PROFIL IMUNOHISTOKIMIA PASIEN KANKER PAYUDARA DI BAGIAN PATOLOGI ANATOMI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH ARIFIN ACHMAD PEKANBARU PERIODE JANUARI 2010 – DESEMBER 2011

Muhammad Anggo[1)], Wiwit Ade[2)], Effif Syofra[)]

ABSTRACT

Based on data from the Cancer Registration Center of Indonesian Phatologist Doctors Association, breast cancer is the highest incidence of cancer in women with a percentage of 15.67%. Immunohistochemistry test is important in breast cancer as a predictive and prognostic factor. This test also becomes the basis for the classification of molecular subtypes of breast cancer. The purpose of this study was to determine the immunohistochemical profile in patients with breast cancer at the Arifin Achmad Hospital. It was a descriptive retrospective study using secondary data of breast cancer patients from Arifin Achmad Hospital in January 2010 - December 2011 period. Results obtained were 58 cases. Most of the breast cancer patients were in the age range of 40-49 years (41.38%). The hormonal status test results was mostly found in category of double negative or ER (-) and PR (-) (43.10%). HER-2 test results showed that the majority of patients had HER-2 negative (72.41%). Histopathological gradation was in grade III (50%). The most often stage found at stage III (46,6%). Dominant molecular classification of breast cancer was luminal A (43.10%%).

Keywords: Breast cancer, ER, PR, HER-2, Immunohistochemistry profile.

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan kanker dengan angka kejadian tertinggi pada wanita terutama di negara maju dan insidennya terus mengalamai peningkatan. Secara keseluruhan, kanker payudara merupakan penyebab kematian nomor dua akibat kanker setelah kanker paru.[1] Tiap-tiap negara memiliki insiden kanker payudara yang bervariasi, di Amerika Serikat angka kejadian kanker payudara adalah 27/100.000 wanita dan diperkirakan terdapat lebih dari 200.000 kasus baru per tahun.[2] Wilayah Asia cenderung memiliki angka kejadian yang stabil dan bahkan menurun pada kasus kanker payudara, tetapi pada dua dekade terakhir terjadi peningkatan pada mayoritas negara di Asia.[3] Angka kejadian tertinggi terdapat di negara Cina dengan 59,7/100.000 wanita kemudian diikuti oleh India dengan 55,8/100.000 wanita. Malaysia merupakan negara dengan angka kejadian terkecil yaitu 33,9/100.000 wanita.[4]

Insiden kanker payudara di Indonesia menurut Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia tahun 2007 merupakan kejadian keganasan tersering pada wanita dengan persentase 15,67%, lalu diikuti dengan kanker serviks sebanyak 13,94%.[5] Angka kejadian kanker payudara di Rumah Sakit Ciptomangunkusumo (RSCM) menempati urutan kedua setelah kanker leher rahim dengan 244 kasus. Angka kejadian di Medan menurut Sentra Pendidikan Universitas Sumatera Utara, kanker payudara menempati urutan pertama kejadian kanker dengan jumlah kasus 150 pada tahun 2007. Sedangkan di

[1]Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No. 1, Pekanbaru, E-mail: muhammad.anggo@yahoo.com dan 085271334198
[2]Bagian Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Riau
[3]Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Riau

Padang, menurut Sentra Pendidikan Universitas Andalas, data tahun 2007 menunjukkan bahwa angka kejadian kanker payudara menempati urutan pertama dengan jumlah 352 kasus.[5] Di Riau, berdasarkan data dari bagian pengolahan rekam medik RSUD Arifin Achmad pada tahun 2011, kejadian kanker payudara di RSUD Arifin Achmad sebanyak 140 kasus dan merupakan kejadian nomor empat tertinggi di bagian Poli Bedah Umum.

Diagnosis kanker payudara dapat ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan radiodiagnostik dan patologi anatomi. Pemeriksaan tersebut merupakan panduan dalam menegakkan diagnosis kanker payudara, menentukan jenis histopatologis, serta profil imunohistokimia yang dapat digunakan sebagai modalitas terapi.[2] Setelah diagnosis kanker payudara ditegakkan, pasien kanker payudara akan menjalani terapi sesuai dengan stadium. Terapi yang diberikan dapat berupa pembedahan, kemoterapi, radioterapi, hormonal terapi maupun *targeting therapy*. Dalam pemilihan terapi diperlukan pemeriksaan imunohistokimia untuk mengetahui bagaimana ekspresi reseptor hormonal pada pasien kanker payudara. Pada pemeriksaan ini, status hormonal yang diperiksa terdiri dari dua komponen yaitu *Estrogen receptor* (ER) dan *Progesteron receptor* (PR).[1,6,7] ER dan PR merupakan gen yang dapat ditemukan pada sel normal maupun abnormal, seperti pada jaringan reproduksi wanita dan pada sel-sel kanker dimana jika berikatan dengan hormon akan menyebabkan terjadinya pertumbuhan sel. Berdasarkan penelitian di Amerika, kejadian kanker payudara dengan ER dan PR positif mencapai 63%, ER positif dan PR negatif 13%, ER negatif dan PR positif 3% dan ER negatif PR negatif 21%.[8] Selain itu dilakukan juga pemeriksaan untuk mendeteksi *Human Epidermal growth factor Receptor* (HER-2)/neu/c-ErbB-2 . HER-2 termasuk dalam golongan *epidermal growth factor recepto*r (EGFR) yang berlokasi pada kromosom 17q21. Ekspresi HER-2 dapat ditemukan pada sel normal dan protein ini berfungsi dalam proses pertumbuhan dan diferensiasi berbagai epitelial normal. Pada sel kanker payudara yang mengekspresikan HER-2 berlebihan maka aktivitas pertumbuhan dan diferensiasi sel kanker akan bertambah pula. HER-2 positif pada sekitar 18-20% kanker payudara.[9]

