

KARAKTERISTIK BERDASARKAN PEMERIKSAAN IMUNOHISTOKIMIA DAN SOSIODEMOGRAFI PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT (RSUP) SANGLAH DENPASAR TAHUN 2009-2013

I Komang Trisna Aryawan¹, Ida Bagus Tjakra Wibawa M.²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²Divisi Bedah Onkologi, Onkologi Medik, Bagian Ilmu Bedah Umum

FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

taryawan@ymail.com

ABSTRAK

Penyebab kanker payudara diperkirakan berasal dari beberapa faktor yang saling berhubungan dan menempati urutan pertama pasien rawat inap di seluruh RS di Indonesia. Dalam pemilihan terapi kanker payudara diperlukan pemeriksaan imunohistokimia untuk mengetahui profil imunohistokimia dan telah digunakan secara luas sebagai dasar dalam pemilihan terapi hormonal dan *targeting therapy*. Mengetahui karakteristik penderita kanker payudara berdasarkan sosiodemografi usia, alamat, pendidikan dan karakteristik pemeriksaan imunohistokimia pada pasien kanker payudara di RSUP Sanglah. Jenis penelitian ini menggunakan metode penelitian deskriptif, dengan menggunakan *non probability consecutive sampling* dari data sekunder di RSUP Sanglah pada tahun 2009-2013. Diantara 130 sampel ditemukan karakteristik berdasarkan sosiodemografi diperoleh proporsi penderita kanker payudara tertinggi pada kelompok umur > 40 tahun yaitu sebanyak 77,7%, tingkat pendidikan telah tamat SMA sebanyak 31,5% dan asal daerah Kota Denpasar yaitu sebanyak 36,2%. Karakteristik berdasarkan Subtipe Pemeriksaan Imunohistokimia yaitu Subtipe *triple-negatif* dengan angka insiden tertinggi sebanyak 36,9%. Karakteristik berdasarkan Subtipe Pemeriksaan Imunohistokimia dan kelompok umur, subtipe *triple-negatif* dengan kelompok umur 41-50 tahun merupakan insiden tertinggi dari total sample penderita kanker payudara.

Kata Kunci : kanker payudara, sosiodemografi, subtipe imunohistokimia

ABSTRACT

The cause of breast cancer, thought to come from several interrelated factors and ranks first in patients throughout the hospital in Indonesia. In the selection of breast cancer therapy required immunohistochemical examination to find out Immunohistochemical profiles have been used extensively as a basis for selection of hormonal therapy and targeting therapy. Determine the characteristics of breast cancer patients based on sociodemography age, address, education and immunohistochemical examination characteristics in breast cancer patients in RSUP Sanglah. This research uses descriptive research method, using non probability consecutive sampling from secondary data in Sanglah Hospital in 2009-2013. From 130 samples found the characteristics based on socio-demography obtained proportion of breast cancer patients in the highest age group > 40 years of 77.7%, the level of education has finished high school as much as 31.5% and the origin of the city of Denpasar is as much as 36.2%. Characteristics based on the Immunohistochemical Subtype of the triple-negative subtype were the subtypes with the highest incidence rate of 36.9%, Characteristics based on Immunohistochemical Subtype and age group, triple-negative subtype with age group 41-50 years were the highest incidence of total samples of breast cancer patients.

Keywords : breast cancer, socio-demographic, subtypes Immunohistochemistry

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit dengan penyebab utama kematian pada negara dengan ekonomi maju dan penyebab kematian kedua pada negara dengan ekonomi berkembang. Beban akan penyakit kanker semakin bertambah pada negara-negara yang secara ekonomi masih berkembang sebagai hasil adopsi dari pola perilaku yang beresiko terhadap kanker termasuk merokok, alkohol, jenis makanan (daging, buah, sayuran, serat dan garam), berat badan berlebih, kurangnya

aktivitas fisik, infeksi, mengalami paparan radiasi (ion dan solar), penggunaan hormon dan riwayat reproduksi (breast feeding).^{1,2}

