

Artikel Penelitian

Karakteristik Reseptor Estrogen, Reseptor Progesteron dan Reseptor Epidermal Manusia – 2 Uji pada Grading Histologi Karsinoma Payudara RS Pusat Pertamina Jakarta Tahun 2015 - 2020

Geulis Gemala Wahyudin¹, Sugiarto^{2*}, Mieke Marindawati³

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta, Indonesia

^{2,3}Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah, Indonesia

*Corresponding author: sugiarto@umj.ac.id

ABSTRACT

Background: *The highest woman cancer in the world is breast cancer. Based on Global Cancer Statistics (GLOBOCAN) in 2018 amount 2,088,849 cases. In Indonesia there are 58.256 cases with a total of death 22,692 every year. Histopathology anatomy is the gold standard procedure to diagnose breast cancer and immunohistochemistry (IHC) can increase the accuracy of diagnosis. IHC standards for breast cancer are estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and expressions of hormonal growth factor receptor-2 (HER-2).*
Methods: *This research is a descriptive study using secondary data in the form of medical records. This research was conducted at RS Pusat Pertamina, South Jakarta, in October-Desember 2020 with total sampling is 164.*
Results: *The results showed that the most type of breast carcinoma at Pusat Pertamina Hospital Jakarta is No Special Type with a degree of malignancy is III as much as 79 (61.7%) out of 164 from total samples. The most molecular subtype is luminal A type. In older women the most common immunoexpressions found are ER positive, PR positive and HER-2 negative, namely luminal A.*
Conclusion: *It can be concluded that the histopathological type, degree of malignancy and molecular subtype that are most commonly found in Pusat Pertamina Hospital Jakarta is the No Special Type, degree of malignancy III, with luminal molecular subtype A.*

Keywords: *degree of malignancy, ER, HER-2, histopathology of breast carcinoma, PR*

ABSTRAK

Latar belakang: Kanker wanita tertinggi di dunia adalah kanker payudara. Berdasarkan data Global Cancer Statistics (GLOBOCAN), pada tahun 2018 terdapat total 2.088.849 kasus. Sedangkan di Indonesia terdapat 58.256 kasus dengan total kematian 22.692 setiap tahun. Pemeriksaan histopatologi anatomi merupakan *gold standard* untuk mendiagnosis kanker payudara dan pemeriksaan imunohistokimia (IHK) dapat meningkatkan akurasi diagnosis. Standar pemeriksaan IHK untuk kanker payudara adalah *Estrogen Receptor* (ER), *Progesterone Receptor* (PR) dan ekspresi *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER-2).
Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan menggunakan data sekunder berupa rekam medis. Penelitian dilakukan di RS Pusat Pertamina Jakarta pada bulan Oktober–Desember 2020, dengan total sampel sebanyak 164.
Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa jenis karsinoma payudara terbanyak di RS Pusat Pertamina Jakarta adalah *no special type* dengan derajat keganasan III sebanyak 79 (61,7%) dari 164 dari total sampel. Subtipe yang paling molekuler adalah tipe luminal A. Pada wanita yang lebih tua, imunoekspresi yang paling sering ditemukan adalah ER positif, PR positif dan HER-2 negatif, yaitu luminal A.
Simpulan:

Dapat disimpulkan bahwa tipe histopatologi, derajat keganasan dan subtype molekuler yang paling banyak ditemukan di RS Pusat Pertamina Jakarta adalah *no special type*, derajat keganasan III, dengan luminal molekuler subtype A.

Kata kunci: derajat keganasan, ER, HER-2, histopatologi karsinoma payudara, PR

PENDAHULUAN

Terjadinya kanker payudara umumnya disebabkan oleh mutasi DNA pada inti sel yang terjadi secara spontan dan atau diinduksi oleh pengaruh lingkungan, sehingga terjadi proliferasi sel yang tidak normal. Proliferasi ini dapat terjadi pada berbagai sel yang berbeda di dalam tubuh, salah satunya adalah payudara. Karsinoma payudara adalah keganasan jaringan payudara yang berasal baik dari duktus maupun lobular (1).

Menurut data Global Cancer Statistics (GLOBOCAN) tahun 2018, kejadian kanker pada wanita tertinggi di dunia adalah kanker payudara berdasarkan jumlah kasus baru 2.088.849 dan kejadian di Indonesia sebesar 58.256 (16,7%) dengan jumlah kematian 22.692 (11,00%) setiap tahun (2).

