

## Ekspresi CD133 pada *Triple Negative Breast Cancer*

Debbie Yournita,  
Primariadewi Rustamadji,  
Supri Irianti Handayani

Department Patologi  
Anatomik, Fakultas  
Kedokteran, Universitas  
Indonesia  
Rumah Sakit Dr. Cipto  
Mangunkusumo  
Jakarta

Penulis korespondensi: Dr. dr.  
Primariadewi Rustamadji, MM.  
Sp.P.A, Subsp. OGP(K)  
Department Patologi Anatomik,  
Fakultas Kedokteran, Universitas  
Indonesia  
Rumah Sakit Dr. Cipto  
Mangunkusumo  
Jl. Salemba Raya No. 6, Jakarta  
email: primariadewi@yahoo.com, b  
eyournita@gmail.com, supri.hand  
ayani62@gmail.com

### ABSTRAK

*Triple negative breast cancer* (TNBC) adalah kanker payudara dengan ekspresi negatif untuk reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR) dan *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2). Insidennya 10-15% dari semua kanker payudara. TNBC merupakan tipe yang paling agresif, menunjukkan kecenderungan tinggi untuk bermetastasis dan pasien berisiko lebih tinggi untuk kambuh dibandingkan dengan subtipe molekular lainnya. Saat ini, belum ada terapi target untuk TNBC. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sel punca kanker berperan dalam tumorigenesis dan biologi tumor pada TNBC. CD133 diketahui berperan sebagai biomarker untuk mengidentifikasi dan mengisolasi sel punca kanker, termasuk pada TNBC. Overage ekspresi CD133 pada TNBC mempertinggi tumorigenitas, *self-renewal*, peningkatan potensi metastasis, rekurensi, serta resisten terhadap kemoterapi konvensional, sehingga CD133 dapat digunakan sebagai marker untuk menentukan agresivitas sel tumor, serta indikator rekurensi dan mungkin nantinya dapat digunakan sebagai terapi target sel punca kanker pada TNBC.

**Kata kunci:** CD133, kanker payudara, *triple negative breast cancer*, TNBC

### PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan kanker paling sering dan menjadi penyebab utama kematian pada wanita di dunia. Berdasarkan data Globocan, ada sekitar 2,1 juta kasus baru kanker payudara wanita pada tahun 2018, dan terdapat 627.000 kematian yang diperkirakan. Data menunjukkan bahwa pada tahun 2018 jumlah kasus baru kanker payudara di Indonesia sebanyak 137.514 dengan jumlah kematian 18.279 kasus tiap tahunnya.<sup>1,2</sup>

Kanker payudara merupakan penyakit yang heterogen dengan beragam profil biologis serta prognosis klinis. Acuan prognosis untuk masing-masing pasien berdasarkan analisa penanda biologis tumor primer yang mencakup reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) dan Ki-67 bersamaan usia, ukuran tumor, grading histologi, invasi limfovaskular, serta keterlibatan kelenjar getah bening. *St Gallen International Breast Cancer Conference* mengklasifikasikan kanker payudara menjadi 4 subtipe molekular yaitu luminal A, luminal B, *HER2-enriched*, dan *triple negative breast cancer* (TNBC).<sup>3</sup>

*Triple negative breast cancer* (TNBC) adalah kanker payudara dengan ekspresi negatif pada ER, PR dan HER2. Kasusnya sebanyak 10-15% dari semua kanker payudara.<sup>4</sup> TNBC bersifat agresif, berdiferensiasi buruk dan memiliki tingkat proliferasi yang tinggi. Hal ini dihubungkan dengan tingginya angka rekurensi maupun metastasis serta prognosis yang buruk pada TNBC. Saat ini, belum ada terapi target untuk TNBC. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sel punca kanker berperan dalam tumorigenesis dan biologi tumor pada TNBC.

Sel punca kanker diketahui memiliki kapasitas untuk *self renewal*, mengendalikan tumorigenitas, rekurensi, dan metastasis. Sel punca kanker juga diyakini memainkan peran kunci dalam resistensi terhadap kemoterapi dan radioterapi.<sup>5</sup>

CD133 merupakan glikoprotein pentaspan transmembran, dengan berat molekul 120 kDa, diketahui berperan sebagai biomarker untuk mengidentifikasi dan mengisolasi sel punca kanker pada beberapa neoplasma termasuk kanker payudara. Penelitian pada kanker payudara menunjukkan CD133 positif mempertinggi tumorigenitas, *self-renewal*, peningkatan potensi metastasis, rekurensi, serta resistensi terhadap kemoterapi konvensional. CD133 diekspresikan tinggi pada sel punca kanker. Oleh karena itu, deteksi dan target sel punca kanker dipertimbangkan sebagai strategi terapi sel punca kanker dikemudian hari.<sup>6,7</sup>

Saat ini sedang diteliti terapi antibodi monoklonal anti-CD133 yang menunjukkan efikasi penurunan sel kanker dan memiliki aktivitas antitumor.<sup>8</sup> Terapi antibodi monoklonal anti-CD133 mungkin nantinya dapat digunakan sebagai terapi target sel punca kanker payudara, terutama TNBC dengan CD133 positif. Tujuan penulis adalah ingin mengetahui lebih dalam mengenai peran CD133 pada kanker payudara khususnya TNBC. Pada makalah ini, akan dibahas mulai dari dasar-dasar kanker payudara, struktur, fungsi dan peran CD133 pada kanker payudara khususnya TNBC.

## EPIDEMIOLOGI

Kanker payudara merupakan diagnosis kanker paling sering pada wanita (sekitar 24% dari keseluruhan kanker pada wanita) dan penyebab kematian pada wanita di dunia. Insiden kanker payudara meningkat di negara berkembang selama beberapa dekade. Pada tahun 2018, terdapat 2,1 juta kasus baru kanker payudara dan 627.000 kematian yang diperkirakan di dunia. Kelompok yang berisiko tinggi yaitu populasi di Australia, Eropa, dan Amerika Utara, dimana 8-9% wanita didiagnosis kanker payudara invasif sebelum usia 75 tahun.<sup>1,9</sup>

Di Indonesia, pada tahun 2018 jumlah kasus baru kanker payudara sebanyak 137.514 dengan jumlah kematian 18.279 kasus tiap tahunnya. TNBC sendiri mencakup 10-15% dari keseluruhan kanker payudara.<sup>1,2</sup> Berdasarkan data dari Arsip Departemen

Patologi Anatomik FKUI/RSCM, pada tahun 2018 didapatkan kasus TNBC sebanyak 8% dan tahun 2019 sebanyak 15% dari keseluruhan kasus kanker payudara.

## ETIOLOGI KANKER PAYUDARA

Penyebab kanker payudara adalah multifaktor, melibatkan faktor keturunan (genetik), paparan estrogen, faktor lingkungan dan gaya hidup. Sekitar 12% kanker payudara disebabkan oleh faktor genetik. Gen yang diketahui berperan adalah BRCA1, BRCA2, TP53, dan CHEK2 yang merupakan gen supresor tumor, yang berperan dalam perbaikan DNA dan pemeliharaan integritas genom. Jika gen ini kehilangan fungsi maka akan menciptakan fenotip mutator, yang akan meningkatkan akumulasi kerusakan genetik sehingga mempercepat perkembangan kanker. Gen lainnya yang berperan dalam terjadinya kanker payudara adalah PTEN, STK11 dan ATM (*ataxia telangiectasia*).<sup>10</sup>

Faktor lain yang dapat meningkatkan risiko kanker payudara seperti *menarche* pada usia lebih muda dari 11 tahun meningkatkan risiko sebesar 20% dibandingkan dengan *menarche* pada usia lebih dari 14 tahun, usia menopause yang lebih tua, nullipara, usia yang lebih tua saat melahirkan anak pertama. Paparan estrogen eksogen seperti pemberian terapi hormon *menopause* dalam jangka waktu yang lama, paparan radiasi, konsumsi alkohol dalam jumlah sedang atau berat, waktu menyusui yang tidak lama atau tidak menyusui, maupun paparan toksin lingkungan juga dapat meningkatkan risiko kanker payudara. Selain itu diet tinggi kalori, lemak dan protein hewani dengan obesitas dan tidak ada aktivitas fisik serta perokok aktif meningkatkan risiko kanker payudara.<sup>10</sup>

