in 21 cases, negative in 14 case, and 1 case was found with both positive and negative E-cadherin expression (Kappa value = 0,809).*

Conclusion. *E-cadherin expression is strongly conform with the histopathological diagnoses (ductal carcinomas are positive; lobular carcinomas are negative), can be used as a useful diagnostic tool to differentiate ductal and lobular carcinomas of the breast; especially for the cases with confusing histopathological features.*

Keywords: *ductal carcinomas, lobular carcinomas, E-cadherin expression*

PRAKATA

Bismillahirrohmannirrohiim.

Alhamdulillah. Puji syukur hamba panjatkan ke hadirat-Mu, ya Allah, atas segala limpahan rahmat dan karunia sehingga hamba dapat menyelesaikan tahap akhir Program Pendidikan Dokter Spesialis I bidang Patologi Anatomi di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.

Kepada Rektor Universitas Sriwijaya Palembang, saya ucapkan terima kasih atas izin yang diberikan sehingga saya dapat menimba ilmu Patologi Anatomi di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Terima kasih juga saya sampaikan kepada Dekan Fakultas Kedokteran beserta staf atas kesempatan yang diberikan untuk menuntut ilmu Patologi Anatomi di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang; khususnya kepada Dr. dr. H. M. Zulkarnain, M.Med.Sc, yang telah bersedia meluangkan waktu di sela-sela kesibukan yang padat sebagai Dekan untuk bertindak sebagai pembimbing dalam penyusunan tesis ini; mengarahkan pemilihan metodologi yang sesuai dan membantu pengolahan data secara statistik.

Kepada Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Universitas Sriwijaya Palembang, saya ucapkan terima kasih atas kesempatan untuk menimba ilmu Patologi Anatomi di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.

Kepada segenap jajaran Direksi Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang beserta staf, saya ucapkan terima kasih telah memfasilitasi kami peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam rangka menuntut ilmu

di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin; khususnya di bagian Patologi Anatomi.

Untuk seluruh guru dan para konsulen muda di bagian Patologi Anatomi, saya sampaikan rasa terima kasih tak terhingga atas transfer ilmu, bimbingan, nasehat, perhatian dan dorongan semangat yang diberikan selama saya menjalani masa pendidikan di bagian Patologi Anatomi.

Kepada dr. Heni Maulani, SpPA(K), saya ucapkan banyak terima kasih atas kesediaan meluangkan waktu di sela-sela kesibukan yang padat sebagai Ketua Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang, untuk memberikan sumbangan pikiran, koreksi dan saran sebagai pembimbing dalam penyusunan tesis ini.

Kepada dr. Hj. Mezfi Unita, SpPA(K), Ketua Program Studi Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang, saya sampaikan rasa kagum atas suri tauladan figur seorang ibu yang selalu siap membantu mengatasi permasalahan kami “anak-anaknya” selama masa pendidikan.

Kepada dr. Henny Sulastri, SpPA(K), Sekretaris Program Studi Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang, saya sampaikan rasa kagum atas keuletan untuk selalu berusaha menambah koleksi buku-buku acuan yang bermanfaat bagi seluruh peserta PPDS.

Kepada Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, dr. H. Zulkarnain Musa, SpPA, rasa salut saya sampaikan atas contoh cara pengelolaan, manajemen dan kiat-kiat pengembangan Laboratorium Patologi Anatomi menuju ke arah modernisasi.

Kepada dr. M. Rasjid HS, SpPA, saya sampaikan ungkapan rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga atas waktu, tenaga, kritik dan saran serta kesediaan beliau menjadi pembimbing saya dalam penyusunan tesis ini.

Ungkapan rasa terima kasih dan kagum juga saya sampaikan kepada dr. Jusuf Fantoni, MScPATH, SpPA(K) atas saran untuk selalu mengikuti perkembangan ilmu patologi anatomik terbaru serta nasehat untuk lebih percaya diri.

