

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI Ki-67
DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI
KARSINOMA PAYUDARA DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT
DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG TAHUN 2019-2021**

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S. Ked)



Oleh:

Muhammad Harist

04011381924165

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2022

HALAMAN PENGESAHAN
HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI Ki-67
DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI
KARSINOMA PAYUDARA DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT
DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG TAHUN 2019-2021
LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana
Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh:

Muhammad Harist

04011381924165

Palembang, 22 November 2022

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

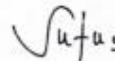
Pembimbing I

dr. Wresnindvatsih, Sp.PA(K), M.Kes.
NIP. 19710802 200212 2 001



Pembimbing II

dr. Soilia Fertilita, M.Imun.
NIP. 19850917 201903 2 013



Penguji I

dr. Susilawati, Sp.PA
NIP. 19711107 201412 2 001



Penguji II

dr. Riana Sari Puspita Rasvid, M.Biomed.
NIP. 19850917 201903 2 013

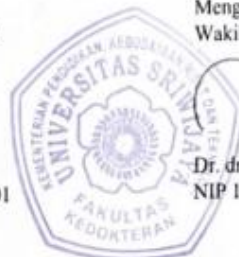


Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes
NIP 19780227 201012 2 001

Mengetahui
Wakil Dekan I



Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP 19730613 199903 1 001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa laporan akhir skripsi dengan judul "Hubungan Antara Ekspresi Ki-67 Dengan Karakteristik Klinikohistopatologi Karsinoma Payudara Di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2019-2021" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 22 November 2022.

Palembang, 22 November 2022

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa laporan akhir skripsi

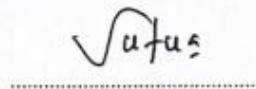
Pembimbing I

dr. Wresnindyatsih, Sp.PA(K), M.Kes.
NIP. 19710802 200212 2 001



Pembimbing II

dr. Soilia Fertilita, M.Imun.
NIP. 19850917 201903 2 013



Penguji I

dr. Susilawati, Sp.PA.
NIP. 19711107 201412 2 001



Penguji II

dr. Riana Sari Puspita Rasvid, M.Biomed.
NIP. 19850917 201903 2 013

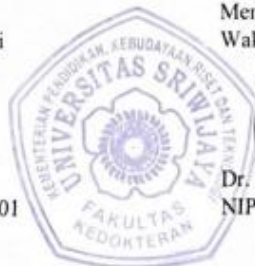


Mengetahui,

Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes
NIP 19780227 201012 2 001



Mengetahui
Wakil Dekan I



Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP 19730613 199903 1 001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Muhammad Harist

NIM : 04011381924165

Judul : Hubungan Antara Ekspresi Ki-67 Dengan Karakteristik

Klinikohistopatologi Karsinoma Payudara Di Rumah Sakit Umum Pusat Dr.

Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2019-2021

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 22 November 2022



(Muhammad Harist)

ABSTRAK

HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI Ki-67 DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI KARSINOMA PAYUDARA DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG TAHUN 2019-2021

(Muhammad Harist, November 2022, ... halaman)
Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Kanker payudara merupakan salah satu masalah kesehatan terbesar dunia terutama pada perempuan dan merupakan kompilasi dari berbagai keganasan yang terjadi pada glandula mamma yang mayoritas merupakan karsinoma. Faktor-faktor klinikohistopatologi dapat membantu mengevaluasi prognosis dan menentukan strategi manajemen yang paling efektif terhadap pasien karsinoma payudara karena heterogenitas karsinoma payudara tersebut. Penggunaan penanda imunohistokimia (IHK) lebih digunakan pada praktik klinik dalam penentuan sub tipe molekuler dibanding tes genetik karena pertimbangan biaya dan aksesibilitasnya. Proliferasi sel merupakan salah satu faktor prognostik dan penentu manajemen. Dalam hal ini ekspresi Ki-67 yang digunakan sebagai dasar klasifikasi sub tipe molekuler dan klinikohistopatologi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui antara ekspresi Ki-67 dan karakteristik karsinoma payudara di RSMH Palembang.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional* untuk mengetahui hubungan antara ekspresi Ki-67 dengan karakteristik klinikohistopatologi karsinoma payudara di RSMH Palembang.