## KLASIFIKASI MOLEKULAR

Berdasarkan profil ekspresi gen, kanker payudara dibagi menjadi 4 subtipe yaitu luminal A, luminal B, HER2-enriched, dan *triple negative breast cancer* (TNBC). TNBC memiliki prognosis yang lebih buruk daripada subtipe molekular yang lain. Pemeriksaan dengan metode imunohistokimia dapat digunakan sebagai *surrogate marker* pemeriksaan profil ekspresi gen untuk menetapkan subtipe molekular kanker payudara, yaitu dengan pemeriksaan terhadap ER, PR, HER2 serta Ki-67.<sup>9</sup>

Tabel 1. Penggunaan imunohistokimia sebagai *surrogate marker* untuk menentukan subtipe molekular kanker payudara.<sup>11,12</sup>

Imunoprofil	Luminal A	Luminal B	Subtipe Molekular	
ER, PR	ER+, PR+↑	ER+, PR (-)/↓	HER2-enriched	<i>Triple negative</i>
HER2	HER2 -	HER2+/HER2-	HER2+	HER2-
Lainnya	Ki-67↓ (<20%)	Ki-67↑ (≥20%)		

### Subtipe Luminal

Kanker payudara subtipe luminal mengekspresikan reseptor hormon, ER/PR positif, dengan profil ekspresi seperti komponen epitel luminal payudara. Terdapat dua subtipe luminal, yaitu luminal A dan luminal B.<sup>11</sup>

#### 1. Subtipe Luminal A

Pada luminal A, ekspresi ER positif, PR positif tinggi (≥20%), HER2 negatif dan tingkat proliferasi rendah (Ki-67<20%). Sekitar 60% kanker payudara invasif adalah subtipe luminal A. Mutasi yang terkait pada subtipe ini yaitu PIK3CA, MAP3K1, GATA3, FOXA1, ekspresi tinggi ESR1 dan XBP1. Adapun gambaran histologis subtipe ini berkorelasi dengan karsinoma tubular, karsinoma kribiform, karsinoma duktal invasif *no special type* (NST), karsinoma lobular klasik, dan karsinoma neuroendokrin. Subtipe ini berespon terhadap terapi endokrin dan memiliki prognosis yang baik.<sup>11,13</sup>

#### 2. Subtipe Luminal B

Pada luminal B, ekspresi ER positif, PR positif lemah (<20%), HER2 bisa positif atau negatif dan memiliki tingkat proliferasi tinggi (Ki-67>20%). Sekitar 10% kanker payudara invasif adalah subtipe luminal B. Mutasi yang terkait pada subtipe ini yaitu mutasi TP53, PIK3CA, amplifikasi *Cyclin D1* serta amplifikasi MDM2. Adapun gambaran histologis subtipe ini berkorelasi dengan karsinoma duktal invasif NST dan karsinoma mikropapilar. Subtipe ini berespon terhadap terapi endokrin (tamoxifen dan inhibitor aromatase), namun respon tidak sebaik luminal A. Respon terhadap kemoterapi bervariasi, biasanya lebih baik dari luminal A. Luminal B memiliki prognosis yang tidak sebaik luminal A.<sup>11-13</sup>

### HER2-enriched

Subtipe ini memiliki ekspresi ER negatif, PR negatif, HER2 positif, tingkat proliferasi tinggi dan memiliki derajat histologis yang tinggi. Sekitar 15% kanker payudara invasif adalah subtipe HER2-enriched. Amplifikasi DNA gen HER2 diperkirakan menjadi mekanisme utama tumor dengan overekspresi HER2. Selain itu mutasi yang terkait dengan subtipe ini yaitu PIK3CA,

amplifikasi *Cyclin D1*, ekspresi tinggi FGFR4 serta EGFR. Gambaran histologis HER2-enriched berkorelasi dengan karsinoma duktal invasif *high grade* NST. Pada subtipe ini sering terjadi mutasi TP53. Subtipe HER2-enriched berespon terhadap trastuzumab (herceptin) maupun kemoterapi berbasis antrasiklin. Prognosis buruk, namun prognosis dapat lebih baik apabila mendapat terapi target HER2.<sup>11,13,14</sup>

### ***Triple Negative Breast Cancer (TNBC)***

*Triple negative breast cancer* (TNBC) adalah kanker payudara dengan ekspresi negatif untuk reseptor estrogen (ER), reseptor progeseron (PR) dan HER2. Karakteristik TNBC meliputi tumor besar, berdiferensiasi buruk serta memiliki indeks mitosis yang tinggi. Kasusnya sebanyak 10-15% dari semua kanker payudara, lebih sering pada wanita keturunan Latin, Afrika dan Amerika-Afrika.<sup>4</sup> TNBC umumnya didiagnosis pada populasi wanita yang lebih muda, usia kurang dari 50 tahun dan wanita premenopause. TNBC merupakan tipe yang paling agresif, menunjukkan kecenderungan tinggi untuk bermetastasis, *overall survival* lebih pendek, dan pasien berisiko lebih tinggi untuk kambuh dibandingkan dengan subtipe molekular lainnya. Lokasi metastasis utama TNBC adalah tulang dan sistem saraf pusat.<sup>15,16</sup>

Adapun faktor risiko dari TNBC sama seperti kanker payudara secara umum yaitu menarik usia muda (<13 tahun), usia muda saat melahirkan anak pertama (<26 tahun), tingginya paritas, kurangnya durasi pemberian ASI, obesitas (*body mass index* >25kg/m<sup>2</sup>). TNBC dihubungkan dengan beberapa mutasi seperti TP53, *phosphatidylinositol-3 kinase* (PI3K), BRCA1, RB1, PTEN, amplifikasi *myelocytomatosis oncogene* (MYC), serta AKT3. TNBC memiliki prognosis yang buruk. Pasien yang didiagnosis TNBC diperkirakan mengalami rekurensi dalam waktu 3 tahun dan meninggal dalam 5 tahun setelah diagnosis.<sup>15,17,18</sup>

Berdasarkan analisa profil ekspresi gen, TNBC dibagi menjadi beberapa subtipe. Sebagian besar TNBC menunjukkan fenotip *basal-like*. Sekitar 80-90% *triple negative* adalah *basal like*, umumnya dihubungkan dengan mutasi BRCA1. Subtipe TNBC lainnya lebih jarang, di antaranya yaitu subtipe

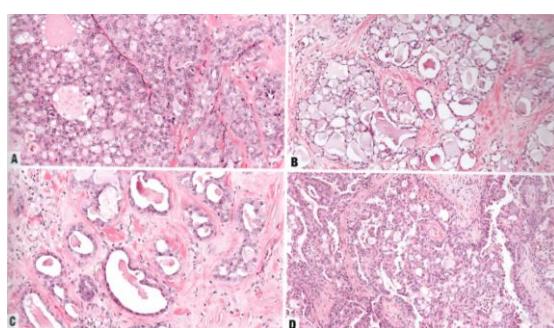
immunomodulatory (IM), subtipen *mesenchymal* (M), subtipen *mesenchymal stem-like* (MSL), dan subtipen *luminal androgen receptor* (LAR). TNBC subtipen *basal-like* memiliki prognosis yang buruk, *survival rate* 5 tahun 68%, dibandingkan dengan non-basal 79%. Beberapa marker untuk menemukan sel basal, dapat diidentifikasi melalui pemeriksaan Imunohistokimia (IHK) seperti *high-molecular-weight basal cytokeratin 5/6* (CK5/6), CK14, B *crystallin*, CK17, *epidermal growth factor receptor* (EGFR) HER1, *caveolin 1/2* (CAV1/2), *vimentin*, *fascin*, c-Kit, dan P-*cadherin*. Pada subtipen basal akan memberikan ekspresi positif untuk CK 5/6 dan/EGFR.<sup>14-19</sup>

### 1. Gambaran Histopatologi TNBC

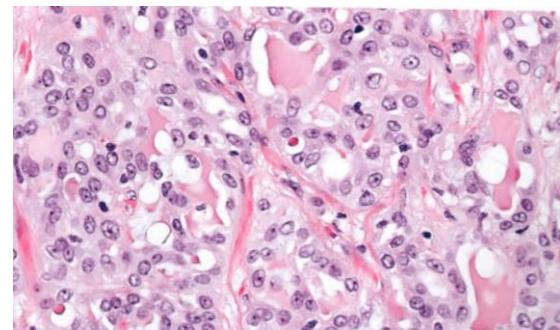
Gambaran histopatologi TNBC terdiri dari kumpulan berbagai subtipen histopatologi kanker payudara, seperti *secretory carcinoma* dan *adenoid cystic carcinoma* yang memiliki derajat histopatologi rendah, dan prognosis yang baik. Beberapa tumor memiliki derajat histopatologi yang tinggi dan prognosis yang buruk seperti *medullary carcinoma*, *invasive breast carcinoma of no special type (NST)* dan *metaplastic carcinoma*. Gambaran histopatologi TNBC yang paling banyak adalah karsinoma duktal invasif derajat tinggi atau *invasive breast carcinoma of NST* (>90%), lainnya merupakan kasus jarang.<sup>19,20</sup>