Kepada dr. Fifie Julianita, SpPA, saya sampaikan juga rasa kagum dan terima kasih atas nasehat untuk selalu mengikuti perkembangan ilmu patologi anatomik tanpa melupakan dasar-dasar ilmu tersebut.

Saya sampaikan juga rasa salut kepada dr. Krisna Murti, MBiotech, SpPA, atas nasehat untuk membuka wawasan terhadap perkembangan ilmu dan teknologi di bidang Patologi Anatomik serta contoh konkrit untuk selalu giat menuntut ilmu sampai ke negeri orang.

Rasa hormat juga saya sampaikan kepada dr. TB Aulia, SpPA, yang masih berkenan memberikan bimbingan saat ada kesempatan bertemu muka walaupun sudah tidak aktif bertugas.

Kepada para konsulen muda: dr. Aida Farida, SpPA; dr. Novi Triana, SpPA; dr. Wresnindyatsih, SpPA; dr. Nursanti Apriyani, SpPA; dr. Aspitriani, SpPA, terima kasih banyak saya ucapkan atas kritik, saran, dan bantuan serta kesediaan menjadi tempat bertanya selama saya menjalani pendidikan; khususnya dr. Kartika Sari, SpPA atas inspirasi dan tambahan referensi untuk usulan penelitian, serta dr. Ika Kartika EP, SpPA atas kesediaan menyisihkan waktu dan memberikan bantuan saat penyusunan tesis ini.

Kepada seluruh teman sejawat peserta didik PPDS I Patologi Anatomik, baik senior maupun junior yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, terima kasih atas bantuan dan dukungan semangat yang diberikan selama bersama-sama menjalani masa pendidikan, serta koreksi, kritik dan saran yang dibicarakan dalam penyusunan tesis ini.

Kepada seluruh staf dan karyawan laboratorium Patologi Anatomik RSUP Dr.Mohammad Hoesin Palembang serta berbagai pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, terima kasih atas bantuan serta kerja sama yang baik selama saya menjalani pendidikan dan melakukan penelitian untuk tesis ini.

Terakhir, namun yang paling utama, untuk keluarga saya: kedua orang tua dan mertua serta suami tercinta dr. H. Medi Primatori Purnawan dan anakku tersayang Soraya Dian Pangestika Purnawan, tak ada kata yang tepat untuk mengungkapkan rasa terima kasih yang tak terhingga atas doa, dukungan moril, pengertian dan pengorbanan yang telah diberikan selama ini.

Akhir kata, saya hanya dapat berdoa semoga Allah SWT memberikan pahala setimpal atas semua budi baik yang telah diberikan oleh keluarga, guru, teman sejawat serta instansi untuk kelancaran pendidikan saya, serta permohonan maaf apabila terdapat kata-kata yang tidak berkenan di hati.

Semoga tulisan ini bermanfaat untuk semua pihak.

Palembang, September 2011

Penulis

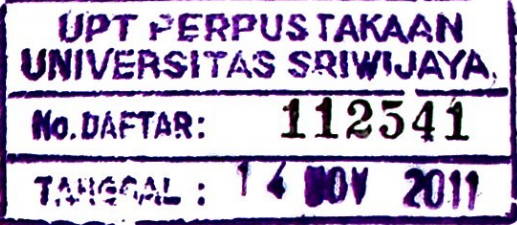
Motto:

Success comes to those who dare to stick their necks out.

*Obstacles are the frightful things that you see when you
take your mind off your goals.*

Dedicated to :

My family, teachers, colleagues and friends.