Tampilan ekspresi dari ER, PR, dan HER-2 pada pemeriksaan imunohistokimia merupakan dasar klasifikasi molekuler kanker payudara. Berdasarkan klasifikasi ini, kanker payudara dibagi menjadi beberapa subtipe yaitu, luminal A, luminal B, *basal like*, dan HER-2 positif. Setiap tipe memiliki karakteristik yang berbeda baik dari segi terapi yang diberikan maupun prognosisnya. Terapi hormonal diberikan kepada pasien dengan pemeriksaan status hormonal positif seperti pada tipe luminal. Sedangkan *targeting therapy* diberikan kepada pasien yang menunjukkan hasil positif HER-2. Sebagai acuan prognosis, beberapa literatur mengatakan bahwa prognosis cenderung baik jika terdapat adanya ekspresi ER dan atau PR pada pemeriksaan imunohistokimia. Prognosis dikatakan buruk jika didapatkan hasil HER-2 positif dan reseptor hormonal negatif.[1,2,8,9]

Berdasarkan uraian diatas, pemeriksaan imunohistokimia sangat penting dilakukan pada pasien kanker payudara baik sebagai penentuan terapi maupun prognosis pasien. Namun, penelitian mengenai pemeriksaan ini belum pernah dilakukan sebelumnya sehingga peneliti tertarik untuk mengetahui bagaimana profil imunohistokimia pada pasien kanker payudara di bagian Patologi Anatomi RSUD Arifin Achmad

Tujuan umum dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui profil imunohistokimia pada pasien kanker payudara di bagian Patologi Anatomi RSUD Arifin Achmad periode 2010-2011. Sedangkan tujuan khusus adalah untuk mengetahui insiden kanker payudara yang terjadi selama rentang waktu 2010-2011 serta proporsinya terhadap pemeriksaan

---

[1]Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No. 1, Pekanbaru, E-mail: muhammad.anggo@yahoo.com
[2]Bagian Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Riau
[3]Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Riau

imunohistokimia, mengetahui umur, grading hitopatologi, stadium kanker payudara, dan Hasil pemeriksaan imunohistokimia (ER,PR,HER-2) untuk mengetahui subtipe molekulernya.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian yang digunakan adalah penelitian deskriptif retrospektif, dengan melihat kembali rekam medik pasien yang didiagnosis kanker payudara sehingga diperoleh data tentang pemeriksaan imunohistokimia. Penelitian ini dilakukan sejak Desember 2012 hingga April 2013. Penelitian ini dilakukan pada beberapa tempat yaitu di Instalasi Rekam Medik RSUD Arifin Achmad, Bagian Patologi Anatomi, dan Bagian Bedah RSUD Arifin Achmad.

Populasi dari penelitian ini adalah seluruh rekam medik pasien kanker payudara yang telah melakukan pemeriksaan imunohistokimia di bagian PA RSUD Arifin Achmad Pekanbaru periode 2010 – 2011.

Penelitian ini menggunakan *total sampling* sehingga sampel adalah seluruh rekam medik pasien kanker payudara yang telah melakukan pemeriksaan imunohistokimia.Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah seluruh rekam medik pasien yang telah melakukan pemeriksaan imunohistokimia dan disertai dengan informasi berupa umur pasien, grading histopatologis, dan stadium kanker payudara . Kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah rekam medik pasien yang tidak memenuhi syarat pada kriteria inklusi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini telah dilakukan di Instalasi Rekam Medik, Bagian Patologi Anatomi, dan Bagian Bedah RSUD Arifin Achmad, didapatkan hasil sebanyak 297 kasus kanker payudara pada tahun 2010-2011 dan total pasien yang melakukan pemeriksaan imunohistokmia berjumlah 58 kasus. Hasil yang didapatkan melalui rekam medik pasien kanker payudara dapat dilihat pada tabel di bawah ini :

Tabel 1. Distribusi kasus kanker payudara dan pemeriksaan imunohistokimia selama tahun 2010 dan 2011

Jumlah kasus	Tahun 2010	Tahun 2011	Total tahun 2010 dan 2011
Pasien kanker payudara dengan pemeriksaan imunohistokimia	8	50	58
Pasien kanker payudara tanpa pemriksaan imunohistokimia	149	90	239
Total kasus pasien kanker payudara	157	140	297

[1]Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No. 1, Pekanbaru, E-mail: muhammad.anggo@yahoo.com
[2]Bagian Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Riau
[3]Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Riau

Tabel 2. Distribusi pelaksanaan pemeriksaan imunohistokimia selama tahun 2010-2011

Pemeriksaan Imunohistokimia	Tahun 2010	Tahun 2011
RSUD AA	-	50
Di luar RSUD AA	8	-

Berdasarkan hasil penelitian, kasus kanker selama periode Januari 2010 – Desember 2011 sebanyak 297 kasus. Total pemeriksaan imunohistokimia selama rentang tahun tersebut adalah 58 pemeriksaan, dengan rincian selama tahun 2010 kanker payudara berjumlah 157 kasus dan yang melakukan pemeriksaan imunohistokimia hanya 8 pasien (5,1%). Pada tahun 2011, kasus kanker payudara berjumlah 140 kasus dan yang melakukan pemeriksaan imunohistokimia sebanyak 50 pasien (35,7%).

Tahun 2011 menunjukkan adanya penurunan kasus kanker payudara dari 157 menjadi 140 kasus, namun disisi lain terjadi peningkatan pemeriksaan imunohistokimia. Tahun 2010 jumlah pemeriksaan imunohistokimia hanya 8 (5,1%) dari 157 kasus kanker payudara. Sedangkan pada tahun 2011 meningkat menjadi 50 pemeriksaan dari 140 kasus kanker payudara. Berdasarkan data tersebut dapat kita ketahui bahwa proporsi pemeriksaan imunohistokimia pada tahun 2010 dan 2011 dibandingkan dengan kasus kanker payudara masih sangat kecil. Terjadinya perbedaan jumlah pemeriksaan pada tahun 2010 dan 2011 ini karena pada tahun 2010 pemeriksaan imunohistokimia belum dilaksanakan di RSUD Arifin Achmad, sehingga pemeriksaan dilakukan di rumah sakit luar. Pemeriksaan imunohistokimia di Bagian Patologi Anatomi RSUD Arfin Achmad baru dilakukan pada tahun 2011, sehingga pelaksanaan pemeriksaan imunohistokimia lebih optimal pada tahun tersebut . Selain itu, biaya pemeriksaan ini juga tergolong mahal sehingga tidak semua pasien sanggup untuk melakukannya.