#### a. Secretory Carcinoma

*Secretory carcinoma* terdiri dari sel-sel tumor poligonal dengan granular eosinofilik atau sitoplasma bervakuola, inti bulat hingga oval yang tersusun dalam pola mikrokistik/*honeycomb*, pola pertumbuhan padat, tubular, atau papiler. Sebagian besar tumor menunjukkan pola campuran. Intrasitoplasma dan ekstraseluler eosinofilik. Pleomorfisme inti ringan atau sedang, aktivitas mitosis rendah. Stroma tumor sklerotik.<sup>9</sup>



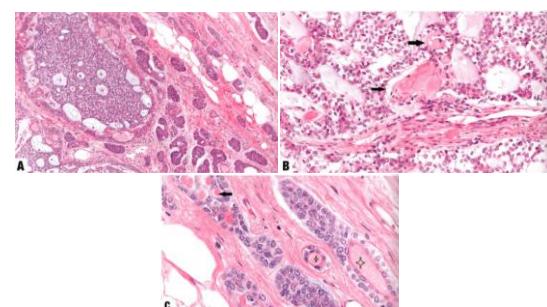
Gambar 1. Secretory carcinoma.<sup>9</sup> A.B. Pola pertumbuhan mikrokistik, dapat menyerupai folikel tiroid. C. Pola pertumbuhan tubular. D. Pola pertumbuhan papiler



Gambar 2. *Secretory carcinoma*.<sup>9</sup> Sel tumor mempunyai granular eosinofilik atau sitoplasma bervakuola dan *atypia* inti ringan – sedang.

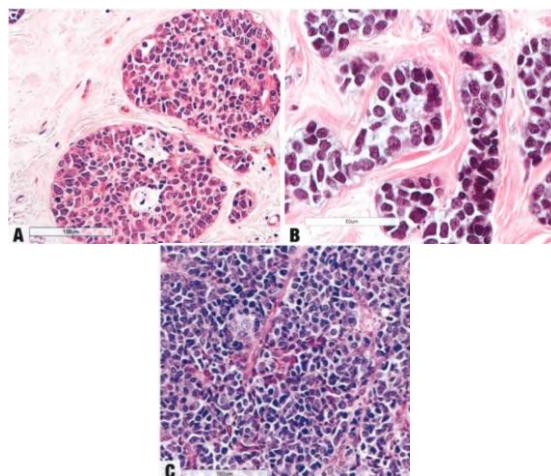
#### b. Adenoid Cystic Carcinoma

*Adenoid cystic carcinoma* (AdCC) tersusun dalam bentuk tubular, kribriform, dan pola solid yang terkait dengan matriks basofilik. Terdapat 3 subtipen yaitu AdCC klasik, AdCC solid-basaloid, AdCC with *high grade transformation*. AdCC klasik, pada pembesaran rendah menunjukkan area kribriform di tengah dikelilingi oleh arsitektur tubular di perifer. Kedua area memiliki komposisi selular yang sama, yaitu sel epitel dan mioepitel. *Glandular space* dilapisi oleh sel epitel yang menghasilkan musin. Stroma di infiltrasi oleh pulau-pulau sel tumor. AdCC klasik memiliki atypia inti ringan maupun nekrosis, jumlah mitosinya rendah.<sup>9</sup>

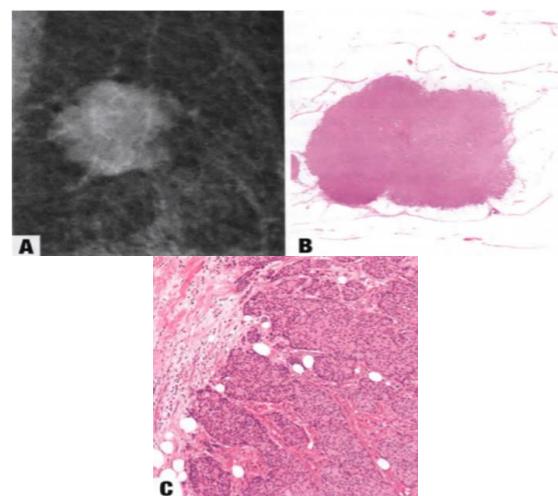


Gambar 3. *Adenoid cystic carcinoma*.<sup>9</sup> A. Contoh arsitektur kribriform dan tubular. B. Subtipen kribriform: struktur kelenjar mengandung material mukoid. C. Contoh arsitektur tubular: menunjukkan komposisi sel yang sama dengan arsitektur kribriform, *glandular space* diisi dengan musin (tanda bintang) dan *pseudoglandular space* (tanda panah).

AdCC solid-basaloid (SB-AdCC) ditandai oleh *solid nest* yang terdiri dari sel basaloid, dengan atypia inti, jumlah mitosis tinggi, dan terdapat nekrosis. Invasi perineural sering ditemukan dalam subtipen ini.<sup>9</sup>



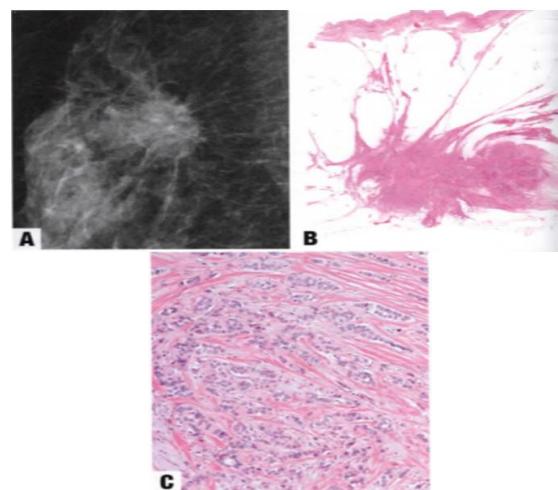
Gambar 4. *Adenoid cystic carcinoma* subtipen solid-basaloid.<sup>9</sup> A. Gambaran SB-AdCC, sel neoplastik terdiri dari sel basaloid. B. Gambaran yang diperbesar. C. *Solid nest* yang terdiri dari sel-sel basaloid.



Gambar 5. *Invasive carcinoma of NST* dengan pola pertumbuhan invasif.<sup>9</sup> A. Massa poligonal dengan *microlobulated margin* pada mamografi. B. Gambaran histologis potongan tumor. C. Tumor terdiri dari sel tumor membentuk pulau-pulau solid.

c. *Invasive Breast Carcinoma of No Special Type (IBC-NST)*

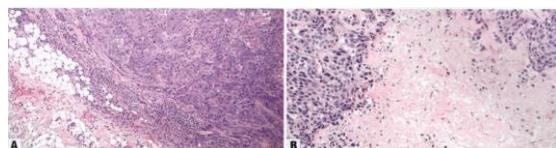
Gambaran histopatologis IBC-NST sangat bervariasi. Semua jenis margin tumor dapat diamati, mulai dari sangat infiltratif hingga mendorong margin dengan pola pertumbuhan ekspansif. Secara arsitektur, sel-sel tumor dapat berupa *cluster*, trabekula, dan beberapa tumor ditandai oleh pola infiltratif. Diferensiasi kelenjar dapat terlihat sebagai struktur tubular dengan lumina sentral dalam kelompok sel tumor. Sel-sel tumor biasanya lebih pleomorfik daripada karsinoma lobular dan biasanya menunjukkan ekspresi membran E-cadherin. Aktivitas mitosis, apoptosis, serta nekrosis, dapat terlihat. Komponen stromal sangat bervariasi. Mungkin ada proliferasi fibroblastik yang sangat seluler, sedikit elemen jaringan ikat, atau ditandai hyalinisasi. Beberapa IBC-NST disertai dengan fibrosis yang ditandai dalam *scirrhous pattern*, dengan infiltrasi difus pada jaringan sekitarnya dengan bentuk spiculated mass irreguler. Fokus elastosis juga dapat terlihat pada periduktal. Nekrosis fokal mungkin ada dan kadang-kadang luas dengan pembentukan sekunder rongga mirip kista. Sekitar 20-30 % IBC-NST menunjukkan invasi limfovaskular atau invasi perineurial. Emboli limfovaskular biasanya terlihat di dalam ruang limfatik.<sup>9</sup>



Gambar 6. *Invasive carcinoma of NST*.<sup>9</sup> A. *Spiculated mass* irreguler pada mamografi. B. Gambaran histologis potongan tumor dengan tepi irreguler. C. Pola trabekular, *single file infiltration* dengan fibrosis.