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN IDENTITAS DAN PENGESAHAN PENELITIAN	ii
ABSTRAK	iii
ABSTRACT	iv
PRAKATA	v
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR BAGAN	xiv
DAFTAR TABEL	xv
Bab I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Permasalahan	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Hipotesis	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
Bab II TINJAUAN KEPUSTAKAAN	
2.1 Epidemiologi Tumor Ganas Payudara	5
2.2 Klasifikasi dan Derajat Histologik Tumor Payudara	5
2.3 Gambaran Histopatologik Karsinoma Duktal	6
2.4 Gambaran Histopatologik Karsinoma Lobular	7

2.5	Gambaran Histopatologik <i>Mixed Carcinoma</i>	8
2.6	Petanda Tumor <i>E-cadherin</i>	8
Bab III KERANGKA KONSEPTUAL		13
Bab IV METODE PENELITIAN		
4.1	Desain Penelitian	15
4.1.1	Jenis Desain Penelitian	15
4.1.2	Tempat dan Waktu Penelitian	15
4.2	Populasi dan Sampel	15
4.3	Kriteria Penerimaan dan Penolakan	16
4.3.1	Kriteria Penerimaan	16
4.3.2	Kriteria Penolakan	17
4.4	Definisi Operasional	17
4.5	Peralatan dan Bahan yang Digunakan pada Pemeriksaan	
	Imunohistokimia	20
4.5.1	Peralatan Pulasan Imunohistokimia	20
4.5.2	Bahan Kimiawi	21
4.5.3	Mikroskop	22
4.6	Cara Kerja	22
4.6.1	Proses Pulasan Imunohistokimia dengan Antibodi <i>E-cadherin</i>	
	22
4.7	Alur Penelitian	26
4.8	Personalial Penelitian	27

Bab V JUSTIFIKASI ETIK

5.1 Rangkuman Karakteristik	28
5.2 Prosedur Pelaksanaan Etik	29
5.3 Analisis Kelayakan Etik	29
5.4 Simpulan	31

Bab VI HASIL DAN PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Umum	32
6.1.1 Umur	32
6.1.2 Lokasi tumor	33
6.1.3 Jenis kelamin	33
6.2 Kesesuaian Diagnosis Histopatologi Karsinoma Payudara antara Ahli Patologi	35
6.3 Kesesuaian Ekspresi <i>E-cadherin</i> terhadap diagnosis Karsinoma Duktal dan Lobular	36
6.4 Kesesuaian Ekspresi <i>E-cadherin</i> terhadap diagnosis Karsinoma dengan gambaran histopatologik meragukan antara Karsinoma Duktal dan Lobular	41

Bab VII SIMPULAN DAN SARAN	43
----------------------------------	----

DAFTAR PUSTAKA	46
----------------------	----

LAMPIRAN	50
----------------	----

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Karsinoma Duktal Invasif	7
Gambar 2 Karsinoma Lobular Invasif dan Insitu	8
Gambar 3 Karsinoma <i>Mixed Ductal and Lobular</i> , dan Karsinoma dengan Gambaran Morfologi Meragukan Antara Duktal dan Lobular	8
Gambar 4 Skema Ilustrasi <i>E-cadherin</i> pada <i>Adheren Junction</i>	10
Gambar 5 Skema Pengaturan Genomik <i>E-cadherin</i>	11
Gambar 6 Ekspresi <i>E-cadherin</i> Positif pada Karsinoma Duktal	11
Gambar 7 Ekspresi <i>E-cadherin</i> Negatif pada Karsinoma Lobular	12

DAFTAR BAGAN

Bagan Konseptual	14
Bagan Alur Penelitian	26

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Karakteristik Umum Penderita Karsinoma Payudara	34
Tabel 2 Distribusi jenis karsinoma berdasarkan kelompok umur	34
Tabel 3 Diagnosis histopatologi tinjau ulang preparat Hemaktosilin-Eosin antara ahli patologi	37
Tabel 4 Kesesuaian diagnosis histopatologi tinjau ulang preparat Hemaktosilin – Eosin antara ahli patologi dan ekspresi <i>E-cadherin</i>	40