Distribusi pasien kanker payudara yang melakukan pemeriksaan imunohistokimia dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3 Distribusi pasien kanker payudara yang melakukan pemeriksaan imunohistokimia berdasarkan umur.

Usia (tahun)	Tahun 2010	Tahun 2011	Total tahun 2010 dan 2011
30-39 tahun (<40 tahun)	2	16	18
40-49 tahun	4	20	24
50-59 tahun	1	12	13
≥60 tahun	1	2	3
Total	8	50	58

Berdasarkan hasil penelitian dari 58 sampel, usia pasien bervariasi antara 31-68 tahun. Berdasarkan kategori umur yang telah diklasifikasikan tidak terdapat kejadian kanker payudara dengan pemeriksaan imunohistokimia pada pasien yang berusia dibawah 30 tahun. Sebanyak 24 pasien (41,38%) dengan rentang umur 40-49 tahun merupakan sampel

[1]Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No. 1, Pekanbaru, E-mail: muhammad.anggo@yahoo.com
[2]Bagian Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Riau
[3]Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Riau

terbanyak dalam penelitian ini. Kejadian kanker payudara didominasi pasien dengan umur >40 tahun yaitu sebesar (68,97%).

Hasil yang hampir serupa juga didapatkan oleh Shanaz di RSUD Soetomo (2009) bahwa pasien kanker payudara didominasi rentang umur 40-49 tahun (38,04%) [29]. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa usia diatas 40 tahun memiliki kecenderungan yang lebih besar untuk mendapatkan risiko terjadinya kanker payudara. Risiko kanker payudara bertambah sesuai bertambahnya usia. Hal ini diduga berhubungan dengan paparan faktor risiko lain yang memerlukan waktu cukup lama untuk menginduksi terjadinya kanker. Seperti penelitian yang membandingkan kejadian kanker payudara berdasarkan kategori umur oleh Leong *et al* (2010), kejadian kanker payudara di wilayah Asia cenderung lebih sering pada usia 40 dan 50 tahun, sedangkan kejadian di negara barat lebih sering pada usia 60 dan 70 tahun. [30]

Distribusi stadium kanker payudara pada pasien yang telah melakukan pemeriksaan imunohistokimia dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Distribusi stadium pada pasien kanker payudara dengan pemeriksaan imunohitokimia.

Stadium	2010	2011	Total tahun 2010-2011
Stadium 0	-	-	-
Stadium I	1	1	2
Stadium II	3	23	26
Stadium III	4	23	27
Stadium IV	-	3	3
Jumlah	8	50	58

Pada tabel 4 dapat dilihat bahwa stadium III merupakan stadium yang terbanyak dengan jumlah 27 kasus (46,5%), kemudian stadium II 26 kasus (44,8%). Terjadi penurunan persentase pada kasus stadium I dan stadium III. Sebaliknya terdapat peningkatan persentase kasus pada stadium II dan stadium IV.

Berdasarkan hasil penelitian, stadium III merupakan stadium yang terbanyak dengan jumlah 27 kasus (46,5%), kemudian stadium II sebanyak 26 kasus (44,8%). Pada tahun 2010, stadium III merupakan yang terbanyak dengan 4 kasus (50%). Pada tahun 2011 kejadian terbanyak pada stadium II dan III dengan 23 kasus (46%).

Berdasarkan literatur dikatakan bahwa pada negara maju kasus kanker payudara lebih sering ditemukan pada stadium dini seperti di Amerika dan Kanada. Hasil penelitian menurut Leong *et all* pada tahun 2010 menunjukkan bahwa kejadian kanker payudara stadium I merupakan yang terbanyak di kedua negara tersebut dengan persentase sekitar 60%., sedangkan pada negara berkembang kanker payudara lebih sering ditemukan pada stadium yang lebih tinggi, seperti di India yang menunjukkan bahwa kejadian kanker payudara terbanyak pada stadium III dan IV (23-58%)[30]. Pada penelitian lainnya oleh Aryandono dkk tahun 2006 menunjukkan bahwa kejadian kanker payudara stadium II di Indonesia mencapai angka 62,7% dan stadium III 36,6%.[35]

Penelitian ini memang belum mewakili populasi sebenarnya pada tahun tersebut, dari 58 jumlah sampel ditemukan bahwa kejadian stadium II dan stadium III berbeda tipis. Dapat

[1]Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No. 1, Pekanbaru, E-mail: muhammad.anggo@yahoo.com
[2]Bagian Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Riau
[3]Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Riau

kita perhatikan bahwa kasus stadium III berjumlah 27 kasus sedangkan stadium II 26 kasus. Terjadinya perbedaan yang bervariasi untuk stadium kanker payudara ini diduga berkaitan dengan adanya faktor deteksi dini yang cenderung berbeda ditambah dengan pengetahuan dari masyarakat yang masih terbatas seputar kesehatan payudara di negara berkembang. Di negara maju, deteksi dini kanker payudara beberapa langkah lebih baik dibandingkan negara berkembang, sehingga kasus-kasus dengan stadium dini dapat diketahui lebih awal. Pada penelitian lain yang membandingkan kasus kanker payudara di Indonesia dan Malayasia memperlihatkan bahwa pasien yang datang pada stadium III-IV di Indonesia lebih banyak dibandingkan pasien di Malaysia dengan persentase di Indonesia sebesar 63% sedangkan di Malaysia sebesar 33% . [39]

Distribusi grading histopatologis pasien kanker payudara yang telah melakukan pemeriksaan imunohistokimia dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Distribusi derajat histopatologi pada pasien kanker payudara dengan pemeriksaan imunohistokimia

Grading	Tahun 2010	Tahun 2011	Total tahun 2010-2011
X	-	-	-
I	-	5	5
II	2	22	24
III	6	23	29
Jumlah	8	50	58

Pada tabel 5 dapat dilihat berdasarkan hasil penilaian derajat histopatologis pasien kanker payudara 2010-2011 grade III merupakan yang terbanyak yaitu 29 kasus (50%). Pada tahun 2010 derajat histopatologi terbanyak ada pada *grade* III dengan 6 kasus (75%). Pada tahun 2011 *grade* III masih merupakan yang terbanyak dengan 23 kasus namun memiliki selisih yang kecil terhadap *grade* II. Berdasarkan *Grading* histopatologis dapat dilihat bahwa *grade* III merupakan yang terbanyak dengan 29 kasus (50%) pada pasien kanker payudara dengan imunohistokimia pada tahun 2010-2011. Pada tahun 2010 derajat histopatologi terbanyak ada pada *grade* III dengan 6 kasus (75%). Pada tahun 2011 *grade* III masih merupakan yang terbanyak dengan 23 kasus (46%) namun memiliki selisih yang kecil terhadap *grade* II.

