

***Serum Based Marker* untuk Pemeriksaan Laboratorium Karsinoma Mammae**

Donaliazarti^{1*}

¹ Laboratorium RSUD Tuanku Imam Bonjol, Lubuk Sikaping, Pasaman, Sumbar

*E-mail : donaliazarti@gmail.com (Corresponding Author)

Abstrak

Kanker merupakan masalah kesehatan utama di dunia dan salah satu penyebab penting morbiditas dan mortalitas pada anak dan dewasa. Kanker disebabkan oleh proliferasi sel yang tidak terkontrol dan penyebaran klon sel ganas. Karsinoma mammae adalah tumor ganas yang berasal dari jaringan payudara dan merupakan kanker yang paling banyak mengenai wanita, sekitar satu juta kasus baru didiagnosis setiap tahunnya. Penanda tumor adalah suatu senyawa yang dapat diukur dalam darah, jaringan tumor atau cairan tubuh lainnya yang digunakan untuk membantu deteksi kanker dan atau terapinya. Penanda tumor karsinoma mammae dibagi menjadi tiga yaitu penanda yang terdapat pada serum (*serum based marker*), penanda yang terdapat pada jaringan (*tissue based marker*), dan penanda genetik (*genetic marker*). *Serum based marker* di antaranya MUC-1 (CA 15.3, CA 27.29), CEA, sitokeratin (TPA, TPS, CYFRA 21-1), sHER-2 dan *proteomic*. Pemeriksaan *serum based marker* banyak dilakukan karena lebih ekonomis dan tidak invasif. European Group for Tumor Markers dan NACB menyatakan bahwa pengukuran penanda tumor secara berkala penting untuk memantau pasien karsinoma mammae dalam rangka deteksi awal terjadinya rekurensi, karena penanda tumor sering meningkat sebelum munculnya tanda klinis atau radiologis. Pemeriksaan serial penanda tumor juga berguna untuk menentukan prognosis dan pemantauan terapi.

Katakunci — Karsinoma mammae, rekurensi, *serum based marker*

Abstract

Cancer is a major health problem in the world and one of the most important causes of morbidity and mortality in children and adults. Cancer is caused by uncontrolled cell proliferation and the spread of malignant cell clones. Breast cancer is a malignant tumor originating from breast tissue and it's the most common cancer in women, which approximately one million new cases diagnosed each year. Tumor markers are measurable compounds in blood, tumor tissue or other body fluids that are used to aid cancer detection and/or therapy. Tumor markers of breast cancer are divided into three, namely serum-based markers, tissue-based markers, and genetic markers. Serum based markers include MUC-1 (CA 15.3, CA 27.29), CEA, cytokeratin (TPA, TPS, CYFRA 21-1), sHER-2 and proteomic. Serum-based marker testing is widely practiced because it is more economical and less invasive. The European Group for Tumor Markers and NACB state that periodic measurement of tumor markers is important for monitoring breast cancer patients in order to detect early recurrence, because tumor markers often increase before the appearance of clinical or radiological signs. Serial examination of tumor markers is also useful for determining prognosis and monitoring therapy.

Keywords— *Breast cancer, recurrence, serum based marker*

I. PENDAHULUAN

Karsinoma mammae adalah tumor ganas yang berasal dari jaringan payudara. Tumor ganas adalah sekelompok sel kanker yang dapat tumbuh menginvasi jaringan sekitar atau menyebar ke bagian lain dalam tubuh (metastasis). Kanker muncul ketika sel tubuh mengalami pertumbuhan yang tidak normal. Sel kanker tidak mengalami apoptosis bahkan terus membelah membentuk sel abnormal baru.¹

Karsinoma mammae adalah kanker yang paling banyak mengenai wanita, sekitar satu juta kasus baru didiagnosis setiap tahunnya.² Satu dari delapan wanita Amerika akan mengalami karsinoma mammae sepanjang hidupnya.³

