

KARAKTERISTIK PEMERIKSAAN IMUNOHISTOKIMIA PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DI RSUP SANGLAH PERIODE 2003-2012

Nyoman Intan Permatahati Wiguna¹, IB Tjakra Wibawa Manuaba²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²SMF Bedah RSUP Sanglah

ABSTRAK

Kanker payudara masih menempati insiden tertinggi dari seluruh jenis keganasan pada wanita. Berdasarkan data yang tercatat di RSUP Sanglah Denpasar, sebanyak 200 kasus baru ditemukan setiap tahunnya. Pemeriksaan profil imunohistokimia telah digunakan secara luas sebagai dasar dalam mengklasifikasikan kanker payudara secara molekuler. Ekspresi reseptor hormon (ER,PR) dan HER-2 yang ditemukan pada pemeriksaan imunohistokimia berguna untuk menentukan pilihan terapi yang sesuai dengan kebutuhan pasien. Tujuan dari studi deskriptif ini adalah untuk mengetahui karakteristik profil imunohistokimia pasien kanker payudara di RSUP Sanglah Denpasar periode 2003-2012 berdasarkan ekspresi reseptor hormon, HER-2 dan subtipe kanker. Selanjutnya dijabarkan kembali mengenai karakteristik dari masing-masing subtipe berdasarkan umur, grading histopatologi dan stadium kankernya. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian deskriptif retrospektif dengan mengambil data sekunder pasien kanker payudara yang telah melakukan pemeriksaan imunohistokimia di RSUP Sanglah tahun 2003-2012.

Dari 1014 pasien kanker payudara yang datang ke RSUP Sanglah Denpasar, hanya 147 (14,49%) pasien bersedia melakukan pemeriksaan imunohistokimia. Reseptor hormon negatif ganda (ER-,PR-) serta ekspresi HER-2 negatif ditemukan terbanyak dengan 80 (54,4%) dan 110 (74,8%). Berdasarkan subtipenya luminal A dan *basal-like/triple negatif* merupakan subtipe dominan dengan masing-masing 55 kasus (37,4%) diikuti dengan HER-2 positif sebanyak 23 (15,6%), dan luminal B sebanyak 14 (9,5%).

Dapat disimpulkan bahwa proporsi pemeriksaan imunohistokimia pasien kanker payudara di RSUP Sanglah sangat sedikit yaitu 147 (14,49%) selama periode 2003-2012. Reseptor hormon negatif ganda dan HER-2 negatif terbanyak dengan 80 kasus (54,4%) dan 110 kasus (74,8%). Berdasarkan subtipe, luminal A dan *basal-like/triple negatif* merupakan kasus dominan dengan masing-masing 55 (37,4%) kasus.

Kata kunci: pemeriksaan imunohistokimia, reseptor hormon, HER-2, subtipe kanker payudara

ABSTRACT

Breast cancer is the most common malignancies among woman. According to recorded data in RSUP Sanglah Denpasar, 200 new cases were found annually. Immunohistochemistry (IHC) examination has been used recently as guideline of breast cancer molecular classification. Expression of hormone receptor (ER, PR) and HER-2 detected in IHC examination determine the righteous therapy for patient. The aim of this study is to know the characteristic of IHC examination among breast cancer patient's in RSUP Sanglah Denpasar period 2003-2012 according to hormone receptor, HER-2 and subtypes. Characteristic of each subtypes then describes based on age, staging and histopathology grading.

This descriptive retrospective study was conducted in this study by collecting secondary data of breast cancer patients who has done IHC examination in RSUP Sanglah Denpasar period 2003-2012.

From 1014 breast cancer patients, 147 patients has done the IHC examination. Twin negative hormone receptor (ER-, PR-) and negative HER-2 are found high with 80 (54,4%) and 110 (74,8%) cases. Luminal A is as high as *basal-like/triple negative* with 55 (37,4) each cases, followed by HER-2 positive with 23 (15,6%) and luminal B with 14 (9,5%).

In conclusion, the proportion of IHC examination still very low compared with the cases itself noted by only 147 (14,49%) patients willing to do the examination. Twin negative hormone receptor (ER-, PR-) and negative HER-2 are found high with 80 (54,4%) and 110 (74,8%) cases. According to subtypes, luminal A and basal-like/triple negative is dominantly found with 55 (37,4%) cases for each subtypes.