Hasil yang sama juga ditemukan pada penelitian di Makasar oleh Asia dan Sampepanjung (2010) dimana mayoritas penderita kanker payudara memiliki *grading* histopatologis yang tinggi dan menengah [34]. *Grading* histopatologis yang tinggi pada beberapa penelitian dihubungkan dengan umur pasien kanker payudara. Pada penelitian Asia dan Sampepanjung di Makassar ditemukan kasus *grading* yang tinggi pada usia >35 tahun yaitu sebesar 32%. Namun, pada penelitian lain yang dilakukan oleh Octavianus di RSUD Onkologi Surabaya tahun 2011 menunjukkan bahwa kejadian *grading* histopatologis tinggi cenderung pada wanita dengan usia <35 tahun dengan persentase sebesar 77,3%. [41]

Grading histopatologis juga berperan sebagai salah satu faktor dalam penentuan prognosis dan optimalisasi pengobatan. Tingginya *grading* histopatologis ini berpengaruh terhadap tingkat proliferasi sel kanker itu sendiri, semakin tinggi *grading* histopatologis, maka prognosis pasien kanker payudara akan semakin buruk.[2]

[1]Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No. 1, Pekanbaru, E-mail: muhammad.anggo@yahoo.com
[2]Bagian Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Riau
[3]Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Riau

Distribusi pasien kanker payudara berdasarkan reseptor hormonal dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Distribusi hasil pemeriksaan reseptor hormonal pada pasien kanker payudara.

Reseptor Hormonal	Tahun 2010	Tahun 2011	Total tahun 2010-2011
ER & PR positif	4	18	22
ER positif / PR negatif	1	10	11
ER negatif/PR negatif	-	1	1
ER & PR negatif	3	21	24
Total	**8**	**50**	**58**

Pada tabel 6 dapat dilihat berdasarkan pemeriksaan reseptor hormonal secara keseluruhan pada tahun 2010-2011, reseptor hormonal negatif ganda (ER -, PR-) merupakan kejadian terbanyak dengan 25 pasien (43,10). Pada tahun 2010 reseptor hormonal positif ganda merupakan kejadian terbanyak dengan 4 kasus (50%). Tahun 2011 terbanyak pada reseptor hormonal negatif ganda dengan 22 kasus (44%). Berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia yang dilakukan terhadap 58 sampel tersebut, didapatkan data sebanyak 21 kasus (36,21%) memiliki reseptor hormonal positif ganda, ER(+) dan PR(-) sebanyak 11 pasien (18,97%), ER(-) dan PR(+) sebanyak 1 pasien (1,72%), dan yang memiliki reseptor hormonal negatif ganda sebanyak 25 pasien (43,10%). Pada penelitian ini didapatkan bahwa kanker payudara dengan reseptor hormonal negatif ganda merupakan yang terbanyak dengan 26 sampel (47,27%). Pada tahun 2010 reseptor hormonal didominasi hasil positif ganda (50%) sedangkan pada tahun 2011 kejadian terbanyak ada pada reseptor hormonal negatif ganda (44%). Perbedaan ini mungkin dikarenakan adanya perbedaan jumlah sampel yang cukup besar pada tahun 2010 dan 2011.

Hasil yang didapatkan ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat oleh Dunwald *et al* (2007) dengan sampel berjumlah 155.175 kasus, dimana penelitian tersebut menunjukkan resptor hormonal positif ganda mencapai 63%, kemudian ER(+) dan PR(-) sebesar 13%, ER(-) dan PR(+) sebesar 3%, dan reseptor hormonal negatif ganda sebesar 21%.[8] Penelitian ini juga berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Nadji *et al* dengan 5993 sampel yang menunjukkan dominannya hasil ER dan PR positif yaitu sebesar 55%, kemudian ER dan PR negatif sebesar 25%.[42] Hasil penelitian di wilayah Asia (Malaysia dan Singapura) juga menunjukkan bahwa ER(+) dan PR(+) dominan sebesar 43% kemudian diikuti ER(-) dan PR(-) sebesar 34%.[3] Namun hasil penelitian ini hampir sama dengan yang dilakukan di Yaman oleh Ahmad, Al-Adhraei, dan Al-Thobhan (2011) dengan 137 kasus dimana hasilnya juga didominasi oleh reseptor hormonal negatif ganda sebesar 45,98%, kemudian diikuti reseptor hormonal positif ganda sebesar 39,41%, lalu ER(+) dan PR(-) 13,86%, serta ER (-) dan PR(+) 0,72% [31]. Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Shanaz di Rumah Sakit Soetomo menunjukkan bahwa reseptor hormonal negatif ganda merupakan hasil terbanyak dengan 68,75%. Namun kasus yang paling sedikit ada pada hormonal positif ganda dengan 7,07%.[29]

[1]Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No. 1, Pekanbaru, E-mail: muhammad.anggo@yahoo.com
[2]Bagian Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Riau
[3]Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Riau

Dapat kita lihat bahwa tampilan ER dan PR ini berbeda dari penelitian yang dilakukan di beberapa wilayah. Hal ini mungkin dikarenakan perbedaan dari faktor ras dan etnis yang mempunyai pengaruh tersendiri. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, di daerah seperti Amerika dan Eropa cenderung memiliki hasil reseptor hormonal yang lebih di dominan, sedangkan beberapa wilayah di Asia cenderung dominan pada hasil reseptor hormonal negatif. Selain itu jumlah sampel yang terbatas dan berbeda pada tiap penelitian mungkin memiliki pengaruh terhadap perbedaan tersebut. [3,8,42]

Reseptor hormonal positif merupakan faktor prediktif utama pada terapi hormonal. Prognosis pasien kanker payudara yang memiliki reseptor hormonal positif cenderung lebih baik dibandingkan yang memiliki reseptor hormonal negatif.[20] Namun dalam penentuan terapi pada pasien kanker payudara, selain reseptor hormonal juga akan dilihat bagaimana tampilan HER-2 untuk optimalisasi terapi pada pasien tersebut.