European Group for Tumor Markers (EGTM) dan National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) menyatakan bahwa pengukuran penanda tumor secara berkala penting untuk memantau pasien karsinoma mammae dalam rangka deteksi awal terjadinya rekurensi, karena penanda tumor sering meningkat sebelum munculnya tanda klinis atau radiologis.⁴ Pemeriksaan serial penanda tumor juga berguna untuk menentukan prognosis dan pemantauan terapi.²

Penanda tumor karsinoma mammae dibagi menjadi tiga yaitu penanda yang terdapat pada serum (*serum based marker*), penanda yang terdapat pada jaringan (*tissue based marker*), dan penanda genetik (*genetic marker*). Pemeriksaan *serum based marker* banyak dilakukan karena lebih ekonomis dan tidak invasif.⁴

II. TINJAUAN PUSTAKA

Penanda tumor adalah suatu senyawa yang dapat diukur dalam darah, jaringan tumor atau cairan tubuh lainnya yang digunakan untuk membantu deteksi kanker dan atau terapinya.⁵ Definisi lain penanda tumor adalah suatu molekul yang dihasilkan oleh

sel tumor atau sel lain dalam tubuh sebagai respons terhadap adanya kanker atau kondisi proliferasi jinak lainnya.^{6,7}

KLASIFIKASI PENANDA TUMOR

Penanda tumor dibagi menjadi dua tipe yaitu *tumor specific transplantation antigens* (TSTAs) dan *tumor associated transplantation antigens* (TATAs). *Tumor specific transplantation antigen* khas untuk sel tumor dan tidak terdapat pada sel normal. Antigen tersebut diperoleh dari hasil mutasi sel tumor yang menghasilkan protein berbeda dari biasanya. *Tumor associated transplantation antigen*, tidak khas untuk sel tumor, merupakan protein yang normalnya diekspresikan saat perkembangan fetus ketika sistem imun imatur dan protein tersebut tidak diekspresikan saat dewasa. *Tumor associated transplantation antigen* juga merupakan antigen yang normalnya dihasilkan oleh sel tubuh dalam kadar rendah dan kadarnya akan meningkat ketika terdapat sel tumor.^{8,9}

Klasifikasi lain penanda tumor adalah:^{6,10}

- Antigen onkofetal (CEA, *alfa fetoprotein/AFP*)
- Antigen glikoprotein atau antigen karbohidrat (CA 125, CA 19-9, CA 15-3).
- Enzim (*prostate spesific antigen/PSA*, *neuron spesific enolase/NSE*)
- Reseptor hormon (ER, PR)
- Hormon (β -*human chorionic gonadotropin*/ β -hCG, kalsitonin)
- Molekul lain (*vanyllil mandelic acid/VMA*, *5-hydroxyindoleacetic acid/ 5-HIAA*)

PENANDA TUMOR PADA KARSINOMA MAMMAE

Berdasarkan pedoman dari NACB, penanda tumor karsinoma mammae dibagi menjadi tiga yaitu penanda yang terdapat pada serum (*serum based marker*), penanda yang

terdapat pada jaringan (*tissue based marker*), dan penanda genetik (*genetic marker*). *Serum based marker* di antaranya MUC-1 (CA 15.3, CA 27.29), CEA, sitokeratin (TPA, TPS, CYFRA 21-1), sHER-2 dan *proteomic. Tissue based marker* yaitu ER, PR, HER-2, *urokinase plasminogen activator* (uPA), *plasminogen activator inhibitor* (PAI-1), katepsin-D, p53, *gene expression microarray*, dan *oncotype DXTM*. *Genetic marker* di antaranya BRCA 1 dan BRCA 2.^{2,11}