Faktor risiko peningkatan kejadian kanker payudara wanita meliputi beberapa faktor, antara lain; faktor usia > 50 tahun, memiliki riwayat keluarga dan mutasi genetik, misal gen *Breast cancer gene 1* (BRCA1), *Breast cancer gene 2* (BRCA2), *Ataxia-Telangiectasia Mutated* (ATM) atau Tumor Protein 53 (TP53), memiliki riwayat penyakit payudara sebelumnya (*Ductal Carcinoma In Situ* atau DCIS pada payudara yang sama, *Lobular Carcinoma In Situ* atau LCIS, kepadatan tinggi pada mamografi), menstruasi dini (< 12 tahun) atau menopause terlambat (> 55 tahun), riwayat reproduksi (tidak memiliki anak dan tidak menyusui), hormonal,

konsumsi alkohol, obesitas, riwayat radiasi ke dinding dada, dan faktor lingkungan (3).

Hingga saat ini, baku emas dalam menegakkan diagnosis kanker payudara masih melalui pemeriksaan histopatologi anatomis. Pemeriksaan Patologi Anatomi selain dapat menegakkan diagnosis yang baku, juga dapat menentukan jenis dan memantau keberhasilan terapi. Pemeriksaan histopatologi anatomi dilakukan dengan pemeriksaan jaringan biopsi atau jaringan operasi tumor payudara (4).

Pemeriksaan mikroskopis jaringan tumor payudara dapat melihat gambaran morfologi jaringan kanker. Secara mikroskopis, karsinoma payudara dapat dilihat sebagai tumor yang terbatas pada lapisan epitel (disebut karsinoma in situ) atau telah menginvasi stroma (karsinoma invasif). Selain itu, lokasi awal tumor dapat ditemukan dari lobulus (karsinoma lobular) atau duktus (karsinoma duktal).

Selain pemeriksaan histopatologi anatomi, terdapat pemeriksaan imunohistokimia (IHK) yang dapat meningkatkan akurasi dan spesifisitas deteksi sel kanker. Pemeriksaan CPI adalah pemeriksaan dengan menggunakan antibodi untuk mendeteksi antigen pada bagian jaringan atau bentuk preparat sel lainnya. Salah satu pemeriksaan imunohistokimia standar untuk kanker payudara adalah pemeriksaan reseptor hormonal berupa ekspresi reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), dan

ekspresi pertumbuhan epidermal manusia. faktor reseptor-2 (HER2) (3).

Pemeriksaan CPI untuk ekspresi reseptor hormon ini dapat mendeteksi jenis reseptor hormon pada permukaan sel kanker dan dapat ditemukan pada sel normal dan sel kanker. Reseptor ini berperan dalam pertumbuhan sel bila dikaitkan dengan hormon. Sedangkan HER-2 merupakan *epidermal growth factor receptor* (EGFR) yang ekspresinya berkaitan dengan proses pertumbuhan dan diferensiasi berbagai epitel normal. Pada sel kanker payudara terdapat ekspresi HER-2 yang berlebihan sehingga terjadi peningkatan aktivitas pertumbuhan dan diferensiasi sel (1,5).

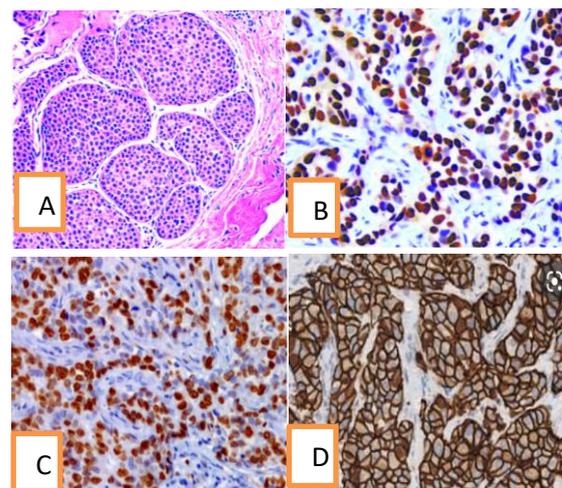
Hasil imunoekspresi ER, PR dan HER-2 merupakan dasar untuk klasifikasi sub molekuler kanker payudara. Klasifikasi imunoekspresi yang terkait dengan ekspresi ER, PR dan HER-2 termasuk tipe sub molekuler seperti luminal tipe A, luminal B, HER-2 positif dan *Basal-like*/triple negatif. Pemahaman tentang *outcome* kanker payudara tipe sub molekuler ini relevan dalam menentukan prediksi respon terapi sistemik dan prognosis (3,5).