Hasil: Dari empat karakteristik klinikohistopatologi yang dihubungkan dengan indeks proliferasi Ki-67 didapatkan dua yang signifikan yaitu derajat histopatologi ($p = 0,018$) dan sub tipe molekuler ($p = 0,000$).

Kesimpulan: Ekspresi Ki-67 berhubungan signifikan dengan derajat histopatologi dan sub tipe molekuler pasien karsinoma payudara di RSMH Palembang. Pasien karsinoma payudara di RSMH Palembang tahun 2019–2021 paling banyak memiliki indeks proliferasi Ki-67 kategori *high*, berusia ≥ 50 tahun dan sebanding dengan sampel berusia < 50 tahun, dengan tipe histopatologi terbanyak IBC-NST, mayoritas memiliki derajat 3 (*poorly-differentiated*), serta sub tipe paling banyak yaitu molekuler luminal B

Kata Kunci: Ki-67, klinikohistopatologi, sub tipe molekuler, IHK, karsinoma, payudara

Palembang, 22 November 2022

Mengetahui,

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Wresnindyatsih, Sp.P.A.(K), M.Kes.
NIP 197108022002122001

dr. Soifia Fertilita, M.Imun.
NIP 198509172019032013

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter

dr. Susilawati, M.Kes.
NIP 197802272010122001

ABSTRACT

CORRELATION BETWEEN Ki-67 EXPRESSION AND CLINICOHISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CARCINOMA MAMMAE IN MOHAMMAD HOESIN GENERAL HOSPITAL 2019–2021

(Muhammad Harist, November 2022, ... pages)
Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

Background: Breast cancer is one of the world's biggest health problems especially among women, and is a compilation of various malignancies that occur in mammary glands, the majority of which are carcinomas. Clinicohistopathological factors can help evaluate the prognosis and determine the most effective management strategy for breast carcinoma patients due to the heterogeneity of the breast carcinoma. The use of immunohistochemical markers (IHC) is more used in clinical practice in molecular subtyping than genetic testing because of cost and accessibility considerations. Cell proliferation is a prognostic factor and management determinant. In this case the expression of Ki-67 is used as the basis for the classification of molecular subtypes and clinicohistopathology. This study aims to determine the expression of Ki-67 and the characteristics of breast carcinoma in Mohammad Hoesin General Hospital Palembang.

Methods: This study was an analytic observational study with a cross-sectional approach to determine the relationship between Ki-67 expression and the clinicohistopathological characteristics of breast carcinoma at Mohammad Hoesin General Hospital Palembang.

Results: Of the four clinicohistopathological characteristics associated with the Ki-67 proliferation index, two were significant, specifically histopathological degree ($p= 0.018$) and molecular subtype ($p= 0.000$).

Conclusion: Expression of Ki-67 is significantly related to histopathological grade and molecular subtype of breast carcinoma patients at Mohammad Hoesin General Hospital Palembang. The majority of breast carcinoma patients in Mohammad Hoesin General Hospital Palembang between 2019–2021 have a high category of Ki-67 proliferation index, are aged ≥ 50 years and comparable to samples aged < 50 years, with the most histopathological types of IBC-NST, having grade 3 (poorly-differentiated), and with molecular luminal B as the most subtype.

Keywords: Ki-67, clinicohistopathology, molecular subtype, IHC, carcinoma, breast.

Palembang, 22 November 2022

Mengetahui,

Pembimbing I

dr. Wresnindyatsih, Sp.P.A.(K), M.Kes.
NIP 197108022002122001

Pembimbing II

dr. Soilia Fertilita, M.Imun.
NIP 198509172019032013

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter

dr. Susilawati, M.Kes.
NIP 197802272010122001

RINGKASAN

HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI Ki-67 DENGAN KARAKTERISTIK
KLINIKOHISTOPATOLOGI KARSINOMA PAYUDARA DI RUMAH
SAKIT UMUM PUSAT DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG TAHUN
2019-2021