Estrogen receptor dan *progesteron receptor* digunakan sebagai dasar terapi hormonal dan HER-2 sebagai dasar pemilihan pasien untuk terapi trastuzumab. Penanda uPA dan PAI-1 digunakan untuk menentukan terapi dan menilai prognosis pasien dengan *lymph node negative*. Katepsin-D dan *gene expression microarray* digunakan untuk menentukan prognosis sedangkan p53 dimanfaatkan untuk memprediksi respons terapi dan juga prognosis. *Oncotype* digunakan untuk memperkirakan rekurensi pada pasien ER+ dengan *lymph node negative* yang mendapatkan terapi *adjuvant*. Gen BRCA1 dan BRCA2 diperiksa untuk menentukan pasien berisiko tinggi mengalami karsinoma mammae herediter.^{2,5}

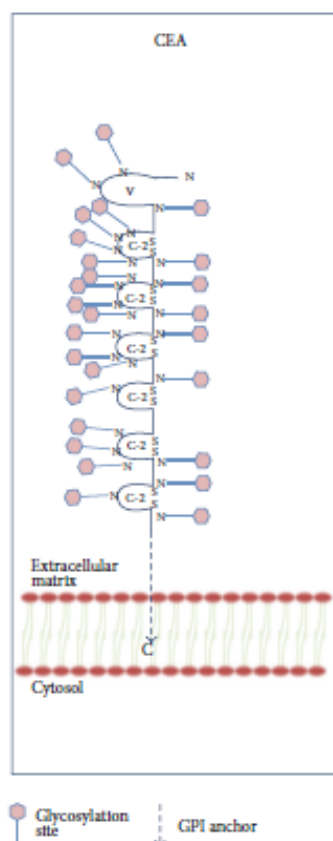
Berdasarkan pedoman dari EGTM, penanda tumor diukur setiap sebelum kemoterapi dimulai dan minimal dengan interval 3 bulan pada pasien yang mendapat terapi hormon. Pengukuran penanda tumor tidak dianjurkan langsung setelah kemoterapi, tetapi minimal setelah interval waktu 6 minggu. Peningkatan minimal 25% dianggap bermakna dan dikonfirmasi dengan spesimen kedua yang diambil dalam waktu satu bulan; jika peningkatan tersebut sudah dikonfirmasi, hal ini membuktikan progresivitas penyakit. Penurunan kadar penanda tumor > 50 % dan sudah dikonfirmasi menunjukkan regresi tumor.^{5,11}

European Group of Tumor Marker merekomendasikan frekuensi pemeriksaan

penanda tumor untuk deteksi awal rekurensi yaitu setiap 2-4 bulan (tergantung besarnya risiko) selama 5 tahun pertama setelah diagnosis, kemudian setiap 6 bulan selama 3 tahun berikutnya dan sekali setahun untuk tahun selanjutnya. Penggunaan penanda tumor dalam penatalaksanaan pasien karsinoma mammae sebaiknya digabungkan dengan manifestasi klinis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan pencitraan.¹¹

SERUM BASED MARKER CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA)

Carcinoembryonic antigen disebut juga CD 66e. Protein ini memiliki berat molekul 100-200 kDa, merupakan bagian dari *superfamily* immunoglobulin. Ujung terminal N pada CEA (bagian ekstraseluler) memiliki 29 daerah glikosilasi dan menempel pada membran melalui *glycosylphosphatidylinositol* (GPI). Bagian ekstraseluler tersebut terdiri dari 6 daerah yang homolog dengan *immunoglobulin constant domain of the C2* (IgC2-like) dan satu daerah homolog dengan *immunoglobulin variable domain* (IgV-like) (Gambar 1). Protein ini dikode oleh gen *carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules-5* (CEACAM-5). Mekanisme yang menyebabkan lepasnya CEA ke matriks ekstraseluler belum diketahui dengan pasti, tetapi diperkirakan adanya pemecahan GPI *anchor* yang dikatalisis oleh enzim *glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D* (GPI-PLD).^{4,12}



GAMBAR 1. STRUKTUR CEA⁴

Pada trimester pertama serta kedua kehamilan, CEA diekspresikan dalam jumlah yang tinggi pada sel traktus intestinal, pankreas dan hepar. CEA juga diekspresikan pada sel mukosa kolon orang dewasa dan payudara yang sedang laktasi, tetapi dengan kadar rendah. Ekspresi CEA ditemukan meningkat pada beberapa karsinoma termasuk karsinoma mammae.¹³