Berdasarkan uraian di atas, pentingnya pemeriksaan imunohistokimia pada pasien kanker payudara karena berkaitan dengan terapi dan prognosis. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang variasi hasil pemeriksaan imunohistokimia ER, PR dan HER2 pada berbagai gambaran keganasan histopatologi anatomi kanker payudara.

METODE

Populasi penelitian ini adalah wanita yang didiagnosis karsinoma payudara di RSPP selama periode Januari 2015 – Januari 2020. Jumlah sampel 164, menggunakan metode purposive sampling dengan kriteria

inklusi adalah wanita dengan diagnosis karsinoma payudara disertai hasil pemeriksaan imunohistokimia ER, PR dan HER-2. Kriteria eksklusi adalah wanita dengan diagnosis karsinoma payudara namun pemeriksaan IHK tidak lengkap. Dari salah satu marker diatas. Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah hasil rekam medis, pemeriksaan histopatologi anatomi dan imunohistokimia. Pengujian menggunakan sistem Gabungan *Bloom-Richardson* (Nottingham) untuk histopatologi anatomi dan skor *Quick Score*, *Allred Score* dan DAKO pada pemeriksaan imunohistokimia ER dan PR. Instrumen pengolahan data sekunder akan menggunakan analisis statistik program SPSS 26.



Gambar 1. A. Hematoxylin-eosin B. ER+ C. PR+ D. HER2 +

Penelitian ini sudah mendapatkan surat lolos kaji etik dari Komisi Etik Penelitian dan Kesehatan Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta No: 167/PE/KE/FKK-UMJ/XI/2020.

HASIL

Pada penelitian ini berdasarkan data rekam medis RS Pusat Pertamina Jakarta selama

periode Januari 2015 – Januari 2020 diperoleh jumlah sampel sebanyak 164 dengan kriteria inklusi sampel yang diperoleh sebanyak 164 dan kriteria eksklusi sebanyak 2. Berikut adalah hasil penelitian yang dibuat pada tabel distribusi frekuensi.

Tabel 1. Distribusi Derajat Keganasan Menurut System *Bloom-Richardson* (Nottingham) Skor Gabungan Berdasarkan Jenis Histopatologi Karsinoma payudara

Tipe Variabel Histopatologi	Derajat Keganasan	n	%
DCIS	Grade x	0	0
	Grade I	0	0
	Grade II	2	1,2
	Grade III	3	1,8
	Total	5	3
NST	Grade x	0	0
	Grade I	0	0
	Grade II	29	17,7
	Grade III	68	41,5
	Total	97	59,1
DCIS + NST	Grade I dan II	1	0,6
	Grade II dan II	17	10,4
	Grade III dan II	4	2,4
	Grade III dan III	13	7,9
	Total	35	21,3
LCI	Grade x	0	0
	Grade I	0	0
	Grade II	5	3
	Grade III	4	2,4
	Total	9	5,5
LCIS + LCI	Grade II dan II	2	1,2
	Total	2	1,2
LCIS + NST	Grade II dan II	4	2,4
	Grade II dan III	2	1,2
	Total	6	3,7
LCIS + LCI + NST	Grade I, II dan III	1	0,6
	Total	1	0,6
TIL-Rich IBC-NST	Grade x	0	0
	Grade I	0	0
	Grade II	0	0
	Grade III	1	0,6
	Total	1	0,6
Kribiform	Grade x	0	0

	Grade I	0	0
	Grade II	2	1,2
	Grade III	0	0
	Total	2	1,2
Musinosum	Grade x	0	0
	Grade I	2	1,2
	Grade II	2	1,2
	Grade III	0	0
Total		4	2,4
NST + Musinosum	Grade II dan II	1	0,6
	Total	1	0,6
Papiler	Grade x	0	0
	Grade I	1	0,6
	Grade II	0	0
	Grade III	0	0
Total		1	0,6
Total		164	100