Distribusi hasil pemeriksaan HER-2 pada pasien kanker payudara dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Distribusi hasil pemeriksaan HER-2 pada pasien kanker payudara

HER-2/Cerb-B2	Tahun 2010	Tahun 2011	Total tahun 2010-2011
POSITIF		16	16
NEGATIF	8	34	42
TOTAL	8	50	58

Berdasarkan tabel 7 dapat diketahui bahwa secara umum pasien kanker payudara memiliki HER-2 negatif sebanyak 42 pasien (72,41%). Pada tahun 2010 tidak ditemukan adanya hasil HER-2 positif pada pasien yang telah melakukan pemeriksaan imunohistokimia, semua hasil menunjukkan HER-2 negatif pada 8 kasus (100%), namun pada tahun 2011 terjadi peningkatan kasus HER-positif menjadi 32%. Hasil selanjutnya adalah pemeriksaan HER-2 dimana dari 58 sampel didapatkan sebanyak 16 sampel positif (27,59%) dan 42 sampel negatif (72,41%). Pada tahun 2010 tidak didapatkan hasil dengan HER-2 positif, namun pada tahun 2011 mulai terjadi variasi dimana hasil HER-2 negatif tetap dominan (68%) namun telah disertai hasil Her-2 yang positif (32%). Perbedaan ini kemungkinan diakibatkan oleh besarnya perbandingan sampel antara tahun 2010 dan 2011.

Dominannya hasil HER-2 negatif ini sesuai dengan beberapa penelitian lain seperti yang telah dilakukan di Amerika oleh Lal, Tan dan Chen (2005) dengan jumlah sampel 3665, dimana HER-2 negatif mencapai persentase sebesar 73,11% [32]. Penelitian di Jordania oleh Nidal dan Al Hamad (2005) dengan jumlah 91 kasus juga menunjukkan bahwa HER-2 negatif lebih dominan yaitu sebesar 53,2%.[33] Namun penelitian di Makassar oleh Asia dan Sampepanjung (2010) dengan jumlah 60 kasus menunjukkan bahwa HER-2 positif lebih dominan dibandingkan HER-2 negatif, dengan hasil HER-2 positif sebesar 71,7% [34]. Perbedaan ini mungkin dikarenakan adanya cara interpretasi yang berbeda. Di luar negeri pemeriksaan HER-2 dikatakan positif apabila menunjukkan hasil positif 3 pada pewarnaan imunohistokimia sesuai dengan penilaian herceptest, sementara jika menunjukkan hasil positif 2 akan dilakukan konfirmasi melalui FISH, sedangkan 0 dan positif 1 tergolong negatif. Di RSUD Arifin Achmad, hasil pemeriksaan dikatakan positif apabila pada pewarnaan menunjukkan hasil positif 3 lebih dari 10%, sedangkan 0, +1, dan ++ 2 dikategorikan negatif. Sementara di bagian Patologi Anantomi UNHASS Makassar

[1]Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No. 1, Pekanbaru, E-mail: muhammad.anggo@yahoo.com
[2]Bagian Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Riau
[3]Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Riau

mengambil nilai positif HER-2 mulai dari positif 2 dan positif 3, sedangkan 0 dan positif 1 merupakan penggolongan hasil negatif. Dengan adanya perbedaan interpretasi ini hasil penelitian di Makassar rata-rata memiliki hasil HER-2 positif yang lebih tinggi. [32,34]

HER-2 merupakan faktor prediktif utama terhadap *targeting therapy* dan juga merupakan penentuan prognosis utama dibandingkan dengan status reseptor hormonal. HER-2 positif dihubungkan dengan diferensiasi yang buruk, metastase ke kelenjar getah bening, rekurensi, dan tingkat kematian yang lebih tinggi sehingga prognosisnya buruk.[18]

Distribusi pasien kanker payudara berdasarkan klasifikasi molekuler dapat diihat pada tabel 8.

Tabel 8. Distribusi pasien kanker payudara berdasarkan klasifikasi molekuler

Klasifikasi Molekuler	2010	2011	Total tahun 2010-2011
Luminal A	5	21	26
Luminal B	-	8	8
Her-2 positif	-	8	8
Triple negatif	3	13	16
Total	8	50	58

Berdasarkan tabel di atas dapat dilihat bahwa klasifikasi molekuler pasien kanker payudara pada tahun 2010-2011 didominasi oleh subtipe luminal A dengan 25 kasus (43,10%). Peningkatan persentase kasus terjadi pada subtipe HER-2 positif dan luminal B. Sedangkan subtipe luminal A dan triple negatif mengalami penuruan persentase kasus pada tahun 2011. Berdasarkan klasifikasi kanker payudara secara molekuler, kejadian kanker payudara di RSUD Arifin Achmad didominasi oleh subtipe luminal A dengan persentase sebesar 43,10%, diikuti subtipe *Basal-like* dengan 29,32%, kemudian HER-2 positif dan luminal B sebesar 13,79%.