Fungsi CEA tidak diketahui dengan jelas, tetapi diperkirakan berperan dalam adhesi ke matriks ekstraseluler dan sel lain. Sel normal mengalami apoptosis secara rutin jika tidak ada adhesi dengan matriks ekstraseluler yang disebut anoikis. *Carcinoembryonic antigen* menghambat proses anoikis tersebut.¹⁴ Interaksi sel tumor dengan protein matriks ekstraseluler penting untuk proses migrasi, invasi dan metastasis tumor. *Carcinoembryonic antigen* dapat memengaruhi adhesi sel dengan sel endotel, melalui aktivasi makrofag yang menghasilkan IL-1 β , TNF- α , dan IL-6.

Sitokin tersebut akan merangsang ekspresi molekul adhesi interseluler pada sel endotel sehingga memudahkan sel tumor menempel pada endotel.^{4,12,14}

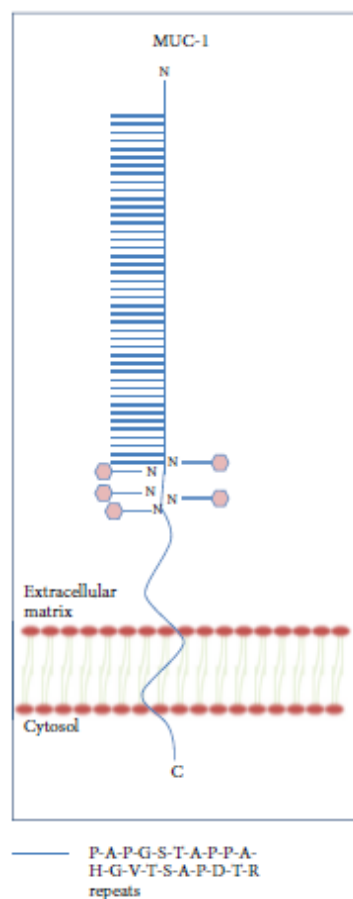
Pengukuran CEA tidak bermanfaat untuk skrining atau diagnosis karsinoma mammae tahap awal karena tidak sensitif dan tidak spesifik untuk membedakan pasien karsinoma mammae awal dengan tumor jinak atau yang tidak sakit. Pada kasus karsinoma mammae yang simptomatik, sensitivitas CEA meningkat dan beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar CEA saat diagnosis berhubungan dengan stadium penyakit. Kadar CEA sebelum terapi berguna untuk menentukan pasien dengan prognosis buruk dan berisiko mengalami rekurensi setelah terapi primer.⁴ Pemeriksaan CEA juga berguna untuk pemantauan terapi terutama pada pasien dengan karsinoma mammae stadium lanjut.¹⁵

GLIKOPROTEIN MUC-1

Mucin merupakan glikoprotein besar dan kompleks yang diekspresikan di beberapa jaringan epitel. Mucin dibagi menjadi dua kelompok yaitu glikoprotein transmembran (MUC-1, MUC-3, MUC-4, MUC-10 sampai MUC-18) dan glikoprotein yang larut (MUC-2, MUC-5, MUC-6, MUC-7, MUC-8, MUC-9, MUC-19). Protein MUC-1 merupakan glikoprotein transmembran berukuran besar dengan berat molekul 250.000 sampai dengan 1.000.000. Protein ini disebut juga *polymorphic epithelial mucin* (PEM), *epithelial cell mucin* (ECM), atau *epithelial membrane antigen* (EMA) dan biasanya diekspresikan berlebihan pada karsinoma sel epitel.^{2,16}