Tabel 1 menunjukkan bahwa jumlah penderita kanker payudara dengan tipe histopatologi terbanyak adalah NST yaitu 97 kasus (59,1%). Jenis histopatologi yang paling sedikit adalah tipe campuran LCIS-LCI-NST, tipe campuran NST-musinosum, TIL-Rich IBC-NST, dan karsinoma papiler, yaitu sebesar 1 (0,6%). Derajat keganasan yang paling sering adalah *Grade III* terutama pada tipe NST sebanyak 68 (41,5%). Keganasan derajat I ditemukan pada tipe musinosa sebanyak 2 (1,2%) dan tipe papiler sebanyak 1 (0,6%). Derajat keganasan x tidak ditemukan pada penelitian ini

Tabel 2. Distribusi Subtipe Molekul Berdasarkan Histopatologi Jenis Karsinoma Payudara

Subtipe Variabel Molekular	Tipe Histopatologi	n	%
Luminal A	DCIS	0	0
	NST	50	30,5
	DCIS + NST	14	8,5
	LCI	6	3,7
	LCIS + LCI	2	1,2
	LCIS + NST	5	3
	LCIS + LCI + NST	0	0
	TIL-Rich IBC-NST	1	0,6
	Kribiform	1	0,6
	Musinosum	4	2,4

Luminal B	NST + Musinosum	1	0,6
	Papiler	1	0,6
	Total	85	51,8
	DCIS	4	2,4
	NST	34	20,7
	DCIS + NST	14	8,5
	LCI	3	1,8
	LCIS + LCI	0	0
	LCIS + NST	1	0,6
	LCIS + LCI + NST	1	0,6
	TIL-Rich IBC-NST	0	0
	Kribiform	1	0,6
	Musinosum	0	0
	NST + Musinosum	0	0
Basal-like	Papiler	0	0
	Total	58	35,4
	DCIS	0	0
	NST	6	3,7
	DCIS + NST	1	0,6
	LCI	0	0
	LCIS + LCI	0	0
	LCIS + NST	0	0
	LCIS + LCI + NST	0	0
	TIL-Rich IBC-NST	0	0
	Kribiform	0	0
	Musinosum	0	0
	NST + Musinosum	0	0
	Papiler	0	0
HER-2 Positif	Total	7	4,3
	DCIS	1	0,6
	NST	7	4,3
	DCIS + NST	6	3,7
	LCI	0	0
	LCIS + LCI	0	0
	LCIS + NST	0	0
	LCIS + LCI + NST	0	0
	TIL-Rich IBC-NST	0	0
	Kribiform	0	0
	Musinosum	0	0
	NST + Musinosum	0	0
	Papiler	0	0
	Total	14	8,5
Total	164	100	

Pada tabel 2 subtype molekuler terbanyak adalah luminal A dengan total 85 (51,8%). Luminal A paling umum

ditemukan pada tipe histopatologi NST dengan total 50 (30,5%), kemudian DCIS dengan NST 14 (8,5%) dan LCI dengan total 6 (3,7%). Jenis histopatologi yang paling umum didapatkan dari hasil luminal B adalah NST dengan 34 (20,7%). NST juga merupakan jenis histopatologi terbanyak yang didapatkan pada subtype molekuler *Basal-like* (3,7%) dan HER2 (4,3%).

Tabel 3. Distribusi Subtipe Molekul pada Derajat Keganasan Berdasarkan Sistem Skor Gabungan *Bloom-Richardson (Nottingham)*

Variabel Derajat Keganasan	Subtipe molekuler	n	%
Grade I	Luminal A	3	1,8
	Luminal B	0	0
	Basal-like	0	0
	HER-2 positif	0	0
Grade II	Luminal A	1	0,6
	Luminal B	0	0
	Basal-like	0	0
	HER-2 positif	0	0
Grade I, II dan III	Luminal A	0	0
	Luminal B	1	0,6
	Basal-like	0	0
	HER-2 positif	0	0
Grade II	Luminal A	21	12,8
	Luminal B	15	9,1
	Basal-like	2	1,2
	HER-2 positif	2	1,2
Grade II dan II	Luminal A	13	7,9
	Luminal B	7	4,3
	Basal-like	0	0
	HER-2 positif	4	2,4
Grade II dan III	Luminal A	2	1,2
	Luminal B	0	0
	Basal-like	0	0
	HER-2 positif	0	0
Grade III	Luminal A	39	23,8
	Luminal B	27	16,5
	Basal-like	4	2,4