Hasil penelitian ini sesuai dengan literatur yang mengatakan bahwa subtipe luminal A merupakan subtipe molekuler paling banyak pada kanker payudara. Seperti pada penelitian yang dilakukan oleh Parker *et al* (2010), klasifikasi subtipe luminal A merupakan hasil yang terbanyak dengan persentase sebesar 44% kemudian diikuti subtipe luminal B sebesar 30%, subtipe *basal-like* sebesar 10% dan subtipe Her-2 positif sebesar 8% [36]. Penelitian oleh Munjal *et al* (2009) di India dengan 107 sampel juga menunjukkan bahwa subtipe luminal A merupakan kejadian yang terbanyak dengan persentase sebesar 37,4%, diikuti subtipe HER-2 positif sebesar 29% [37]. Namun, penelitian di Moroko oleh Fatemi *et al* (2012) dengan 390 sampel menununjukkan adanya perbedaan kasus dimana kejadian yang lebih dominan adalah subtipe luminal B dengan presentasi sebesar 41,8% kemudian diikuti dengan luminal A sebesar 30,5% [43]. Perbedaan ini dapat terjadi karena berbagai faktor. Menurut penelitian Fatemi *et al*, etnis atau ras tertentu memiliki kejadian kanker payudara yang lebih progresif. Seperti pada ras Afrika dimana hasil penelitian menunjukkan bahwa tampilan yang lebih dominan adalah HER-2 dan luminal B. Sedangkan kejadian di Amerika dan Asia cenderung menunjukkan hasil luminal A dominan. Selain itu, faktor sampel yang berbeda dari tiap-tiap penelitian mungkin berpengaruh terhadap hasil yang didapatkan.

Subtipe luminal A merupakan subtipe yang terbanyak diantara subtipe lainnya. Jenis ini mempunyai karakteristik dominannya tampilan reseptor hormonal pada pemeriksaan

[1]Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No. 1, Pekanbaru, E-mail: muhammad.anggo@yahoo.com
[2]Bagian Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Riau
[3]Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Riau

imunohistokimia dan negatif untuk tampilan HER-2. Subtipe ini merupakan faktor prediktif utama untuk terapi hormonal dan cenderung memiliki prognosis lebih baik dibandingkan subtipe lainnya.[36,37] Selain subtipe luminal A juga terdapat subtipe luminal B dimana subtipe ini menunjukkan tampilan ER+ dan PR+/-, HER-2 +. Pada penelitian ini subtipe luminal B merupakan kejadian yang paling sedikit bersama subtipe HER-2 positif. Subtipe ini memiliki proliferasi sel kanker yang lebih tinggi dan memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan subtipe luminal A.[44] HER-2 positif adalah subtipe dengan tampilan HER-2 positif dan tampilan negatif hormonal reseptor. Subtipe ini biasanya menjadi patokan dalam menentukan pemberian *targeting therapy* pada pasien kanker payudara. Selain itu subtipe ini memiliki tingkat proliferasi sel yang lebih tinggi dibandingkan subtipe lainnya.[34] Basal like tumor merupakan subtipe dengan karakteristik memiliki tampilan ER, PR, dan HER-2 yang negatif. Subtipe ini masih diteliti lebih lanjut dalam penentuan jenis terapinya.

Distribusi pasien kanker payudara berdasarkan subtipe molekuler, umur, grading histopatologis, dan stadium kanker payudara dapat dilihat pada tabel 9.

Tabel 9. Distribusi pasien kanker payudara berdasarkan klasifikasi molekuler, umur, dan grading histopatologis, dan stadium

Usia (tahun)	Luminal A	Luminal B	HER-2 positif	Basal-like
30-39 tahun	8	1	5	4
40-49 tahun	10	6	1	6
50-59 tahun	6	1	2	5
≥60 tahun	2	-	-	1
Total	26	8	8	16

Grading	Luminal A	Luminal B	HER-2 positif	Basal-like
X		-	-	-
I	2	-	1	2
II	11	4	4	5
III	13	4	3	9
Jumlah	26	8	8	16

Stadium	Luminal A	Luminal B	HER-2 positif	Basal-like
Stadium 0	-	-	-	-
Stadium I	2			
Stadium II	13	4	3	6
Stadium III	10	2	5	10
Stadium IV	1	2		
Jumlah	26	8	8	16

Berdasarkan Tabel 9 dapat diketahui bahwa pada kategori umur, semua subtipe memiliki kejadian paling banyak pada golongan umur 40-49 tahun, kecuali pada subtipe HER-2 positif yang memiliki kejadian terbanyak pada golongan umur 30-39 tahun. Grading histopatologis yang tersering adalah grade II dan grade III pada tiap subtipe molekuler.

[1]Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No. 1, Pekanbaru, E-mail: muhammad.anggo@yahoo.com
[2]Bagian Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Riau
[3]Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Riau

Stadium yang paling banyak terdapat pada stadium II dan III pada masing-masing subtipe molekuler. Berdasarkan data pada hasil penelitian dapat diketahui bahwa umur diatas 40 tahun lebih banyak pada masing-masing subtipe kecuali pada tipe HER-2 positif. Berdasarkan grading histopatologis, grade II dan grade III merupakan grade yang paling sering pada tiap subtipe kanker payudara. Berdasarkan stadium, dapat dilihat bahwa stadium dini lebih banyak pada subtipe luminal, sedangkan stadium lanjut lokal lebih banyak pada subtipe HER-2 positif dan basl-like.

Hasil penelitian menunjukkan jumlah pasien dengan umur <50 tahun merupakan yang paling banyak ditiap-tiap subtipe. Hal ini dimungkinkan terjadi karena pada penelitian jumlah sampel terbesar adalah pasien yang berumur <50 tahun. Penelitian di India oleh Munjal *et al* (2009) menunjukkan bahwa pasien dengan subtipe luminal A merupakan pasien yang lebih tua dibandingkan subtipe lain[37]. Hasil ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan di RSUD Arifin Achmad yang menunjukkan kejadian luminal A terbanyak pada usia <50 tahun. Subtipe HER-2 dan *basal-like* pada penelitian di India menunjukakkan bahwa subtipe tersebut cenderung terdapat pada pasien dengan usia muda. Hal ini sesuai dengan penelitian di RSUD Arifin Achmad bahwa subtipe HER-2 positif dan *basal-like* menunjukkan kejadian terbanyak pada pasien dengan usia muda. Secara umum luminal A merupakan subtipe yang lebih sering terjadi pada usia tua, sedangkan subtipe basal-like dan HER-2 positif lebih sering pada usia muda.[16]