Keywords: immunohistochemistry examination, hormone receptor, HER-2, breast cancer subtypes

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan penyebab kematian kedua serta menempati insiden tertinggi dari seluruh jenis keganasan pada wanita.¹ Lebih dari satu juta kasus baru didiagnosa di seluruh dunia dan hampir 400.000 orang meninggal akibat kanker payudara setiap tahunnya. Tiap-tiap negara memiliki insiden kanker payudara yang bervariasi.² Dalam dua dekade terakhir, mayoritas negara di wilayah Asia mengalami peningkatan insiden kanker

payudara dengan angka kejadian tertinggi terdapat di negara Cina.^{3,4}

Di Indonesia, kanker payudara menduduki peringkat kedua setelah kanker leher rahim pada wanita.⁵ Berdasarkan data Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) tahun 2007, kanker payudara menempati urutan pertama pada pasien rawat inap di seluruh RS di Indonesia (16,85%).⁶ Data Dinas Kesehatan Provinsi Bali menyebutkan bahwa Bali menempati rangking kedua nasional setelah Sumatra Utara dalam

hal jumlah kasus kanker, bahkan angka prevalensinya lebih tinggi dari yang diperkirakan WHO yaitu 150/100.000 orang dimana kasus kanker yang tercatat yang paling banyak adalah kanker payudara.²

Kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi yang pesat dalam bidang kedokteran telah menawarkan berbagai pilihan terapi yang dapat digunakan kepada pasien kanker payudara. Terapi yang diberikan dapat berupa pembedahan, kemoterapi, radioterapi, hormonal terapi maupun *targeting therapy*. Pemeriksaan profil imunohistokimia telah digunakan secara luas sebagai dasar dalam pemilihan terapi hormonal dan *targeting therapy*.

Pemeriksaan imunohistokimia dapat mendeteksi jenis reseptor hormon sel kanker, yaitu reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR), serta ekspresi dari *human epidermal growth factor receptor-2* (HER2).^{1,6,7} Reseptor hormon ini dapat ditemukan baik pada sel normal maupun sel kanker dan memiliki peran dalam pertumbuhan sel apabila berikatan dengan hormon. Sementara itu, HER-2 termasuk dalam golongan *epidermal growth factor receptor* (EGFR) dimana ekspresinya berkaitan dengan proses pertumbuhan

dan diferensiasi berbagai epitelial normal. Pada sel kanker payudara dengan ekspresi HER-2 berlebih, terjadi penambahan aktivitas pertumbuhan dan diferensiasi sel. HER-2 positif pada sekitar 18-20% kanker payudara.⁸

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 subtype yaitu luminal A, luminal B, HER-2 positif dan *basal-like/triple negative*. Setiap tipe memiliki karakteristik yang berbeda baik dari segi terapi yang diberikan maupun prognosinya. Terapi hormonal diberikan kepada pasien dengan pemeriksaan reseptor hormon 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. Sebaliknya, prognosis dikatakan buruk jika didapatkan hasil HER-2 positif dan reseptor hormonal negatif.^{1,2,8}

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 gambaran profil imunohistokimia pada pasien kanker payudara di RSUP Sanglah Denpasar periode 2003-2012.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan studi deskriptif retrospektif, dengan melihat kembali data pasien yang didiagnosis kanker payudara di SMF Bedah subdivisi Onkologi RSUP Sanglah Denpasar sehingga diperoleh data tentang pemeriksaan imunohistokimia pada periode 2003-2012.

Pengumpulan data dilakukan di SMF Bedah RSUP Sanglah Denpasar pada bulan November 2013. Data merupakan data sekunder yang diperoleh dari data rekam medis pasien kanker payudara di SMF Bedah subdivisi Onkologi RSUP Sanglah Denpasar periode 2003-2012.

Sampel penelitian diambil dengan menggunakan sistem *total sampling*. Kriteria inklusi mencakup seluruh data

pasien kanker payudara yang telah melakukan pemeriksaan imunohistokimia dan disertai dengan informasi berupa umur pasien, diagnosis utama, diagnosis patologi, *grading* dan stadium kanker payudara, subtype, terapi utama serta terapi adjuvant. Kriteria eksklusi adalah rekam medik pasien yang tidak memenuhi syarat pada kriteria inklusi.