Grade dan II	III	HER-2 positif	6	3,7
		Luminal A	1	0,6
		Luminal B	2	1,2
		<i>Basal-like</i>	0	0
Grade dan III	III	HER-2 positif	1	0,6
		Luminal A	5	3
		Luminal B	6	3,7
		<i>Basal-like</i>	1	0,6
Total		HER-2 positif	1	0,6
			164	100

Tabel 3 menunjukkan sub tipe molekuler luminal A paling banyak pada *grade* III dengan jumlah 39 (23.8%). Luminal B juga paling banyak ditemui pada *grade* III dengan jumlah 27 (16.5%). Tipe *basal-like* paling banyak pada *grade* III dengan jumlah 4 (2.4%). Tipe HER-2 paling banyak ditemukan pada *grade* III juga dengan jumlah 6 (3.7%).

Tabel 4. Distribusi Jenis Sub Molekul berdasarkan Usia

Variabel Umur	Sub tipe molekuler	n	%
20-29	Luminal A	1	0,6
	Luminal B	0	0
	<i>Basal-like</i>	0	0
	HER-2 positif	0	0
30-49	Luminal A	26	15,9
	Luminal B	28	17,1
	<i>Basal-like</i>	3	1,8
	HER-2 positif	4	2,4
50 – 59	Luminal A	17	10,4
	Luminal B	16	9,8
	<i>Basal-like</i>	0	0
	HER-2 positif	5	3
60 – 69	Luminal A	32	19,5
	Luminal B	11	6,7
	<i>Basal-like</i>	3	1,8
	HER-2 positif	4	2,4
70 – 79	Luminal A	8	4,9
	Luminal B	3	1,8
	<i>Basal-like</i>	1	0,6
	HER-2 positif	1	0,6
80 – 89	Luminal A	1	0,6
	Luminal B	0	0
	<i>Basal-like</i>	0	0
	HER-2 positif	0	0
Total		164	100

Tabel 4 menunjukkan bahwa usia termuda dengan diagnosis karsinoma payudara adalah pada usia 20-29 tahun dengan sub tipe molekuler luminal A adalah sejumlah 1 (0,6%). Sedangkan pada usia tertua yaitu usia 80 – 89 dengan sub tipe molekuler A luminal sejumlah 1 (0,6%). Pada wanita usia 30-49 tahun, jumlah tertinggi adalah dengan 61 (37,2%) yang memiliki jenis sub tipe molekuler terbanyak adalah luminal B dengan jumlah 28 (17,1%).

PEMBAHASAN

Pada tabel 1, tipe histopatologi terbanyak pada wanita penderita kanker payudara di RS Pusat Pertamina periode Januari 2015 – Januari 2020 adalah tipe NST. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menemukan 881 kasus NST (59,2%). Jenis kedua yang paling umum adalah DCIS dengan NST, di mana di NST masih dapat menemukan DCIS (6,7). Jumlah paling sedikit ditemukan pada tipe campuran LCIS-LCI-NST dan tipe campuran NST-musinosum, Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menemukan tipe campuran dengan jumlah paling sedikit yaitu 15 (2,46%). TIL - Rich IBC-NST, dan karsinoma papiler juga tipe yang jarang (1,8,9). Pada tipe histopatologi NST, *grade* yang paling umum adalah *grade* III, kemudian *grade* II dan *grade* I, tetapi *grade* X tidak ditemukan, dimana hasil penelitian ini juga sesuai dengan salah satu penelitian sebelumnya yang menemukan bahwa kasus *grade* III tertinggi sebanyak 378 kasus (46,8%) dan terendah *grade* I sebanyak 78 kasus (9,7%) (10).

Pada DCIS didapatkan derajat keganasan tertinggi yaitu *grade* III yang sesuai dengan penelitian sebelumnya sebanyak 42-53% kasus DCIS adalah *grade* III dan ditemukan pada *grade* II sebanyak

17 kasus (68%) dan *grade* II sebanyak 17 kasus (68%). X sebanyak 0 kasus (0%) (6,11). Jenis cribriform histopatologi yang paling sedikit ditemukan, sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya dimana jenis cribriform paling jarang ditemukan selain karsinoma tubulus (1,12). Tipe mucinous dan papillary paling banyak ditemukan pada *grade* I, hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa tipe ini paling banyak ditemukan pada *grade* rendah. Tipe TIL - Rich IBC-NST paling banyak ditemukan pada *grade* tinggi tetapi pada penelitian ini hanya ditemukan pada *grade* rendah dan tipe ini memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan tipe NST (1,13–15).