Berdasarkan subtipe molekuler dapat kita lihat dalam penelitian ini *grade* II dan III merupakan yang terbanyak. Pada subtipe luminal A, grade III merupakan kejadian paling banyak dengan persentase 50%. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Yanagawa *et al* (2012) yang menunjukkan bahwa grade I lebih banyak terdapat pada subtipe luminal A sedangkan grade III banyak terdapat pada subtipe HER-2 positif [38]. Kemudian hasil penelitian menunjukkan bahwa grade II terbanyak pada subtipe HER-2 positif, sedangkan subtipe *basal-like* menunjukkan bahwa grade III merupakan kejadian terbanyak. Sebagai perbandingan, pada penelitian di India oleh Munjal *et al* menunjukkan bahwa subtipe HER-2 positif dan *basal-like* memiliki grade yang lebih tinggi dibandingkan dengan tipe lainnya[37]. Perbedaan ini mungkin dikarenakan perbedaan hasil pada pemeriksaan *grading* histopatologis pada masing-masing wilayah dan kondisi awal pasien pada saat berobat. Kawasan luar negeri terutama daerah barat cenderung memiliki grade histopatologis yang sifatnya *low grade*, sementara kejadian di Indonesia, grade II dan III cenderung merupakan *grading* histopatologis yang sering.[39]

Subtipe molekuler dan tampilan stadiumnya menunjukkan bahwa subtipe luminal A dan luminal B mempunyai stadium II yang lebih dominan dibandingkan dua subtipe lainnnya. Subtipe *basal-like* dan HER-2 positif menunjukkan bahwa stadium III lebih banyak. Penelitian di luar negeri umumnya di daerah barat mendapatkan mayoritas kasus kanker payudara dijumpai pada stadium dini, dengan presentasi hampir mencapai 50% [8]. Hal ini cukup berbeda dengan hasil penelitian di Indonesia yang kebanyakan dijumpai pada pasien dengan stadium lanjut.[39]

Penelitian yang dilakukan oleh Judistira di Rumah Sakit Sardjito Yogyakarta 2010-2011 dengan total 153 sampel menunjukkan bahwa subtipe kanker payudara tidak memiliki hubungan dengan umur namun memiliki hubungan dengan beberapa karakteristik klinikopatologis. Karakteristik tersebut adalah stadium dan *grading* histopatologis kanker payudara.[40]

---

[1]Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No. 1, Pekanbaru, E-mail: muhammad.anggo@yahoo.com
[2]Bagian Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Riau
[3]Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Riau

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian deskriptif retrospektif terhadap 58 sampel pasien kanker payudara dengan pemeriksaan imunohistokimia, maka dapat ditarik simpulan sebagai berikut

1. Proporsi pasien yang didiagnosis kanker payudara dengan pasien kanker payudara yang mellakukan pemeriksaan imunohistokimia masih cenderung jauh dengan perbandingan 297 kasus pasien kanker payudara dan hanya 58 pasien yang melakukan pemeriksaan imunohistokimia
2. Distribusi pasien kanker payudara berdasarkan umur didominasi kalangan umur 40-49 tahun dengan presentasi 41,38% dan paling sedikit pada umur ≥60 tahun dengan presentasi 5,17%
3. Distribusi stadium pada pasien kanker payudara dengan imunohistokimia dengan rincian stadium III sebesar 46,8%, stadium II sebesar 46,55% dan yang palin sedikit stadium I sebesar 3,41%
4. Distribusi gradasi histopatologis pada pasien kanker payudara dengan pemeriksaan imunohistokimia dengan rincian grade III sebesar 50%, grade II 41,38% dan grade I sebesar 8,62%.
5. Distribusi hasil pemeriksaan hormonal pada pasien kanker payudara terbanyak dengan reseptor hormonal negatif ganda sebesar 43,10% kemudian dan yang paling sedikit pada ER negatif dan PR positif (ER- dan PR+) sebesar 1,72%.
6. Distribusi hasil pemeriksaan HER-2 pada pasien kanker payudara di dominasi oleh hasil HER-2 negatif sebesar 72,41% dan HER-2 positif sebesar 27,59%.
7. Distribusi klasifikasi molekuler pada pasien kanker payudara paling banyak pada subtipe luminal A sebesar 43,10% kemudian diikuti basal like/triple negatif sebesar 29,32% serta HER-2 positif dan luminal B sebesar 13,79%.
8. Berdasarkan umur, subtipe luminal A dominan pada usia >40 tahun, HER-2 positif dominan pada usia <40 tahun. Berdasarkan stadium, stadium II dan III merupakan yang terbanyak pada subtipe luminal A dan luminal B, stadium lanjut lokal dominan pada subtipe basal-like dan HER-2 positif. Berdasarkan grading histopatologis, grade II dan III merupakan yang terbanyak pada masing-masing subtipe.

Saran

1. Diharapkan kepada pihak RSUD Arifin Achmad agar dapat mengoptimalkan prosedur pemeriksaan imunohistokimia, karena dari proporsi jumlah pasien kanker payudara yang melakukan pemeriksaan imunohistokimia dibandingkan pasien yang tidak melakukan pemeriksaan ini terdapat perbedaan yang cukup signifikan
2. Diharapkan adannya peningkatan perbaikan dalam penulisan rekam medik guna mengetahui bagaimana perjalanan suatu penyakit terutama kanker payudara dan juga akan mempermudah dalam penelitian-penelitian berikutnya.
3. Dilakukan penelitian lebih lanjut tentang imunohistokimia dengan analisis bivariat untuk mengetahui hubungan-hubungan antar variabel seperti umur maupun grading histopatologis terhadap klasifikasi molekuler.