Data yang terkumpul kemudian diolah dengan menggunakan program *Statistical Product and Service Solution (SPSS)*. Dalam penelitian ini, data berbentuk ketegorik dan dianalisis dengan cara deskriptif. Kemudian data disajikan dalam bentuk tabel-tabel distribusi frekuensi dan grafik.

HASIL

1. Distribusi Kasus Kanker Payudara dan Pemeriksaan Imunohistokimia di RSUP Sanglah

Tabel 1. Distribusi kasus kanker payudara dan pemeriksaan imunohistokimia periode tahun 2003-2012.

Jumlah kasus Kanker Payudara	Tahun 2003-2007	Tahun 2008-2012	Total
Dengan pemeriksaan Imunohistokimia	11	136	147
Tanpa pemeriksaan Imunohistokimia	284	583	867

Total Kasus	295	719	1014
--------------------	-----	-----	------

Berdasarkan penelitian di SMF Bedah RSUP Sanglah, didapatkan kasus kanker payudara selama periode 2003-2012 sebanyak 1014 kasus dengan total 147 pemeriksaan imunohistokimia. Pada tahun 2003-2007, kasus kanker payudara berjumlah 295 kasus dan sebanyak 11 pasien (3,7%) melakukan pemeriksaan imunohistokimia. Sementara pada tahun 2008-2012 kasus kanker payudara yang berhasil didata sebanyak 719 kasus, hanya 136 pasien (18,9%) yang melakukan pemeriksaan imunohistokimia.

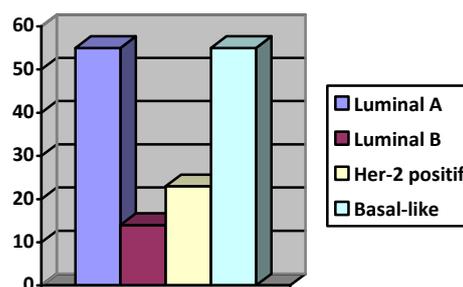
2. Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia Pasien Kanker Payudara di RSUP Sanglah

Tabel 2. Distribusi hasil pemeriksaan reseptor hormonal dan HER-2 pada pemeriksaan imunohistokimia pasien kanker payudara

No	Pemeriksaan	F	%
1.	Reseptor Hormon		
	ER dan PR Positif	45	30,6
	ER positif PR negatif	13	8,8
	ER negatif PR positif	9	6,1
	ER dan PR negatif	80	54,4
Total		147	100
2.	HER-2/Cerb-B2		
	Positif	37	25,2
	Negatif	110	74,8
Total		147	100

Hasil deteksi reseptor hormonal pada pasien kanker payudara menunjukkan reseptor hormonal negatif ganda (ER-, PR-) merupakan kejadian terbanyak dengan 80 pasien (54,4%). Kasus dengan reseptor hormon positif ganda juga menunjukkan frekuensi kedua tertinggi dengan 45 pasien (30,6%) sedangkan yang lainnya tidak mencapai lebih dari 10%. Sementara itu untuk pemeriksaan terhadap HER-2, didapatkan insiden yang tinggi pada HER-2 negatif sebanyak 110 pasien (74,8%). Sisanya menunjukkan hasil HER-2 positif sebanyak 37 pasien (25,2%).

3. Jenis Subtipe Kanker Payudara pada Pasien di RSUP Sanglah



Grafik 1. Distribusi pasien kanker payudara berdasarkan klasifikasi molekuler

Setelah dilakukan pemeriksaan reseptor hormonal dan HER-2, dapat diketahui

jenis sub tipe dari kanker payudara. Sub tipe luminal A (ER+/PR+,HER2-) ditemukan sama banyaknya dengan sub tipe *basal-like/triple negative* (ER-, PR-,HER2-) yaitu masing-masing sebanyak 55 kasus (37,4%). Sub tipe HER-2 positif (ER-,PR-,HER2+) ditemukan pada 23 kasus (15,6%) dan luminal B (ER+/PR+,HER2+) merupakan kasus terkecil dengan jumlah 14 kasus (9,5%). Distribusi sub tipe molekuler pasien kanker payudara dapat dilihat lebih jelas pada grafik 1 diatas.