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Permasalahan

Tumor ganas payudara sampai saat ini masih menduduki peringkat ke-2 setelah tumor ganas serviks pada wanita di Indonesia.¹ Jenis tumor ganas payudara yang paling sering dijumpai adalah karsinoma duktal (40-70%), diikuti oleh karsinoma lobular (5-15%).^{1,2} Karsinoma duktal dan karsinoma lobular payudara baik *insitu* maupun invasif adalah dua jenis karsinoma yang berbeda gambaran histopatologinya. Akan tetapi gambaran histopatologi kedua jenis karsinoma tersebut dapat dijumpai dalam satu tumor (*Mixed Duktal and Lobular Carcinoma*).^{1,3} Selain itu, karsinoma duktal dapat memiliki gambaran histopatologi yang menyerupai pola karsinoma lobular atau sebaliknya.^{1,3-6} Gambaran histopatologi meragukan seperti ini cukup menyulitkan patolog untuk menentukan diagnosis, dan akan berimplikasi terhadap penatalaksanaan tepat yang akan diambil oleh klinisi, mengingat perbedaan terapi kedua jenis karsinoma payudara ini cukup bermakna terutama untuk karsinoma *insitu*. Karsinoma lobular *insitu* dianggap sebagai prekursor lesi invasif dan lebih sering bilateral sehingga bila tindakan bedah dipilih sebagai penatalaksanaan maka mastektomi total bilateral akan dipertimbangkan untuk dilakukan sebagai terapi.⁷⁻⁹

Penelitian-penelitian yang telah dilakukan dari tahun 1990-an sampai sekarang tentang petanda tumor *E-cadherin* pada tumor-tumor payudara, umumnya menunjukkan bahwa ekspresi *E-cadherin* akan menghilang pada jenis karsinoma



lobular dan menetap pada jenis karsinoma duktal sehingga dapat digunakan untuk membedakan kedua jenis karsinoma ini, bahkan Acs dkk (2001) menyatakan bahwa sensitivitas dan spesifisitas *E-cadherin* untuk memperkirakan karsinoma jenis lobular adalah 97,6% dan 96,0% sedangkan untuk memperkirakan karsinoma jenis duktal adalah 96,0% dan 97,6%.^{4-6,10,11} Namun penelitian oleh Acs dkk (2001) tersebut juga menunjukkan bahwa ada kasus karsinoma lobular payudara (1-6%) memiliki ekspresi *E-cadherin* yang positif,⁴ begitu juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Moll dkk (1993).⁵ Selain itu, Harigopal dkk (2005) meneliti 5 kasus karsinoma payudara yang memiliki kedua gambaran histopatologi jenis duktal dan lobular dalam satu tumor serta metastasenya, juga menemukan adanya "genotip" ekspresi *E-cadherin* yang tidak sesuai dengan "fenotip" gambaran histopatologinya.¹²

Penelitian yang akan dilakukan ini hendak melihat kesesuaian ekspresi *E-cadherin* pada karsinoma duktal dan karsinoma lobular payudara (baik insitu maupun invasif), terutama kasus-kasus yang memiliki gambaran histopatologik meragukan antara kedua jenis karsinoma ini di Sentra Diagnostik Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya / RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Sejauh ini belum ada penelitian tentang ekspresi *E-cadherin* pada karsinoma payudara di sentra diagnostik tersebut di atas.

1.2 Rumusan Masalah

Bertitik tolak dari uraian latar belakang di atas, rumusan masalah pada penelitian ini adalah :

1. Bagaimana kesesuaian ekspresi *E-cadherin* pada karsinoma duktal dan karsinoma lobular payudara (insitu maupun invasif), serta kasus-kasus dengan gambaran histopatologik meragukan antara kedua jenis karsinoma tersebut?
2. Dapatkah *E-cadherin* dipakai sebagai alat bantu untuk mempertajam diagnosis kasus-kasus karsinoma payudara dengan gambaran histopatologik meragukan antara karsinoma duktal dan karsinoma lobular?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Melihat kesesuaian ekspresi *E-cadherin* pada karsinoma payudara jenis duktal dan lobular.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menilai kesesuaian ekspresi *E-cadherin* terhadap hasil pemeriksaan histopatologi pada karsinoma duktal payudara.
2. Menilai kesesuaian ekspresi *E-cadherin* terhadap hasil pemeriksaan histopatologi pada karsinoma lobular payudara.
3. Menilai kesesuaian ekspresi *E-cadherin* terhadap hasil pemeriksaan histopatologi pada karsinoma payudara dengan gambaran histopatologi meragukan antara jenis duktal dan lobular.