Kanker Payudara merupakan penyakit kanker dengan prevalensi tertinggi pada wanita di negara maju dan negara berkembang. Prevalensi kejadian kanker payudara di dunia sebanyak 16% pada semua wanita yang mengidap kanker. Diperkirakan 23% (atau sekitar 1,38 juta) dari total seluruh insiden kanker baru pada wanita di tahun 2008 merupakan kasus kanker payudara. Sementara,

angka kematian akibat kanker payudara pada wanita di seluruh dunia diperkirakan sebesar 14% atau sekitar 458.400 dari total seluruh kematian akibat kanker.^{1,3}

Berdasarkan data dari *International Agency on Research in Cancer (IARC)*, angka insiden kanker payudara di Indonesia sebanyak 36,2 per 100.000 penduduk dengan angka kematian akibat kanker payudara sejumlah 18,6 per 100.000 penduduk. Menurut data yang didapat daripada Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) tahun 2007, kanker payudara menempati urutan pertama pada pasien rawat inap di seluruh RS di Indonesia yaitu 16,85%. Kasus kanker payudara yang terjadi pada wanita Asia, termasuk di Indonesia terjadi pada usia yang rata-rata lebih muda dibandingkan dengan wanita di negara Barat. Usia wanita yang didiagnosis kanker payudara di Indonesia di bawah 35 tahun, hal tersebut mengindikasikan di Indonesia usia menjadi salah satu karakteristik yang menjadi pertimbangan penting untuk mendiagnosis seorang wanita memiliki risiko terkena kanker payudara.⁴

Semakin meningkatnya insiden kanker payudara semakin meningkatkan perkembangan pemeriksaan imunohistokimia sebagai salah satu pemeriksaan untuk mengetahui prognosis kanker dan cara penatalaksanaan terbaik bagi pasien yang menderita kanker payudara. Subtipe kanker payudara berdasarkan pemeriksaan Imunohistokimia terdiri dari Luminal A, Luminal B, HER2 dan *Triple Negative*. Berdasarkan data dari Marshfield Clinic America menunjukkan bahwa pasien kanker payudara stadium III dengan prognosis buruk memperlihatkan angka yang tinggi pada Subtipe *Triple Negative* dan HER2 yaitu sebesar 11,2% dan 22,4% sedangkan pada subtipe Luminal A dan Luminal B menunjukkan angka yang lebih rendah yaitu sebesar 10,3% dan 5,0%. Sedangkan apabila dilihat dari besar tumornya yaitu dengan besar tumor > 5cm menunjukkan angka yang tinggi pada subtipe *Triple Negative* dan HER2 yaitu sebesar 7,2% dan 8,2% sedangkan pada subtipe Luminal A dan Luminal B menunjukkan angka sebesar 4,3% dan 3,8%. Hal tersebut mengindikasikan bahwa pemeriksaan Imunohistokimia memiliki keterkaitan dalam menentukan penatalaksanaan dan prognosis pada pasien kanker payudara.⁵

Melihat fenomena tingginya angka insiden dan angka kematian akibat terjangkit kanker payudara, peneliti disini tertarik untuk mendata karakteristik penderita kanker payudara berdasarkan sosiodemografi terutama dari segi usia, alamat, pendidikan dan berdasarkan karakteristik pemeriksaan imunohistokimia dari kanker payudara yang dialami.

BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian deskriptif dengan pengambilan data sekunder dari RSUP Sanglah Denpasar tahun 2009-2013. Sampel ditentukan dengan cara *non-probability sampling* yaitu *consecutive sampling* dimana setiap data pasien dengan kriteria data lengkap sesuai kebutuhan penelitian dimasukkan dalam analisis data. Total terdapat 625 pasien dan hanya sejumlah 130 pasien yang melakukan pemeriksaan imunohistokimia dan merupakan jumlah sampel pada penelitian ini.

HASIL

Berdasarkan sosiodemografisnya, kategori umur didapatkan hasil umur tertinggi adalah kelompok umur > 40 tahun sebanyak 77,7%. Penderita kanker payudara dengan insiden tertinggi sejumlah 46,9% berada pada kelompok usia 41-50 tahun.