d. *Medullary Carcinoma*

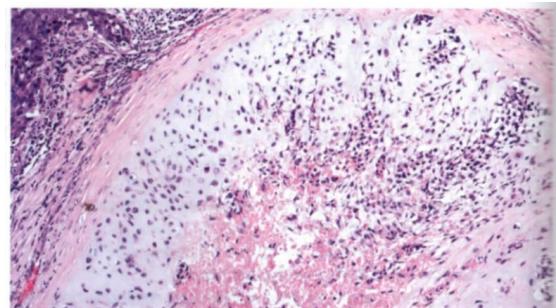
*Medullary carcinoma* sebelumnya dikenal sebagai kanker payudara *special type* dengan derajat histologis tinggi, *pushing margin*, arsitektur sinsitital, tidak ada struktur kelenjar, ditemukan daerah nekrosis, infiltrat *tumour infiltrating lymphocyte* (TIL) yang prominen. Gambaran *medullary carcinoma* merepresentasikan *TIL-rich* IBC-NST, sehingga seringkali disebut sebagai IBC-NST with *medullary pattern*.<sup>9</sup>



Gambar 7. A. Gambaran IBC-NST with *medullary pattern*, derajat tinggi, *pushing margin*, arsitektur sirsik, TIL prominent pada tepi tumor. B. Gambaran area nekrosis.<sup>9</sup>

#### e. Metaplastic Carcinoma

*Metaplastic carcinoma* dapat bersifat monofasik (satu komponen metaplastik) atau bifasik (dengan dua komponen atau lebih). Kedua komponen dapat berupa histologi metaplastik, seperti sel skuamosa dan/ sel spindel dengan komponen penghasil matriks/mesenkimal, atau terdapat satu komponen metaplastik dan satu komponen adenokarsinoma (paling sering IBC-NST). Berdasarkan pola histologis, karsinoma metaplastik juga dapat digolongkan ke dalam *epitelial-only carcinoma* (dengan karsinoma adenoskuamosa derajat rendah, karsinoma adenoskuamosa derajat tinggi, atau murni karsinoma sel skuamosa), karsinoma sarkomatoid (monofasik), karsinoma epitelial dan sarkomatoid (bifasik).<sup>9</sup>



Gambar 8. *Metaplastic carcinoma* dengan diferensiasi mesenkimal kondromiksoid.<sup>9</sup>

#### 2. Terapi TNBC

Sampai saat ini belum ada terapi target spesifik untuk TNBC. Sejumlah terapi masih diteliti dan beberapa dalam uji klinis. TNBC tidak berespon terhadap terapi endokrin maupun terapi target HER2 atau trastuzumab (Herceptin). Stadium awal atau stadium lanjut TNBC menggunakan agen kemoterapi. Standar terapi yang digunakan meliputi agen kemoterapi seperti *taxane*, *anthracycline*, *cyclophosphamide*. TNBC dengan mutasi BRCA digunakan *platinum agent*. Penggunaan *platinum agent* seperti *cisplatin* dan *carboplatin* pada kasus metastasis TNBC dengan mutasi BRCA1 masih dalam tahap uji klinis fase II. Strategi terapi yang lain menggunakan *poly ADP ribose polymerase*

*inhibitor* (PARP inhibitor), EGFR inhibitor, *Src family kinase inhibitor* dan antiandrogen. PARP inhibitor (olaparib) digunakan pada kasus TNBC dengan mutasi BRCA, masih dalam uji klinis fase III. TNBC subtipen LAR digunakan antagonis *androgen receptor* (flutamide), masih dalam tahap uji klinis fase II. Antibodi monoklonal PD1 (pembrolizumab) atau PDL1 (atezolizumab) sebagai terapi TNBC subtipen *immunomodulatory*, juga masih dalam fase uji klinis III.<sup>14-21</sup>

#### MEKANISME KARSINOGENESIS PADA KANKER PAYUDARA

Kanker payudara terjadi karena adanya perubahan genetik dan epigenetik yang kompleks sehingga memicu karsinogenesis dan memberikan gambaran histologi yang berbeda. Hipotesis asal kanker payudara adalah dari sel punca di jaringan payudara yang mengalami *driver mutation*. *Driver mutation* juga diikuti oleh mutasi gen lain, yang paling sering terjadi pada proto-onkogen *PIK3CA*, *HER2*, *MYC*, *CCND1* (pengkode siklin D1), dan gen supresor tumor *TP53*, *BRCA1*, dan *BRCA2*.<sup>10</sup>

Ada tiga jalur karsinogenesis utama yang menghasilkan subtipen molekular kanker payudara berbeda, yaitu:<sup>10</sup>

- ER-positif, HER2-negatif

Subtipen kanker ini disebut tipe luminal karena pola ekspresi mRNA-nya paling mirip dengan sel bagian luminal payudara normal yang sebagian besar gennya dipengaruhi estrogen. Tipe luminal merupakan subtipen kanker payudara yang paling sering pada individu dengan mutasi germinal *BRCA2*, terjadi pada 50-65% kasus. Subtipen ini melibatkan penambahan kromosom 1q, pengurangan kromosom 16q, dan mutasi gen pengkode PI3K (phosphoinositide-3 kinase), *PIK3CA*, yang berperan penting sebagai komponen jalur sinyal reseptör faktor pertumbuhan. Lesi genetik yang sama juga ditemukan pada *flat epithelial atypia* dan *atypical ductal hyperplasia*, yang dihipotesiskan sebagai lesi prekursor kanker payudara subtipen luminal.

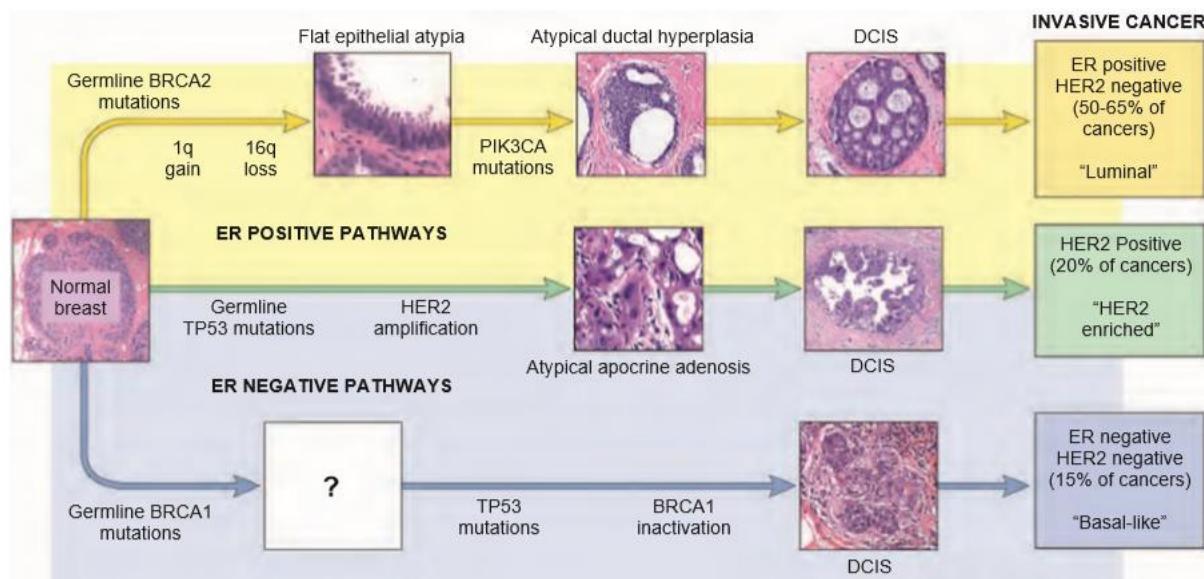
- HER2-positif

Subtipen kanker ini disebut *HER2-enriched*, melibatkan gen proliferasi yang dipengaruhi reseptör tirozin kinase HER2. *HER2-enriched* disebabkan oleh amplifikasi gen *HER2* pada kromosom 17q, terjadi pada 20% kasus kanker payudara. Ekspresi ER bisa positif atau negatif. Subtipen ini terjadi pada pasien dengan mutasi germinal *TP53*. Lesi prekursornya yaitu adenosis apokrin atipikal.

- ER-negatif, HER2-negatif

Subtype kanker ini timbul melalui jalur khusus yang ekspresi gennya tidak dipengaruhi estrogen maupun amplifikasi gen *HER2*. Terjadi pada 15% kasus kanker payudara. Subtype kanker ini ditemukan pada pasien dengan mutasi germinal *BRCA1*. Tumor

sporadis yang timbul pada subtype ini sering mengalami mutasi *TP53*, atau inaktivasi *BRCA1* melalui mekanisme epigenetik. Ekspresi mRNA tumor berpola *basal-like* yang melibatkan beberapa gen yang diekspresikan pada sel mioepitel normal.