Bagian ekstraseluler protein ini membentuk *highly O-linked glycosylated protein core*. Bagian tersebut memiliki *large tandem repeat domain* yang terdiri dari 21–125 daerah berulang dan bervariasi antar individu. Masing-masing ulangan memiliki 20 asam amino yang banyak mengandung

residu serin, treonin, dan prolin (Gambar 2). Bagian ekstraseluler akan mengalami proteolitik dan masuk ke dalam sirkulasi. Bagian sitoplasma terdiri dari 72 asam amino yang mengandung 7 residu tirosin.^{2,4,16}



GAMBAR 2. STRUKTUR MUC-1⁴

Protein MUC-1 diperkirakan berperan dalam proteksi, lubrikasi, dan hidrasi permukaan luar epitel yang melapisi lumen dan duktus berbagai bagian tubuh. Protein ini diekspresikan oleh sel goblet dan epitel kolumnar. Sejumlah penelitian menyebutkan bahwa kadar MUC-1 meningkat pada kanker sel epitel dan MUC-1 berperan dalam proses onkogenesis dengan merangsang sinyal reseptor tirosin kinase, mengurangi polaritas sel epitel, serta aktivasi jalur pertumbuhan dan *survival*. Protein MUC-1 juga dapat menghambat akses sel imun ke tumor.^{2,4,16}

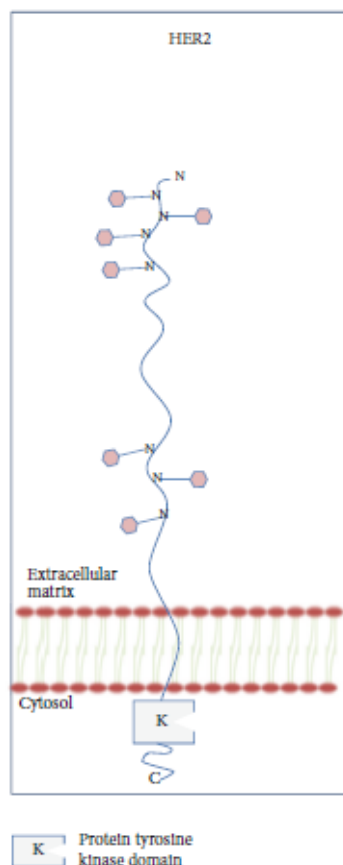
Carbohydrate antigen 15-3 merupakan protein MUC-1 yang paling banyak dipelajari sebagai penanda tumor karsinoma

mammae. *Carbohydrate antigen* 15-3 adalah epitop MUC-1 yang dideteksi menggunakan dua antibodi monoklonal yaitu 115D8 dan DF3. Pemeriksaan CA 15-3 memiliki sensitivitas dan spesifisitas rendah untuk deteksi karsinoma mammae sehingga tidak direkomendasikan untuk skrining. Sensitivitasnya untuk stadium I, II dan III masing-masing sebesar 10-15 %, 20-25 %, dan 30-35%. Peningkatan kadar CA 15-3 berguna untuk memantau pasien karsinoma mammae yang sudah lanjut.^{2,4}

SOLUBLE HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR-2 (SHER-2)

Human epidermal growth factor receptor-2 atau ERBB2 adalah bagian dari ERBB tyrosine kinase receptor family yang terdiri dari ERBB1 (*epidermal growth factor receptor/EGFR*), ERBB3 (HER3) dan ERBB4 (HER4). *Human epidermal growth factor receptor-2* adalah protein transmembran yang memiliki 1233 asam amino, terdiri dari 630 asam amino di bagian ekstraseluler, 23 asam amino di bagian transmembran, dan 580 asam amino di bagian sitoplasma (mempunyai daerah tirosin kinase) (Gambar 3).⁴

Tidak terdapat ligan khusus yang berikatan dengan HER-2. Aktivasinya tergantung pada heterodimerisasi dengan *family* ERBB lainnya atau homodimerisasi dengan molekul itu sendiri ketika jumlahnya meningkat. Aktivasi HER-2 menyebabkan rangsangan faktor transkripsi yang mengatur sejumlah gen untuk proliferasi, *survival*, diferensiasi, dan invasi.⁴