Tabel 1. Distribusi Proporsi Penderita Kanker Payudara di RSUP Sanglah Denpasar Berdasarkan Sosiodemografi Umur

Usia	Frekuensi	Persentase
≤40 Tahun	29	22,3
>40 tahun	101	77,7
Total	130	100

Tabel 2. Proporsi Penderita Kanker Payudara di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2009-2013 Berdasarkan Kelompok Umur

Usia	Frekuensi	Persentase
<20 tahun	0	0
21-30tahun	5	3,8
31-40tahun	24	18,4
41-50tahun	61	46,9
51-60tahun	29	22,3
61-70tahun	6	4,6
71-80tahun	4	3
>80tahun	1	0,7
Total	130	100

Berdasarkan sosiodemografi tingkat pendidikan dan tempat tinggal, sebanyak tiga puluh satu koma lima persen penderita kanker payudara dengan pendidikan tamat Sekolah Menengah Atas (SMA) yang merupakan jumlah tertinggi berdasarkan tingkat pendidikan, serta penderita kanker payudara frekuensi tertinggi beralamat di kota Denpasar sebanyak 36,2%.

Tabel 3. Proporsi Penderita Kanker Payudara di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2009-2013 Berdasarkan Sosio-demografi Tempat Tinggal dan Tingkat Pendidikan

Sosio-demografi Pasien	Frekuensi	Persentase
Tempat Tinggal		
Denpasar	47	36,2
Karangasem	14	10,8
Klungkung	11	8,5
Bangli	6	4,6
Tabanan	6	4,6
Negara	6	4,6
Buleleng	6	4,6
Badung	5	3,8
Gianyar	6	4,6
Luar Bali	23	17,7
Tingkat Pendidikan		
Tidak Tamat SD	35	26,9
Tamatan SD	26	20,0
Tamatan SMP	11	8,5
Tamatan SMA	41	31,5
Sarjana	17	13,1

Tabel 4. Distribusi Proporsi Penderita Kanker Payudara Berdasarkan Pemeriksaan Imunohistokimia di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2009-2013

Subtipe	Frekuensi	Persentase
---------	-----------	------------

LUMINAL A	35	26,9
LUMINAL B	21	16,2
HER2Type	23	17,7
Triple Negatif	48	36,9
Tidak Terklasifikasikan	3	2,3

Data hasil pemeriksaan imunohistokimia pada pasien kanker payudara di RSUP Sanglah menunjukkan subtipe *triple-negatif* merupakan subtipe dengan insiden tertinggi yaitu sejumlah 48 kasus dengan persentase 36,9%, subtipe Luminal A ditemukan pada 35 kasus dengan persentase 26,9%, subtipe Luminal B ditemukan pada 21 kasus dengan persentase 16,2%, subtipe HER2 sebanyak 23 kasus dengan persentase 17,5% dan terdapat jenis subtipe yang tidak dapat diklasifikasikan dengan persentase 2,3%, hal ini disebabkan adanya 3 penderita kanker payudara yang tidak lengkap dalam melakukan pemeriksaan biomolekuler imunohistokimia yaitu tidak melakukan pemeriksaan Biomolekuler HER2.

Karakteristik berdasarkan subtipe Imunohistokimia berdasarkan kelompok usia pada penderita kanker payudara di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2009-2013 ditemukan subtipe *triple-negatif* pada kelompok usia 41-50 tahun memiliki jumlah kasus tertinggi yaitu 25 kasus atau (52,0%). Subtipe *triple-negatif* merupakan subtipe kanker payudara berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia dengan insiden tertinggi, dimana distribusi umur tertinggi dari subtipe *triple-negatif* pada kelompok umur 41-50 tahun, dimana kelompok umur 41-50 tahun juga merupakan kelompok umur dengan insiden tertinggi dari keseluruhan pasien kanker payudara. Penjelasan lebih lengkap dapat dilihat pada tabel dibawah ini