4. Karakteristik Sub tipe Kanker Payudara pada Pasien di RSUP Sanglah

Tabel 5. Distribusi karakteristik sub tipe pasien kanker payudara berdasarkan umur, dan grading histopatologis, dan stadium

No	Kategori	Lum. A	Lum. B	HER-2 (+)	Basal -like
1	Umur				
	20-29 tahun	0	1	0	1
	30-39 tahun	9	7	2	11
	40-49 tahun	24	4	9	26
	50-59 tahun	17	1	12	9
	60-69 tahun	3	1	0	4
	70 tahun	2	0	0	4
	Total	55	14	23	55
2	Grading				
	I	6	2	1	7
	II	31	5	9	28

	III	18	7	13	20
	Total	55	14	23	55
3	Stadium				
	I	3	1	1	3
	IIA	8	1	0	8
	IIB	5	2	6	10
	IIIA	6	0	2	5
	IIIB	21	8	9	18
	IV	12	2	5	10
	Undefined	0	0	0	1
	Total	55	14	23	55

Pada kategori umur, semua sub tipe memiliki kejadian paling banyak pada golongan umur 40-49 tahun, kecuali pada sub tipe HER-2 positif yang memiliki kejadian terbanyak pada golongan umur 50-59 tahun. Sub tipe luminal A dan *basal-like/triple negatif* banyak ditemukan pada *grading* histopatologis II sedangkan luminal B dan HER-2 positif ditemukan pada grade yang lebih tinggi. Sebagian besar pasien kanker di RSUP Sanglah berada pada stadium IIIB di semua sub tipe molekuler. Rincian mengenai distribusi karakteristik masing-masing sub tipe dapat dilihat lebih lanjut pada tabel 5.

PEMBAHASAN

Pemeriksaan imunohistokimia mulai dilakukan pada pasien kanker payudara di RSUP Sanglah pada tahun 2003 dan baru rutin dilaksanakan beberapa tahun belakangan ini untuk kepentingan

terapi. Jika dilihat perbandingan antara pemeriksaan imunohistokimia dengan jumlah pasien kanker payudara, proporsi pemeriksaan masih sangat kecil. Biaya pemeriksaan yang tergolong mahal diduga menjadi penyebab dari sedikitnya jumlah pemeriksaan imunohistokimia sehingga tidak semua pasien sanggup untuk melakukan pemeriksaan ini.

Berdasarkan pemeriksaan reseptor hormonal secara keseluruhan, reseptor hormonal negatif ganda merupakan kejadian terbanyak dengan 80 pasien (54,4%). Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat oleh Dunwald *et al* dengan sampel berjumlah 155.175, dimana reseptor hormon positif ganda ditemukan terbanyak mencapai 63%.⁹ Penelitian oleh Nadji *et al* dengan 5993 sampel juga menunjukkan dominannya hasil reseptor hormonal positif ganda yaitu sebesar 55%.¹⁰ Namun hasil yang sama ditunjukkan pada penelitian di Yaman oleh Ahmad, Al-Adhraei, dan Al-Thobhan dengan 137 kasus dimana hasilnya didominasi oleh reseptor hormon negatif ganda sebesar 45,98%, kemudian diikuti reseptor hormon positif ganda sebesar 39,41%.¹¹ Begitu juga dengan penelitian yang dilakukan

oleh Shanaz di Rumah Sakit Soetomo menunjukkan bahwa reseptor hormon negatif ganda merupakan hasil terbanyak dengan 68,75%.¹²

Perbedaan tampilan ER dan PR yang terjadi di beberapa wilayah ini mungkin disebabkan oleh perbedaan 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 hasil reseptor hormonal negatif yang terbanyak. Selain itu jumlah sampel yang terbatas dan berbeda pada tiap penelitian memiliki pengaruh terhadap perbedaan tersebut.¹²