[1]Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No. 1, Pekanbaru, E-mail: muhammad.anggo@yahoo.com
[2]Bagian Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Riau
[3]Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Riau

DAFTAR PUSTAKA

1. Suyatno, Pasaribu ET. Bedah onkologi diagnostic dan terapi. Jakarta: Sagung seto;2010
2. Tjakra WM, editor. Panduan Penatalaksanaan Kanker Solid PERABOI. Jakarta: Sagung Seto; 2010
3. Pathi NB, Yip CH, Taib NA. Breast cancer in a multi-ethnic Asian setting:Results from the Singapore Malaysia hospital-based breast cancer registry. The Breast; 2011. s75-s80.
4. Yip CH, Taib NAM, Mohamed I. Epidemiology of breast cancer in Malaysia. Asian pacific jornal of cancer prevention; 2006. 7. 369-374
5. Direktorat Jenderal Pelayanan Medik. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.Kanker di Indonesia tahun 2007 Data Histopatologik. Yayasan Kanker Indonesia; 2007
6. Desen W. editor. Buku ajar onkologi klinis.edisi ke-2. Jakarta: Balai penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2008
7. Noviana H. Race against breast cancer. Geneflash; 2011. Desember. KalGen Laboratory. 1-4
8. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Breast cancer research. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. 2007;9
9. Wahid S, Miskad UA, Djimahit T. HER2/neu expression in breast cancer:a significant correlation with histological grade. Department of Anatomical Pathology Medical Faculty Hasanuddin University.
10. Viney K, Cotran RS, Robiin SL, editor. Buku ajar Patologi Anatomi Robbins. Edisi ke-7. Jakarta: EGC; 2007
11. Payne SJL, Bowen RL, Jones JL & Wells CA. Predictive markers in breast cancer-the present. Histopathology; 2008. 52: 82-90 (19)
12. Febriani ER. Karakteristik pasien kanker payudara dan penanganannya di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru Periode Januari 2007-Desember 2009 [Skripsi]. Fakultas Kedokteran Universitas Riau. Pekanbaru; 2011. (28)
13. Shanaz N. Profil Hormonal Reseptor Pada Pemeriksaan Immunohistokimia Pada Pasien Kanker Payudara Di Rsud Dr Soetomo Pada Tahun 2009 [Skripsi]. Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Surabaya; 2010 (29)
14. Leong SPL, Shen ZZ, Liu TJ, Agarwal G, Tajima T, Paik NS. Is Breast Cancer the Same Disease in Asian and Western Countries?. World Journal of Surgery; 2010. 34:2308–2324(30)
15. Ahmed HG, Al-Adhraei MA, Al-Thobhani AK. Correlations of Hormone Receptors (ER and PR), Her2/neu and p53 Expression in Breast Ductal Carcinoma Among Yemeni Women. The Open Cancer Immunology Journal; 2011, 4, 1-9(31)
16. *Lal P, Tan LK, Chen B.* Correlation of HER-2 Status With Estrogen and Progesterone Receptors and Histologic Features in 3,655 Invasive Breast Carcinomas. American Journal Clinic Pathology; 2005. 123:541-546(32)
17. Almasri NM, Al Hamad M. Immunohistochemical Evaluation of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 and Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Carcinoma in Jordan. *Breast Cancer Research;* 2005, 7 : R598-R604 (33)
18. Asia A, Sampepanjung D. Correlation between Her2 Expression with the Age and Histologycal Grading on Female Breast Cancer in Wahidin Sudirohusodo General

---

[1]Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No. 1, Pekanbaru, E-mail: muhammad.anggo@yahoo.com

[2]Bagian Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

[3]Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Riau

Hospital. The Indonesian Journal of Medical Science Volume 2 No.1 Juli 2010 p. 8-15 (34)
19. Aryandono T, Harijadi, Soeripto, Hormone Receptor Status of Operable Breast Cancers in Indonesia: Correlation with Other Prognostic Factors and Survival. Asian Pacific Journal of Cancer; 2006, 7: 321-324 (35)
20. Parker JS, Mullins M, Maggie C.U Cheang, Leung S, Voduc D. Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes. Journal of Clinical Oncology; 2010. 27:8. 1160-1167. (36)
21. Munjal K, Ambaye A, Evans MF, Mitchell J, Nandedkari S, Cooper K. Immunohistochemical Analysis of ER, PR, Her2 and CK5/6 in Infiltrative Breast Carcinomas in Indian Patients. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention; 2009. Volume 10 773-778 (37)
22. Yanagawa M, Ikemot K, Kawauchi S, Furuya T, Yamamoto S, Oka M. Luminal A and luminal B (HER2 negative) subtypes of breast cancer consist of a mixture of tumors with different genotype. BMC Research Notes ; 2012, 5:376 (38)
23. Ng CH, Pathy NB, Taib NA, Teh YC, Mun KS, Amiruddin A. Comparison of Breast Cancer in Indonesia and Malaysia – A Clinico-Pathological Study Between Dharmais Cancer Centre Jakarta and University Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur. Asian Pacific Journal Cancer Prevention; 2011. 12: 2943-2946 (39)
24. Judistira J. Hubungan Antara Subtipe Imunohistokimia Karsinoma Payudara Dengan Karakteristik Klinikopatologisnya di Rsup Dr. Sardjito Yogyakarta Tahun 2010-2011. [Thesis]. Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. 2011 (40)
25. Octovianus J, Sindrawati, Djatmiko A. Hubungan Overekspresi HER-2/neu dengan Status Reseptor Hormonal dan Grading Histopatologi pada Pasien Karsinoma Payudara di RS Onkologi Surabaya. Departemen LitBang Rumah Sakit Onkologi Surabaya. Surabaya. 2011 (41)
26. Nadj M, Fernandez CG, Azar PG, Morales AR. Immunohistochemistry of Estrogen and Progesterone Receptors Reconsidered. American Journal Clinic Pathology; 2005.123:21-27 (42)
27. Fatemi HE, Chahbouni S, Jayi S, Moumna K, Melhouf MA, Bannani A,Mesbahi O3. Luminal B tumors are the most frequent molecular subtype in breast cancer of North African women: an immunohistochemical profile study from Morocco; Diagnostic Pathology; 2012 7:170 (43)
28. Maggie C. U, Stephen K, Voduc D, Gao D , Leung S, Snider J. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. Journal National Cancer Institute; 2009. Vol. 101. 735-750. (44)

[1]Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Alamat: Jl. Diponegoro No. 1, Pekanbaru, E-mail: muhammad.anggo@yahoo.com
[2]Bagian Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Riau
[3]Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Riau