Tabel 5. Distribusi Subtipe Imunohistokimia Berdasarkan Kelompok Usia

	< 20 (%)	21-30 (%)	31-40 (%)	41-50 (%)	51-60 (%)	61-70 (%)	71-80 (%)	≥ 81 (%)	Total (%)
Luminal A	0 (0,0)	1 (2,8)	5 (14,2)	18 (51,4)	9 (25,7)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	35 (26,9)
Luminal B	0 (0,0)	2 (9,5)	9 (42,8)	5 (23,8)	3 (14,2)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	21 (16,1)
HER2 Tipe	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (17,3)	11 (47,8)	7 (30,4)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	23 (17,6)
Triple Negatif	0 (0,0)	2 (4,1)	7 (14,5)	25 (52,0)	9 (18,7)	1 (2,0)	3 (6,2)	1 (2,0)	48 (36,9)

Tidak diklasifikasi kasi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (66,6)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,3)
Jumlah	0 (0,0)	5 (3,8)	24 (18,4)	61 (46,9)	29 (22,3)	6 (4,6)	4 (3,0)	1 (0,7)	130 (100)

PEMBAHASAN

Berdasarkan sosiodemografi kategori umur proporsi penderita kanker payudara berdasarkan umur tertinggi adalah kelompok umur > 40 dengan proporsi 77,7% , hasil penelitian ini mendukung teori pada penelitian Diananda dkk bahwa kanker payudara meningkat mengikuti dengan penambahan usia, dan lebih dari 75% kanker payudara terdiagnosa pada wanita 40 tahun keatas dan memiliki kesamaan dengan penelitian Pulungan tahun 2010 di Rumah Sakit Haji Medan yang menemukan proporsi dari penderita kanker payudara terbanyak pada kelompok umur diatas 40 tahun yaitu sebesar 80,8% dan kurang atau sama dengan 40 tahun sebesar 19,2%.^{6,7} Hal tersebut berbeda dengan penderita kanker payudara di Amerika Serikat yaitu memiliki insiden tertinggi pada kelompok umur 71-80 tahun. Pada penelitian ini umur penderita adalah umur sewaktu datang ke rumah sakit. Apabila menggunakan standarisasi di Amerika Serikat untuk menentukan kelompok usia muda dan usia tua, *cut off point* yang digunakan yaitu pada usia 50 tahun, maka akan menemukan hasil yang berbeda yaitu penderita kanker payudara di Indonesia yang diwakili oleh sample di RSUP Sanglah Denpasar memiliki insiden tertinggi berdasarkan usia pada usia muda yaitu kurang atau sama dengan 50 tahun , dan penderita kanker payudara di Amerika Serikat memiliki insiden tertinggi berdasarkan usia pada usia tua yaitu lebih dari 50 tahun. Melihat karakteristik kanker payudara di RSUP Sanglah yang mewakili wilayah Indonesia berdasarkan kategori umur lebih cenderung meningkat pada usia muda.⁸

Proporsi penderita kanker payudara berdasarkan tingkat pendidikan tertinggi adalah tamat SMA dengan proporsi 31,5%. Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian Lumban dkk⁹ tahun 2010 di RSU Dr. Pirngadi Medan yang menemukan bahwa sebanyak 41,9% penderita kanker payudara adalah tamatan SMA. Hal ini tidak berarti bahwa

tingkat pendidikan tamat SMA lebih berisiko untuk menderita kanker payudara, namun hanya menunjukkan penderita kanker payudara yang datang untuk menjalani pengobatan di RSUP Sanglah Denpasar paling banyak adalah tamat SMA.

Proporsi penderita kanker payudara di RSUP Sanglah Denpasar berdasarkan tempat tinggal tertinggi adalah berasal dari Kota Denpasar sebanyak 47 kasus dengan persentase 36,2% dan proporsi terendah tersebar secara merata di 6 Kabupaten. Hal ini bisa disebabkan lokasi rumah sakit yang terletak di Kota Denpasar dan kasus lainnya menjadi *under reported*, penyebab lainnya yaitu telah berkembangnya fasilitas di Rumah Sakit Umum Daerah yang mampu sejajar dengan Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah. Temuan ini senada dengan penelitian milik Pakseresht bahwa 52% pasien berada pada *urban area* karena lokasi rumah sakit yang terletak di kota besar atau *urban area*.¹⁰