GAMBAR 3. STRUKTUR HER-2⁴

Bagian ektodomain HER-2 dapat dipecah secara proteolitik dari bagian intaknya melepaskan s-HER-2 yang disebut juga HER2 neu *extracellular domain* (ECD) dengan berat molekul 97-115 kDa. Amplifikasi HER-2 ditemukan pada 20%-40% pasien karsinoma mammae dan kadarnya meningkat sesuai dengan besarnya tumor. Kadar s-HER-2 yang rendah dapat dideteksi pada orang sehat.^{4,17}

Soluble HER-2 kurang berguna untuk diagnosis atau skrining karsinoma mammae. Food and Drug Administration (FDA) menyarankan untuk mengukur kadar HER-2/s-HER-2 dalam rangka memantau pengobatan trastuzumab pada pasien karsinoma mammae. Penurunan kadar s-HER-2 menunjukkan adanya respons positif terhadap terapi, sedangkan peningkatan kadar menunjukkan adanya resistensi atau dosis trastuzumab yang kurang.^{2,4}

SITOKERATIN

Sitokeratin merupakan protein yang membentuk jalinan struktur filamentosa intraseluler pada sel epitel. Fungsi utamanya adalah memberikan integritas fisik pada arsitektur sel dan letak organel, serta melindungi sel dari stres mekanik dan non mekanik. Sitokeratin terdiri dari 20 protein berbeda dan dikelompokkan menjadi dua yaitu tipe I (sitokeratin 9-20) dengan berat molekul 40-56 kDa yang bersifat asam dan tipe II (sitokeratin 1-8) dengan berat molekul 53-68 kDa yang bersifat neutral atau basa. Sitokeratin akan berpasangan membentuk heterodimer yang terdiri dari satu sitokeratin tipe I dan satu sitokeratin tipe II.⁴

Ekspresi sitokeratin bervariasi sesuai dengan jenis sel, tingkat diferensiasi dan perkembangan jaringan. Pada sejumlah sel epitel normal (epitel kelenjar, transisional, dan hepatosit), CK 8 dan 18 merupakan pasangan sitokeratin paling dominan.^{4,18} Protein ini dikode oleh suatu kelompok multigen yang terdiri dari 50 gen berbeda. Sitokeratin ditemukan pada kadar yang rendah dalam sirkulasi individu sehat.¹⁸

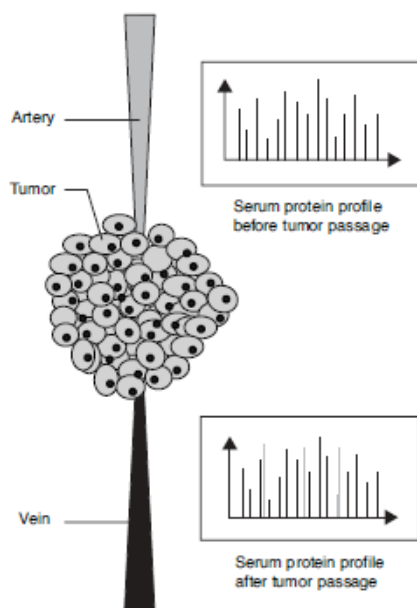
Ekspresi sitokeratin meningkat selama transformasi sel normal menjadi ganas. Sitokeratin menunjukkan aktivitas proliferasi sel tumor. Sitokeratin 8, 18, dan 19 adalah protein sitokeratin paling banyak pada karsinoma. Protein ini dilepaskan dari sel tumor dan dapat ditemukan pada darah, cairan kista, asites dan urine. Pemeriksaan sitokeratin berperan untuk deteksi awal rekurensi, menentukan prognosis, dan evaluasi respons terapi.^{18,19}