Gambar 9. Jalur utama perkembangan kanker payudara.<sup>10</sup>

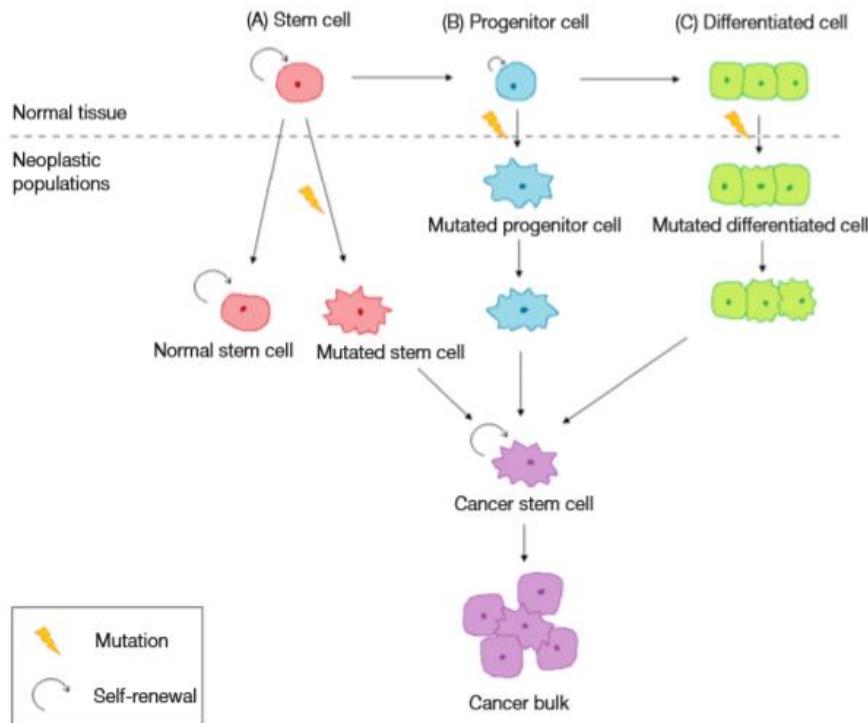
Terdapat 3 jalur utama, yang paling sering (panah kuning) menimbulkan karsinoma ER(+), dengan lesi prekursor *flat epithelial atypia* dan hiperplasia atipikal. Jalur yang lebih jarang (panah biru) menimbulkan karsinoma ER(-) dan HER2(-). Kotak dengan tanda tanya menandakan belum adanya lesi prekursor yang diidentifikasi, karena lesi mungkin berkembang dengan cepat menjadi karsinoma. Jalur ketiga (panah hijau) terdiri dari kanker HER2(+) dengan ekspresi ER (-). Amplifikasi gen *HER2* juga ada pada subset lesi apokrin atipikal yg merepresentasikan lesi prekursor. Setiap subtype molekular memiliki karakteristik profil ekspresi gen: *luminal*, *HER2-enriched*, dan *basal-like*.

#### SEL PUNCA KANKER PAYUDARA

Bukti eksperimental saat ini mengemukakan teori tentang asal-usul sel punca kanker payudara. Sel-sel punca, sel-sel progenitor atau sel-sel yang berdiferensiasi berpotensi untuk pembentukan sel punca kanker payudara. Populasi sel punca kanker payudara memiliki sifat spesifik yang sangat mirip dengan sel punca payudara normal atau

sel progenitor payudara yang berdiferensiasi. Sel punca kanker payudara ditandai dengan kemampuan *self-renewal*, proliferasi tanpa batas, diferensiasi, dan tumorigenitas yang tinggi. Selain itu, karena sifat sel punca yang tahan lama, sel punca yang normal cenderung bertahan dalam jaringan untuk periode yang lebih lama dibandingkan dengan sel yang berdiferensiasi, yang secara konstan mengalami pergantian sel. Oleh karena itu, sel punca lebih mungkin untuk mendapatkan beberapa perubahan genetik yang sangat penting untuk transformasi onkogenik.<sup>22,23</sup>

Sel punca kanker payudara dapat juga berasal dari sel kelenjar payudara yang berdiferensiasi, memperoleh sifat seperti sel punca melalui dediferensiasi. Paparan terhadap faktor lingkungan yang merusak termasuk kemoterapi dan radioterapi menyebabkan perubahan genetika dari sel somatis. Sel punca kanker menyebabkan pembentukan tumor dengan derajat diferensiasi yang beragam dan merupakan sumber dari tumor untuk terus tumbuh dan menyebar.<sup>22-24</sup>



Gambar 10. Pembentukan sel punca kanker payudara.<sup>23</sup> (A) Model 1: Sel punca kanker payudara berasal dari stem sel payudara. Stem sel mengalami mutasi dan memulai transformasi onkogenik. (B) Model 2: Sel punca kanker payudara berasal dari sel progenitor payudara. Akumulasi mutasi pada sel progenitor menyebabkan transformasi dan inisiasi malignansi. (C) Model 3: Sel punca kanker payudara berasal dari sel-sel payudara yang berdiferensiasi, kemudian mengalami mutasi dan menginisiasi malignansi.

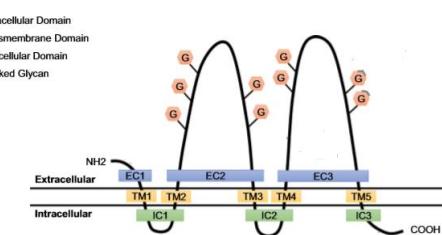
Biomarker yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi sel punca kanker payudara salah satunya adalah CD133, yang diketahui ditemukan pada TNBC dan kanker payudara dengan keterlibatan BRCA1.<sup>23</sup>

### STRUKTUR, FUNGSI SERTA PERAN CD133

CD133 adalah glikoprotein pentaspan transmembran, yang terdiri dari domain N-terminal ekstraseluler (EC1), lima domain transmembran yang memisahkan dua loop intraseluler kecil (IC1 dan IC2), dua loop ekstraseluler besar (EC2 dan EC3), dan domain terminal-C intraseluler (IC3). Dua loop ekstraseluler mengandung sembilan situs putatif N-glikosilasi, lima di domain EC2 dan empat di domain EC3. CD133 memiliki berat molekul 120 kDa, terdiri dari 850-865 asam amino. N-terminal CD133 terpapar pada lingkungan ekstraseluler, sedangkan terminal-C terpapar sitoplasma. Gen CD133 yaitu prominin-1 (PROM1), terletak pada kromosom 4 (4p15.33) pada manusia.<sup>6</sup>

Fungsi fisiologis CD133 dalam biologi normal dan perkembangan kanker sulit dipahami. CD133 diketahui terlokalisasi dalam membran plasma dan mikrovilli, menunjukkan

keterlibatannya dalam organisasi membran. Kegunaan paling umum dari CD133 yang adalah sebagai biomarker untuk mengidentifikasi dan mengisolasi sel punca dari jaringan tubuh, tidak hanya pada sel normal tapi juga sel punca kanker pada beberapa neoplasma termasuk kanker payudara. Adapun fungsi biologis CD133 meliputi inisiasi tumor, migrasi seluler, mimikri vaskulogenik dan resistensi kemoterapi.<sup>7,22</sup>



Gambar 11. Struktur CD133.<sup>6</sup>

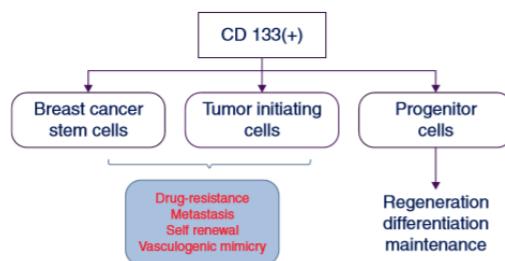
Pada awalnya CD133 ditemukan sebagai penanda sel punca hematopoietik. Pada sel punca hematopoietik manusia, fungsi CD133 sebagai regulator fisiologis untuk pemeliharaan dan perluasan sel punca. CD133 penting untuk pemulihan sel darah merah yang normal selama stres *myelotoxic*

dan regulator penting diferensiasi dan fungsi sel punca hematopoietik pada manusia.<sup>6</sup>