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

Dominannya hasil HER-2 negatif pada penelitian ini sesuai dengan beberapa penelitian lain seperti yang telah dilakukan di Amerika oleh Lal, Tan dan Chen dengan jumlah sampel 3665, dimana HER-2 negatif mencapai persentase sebesar 73,11%.¹³ Penelitian di Jordania oleh Nidal dan Al Hamad dengan jumlah 91 kasus juga menunjukkan bahwa HER-2 negatif lebih dominan yaitu sebesar 53,2%.¹⁴ Namun penelitian di Makassar oleh Asia dan Sampepanjung dengan jumlah 60 kasus menunjukkan bahwa HER-2 positif lebih dominan dibandingkan HER-2 negatif, dengan hasil HER-2 positif sebesar 71,7%.¹⁵ HER-2 merupakan faktor prediktif utama terhadap *targeting therapy* dan juga merupakan penentuan prognosis utama dibandingkan dengan status reseptor hormon. HER-2 positif dihubungkan dengan diferensiasi yang buruk, metastase ke kelenjar getah bening, rekurensi, dan tingkat kematian yang lebih tinggi sehingga prognosinya buruk.

Berdasarkan klasifikasi kanker payudara secara molekuler, kejadian kanker payudara di RSUP Sanglah Denpasar didominasi oleh subtipe *basal-like/triple negatif* dan luminal A

dengan persentase sebesar 37,4%, diikuti subtipe HER-2 positif dengan 15,6%, kemudian luminal B sebesar 9,5%. Hasil penelitian terhadap subtipe kanker payudara ini bervariasi. Penelitian oleh Munjal *et al* di India dengan 107 sampel menunjukkan bahwa subtipe luminal A merupakan kejadian yang terbanyak dengan persentase sebesar 37,4%, diikuti subtipe HER-2 positif sebesar 29%.¹⁶ Namun, penelitian di Moroko oleh Fatemi *et al* dengan 390 sampel menunjukkan adanya perbedaan dimana subtipe luminal B dominan dengan presentasi sebesar 41,8% kemudian diikuti dengan luminal A sebesar 30,5%.¹⁷ Namun, sedikit sekali penelitian yang menunjukkan hasil penelitian dengan angka kejadian tinggi pada subtipe *basal-like/triple negatif*. Perbedaan ini dapat terjadi karena berbagai faktor. Perbedaan jumlah sampel dan perlakuan yang salah pada spesimen sebelum dan saat melakukan pemeriksaan imunohistokimia dapat berkontribusi terhadap tingginya subtipe *basal-like/triple negatif* di RSUP Sanglah.

Subtipe *basal-like/triple negatif* memiliki sifat agresif yang diduga berasal dari absennya reseptor hormon,

ukuran tumor lebih besar dan grading lebih tinggi. Pasien dengan subtipe ini cenderung menunjukkan waktu bertahan hidup yang lebih singkat. Prognosis yang buruk ini penyebabnya masih belum jelas apakah karena sifat agresifnya atau karena resistensi terhadap terapi sistemik.¹⁸ Berbeda dengan *basal-like*, luminal A mempunyai karakteristik dominannya tampilan reseptor hormon pada pemeriksaan imunohistokimia. Subtipe ini merupakan faktor prediktif utama untuk terapi hormonal dan cenderung memiliki prognosis lebih baik dibandingkan subtipe lainnya. Selain subtipe luminal A, juga terdapat subtipe luminal B merupakan kejadian yang paling sedikit. Subtipe ini memiliki proliferasi sel kanker yang lebih tinggi dan memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan subtipe luminal A. HER-2 positif adalah subtipe dengan tampilan HER-2 positif dan tampilan negatif reseptor hormon. Subtipe ini biasanya menjadi patokan dalam menentukan pemberian *targeting therapy* pada pasien kanker payudara.¹⁹ Secara umum luminal A merupakan subtipe yang lebih sering terjadi pada usia tua, sedangkan subtipe *basal-like* dan HER-2 positif sering pada usia

muda.¹⁶ Hal ini bersebrangan dengan hasil penelitian di RSUP Sanglah dimana luminal A banyak ditemukan pada pasien dibawah umur 50 tahun dan HER-2 positif pada golongan usia lebih tua yaitu 50-59. Perbedaan ini mungkin terjadi karena jumlah sampel terbesar berasal dari pasien dengan golongan umur 40-49 tahun.