Terdapat tiga jenis penanda sitokeratin yang paling sering digunakan yaitu TPA, TPS dan CYFRA 21-1. *Tissue polypeptide antigen* adalah pemeriksaan yang mengukur sitokeratin 8, 18 dan 19. Sensitivitas TPA untuk deteksi awal adanya relaps dan metastasis karsinoma mammae bervariasi antara 70-90%. *Tissue polypeptide specific*

merupakan pemeriksaan yang mengukur sitokeratin 18. *Tissue polypeptide spesific* dideteksi dengan antibodi monoklonal M3.^{18,19} *Cytokeratin fragment* 21-1 merupakan pemeriksaan yang mengukur sitokeratin 19. Kadar CYFRA 21-1 berkorelasi baik dengan respons terhadap kemoterapi dan merupakan penanda yang baik untuk rekurensi serta efikasi terapi.²⁰

PROTEOMIC

Proteomic adalah pola ekspresi protein yang multipel pada cairan tubuh dan jaringan. Pola ini khusus untuk masing-masing kanker. *Proteomic* dapat mengidentifikasi onkoprotein dan juga protein yang diekspresikan secara abnormal pada kanker.²¹ Sel kanker dan *microenvironment* di sekitarnya akan menghasilkan protein yang berbeda jenis dan kadarnya dibandingkan sel normal. Protein tersebut akan masuk ke dalam sirkulasi sehingga dapat terdeteksi dalam darah dan polanya dibandingkan dengan kontrol (Gambar 4).² Pemeriksaan *proteomic* tidak mencari protein spesifik tetapi lebih kepada perbedaan ekspresi protein berdasarkan penggunaan MS.²¹



GAMBAR 4. PROFIL PROTEIN SERUM YANG DISEKRESIKAN TUMOR²

Metode ini awalnya memeriksa protein serum menggunakan elektroforesis pada gel poliakrilamid, yang sebelumnya telah dilabel dengan fluorokrom yang berbeda. Hasil elektroforesis pasien kanker dibandingkan dengan subyek normal untuk melihat adanya perbedaan fluoresens. Pita yang berbeda dilarutkan dan diperiksa dengan MS untuk menentukan berat molekul. Metode ini memerlukan waktu yang lama sehingga dikembangkan metode yang lebih cepat yaitu menggunakan *matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight* (MALDITOF)-MS dan *surface-enhanced laser desorption/ionization time of flight* (SELDITOF)-MS.^{2,21}

Suatu penelitian dilakukan pada 4500 serum pasien dengan tipe kanker berbeda termasuk karsinoma mammae yang belum metastasis. Serum tersebut diperiksa menggunakan 50 penanda protein berbeda. Sebagian protein ditemukan meningkat dan sebagian lagi menurun dibandingkan kontrol. Protein yang ditemukan meningkat adalah EGF, *soluble CD40-ligand*, dan D-Dimer sedangkan protein yang ditemukan menurun adalah vitamin-D *binding protein*, dan vitronektin.²² Protein lain yang ditemukan dalam serum pasien karsinoma mammae tetapi tidak ditemukan pada pasien normal adalah RS/DI-1. Protein ini berfungsi untuk mengatur interaksi protein-RNA dalam sel, tetapi masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui manfaat protein ini dalam diagnosis awal karsinoma mammae.²³

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. American Cancer Society. Breast Cancer. Published online 2014. www.m.cancer.org
- [2]. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem.* 2008;54(12). doi:10.1373/clinchem.2008.105601
- [3]. Meisner ALW, Houman Fekrazad M, Royce ME. Breast Disease: Benign and Malignant. *Med Clin North Am.* 2008;92(5):1115-1141.