CD133 juga telah digunakan sebagai penanda untuk mengidentifikasi dan mengisolasi sel punca saraf. Sel dengan CD133 negatif terwakili dalam fase siklus sel G0 / G1 pada sel punca saraf, sedangkan sel dengan CD133 positif berada dalam fase S, G2, atau M. Hal ini menunjukkan bahwa ekspresi CD133 mungkin sebagian tergantung pada siklus sel. CD133 dapat memberikan perbedaan antara sel-sel prolifatif dan sel yang diam (*quiescent cell*) sehingga dapat digunakan sebagai penanda yang diduga dari populasi sel punca.<sup>6</sup>

CD133 diekspresikan tidak hanya dalam sel punca hematopoietik, sel punca neuronal, sel punca renal, sel punca prostat dan glial serta sel progenitor endotelial tapi juga diekspresikan dalam sel epitel di banyak jaringan termasuk kelenjar payudara, testis, saluran pencernaan, trachea dan plasenta. CD133 juga ditemukan dalam sel non-epitel misalnya sel batang fotoresistor, serta dalam banyak jenis kanker termasuk kanker lambung, kanker esofagus, *renal cell carcinoma*, kanker payudara, melanoma, kanker paru, kanker ovarium, kanker pankreas, kanker kolon, kanker prostat, glioblastoma dan kanker hepatoseluler.<sup>7,25</sup>

Pada jaringan payudara normal, CD133 tidak berperan sebagai penanda sel punca, namun berperan dalam morfogenesis dan mengatur percabangan duktus kelenjar payudara. Pada tumor payudara, CD133 berperan sebagai penanda sel punca kanker, pertama kali ditemukan dalam tumor payudara yang berhubungan dengan BRCA1, dimana sel dengan CD133 positif memiliki kemampuan proliferasi yang tinggi serta kemampuan yang besar untuk membentuk tumor.<sup>26</sup>



Gambar 12. Peran CD133 pada sel punca kanker payudara, sel penginisiasi tumor serta sel progenitor.<sup>8</sup>

Sel punca kanker merupakan penyebab utama rekurensi tumor. Kanker dengan CD133 positif memiliki kemampuan *self renewal*,

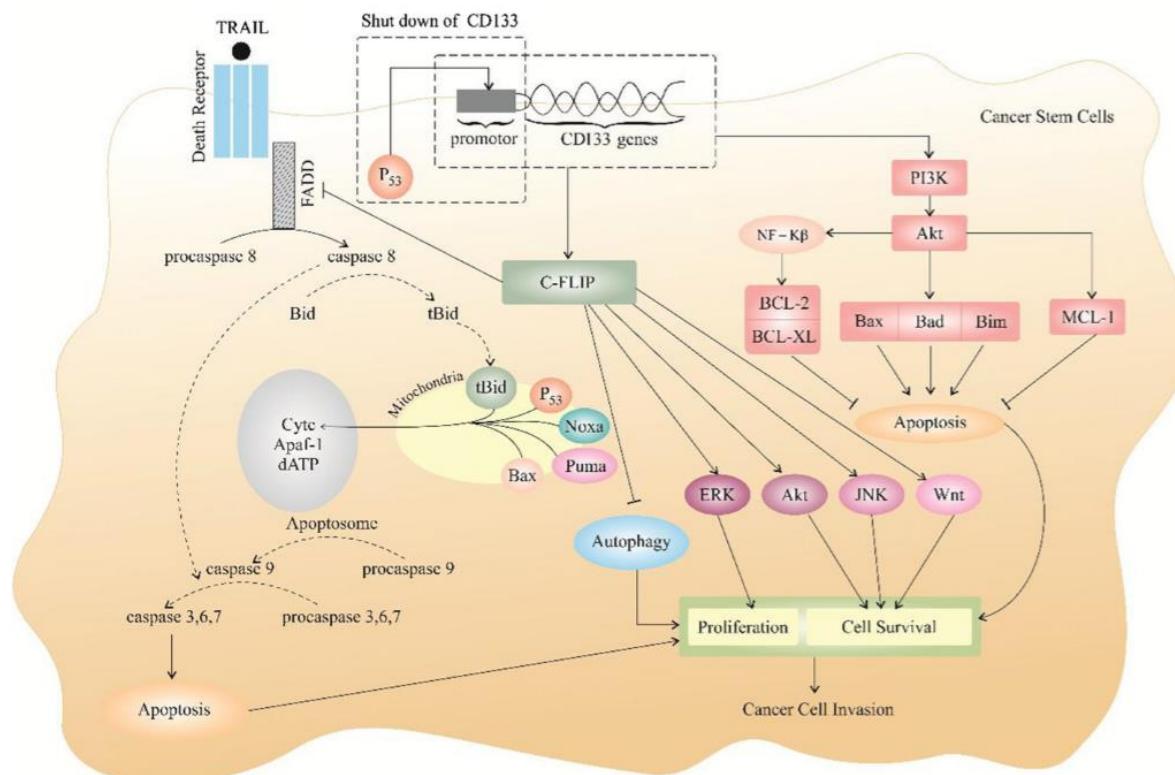
proliferasi, metastasis, serta resisten kemoterapi. Penelitian pada kanker payudara menunjukkan CD133 positif mempertinggi tumorigenisitas, *self-renewal*, peningkatan potensi metastasis, dan kapasitas untuk meningkatkan populasi sel yang heterogen. Kanker payudara dengan CD133 positif berhubungan dengan ukuran tumor, kemampuan metastasis dan stadium klinis, sehingga CD133 dapat digunakan sebagai marker untuk memprediksi agresivitas sel tumor, indikator rekurensi, dan menentukan terapi yang optimal. CD133 sebagai terapi masih dalam fase uji praklinik, yang nantinya mungkin dapat digunakan sebagai terapi target sel punca kanker.<sup>12,27</sup>

Peranan CD133 sebagai marker prognostik pada kanker payudara pertama kali diteliti oleh Liu et al, yang menyatakan ekspresi CD133 pada karsinoma duktal invasif berkorelasi positif dengan faktor klinikopatologis, ukuran tumor serta metastasis kelenjar getah bening. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa CD133 dapat digunakan sebagai biomarker untuk prognosis yang berkorelasi positif dengan grading tumor yang lebih tinggi, stadium TNM lanjut, serta *overall survival* yang buruk. Pada *triple negative breast cancer* dengan CD133 positif, menunjukkan peningkatan perilaku maligna dan metastasis.<sup>26,27</sup>



Gambar 13. Faktor transkripsi berikatan pada promotor yang berbeda, berperan dalam meregulasi ekspresi CD133. Lingkaran hijau: faktor transkripsi positif. Lingkaran merah: faktor transkripsi negatif.<sup>26</sup>

Transkripsi CD133 didorong oleh lima promotor alternatif, tiga di antaranya terletak di CpG island dan sebagian diatur oleh metilasi. CD133 diatur oleh faktor ekstraseluler atau intraseluler. Hipoksia, disfungsi mitokondria atau deplesi DNA mitokondria menginduksi upregulasi ekspresi CD133. Kondisi hipoksia meningkatkan ekspresi *hypoxia inducible factor 1α* (HIF-1α). Peningkatan HIF-1α menginduksi ekspresi CD133. Ekspresi CD133 berkorelasi dengan geminin dan *AdoHcyase*. Pada kanker payudara overekspresi geminin menstimulasi progresi siklus sel dan proliferasi sehingga menyebabkan pertumbuhan sel-sel kanker. Sedangkan *AdoHcyase* berperan dalam mengatur metilasi DNA serta siklus sel, apoptosis dan diferensiasi sel-sel tumor.<sup>7,26</sup>



Gambar 14. Mekanisme CD133 pada sel punca kanker.<sup>7</sup> TRAIL: *TNF-related apoptosis-inducing ligand*; FADD: *Fas-associated protein with death domain*; FLIP: *Flice like inhibitory protein*; PI3Ks: *phosphatidylinositol 3-kinases*; Akt (protein kinase B), ERK pathway: *extracellular-signal-regulated kinase*; JNK pathway: *c-Jun N-terminal kinase*; Wnt pathway: *Wingless*.