1.4 Hipotesis

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah, maka hipotesis yang diambil untuk penelitian ini adalah :

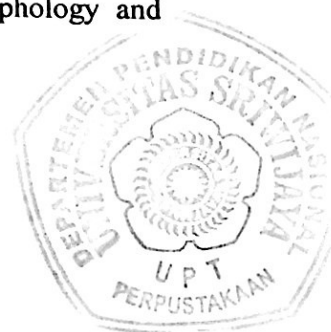
- Ada kesesuaian yang kuat antara diagnosis histopatologi dengan ekspresi *E-cadherin* pada karsinoma duktal dan lobular payudara.

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini nantinya diharapkan akan dapat membantu mempertajam diagnosis karsinoma payudara terutama pada kasus-kasus karsinoma dengan gambaran histopatologik meragukan antara karsinoma duktal dan karsinoma lobular, sehingga para klinisi dapat menentukan penatalaksanaan yang tepat bagi penderita.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tavassoli FA, Devilee P, editors. Tumors of the breast. WHO Pathology and genetics tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC press; 2003. p. 13-23.
2. Yoder BJ, Wilkinson EJ, Massol NA. Molecular and morphologic distinctions between infiltrating ductal and lobular carcinoma of the breast. *The Breast Journal* 2007 [cited 2010 Nov 19]; 13:172-179.
3. Lehr HA, Folpe A, Yaziji H, Kommos F, Gown Am. Cytokeratin 8 immunostaining pattern and E-cadherin expression distinguish lobular from ductal breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2000 [cited 2010 Nov 9];114:190-196.
4. Acs G, Lawton TJ, Rebbeck TR, LiVolsi VA, Zhang PJ. Differential expression of E-cadherin in lobular and ductal neoplasms of the breast and its biologic and diagnostic implications. *Ame J Clin Pathol* 2001 [2010 Nov 9] ;115:85-98.
5. Moll R, Mitze M, Frixen UH, Birchmeier W. Differential loss of E-cadherin expression in infiltrating ductal and lobular breast carcinoma. *AJP* 1993 [cited 2010 Nov 25] ;143:1731-1742.
6. Qureshi HS, Linden MD, Divine G, Raju UB. E-cadherin status in breast cancer correlates with histologic type but does not correlate with established prognostic parameters. *Am J Clin Pathol* 2006 [cited 2010 Nov 9] ;125:377-385.
7. Liebens F, Cardinael AS, Schillings AP, Mendez V, Demoulin C, Cusumano P et al. Update current management of lobular in situ neoplasia. *JBR-BTR* 2008 [cited 2011 May 5] ;91: 166-170. Available from : <http://www.rbrs.org>.
8. Zagouri F, Sergentanis TN, Zografos GC. Precursors and preinvasive lesions of the breast: the role of molecular prognostic markers in the diagnostic and therapeutic dilemma. *World Journal of Surgical Oncology* 2007 [cited 2011 May 5] ;5:57.
9. Rosen PP. Rosen's breast pathology. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2009. p. 310-7, 325-356, 621-4, 627-648.
10. Aaron C. Han. Role of cadherins in breast cancer. In : Hayat MA editor. *Handbook of immunohistochemistry and in situ hybridization in human carcinomas. Molecular genetics: lung and breast carcinoma*. Elsevier; 2004. p. 343-47. (Molecular genetics;lung and breast carcinomas; vol 1).
11. Suci C, Cîmpean AM, Mureşan AM, Izvernariu D, Raica M. E-cadherin expression in invasive breast cancer. *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 2008 [cited 2010 Nov 9] ;49(4):517-523.