Di DCIS, ada lebih banyak tipe tanpa infiltrasi daripada tipe dengan invasi mikro. Pada penelitian sebelumnya didapatkan bahwa DCIS dengan invasi mikro ditemukan lebih sedikit dibandingkan dengan DCIS tanpa infiltrasi yaitu 613 kasus (22,2%). Pada DCIS ditemukan bahwa microinvasion terjadi pada *grade* III yang sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menemukan bahwa DCIS dengan microinvasion ditemukan pada high *grade* (8).

Tabel 2 menunjukkan bahwa luminal A memiliki jumlah tipe histopatologi invasif tertinggi seperti NST. Ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang menemukan bahwa luminal A berlimpah pada karsinoma invasif seperti karsinoma NST, cribriform, tubular, mucinous dan LCI. Selain itu, tipe *basal-like* juga langka di Asia karena banyak dimiliki oleh orang kulit hitam dan Hispanik (16,17).

Tabel 3 menunjukkan bahwa subtipe molekul yang paling umum adalah subtipe luminal A *grade* III, yang kedua terbanyak adalah luminal B *grade* III dan yang paling sedikit adalah subtipe molekul seperti

basal *grade* II. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menemukan bahwa luminal A merupakan subtipe luminal dengan jumlah terbanyak (18,19). *basal-like* terdapat pada *grade* II dan III yang sesuai dengan penelitian yang menemukan 8 kasus dari total 60 kasus. kasus adalah tipe *basal-like* dan semuanya *grade* II dan *grade* III (6,7).

Pada tabel 4 didapatkan angka yang paling sedikit terdiagnosis karsinoma payudara pada rentang usia muda yaitu 20-29 tahun dan tertinggi pada usia 30-49 tahun, dimana hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa faktor risiko karsinoma payudara meningkat seiring bertambahnya usia (20).

Subtipe molekul luminal A paling banyak ditemukan pada wanita berusia 60-69 tahun, terbanyak kedua adalah subtipe molekul luminal B dan paling sedikit adalah subtipe molekul *basal-like*. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa wanita yang lebih tua cenderung memiliki hasil imunohistokimia ER+ dan PR+ dengan hasil HER-2 yang tidak signifikan dengan usia (21).

Dalam penelitian ini, wanita berusia 30–49 tahun, luminal B adalah tipe yang paling umum, diikuti oleh subtipe molekul luminal A dan yang terendah adalah subtipe molekul seperti basal. Berbeda dengan penelitian sebelumnya, hasil penelitian menunjukkan bahwa *basal-like* dan overekspresi HER-2 adalah subtipe yang paling umum ditemukan pada wanita dengan rentang usia 39-40 tahun atau lebih muda 20-22 tahun (21,22).

SIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan di Rumah Sakit Pusat Pertamina Jakarta dapat disimpulkan bahwa derajat keganasan karsinoma payudara pada

penelitian ini adalah *grade* II dan III. Jenis histopatologi terbanyak adalah karsinoma duktal invasif derajat III. Subtipe molekuler terbanyak dalam penelitian ini adalah subtipe Luminal A. Subtipe *triple* negatif paling sering terjadi pada keganasan histopatologi derajat tinggi atau derajat III. Hasil immunoekspresi positif ER, PR dan HER-2 pada wanita usia 50 tahun di RS Pusat Pertamina Jakarta terbanyak adalah subtype luminal A.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penelitian ini, terutama pimpinan di tingkat Rektorat Universitas Muhammadiyah Jakarta, Dekan dan Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta beserta jajarannya. Ucapan terima kasih ditujukan pula kepada Manajemen RS Pusat Pertamina Tenaga Teknis di Laboratorium Patologi Anatomi RSPJ Jakarta yang telah bermurah hati memberikan bantuan berupa moril, tenaga, pikiran dan kesempatan yang luas dalam melaksanakan penelitian. ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Jurnal ini disusun sebagai hasil kerja tim baik dalam melakukan penelitian maupun secara tertulis yang ditulis dengan mengikuti kaidah penulisan ilmiah dan tidak menjiplak.