- doi:10.1016/j.mcna.2008.04.003
- [4]. Mirabelli P, Incoronato M. Usefulness of traditional serum biomarkers for management of breast cancer patients. *Biomed Res Int*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/685641
- [5]. Duffy J. The Clinical Value of Tumour Markers in Breast Cancer. *Eur Oncol Haematol*. 2006;(1):23. doi:10.17925/eoh.2006.0.1.23
- [6]. Vaidyanathan K, Vasudevan DM. Organ specific tumor markers: What's new? *Indian J Clin Biochem*. 2012;27(2):110-120. doi:10.1007/s12291-011-0173-8
- [7]. American Cancer Society. Tumor Markers. Published online 2013. www.m.cancer.org
- [8]. Igney FH, Krammer PH. Immune escape of tumors: apoptosis resistance and tumor counterattack. *J Leukoc Biol*. 2002;71(6):907-920. doi:10.1189/jlb.71.6.907
- [9]. Mak TW, Saunders ME. Cancer and The Immune System. In: *The Immune Response: Basic and Clinical Principles 1st Edition*. First. Elsevier; 2006:502-524.
- [10]. Nair R, Johnson J. A Dictionary to Tumor Markers and The Methods of Estimation, Advanced Biotech. *Adv Biotech*. Published online 2008:22-32.
- [11]. Molina R, Barak V, Van Dalen A, et al. Tumor markers in breast cancer - European group on tumor markers recommendations. *Tumor Biol*. 2005;26(6):281-293. doi:10.1159/000089260
- [12]. Suarfi, A. S., Anggraini, D., & Nurwiyeni, N. (2019). Gambaran Histopatologi Tumor Ganas Payudara di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP M. Djamil Padang Tahun 2017. *Health and Medical Journal*, 1(1), 07-14.
- [13]. Kuespert K, Pils S, Hauck CR. CEACAMs: their role in physiology and pathophysiology. *Curr Opin Cell Biol*. 2006;18(5):565-571. doi:10.1016/j.ceb.2006.08.008
- [14]. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. Seventh. Elsevier Saunders; 2012.
- [15]. Blumenthal RD, Hansen HJ, Goldenberg DM. Inhibition of adhesion, invasion, and metastasis by antibodies targeting CEACAM6 (NCA-90) and CEACAM5 (carcinoembryonic antigen). *Cancer Res*. 2005;65(19):8809-8817. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-0420
- [16]. Duffy MJ. Serum tumor markers in breast cancer: Are they of clinical value? *Clin Chem*. 2006;52(3):345-351. doi:10.1373/clinchem.2005.059832
- [17]. Singh R, Bandyopadhyay D. A target molecule for cancer therapy. *Cancer Biol Ther*. 2007;6(4):481-486. doi:10.4161/cbt.6.4.4201
- [18]. Gauchez AS, Ravanel N, Villemain D, et al. Evaluation of a manual ELISA kit for determination of HER2/neu in serum of breast cancer patients. *Anticancer Res*. 2008;28(5 B):3067-3073.
- [19]. Barak V, Goike H, Panaretakis KW, Einarsson R. Clinical utility of cytokeratins as tumor markers. *Clin Biochem*. 2004;37(7):529-540. doi:10.1016/j.clinbiochem.2004.05.009
- [20]. Ahn SK, Moon HG, Ko E, et al. Preoperative serum tissue polypeptide-specific antigen is a valuable prognostic marker in breast cancer. *Int J Cancer*. 2012;132(4):875-881. doi:10.1002/ijc.27727
- [21]. Nakata B, Takashima T, Ogawa Y, Ishikawa T, Hirakawa K. Serum CYFRA 21-1 (cytokeratin-19 fragments) is a useful tumour marker for detecting disease relapse and assessing treatment efficacy in breast cancer. *Br J Cancer*. 2004;91(5):873-878. doi:10.1038/sj.bjc.6602074
- [22]. Bluth M. High-Throughput Genomic and Proteomic Technologies in The Post Genomic Era. In: McPherson R, Pincus M, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 22nd ed. Elsevier Saunders; 2011:1470-1471.
- [23]. Kim BK, Lee JW, Park PJ, et al. The multiplex bead array approach to identifying serum biomarkers associated with breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2009;11(2):1-12. doi:10.1186/bcr2247
- [24]. Le Naour F, Misek DE, Krause MC, et al. Proteomics-based identification of RS/DJ-1 as a novel circulating tumor antigen in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2001;7(11):3328-3335.