12. Harigopal M, Shin SJ, Murray MP, Tickoo SK, Brogi E, Rosen PP. Aberrant E-cadherin staining patterns in invasive mammary carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology* 2005 [cited 2011 May5] ;3:73
13. Moatamed NA, Apple SK. Extensive sampling changes T-staging of infiltrating lobular carcinoma of breast : A comparative study of gross versus microscopic tumor sizes. *The Breast Journal* 2006 [cited 2010 Des 19] ;12:511-517.
14. Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI, Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia, Yayasan Kanker Indonesia. Kanker di Indonesia tahun 2006 data histopatologik. Jakarta : Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI; 2006.
15. Moinfar F. *Essensial of diagnostic breast pathology – A practical approach*. Berlin. Springer; 2007. p. 180-1,192,474.
16. Gamallo C, Palacios J, Suarez A, Pizarro A, Navarro P, Quintanilla M et al. Correlation of E-cadherin expression with differentiation grade and histological type in breast carcinoma. *AJP* 1993 [cited 2010 Nov 25] ;142:987-993.
17. Yu J, Bhargava R, Dabbs DJ. Invasive lobular carcinoma with extracellular mucin production and HER-2 overexpression: a case report and further case studies. *Diagnostic Pathology* 2010 [cited 2010 Nov 9] ;5:36. Available from : <http://www.diagnosticpathology.org>.
18. Pećina-Šlaus N. Tumor suppressor gene E-cadherin and its role in normal and malignant cells. *Cancer Cell International* 2003 [cited 2011 May 14] ;3:17. Available from : <http://www.cancerci.com>.
19. Modeling the Cell Adhesion Molecule E-Cadherin. Brookfield Academy. 2009 [cited 2011 may 14]. Available from : <http://cbm.msos.edu/includes/pdf/smart2009/BrookfieldAcademy.pdf>.
20. Cowles EA, Bronston CS. AP® Biology Cell-to-Cell Communication—Cell Signaling. The College Board 2009 [cited 2011 May 14]. Available from : <http://apcentral.collegeboard.com>.
21. Cadherin structure. The Cadherin Resources Molecular and Structural Properties. Ikura Lab, Ontario Cancer Institute 2002 [cited 2011 May 26]. Available from : http://calcium.uhnres.utoronto.ca/cadherin/pub_page.
22. Panorchan P, Thompson MS, Davis KJ, Tseng Y, Konstantopoulos K, and Wirtz D. Single-molecule analysis of cadherin-mediated cell-cell adhesion. *The Company of Biologists. Journal of Cell Science* 2006 [cited 2011 May 21] ;119:66-74.
23. Bex G and Van Roy F. The E-cadherin-catenin complex : an important gatekeeper in breast cancer tumorigenesis and malignant progression. *Breast Cancer Research* 2001 [cited 2011 May 21] ;3:289–293. Available from : <http://breast-cancer-research.com>.