REFERENSI

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Klatt EC, Mitchell R, Fausto N, et al. Robbins Pathology Textbook 9th Edition. Elsevier/Saunders; 2015. (ClinicalKey 2012).
2. Observatory G. Breast Cancer. World Health Organization International Agency for Research on Cancer; 2019.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman teknis pengendalian kanker payudara & kanker leher rahim. Jakarta: Direktorat Pengendalian Penyakit Tidak Menular; 2013.
4. Nigam M, Nigam B. Triple assessment of breast – gold standard in mass screening for breast cancer diagnosis. IOSR J Dent Med Sci. 2013;7(3):1–7.
5. Suyatno, Pasaribu ET. Bedah onkologi diagnosis dan terapi. Jakarta: Sagung Seto; 2014.
6. Bhagat VM, Jha BM, Patel PR. Correlation of hormonal receptor and her-2/neu expression in breast cancer: a study at tertiary care hospital in South Gujarat. J Med Res. 2012;2:295–8.
7. Iwase H, Kurebayashi J, Tsuda H, Ohta T, Kurosumi M, Miyamoto K, et al. Clinicopathological analyses of triple negative breast cancer using surveillance data from the Registration Committee of the Japanese Breast Cancer Society. Breast Cancer. 2010 Apr;17(2):118–24.
8. Mitchell RN, Fausto N, Kumar V. Pocket companion to robbins & cotran pathologic basis of disease. 8th ed. Elsevier Saunders; 2011.
9. Hoda SA. Invasive ductal carcinoma: assessment of prognosis with morphologic and biologic markers. Basic Medical Key. 2016.
10. Khanna SP, Rigvardhan R. Correlation of histological grade with hormone receptors and her 2 neu in carcinoma breast - a tertiary centre study. Int J Contemp Med Res

- [IJCMR]. 2018;5(5):6–8.
11. Attanda A, Imam M, Umar A, Yusuf I, Bello S. Audit of Nottingham system grades assigned to breast cancer cases in a Teaching Hospital. *Ann Trop Pathol*. 2017;(2).
 12. Putra PKBS, Sumadi IWJ, Sriwidayani NP, Setiawan IB. Karakteristik klinikopatologik pasien kanker payudara dengan metastasis tulang di RSUP Sanglah pada tahun 2014 - 2018. *e-CliniC*. 2019 Dec;8(1).
 13. Zangouri VMD, Akrami MMD, Tahmasebi SMD, Talei AMD, Ghaeini Hesarooeih AMD. Medullary breast carcinoma and invasive ductal carcinoma: a review study. *Iran J Med Sci*. 2018 Jul;43(4):365–71.
 14. Jameel Z, Rosa M. Other carcinoma subtypes, WHO classified Invasive papillary [Internet]. Tozbikian G, Jorns JM, editors. *PathologyOutlines.com*; 2021. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantwhoclassification.html>
 15. Bae SY, Choi M-Y, Cho DH, Lee JE, Nam SJ, Yang J-H. Mucinous carcinoma of the breast in comparison with invasive ductal carcinoma: clinicopathologic characteristics and prognosis. *J Breast Cancer*. 2011 Dec;14(4):308–13.
 16. Gao JJ, Swain SM. Luminal a breast cancer and molecular assays: a review. *Oncologist*. 2018 May;23(5):556–65.
 17. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol*. 2020 Jan;27(1):27–35.
 18. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med*. 2010 May;7(5):e1000279.
 19. Wiguna N, Manuaba I. Karakteristik pemeriksaan imunohistokimia pada pasien kanker payudara di rsup sanglah periode 2003-2012. Vol 3 No 7 (2014)E-Jurnal Med Udayana /. 2012;147:1–13.
 20. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13(11):1387–97.
 21. AlZaman AS, Mughal SA, AlZaman YS, AlZaman ES. Correlation between hormone receptor status and age, and its prognostic implications in breast cancer patients in Bahrain. *Saudi Med J*. 2016 Jan;37(1):37–42.
 22. Kalantari Khandani B, Tavakkoli L, Khanjani N. Metastasis and its Related Factors in Female Breast Cancer Patients in Kerman, Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017 Jun;18(6):1567–71.