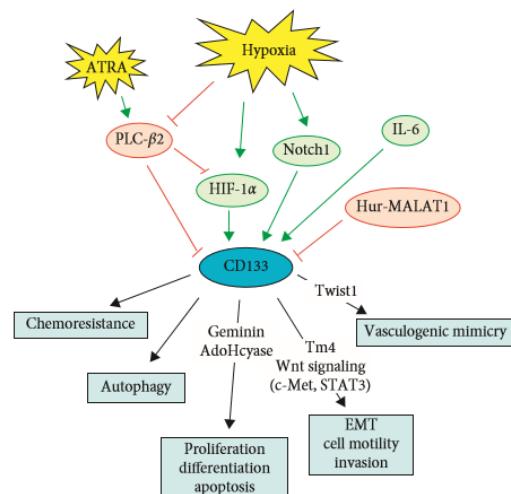
Pada sel punca kanker, ekspresi dan aktivasi CD133 tinggi. CD133 mengaktifkan PI3K sehingga terjadi aktivasi Akt. Aktivasi Akt menyebabkan peningkatan aktivitas faktor anti apoptotik (BCL-2, BCL-XL, MLC-1) dan menurunkan aktivitas faktor pro-apoptotik (Bid, Bax, Bim) sehingga apoptosis dicegah, sehingga sel tetap survive. CD133 juga mengatur ekspresi protein FLIP, sehingga menghambat autofagi dan mengaktifkan jalur ERK, JNK, dan Wnt. Aktivasi jalur ERK menyebabkan proliferasi sel. Selain itu, jalur ERK berhubungan dengan peningkatan motilitas, invasi serta progresi tumor. Aktivasi jalur Akt, JNK, Wnt menyebabkan sel tidak mengalami apoptosis dan sel mempunyai kemampuan menginviasi. Sebaliknya, FLIP menghambat FADD menyebabkan caspase 8 yang aktif tidak diproduksi, sehingga apoptosis tidak terjadi. Penelitian Park, et al menunjukkan bahwa dapat dipertimbangkan interaksi CD133 dengan P53 sebagai strategi terapi untuk menargetkan sel punca kanker. Hasil penelitian menunjukkan p53 merupakan salah satu hambatan utama dalam pembentukan sel punca kanker dan menekan CD133.<sup>7,28</sup>

Autofagi dalam kondisi normal merupakan suatu mekanisme homeostasis

pada sel yang kelaparan (kekurangan nutrisi), dengan mendegradasi komponen selular dan di daur ulang untuk produksi energi. Pada sel tumor dengan CD133 positif, terjadi inisiasi autofagi, yang bermanfaat untuk kelangsungan hidup sel punca kanker.<sup>7</sup>

Ekspresi CD133 berhubungan dengan regulasi tropomyosin 4 (Tm4) yang berperan dalam metastasis kanker payudara. Peran CD133 melibatkan c-Met dan STAT3 dengan mengaktifkan sinyal Wnt yang bertanggung jawab terhadap invasi dan metastasis kanker. Kondisi hipoksia mengaktifkan faktor transkripsi Twist1 yang berperan dalam mempercepat pembentukan pembuluh darah baru. Twist merupakan onkogen, berperan sebagai regulator transkripsi dan menghambat apoptosis. Selain itu, Twist juga berperan dalam metastasis kanker, memicu sel kanker bermigrasi dengan menurunkan ekspresi E-cadherin. Pada sel punca kanker, termasuk kanker payudara, terdapat ikatan langsung Notch 1 dan regio promotor CD133 yang meregulasi ekspresi CD133. D'Anello, et al melaporkan bahwa IL-6 berperan dalam regulasi metilasi pada promotor CD133 sehingga meningkatkan transkripsi gen CD133.<sup>17,26</sup>

Ekspresi negatif CD133 berhubungan dengan *phosphoinositide-dependent phospholipase C* beta-2 isoform (PLC- $\beta$ 2). Ekspresi CD133 dapat menurun ketika terjadi overekspresi PLC- $\beta$ 2. Overekspresi PLC- $\beta$ 2 berperan dalam menginduksi sel dengan CD133 positif menjadi sel dengan CD133 negatif yang berakibat pada penurunan proliferasi dan kemampuan invasi. Pada kondisi hipoksia terjadi penurunan PLC- $\beta$ 2 sehingga terjadi peningkatan ekspresi CD133. Pemberian asam trans retinoat (ATRA), dapat menginduksi ekspresi PLC- $\beta$ 2 sehingga menurunkan ekspresi CD133. Selain overekspresi PLC- $\beta$ 2, ikatan antara kompleks ribonukleoprotein Hur-MALAT1 juga dapat menurunkan ekspresi CD133.<sup>26,28</sup>



Gambar 15. Mekanisme yang meregulasi ekspresi CD133 pada kanker payudara (lingkaran hijau: regulator positif, lingkaran merah: regulator negatif).<sup>20</sup>

Sel dengan ekspresi CD133 yang rendah memiliki tingkat proliferasi yang rendah, penurunan kecepatan migrasi, dan fenotip yang tidak berdiferensiasi, sedangkan sel dengan ekspresi CD133 yang tinggi, menunjukkan kemampuan invasif yang lebih tinggi, memiliki kemampuan metastasis dan resistensi terapi pada kanker payudara.

## 1. CD133 pada TNBC

Protein CD133 merupakan marker sel punca kanker. Pada penelitian Zhao, et al, dari 67 pasien kanker payudara duktal invasif subtipo *triple negative* yang diperiksa CD133, terdapat 29 yang positif (43,3%), terekspresi pada membran dan sitoplasma sel tumor dan berhubungan dengan faktor klinikopatologis seperti ukuran tumor (ekspresi CD133 tinggi

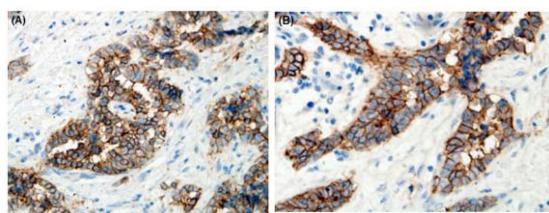
pada tumor ukuran lebih dari 5 cm (62,1%), metastasis ke kelenjar getah bening (62,9%), serta stadium kanker payudara (stadium III 56,5%). CD133 juga berhubungan dengan *overall survival* dan *disease free survival*, sehingga ekspresi CD133 dapat digunakan sebagai marker molekular dalam memprediksi prognosis pada TNBC.<sup>27</sup>

Penelitian CD133 pada TNBC juga diteliti oleh Collina, et al, didapatkan bahwa sekitar 20% pasien TNBC memiliki CD133 yang positif pada membran dan sitoplasma sel tumor, serta berhubungan dengan tipe histologis karsinoma duktal invasif.<sup>29</sup>

Ekspresi CD133 yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan siklus sel dan aktivitas proliferasi, yang ditunjukkan oleh korelasi dengan tingginya ekspresi *Cyclin E1*, p16 dan Ki-67. *Cyclin E1* mengaktifkan *cyclin-dependent kinase* (CDK) menyebabkan proliferasi sel punca kanker. Proliferasi dan diferensiasi dibawah kendali siklus sel memperkuat peran CD133 dalam perkembangan tumor.<sup>28</sup>

Sel tumor dengan CD133 positif, mengekspresikan *ATP-binding cassette transporter (ABC- transporter)* yang tinggi.<sup>7</sup> ABC transporter terlibat dalam resistensi kemoterapi pada TNBC. ABC transporter menggunakan ATP untuk mengeluarkan berbagai jenis senyawa di membran sel, termasuk berbagai obat antikanker sebagai terapi TNBC seperti *anthracycline, taxane*. Hal ini menjadi penyebab kegagalan terapi pada pasien kanker payudara *triple negative*.<sup>30</sup>

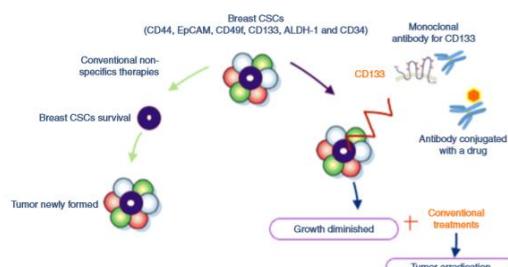
TNBC merupakan subtipus molekular kanker payudara dengan prognosis paling buruk. Tidak adanya ER, PR dan HER-2 menyebabkan tidak ada molekul target untuk pengobatan, menyebabkan TNBC tidak responsif terhadap terapi standar. Terapi yang diterima secara tidak adekuat meningkatkan tingkat kekambuhan dan menyebabkan tingkat kelangsungan hidup pasien TNBC yang rendah. Sebagian besar pasien kambuh dalam 1-2 tahun, hanya 30% memiliki tingkat kelangsungan hidup lebih dari 5 tahun.<sup>31</sup> Buruknya prognosis pada TNBC kemungkinan disebabkan karena mislokalisasi CD133 ke inti, yang secara normal lokasi CD133 di membran dan sitoplasma. Molekul CD133 pada permukaan membran berpindah ke inti sel, dan berperan dalam regulasi transkripsi yang secara langsung mempengaruhi proliferasi dan diferensiasi sel tumor.