Dari hasil penelitian berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia pada penderita kanker Payudara di RSUP Sanglah, didapatkan bahwa subtype *triple-negatif* merupakan subtype dengan angka insiden tertinggi yaitu sebanyak 48 kasus atau sebesar 36,9%. Hasil ini memiliki perbedaan dengan pemaparan dari *American cancer society*. Dalam penelitiannya, disebutkan kanker payudara dengan subtype imunohistokimia luminal A ditemukan pada 40% dari kejadian kanker payudara, luminal B pada 10% sampai 20% kejadian, HER2 pada 10% kejadian, dan *triple-negatif* pada 10% sampai 20% kejadian.⁸

Temuan yang berbeda juga ditemukan pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh Spitale, dkk di Swiss Selatan. Pada penelitian tersebut didapatkan subtype luminal A dengan insiden tertinggi yaitu 73,2%, subtype luminal B sebanyak 13,8%, subtype HER2 sebanyak 5,6% dan *triple-negatif* terjadi sebanyak 7,4% kanker payudara secara berurutan dari 1214 sampel pada penelitian ini.¹¹ Akan tetapi, dalam sebuah penelitian yang dilakukan di India oleh Ambroise dkk, didapatkan angka kejadian subtype *triple-negative* yang cukup tinggi yaitu

pada 25% dari 321 kasus yang dijadikan sampel. Menjadi hal yang sangat menarik untuk diteliti lebih lanjut penyebab dari perbedaan insiden tertinggi kanker payudara berdasarkan sub tipe pemeriksaan imunohistokimia di berbagai daerah di Dunia.¹²

Dilihat dari kelompok usia, persebaran sub tipe imunohistokimia mempunyai insiden tertinggi pada kelompok usia yang berbeda-beda. Berdasarkan sample yang telah dikumpulkan di RSUP Sanglah Denpasar, sub tipe *triple-negatif* merupakan sub tipe imunohistokimia dengan insiden tertinggi dengan jumlah sebanyak 36,9%. Dari 48 kasus penderita kanker payudara dengan sub tipe *triple-negatif*, proporsi tertinggi yaitu sebanyak 25 kasus atau (52,0%), merupakan penderita kanker payudara dengan usia 41-50 tahun dan merupakan insiden tertinggi dari seluruh kelompok usia disetiap sub tipe kanker payudara.

Hal ini mengindikasikan bahwa berdasarkan sub tipe pemeriksaan imunohistokimia dan kelompok usia, penderita kanker payudara di RSUP Sanglah Denpasar memiliki insiden tertinggi pada sub tipe *triple-negatif* dengan kelompok umur tertinggi 41-50 tahun. Apabila dikategorikan berdasarkan *cut off point* 50 tahun berdasarkan standarisasi usia untuk menentukan kelompok usia muda dan usia tua di Amerika Serikat, penderita kanker payudara di RSUP Sanglah Denpasar merupakan kategori usia muda. Hal ini mendukung teori berdasarkan penelitian dari Sausville, dkk bahwa sub tipe *triple-negative* menandakan kanker payudara yang terjadi pada wanita dengan usia yang lebih muda, teori lain yang juga dikemukakan pada penelitian Sausville, dkk bahwa sub tipe *triple-negatif* mempunyai derajat histologi yang lebih tinggi, ukuran tumor yang lebih besar, lebih banyak kelenjar getah bening yang terpapar, dan tentunya dengan prognosis yang lebih jelek.¹³

Hasil yang berbeda didapat dalam penelitian yang dilakukan Spitalo dkk, dimana dalam penelitian tersebut didapatkan usia 70 tahun ke atas merupakan kelompok usia dengan insiden tertinggi untuk terjadinya kanker payudara dengan sub tipe luminal A dan luminal B (35.4% dan 31.0%), kelompok usia di bawah 50 tahun untuk kelompok usia dengan insiden tertinggi untuk sub tipe *triple-negative* (35.5%), dan kelompok usia 50 sampai dengan 69 tahun yang merupakan kelompok usia dengan insiden

tertinggi untuk terjadinya kanker payudara dengan sub tipe HER2 (66.2%).¹¹

Dari hasil pembahasan diatas, memperlihatkan bahwa penderita kanker payudara disetiap daerah memiliki karakteristik yang sangat beragam apabila ditinjau berdasarkan sub tipe pemeriksaan imunohistokimia dan kelompok umur. Menjadi hal yang menarik untuk diteliti lebih lanjut terkait faktor-faktor yang mempengaruhi keberagaman karakteristik penderita kanker payudara di berbagai daerah apabila ditinjau berdasarkan sub tipe pemeriksaan imunohistokimia dan kelompok umur.