24. Cailliez F, Lavery R. Dynamics and stability of E-cadherin dimmers. *Biophysical Journal* 2006 [cited 2011 May 2] ;91:p.3964-71.
25. Chu S. E-Cadherin: Single molecule study of cell-cell adhesion. Last modified: 2008/11/14 15:07 by yxzhang [cited 2011 May 21]. Available from : <http://chu.berkeley.edu/dokuwiki/chu:research:cadherin>.
26. Bajpai S, Feng Y, Krishnamurthy R, Longmore GD, and Wirtz D. Loss of catenin decreases the strength of single E-cadherin bonds between human cancer cells. *The Journal of Biological Chemistry* 2009 [cited 2011 May 21] ;284(27):18252-9.
27. De Leeuw WJF, Berx G, Vos CBJ, Peterse JL, van de Vijver MJ, Litvinov S et al. Simultaneous loss of E-cadherin and catenins in invasive lobular breast cancer and lobular carcinoma in situ. *Journal of Pathology* 1997 [cited 2010 Nov 25] ;183:404-411.
28. Berx G, Cleton-Jansen AM, Nollet F, de Leeuw WJF, van de Vijver MJ, Cornelisse C et al. E-cadherin is a tumour invasion suppressor gene mutated in human lobular breast cancers. *The EMBO Journal* 1995 [cited 2010 Nov 25] ;14:6107-6115.
29. Cleton-Jansen A-M. E-cadherin and loss of heterozygosity at chromosome 16 in breast carcinogenesis: different genetic pathways in ductal and lobular breast cancer?. *Breast Cancer Research* 2002 [cited 2011 May 5] ;4:5-8. Available from : <http://breast-cancer-research.com>.
30. Reis-Filho JS and Lakhani SR. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease : Genetic alterations in pre-invasive lesions. *Breast Cancer Research* 2003 [cited 2011 May 5] ;5:313-319. Available from : <http://breast-cancerresearch.com>.
31. Facina G, Lopes-Costa PV, Dos Santos AR, De Vascelos-Valenca RJ, Pinho-Sobral AL, Ferreira-Filho CP et al. Immunohistochemical expression of E-cadherin in sclerosing adenosis, ductal carcinoma in situ, and invasive ductal carcinoma of the breast. *Diagnostic Cytopathology* 2009 [cited 2011 May 14] ;38:235-238. Available from : <http://onlinelibrary.wiley.com>.
32. Mastracci TL, Tjan S, Bane AL, O'Malley FP, Andrulis IL. E-cadherin alterations in atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ of the breast. *Modern Pathology* 2005 [cited 2011 May 2] ;18:741-751.
33. Caldeira JRF, Prando EC, Quevedo FC, Neto FAM, Rainho CA, Rogatto SR. CDH-1 promoter hypermethylation and E-cadherin protein expression in infiltrating breast carcinoma. *BioMedCentral Cancer* 2006 [cited 2010 Des 12] ;6:48. Available from : <http://www.biomedcentral.com>.
34. Kowalski PJ, Rubin MA, Kleer CG. E-cadherin expression in primary carcinoma of the breast and its distant metastases. *Breast Cancer Research* 2003 [cited 2010 Nov 9] ;5:217-222. Available from : <http://breast-cancer-research.com>.

35. Droufakou S, Deshmane V, Roylance R, Hanby A, Tomlinson I, Hart IR. Multiple ways of silencing E-cadherin gene expression in lobular carcinoma of the breast. *International Journal Cancer* 2001 [cited 2010 Nov 25] ;92:404-408. A
36. Buerger H, Simon R, Schäfer K-L, Diallo R, Littmann R, Porcmba C, et al. Genetic relation of lobular carcinoma in situ, ductal carcinoma in situ, and associated invasive carcinoma of the breast. *J Clin Pathol: Molecular Pathology* 2000 [cited 2011 May 21];53:118-121.
37. Kleer CG, van Golen KL, Braun T, Merajver SD. Persistent E-cadherin expression in inflammatory breast cancer. *Modern Pathology* 2001 [cited 2010 Nov 9] ;14(5):458-464.
38. Malinowsky K, Wolff C, Gündisch S, Berg D, Becker KF. Targeted therapies in cancer - challenges and chances offered by newly developed techniques for protein analysis in clinical tissues. *Journal of Cancer* 2011 [cited 2011 May 21] ; 2:26-35.
39. Miao H, Verkooijen HM, Chia KS, Bouchardy C, Pukkala E, Czene K, et al. Incidence and outcome of male breast cancer: An international population-based study. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 3 [cited 2011 Oct 7]. Abstract.