Gambar 16. A, B. Ekspresi CD133 positif di membran sel kanker pada TNBC.<sup>27</sup>

## 2. Strategi Terapi

Beberapa terapi kanker seperti kemoterapi, gagal mengeliminasi sel punca kanker, menyebabkan kanker mengalami rekurensi dan progresi. Pada beberapa penelitian, di antara penanda sel punca kanker, CD133 sangat berkorelasi dengan agresivitas tumor payudara. Ini menunjukkan bahwa penargetan simultan terhadap CD133, mungkin bermanfaat dalam pengobatan TNBC. Diperlukan target terapi selektif terhadap sel punca kanker salah satunya dengan antibodi monoklonal anti-CD133. Terapi dengan antibodi monoklonal anti-CD133 menunjukkan efisiensi penurunan sel kanker pada tikus dan memiliki aktivitas antitumor.<sup>8</sup>



Gambar 17. Sel punca kanker payudara dengan antigen spesifik, salah satunya CD133. Terapi konvensional tidak efektif untuk membunuh sel punca kanker payudara sehingga terjadi pembentukan sel tumor yang baru. CD133 dapat digunakan sebagai target terapi dikombinasikan dengan terapi konvensional untuk menurunkan pertumbuhan sel tumor.<sup>8</sup>

Pada penelitian Brugnoli, et al, menunjukkan bahwa PLC- $\beta$ 2 diketahui berperan dalam menurunkan ekspresi CD133 dengan menginduksi konversi sel tumor dengan CD133 tinggi menjadi sel tumor dengan CD133 rendah/negatif, sehingga memungkinkan juga menjadi target terapi TNBC.<sup>32</sup>

## RINGKASAN

*Triple negative breast cancer* (TNBC) merupakan subtipen molekuler kanker payudara dengan prognosis paling buruk. Pasien berisiko lebih tinggi untuk kambuh dibandingkan dengan subtipen molekuler

lainnya. Tidak adanya ER, PR dan HER-2 menyebabkan tidak ada molekul target untuk pengobatan, sehingga TNBC tidak responsif terhadap terapi standar. Sel punca kanker diketahui berperan dalam tumorigenesis TNBC. Biomarker yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi dan mengisolasi sel punca kanker yaitu CD133. Overekspresi CD133 pada TNBC diketahui meningkatkan tumorigenitas, *self-renewal*, metastasis, rekurensi, serta resisten terhadap kemoterapi. Saat ini terapi antibodi monoklonal anti-CD133 masih diteliti sebagai terapi target sel punca kanker pada TNBC.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424.
2. Robinson, M, Atmokusumah TD, Irawan C SH. Profil imunohistokimia pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi berbasis antrasiklin di RSUD Kota Bogor. J PDalam Indones. 2019;6(4):173–7.
3. Irwan I, Azamris A, Bachtiar H. Perbandingan prognosis subtipen molekuler kanker payudara antara pasien kanker payudara wanita usia muda dan tua Di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Maj Kedokt Andalas. 2016;38(3):208.
4. Da Silva JL, Cardoso Nunes NC, Izetti P, de Mesquita GG, de Melo AC. Triple negative breast cancer: A thorough review of biomarkers. Crit Rev Oncol Hematol. 2020;145:102855.
5. Kim SJ, Kim YS, Jang ED, Seo KJ, Kim JS. Prognostic impact and clinicopathological correlation of CD133 and ALDH1 expression in invasive breast cancer. J Breast Cancer. 2015;18(4):347–55.
6. Glumac PM, LeBeau AM. The role of CD133 in cancer: a concise review. Clin Transl Med. 2018;7(1):1–14.
7. Barzegar Behrooz A, Syahir A, Ahmad S. CD133: beyond a cancer stem cell biomarker. J Drug Target. 2019;27(3):257–69.
8. Tume L, Paco K, Ubidia-Incio R, Moya J. CD133 in breast cancer cells and in breast cancer stem cells as another target for immunotherapy. Gac Mex Oncol. 2016;15(1):22–30.
9. Allison KH, Brogi E, Ellis LO, Fox SB, Morris EA, Sahin A et al. WHO

- classification of tumours 5th edition: Breast tumours. International agency for Research on Cancer (IARC). 2019. 82–148 p.
10. Lester SC. The Breast. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9 Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. 1043–72 p.
  11. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Eleventh Edition. 2018.
  12. Anwar S, Hernowo BS, Dewayani BM, Suryanti S. Correlation of PD-L1 and CD133 Expression with Metastasis in Invasive Breast Carcinoma of Luminal B Subtype. *Int J Med Sci Clin Invent.* 2019;6(05):4460–7.
  13. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018;27(1):95–120.
  14. Toss A, Cristofanilli M. Molecular characterization and targeted therapeutic approaches in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1).
  15. Jitariu A-A, Cimpean AM, Ribatti D, Raica M. Triple negative breast cancer: the kiss of death the emerging concept of triple negative breast cancer. *2017;8(28):46652–62.*
  16. Yeh J, Chun J, Schwartz S, Wang A, Kern E, Guth AA, et al. Clinical Characteristics in Patients with Triple Negative Breast Cancer. *Int J Breast Cancer.* 2017;2017:21–3.
  17. Mouh FZ, El Mzibri M, Slaoui M, Amrani M. Recent progress in triple negative breast cancer research. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2016;17(4):1595–608.
  18. Anders CK, Abramson V, Tan T, Dent R. The Evolution of Triple-Negative Breast Cancer: From Biology to Novel Therapeutics. *Am Soc Clin Oncol Educ B.* 2016;36:34–42.
  19. Walsh EM, Keane MM, Wink DA, Callagy G, Sharon A, Program I. HHS Public Access. *2019;21:333–51.*
  20. Hudis CA, Gianni L. Triple-Negative Breast Cancer: An Unmet Medical Need. *Oncologist.* 2011;16(S1):1–11.
  21. Al-mahmood S, Sapiezynski J, Garbuzenko OB, Minko T. Metastatic and triple-negative breast cancer: challenges and treatment options. *2018;1483–507.*
  22. Li Z, Yin S, Zhang L, Liu W, Chen B, Xing H. Clinicopathological characteristics and prognostic value of cancer stem cell marker CD133 in breast cancer: A meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2017;10:859–70.
  23. Sin WC, Lim CL. Breast cancer stem cells — From origins to targeted therapy. *Stem Cell Investig.* 2017;4(11).
  24. Thi L, Phi H, Sari IN, Yang Y, Lee S, Jun N, et al. Review Article Cancer Stem Cells ( CSCs ) in Drug Resistance and their Therapeutic Implications in Cancer Treatment. *Stem Cells Int.* 2018;2018:1–16.
  25. Han L, Gao X, Gu X, Guo W, Ma M, Qi X, et al. Prognostic significance of cancer stem cell marker CD133 expression in breast cancer. *Int J Clin Exp Med.* 2017;10(3):4829–37.
  26. Brugnoli F, Grassilli S, Al-Qassab Y, Capitani S, Bertagnolo V. CD133 in Breast Cancer Cells: More than a Stem Cell Marker. *J Oncol.* 2019;2019.
  27. Zhao P, Lu Y, Jiang X, Li X. Clinicopathological significance and prognostic value of CD133 expression in triple-negative breast carcinoma. *Cancer Sci.* 2011;102(5):1107–11.
  28. Joseph C, Arshad M, Kurozomi S, Althobiti M, Miligy IM, Al-izzi S, et al. Overexpression of the cancer stem cell marker CD133 confers a poor prognosis in invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(2):387–99.
  29. Collina F, Di Bonito M, Li Bergolis V, De Laurentiis M, Vitagliano C, Cerrone M, et al. Prognostic value of cancer stem cells markers in triple-negative breast cancer. *Biomed Res Int.* 2015;2015.
  30. Nedeljković M, Damjanović A. Mechanisms of Chemotherapy Resistance in Triple-Negative Breast Cancer—How We Can Rise to the Challenge. *Cells.* 2019;8(9):957.
  31. Allan K, Permana W, Permana MAY, Nisa S. Asosiasi Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Dengan Mutasi BRCA-1 Dan Etnisitas Association Of Triple Negative Breast Cancer (TNBC) With BRCA-1 Mutation And Ethnicity. *2019;9(5):398–404.*
  32. Brugnoli F, Grassilli S, Lanuti P, Marchisio M, Al-Qassab Y, Vezzali F, et al. Up-modulation of PLC- $\beta$ 2 reduces the number and malignancy of triple-negative breast tumor cells with a CD133+/EpCAM+ phenotype: A promising target for preventing progression of TNBC. *BMC Cancer.* 2017;17(1):1–11.