SIMPULAN

Karakteristik berdasarkan sosiodemografi diperoleh proporsi penderita kanker payudara tertinggi pada kelompok umur > 40 tahun yaitu sebanyak 77,7%, tingkat pendidikan telah tamat SMA sebanyak 31,5% dan asal daerah Kota Denpasar yaitu sebanyak 36,2%. Karakteristik berdasarkan Sub tipe Pemeriksaan Imunohistokimia yaitu Sub tipe *triple-negatif* merupakan sub tipe dengan angka insiden tertinggi sebanyak 36,9%, dan terdapat sub tipe yang tidak dapat diklasifikasikan sebanyak 2,3% diakibatkan adanya 3 kasus yang tidak melakukan pemeriksaan imunohistokimia biomolekuler HER2. Karakteristik berdasarkan Sub tipe Pemeriksaan Imunohistokimia dan kelompok umur, sub tipe *triple-negatif* dengan kelompok umur 41-50 tahun merupakan insiden tertinggi dari total sample penderita kanker payudara.

DAFTAR PUSTAKA

1. Juemal A, Center MM, Bray F, Ferlay J, Forman D, Ward E. 2011. *Global Cancer Statistic*. Ca Cancer J Clin : 69-90
2. Parkin M, Boyd L, Darby SC, Mesher D, Sasieni P, et al . 2011. The Fraction of Cancer Attributable to Lifestyle and Environmental Factors in the UK in 2010. London : British journal of cancer
3. WHO. 2006. *Guidelines for Management of Breast Cancer*. World Health Organization Regional Office for the Eastern Mediterranean.
4. Chine N., Pathy NB, Taib NA, The YC, Mun KS, Amiruddin A., et al. 2011. *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 of Cancer Prevention*;12
5. Jeong S, et al. (2011). Hormone Receptor Status Rather Than HER2 Status is Significantly Associated with Increased Ki-67 and p53 Expression in Triple-negative Breast Carcinomas, and High Expression of Ki-67 but Not p53 is Significantly Associated with Axillary Nodal Metastasis in Triple-negative and High-Grade Non-Triple-Negative Breast Carcinomas. *Am J ClinPathol.* 135:230-237.
 6. Diananda, Rama. 2009. *Mengenal Seluk Beluk Kanker*. Cetakan 3. Katahati: Jogjakarta
 7. Pulungan, R.,M. 2010 . *Karakteristik Penderita Kanker Payudara yang Dirawat Inap di Rumah Sakit Haji Medan Tahun 2005 – 2009*. Skripsi. FKM USU Medan
 8. American Cancer Society. 2013. *Cancer Facts & Figures 2013*. Atlanta: American Cancer Society
 9. Lumban Gaol, N.,Y. 2010 . *Karakteristik Penderita Kanker Payudara yang Dirawat Inap di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2007 – 2008*. Skripsi. FKM USU Medan
 10. Pakseresht, S. *Stage at Diagnosis and Delay in Seeking Medical Care Among Women With Breast Cancer, Delhi, India*. *Iran red Crescent Med Journal*. 2012
 11. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. 2008. *Breast cancer classification according to immunohistochemical markers : clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population based study from the south of Switzerland*. *Annals of Oncology* 2008; 20 : 628-635.
 12. Ambroise M, Ghosh M, Mallikarjuna VS, Kurian A. 2011. *Immunohistochemical Profile of Breast Cancer Patients at a Tertiary Care Hospital in South India*. *Asian Pacific J Cancer* (12) 625-629. American Cancer Society. 2013. *Breast Cancer Facts & Figures 2013-2014*. Atlanta: American Cancer Society.
 13. Sausville EA, Longo DL. 2008. *Principles of Cancer Treatment*. Dalam: Fauci Anthony S, Kasper Dennis L, dkk. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Edisi ke 17, 2008. h. 514-533. Mc Graw-Hill