Sebagian besar pasien kanker payudara di RSUP Sanglah berada pada *grade* II dan III. Subtipe luminal A dan *basal-like* paling banyak dijumpai pada *grade* II, sedangkan HER-2 positif dan luminal B terbanyak pada *grade* III. Penelitian yang dilakukan di India oleh Munjal *et al* mengungkapkan bahwa subtipe HER-2 positif dan *basal-like* memiliki *grade* yang lebih tinggi dibandingkan dengan tipe lainnya.¹⁶ *Grade* histopatologis yang sifatnya *low grade* seringkali dijumpai di daerah barat, sementara di Indonesia, *grade* II dan III cenderung merupakan *grading* histopatologis yang sering.¹³

Subtipe molekuler dan tampilan stadiumnya menunjukkan bahwa semua subtipe mempunyai stadium III yang lebih dominan. Pada penelitian di negara-negara maju, kanker payudara mayoritas dijumpai pada stadium dini, dengan presentasi hampir mencapai

50%. Hal ini cukup berbeda dengan hasil penelitian di Indonesia yang kebanyakan dijumpai pada pasien dengan stadium lanjut.¹³ Lemahnya program deteksi dini dan kurangnya pengetahuan masyarakat diduga melatarbelakangi masalah ini. Penelitian yang dilakukan oleh Judistira di Rumah Sakit Sardjito Yogyakarta dengan total 153 sampel menunjukkan bahwa subtype kanker payudara tidak memiliki hubungan dengan umur namun memiliki hubungan dengan beberapa karakteristik klinikopatologis. Karakteristik tersebut adalah stadium dan *grading* histopatologis kanker payudara.²⁰

Penelitian ini sayangnya belum menggambarkan populasi pasien kanker payudara di Bali secara keseluruhan pada periode tahun 2003-2012. Hal ini disebabkan karena data yang diperoleh hanya bersumber dari data pasien yang datang dan melakukan pemeriksaan di departemen onkologi RSUP Sanglah. Pasien kanker payudara lainnya yang tidak tercatat mungkin datang ke rumah sakit swasta lain atau ke departemen lain di RSUP Sanglah sesuai dengan manifestasi klinis yang muncul atau bahkan tidak mencari bantuan medis sama sekali.

SIMPULAN

Jumlah pemeriksaan imunohistokimia pada pasien kanker payudara di RSUP Sanglah tahun 2003-2012 masih sangat sedikit yaitu sebanyak 147 (14,49%) pemeriksaan. Pemeriksaan reseptor hormon negatif ganda didapatkan terbanyak dengan 80 (54,4%) kasus dan hasil HER-2 negatif juga terbanyak dengan 110 (74,8%). Distribusi subtype berdasarkan klasifikasi molekuler kanker payudara adalah subtype luminal A sama tingginya dengan subtype basal-like/triple negatif dengan masing-masing 55 kasus, diikuti dengan subtype HER-2 positif dengan 23 kasus dan luminal B dengan 14 kasus. Berdasarkan umur, semua subtype terbanyak pada usia <50 tahun kecuali subtype HER-2 pada kelompok umur 50-59 tahun. Distribusi berdasarkan *grading* histopatologis terbanyak pada grade II dan III dengan stadium IIIB merupakan terbanyak di setiap subtype.

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; 75-80.
 4. Yip CH, Taib NAM, Mohamed I. Epidemiology of breast cancer in Malaysia. *Asian Pacific Journal 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. 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.
 9. 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
 10. Nadji M, Fernandez CG, Azar PG, Morales AR. Immunohistochemistry of Estrogen and Progesterone Receptors Reconsidered. *American Journal Clinic Pathology*. 2005;123;21-27.
 11. 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.
 12. 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
 13. 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.
14. Hospital. The Indonesian Journal of Medical Science. 2010;2(1);8-15
 15. Asia A, Sampepanjung D. Correlation between Her2 Expression with the Age and Histological Grading on Female Breast Cancer in Wahidin Sudirohusodo General
 16. 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;10;773-778
 17. Fatemi HE, Chahbouni S, Jayi S, Mounma K, Melhouf MA, Bannani A, Mesbahi O. 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
 18. Zhou, Xin. Clinicopathological Characters of Triple Negative Breast Cancer. Chin J Cancer Res. 2010;22(1);17-20.
 19. 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
 20. 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