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, November 2022

Muhammad Harist, dibimbing oleh dr. Wresnindyatsih, SpPA(K), M.Kes. dan dr. Soilia
Fertilita, M.Imun. Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas
Sriwijaya

xv + .. halaman, .. tabel, .. gambar, .. lampiran

Kanker payudara merupakan salah satu masalah kesehatan terbesar dunia terutama pada perempuan dan merupakan kompilasi dari berbagai keganasan yang terjadi pada glandula mamma yang mayoritas merupakan karsinoma. Faktor-faktor klinikohistopatologi dapat membantu mengevaluasi prognosis dan menentukan strategi manajemen yang paling efektif terhadap pasien karsinoma payudara karena heterogenitas karsinoma payudara tersebut. Penggunaan penanda imunohistokimia (IHK) lebih digunakan pada praktik klinik dalam penentuan subtype molekuler dibanding tes genetik karena pertimbangan biaya dan aksesibilitasnya. Proliferasi sel merupakan salah satu faktor prognostik dan penentu manajemen. Dalam hal ini ekspresi Ki-67 yang digunakan sebagai dasar klasifikasi subtype molekuler dan klinikohistopatologi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui antara ekspresi Ki-67 dan karakteristik karsinoma payudara di RSMH Palembang.

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional* untuk mengetahui hubungan antara ekspresi Ki-67 dengan karakteristik klinikohistopatologi karsinoma payudara di RSMH Palembang.

Dari empat karakteristik klinikohistopatologi yang dihubungkan dengan indeks proliferasi Ki-67 didapatkan dua yang signifikan yaitu derajat histopatologi ($p = 0,018$) dan subtype molekuler ($p = 0,000$).

Ekspresi Ki-67 berhubungan signifikan dengan derajat histopatologi dan subtype molekuler pasien karsinoma payudara di RSMH Palembang. Pasien karsinoma payudara di RSMH Palembang tahun 2019–2021 paling banyak memiliki indeks proliferasi Ki-67 kategori *high*, berusia ≥ 50 tahun dan sebanding dengan sampel berusia < 50 tahun, dengan tipe histopatologi terbanyak IBC-NST, mayoritas memiliki derajat 3 (*poorly-differentiated*), serta subtype paling banyak yaitu molekuler luminal B.

Kata Kunci: Ki-67, klinikohistopatologi, subtype molekuler, IHK, karsinoma, payudara

SUMMARY

CORRELATION BETWEEN Ki-67 EXPRESSION AND CLINICOHISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CARCINOMA MAMMAE IN MOHAMMAD HOESIN GENERAL HOSPITAL 2019–2021

Undergraduate Thesis Paper, November 2022

Muhammad Harist, supervised by dr. Wresnindyatsih, Sp.P.A.(K), M.Kes., and dr. Soilia Fertilita, M.Imun. Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

xv + ... pages, ... table, ... picture, ... attachment

Breast cancer is one of the world's biggest health problems especially among women, and is a compilation of various malignancies that occur in mammary glands, the majority of which are carcinomas. Clinicohistopathological factors can help evaluate the prognosis and determine the most effective management strategy for breast carcinoma patients due to the heterogeneity of the breast carcinoma. The use of immunohistochemical markers (IHC) is more used in clinical practice in molecular subtyping than genetic testing because of cost and accessibility considerations. Cell proliferation is a prognostic factor and management determinant. In this case the expression of Ki-67 is used as the basis for the classification of molecular subtypes and clinicohistopathology. This study aims to determine the expression of Ki-67 and the characteristics of breast carcinoma in Mohammad Hoesin General Hospital Palembang.

This study was an analytic observational study with a cross-sectional approach to determine the relationship between Ki-67 expression and the clinicohistopathological characteristics of breast carcinoma at Mohammad Hoesin General Hospital Palembang.

Of the four clinicohistopathological characteristics associated with the Ki-67 proliferation index, two were significant, specifically histopathological degree ($p=0.018$) and molecular subtype ($p=0.000$).

Expression of Ki-67 is significantly related to histopathological grade and molecular subtype of breast carcinoma patients at Mohammad Hoesin General Hospital Palembang. The majority of breast carcinoma patients in Mohammad Hoesin General Hospital Palembang between 2019–2021 have a high category of Ki-67 proliferation index, are aged ≥ 50 years and comparable to samples aged < 50 years, with the most histopathological types of IBC-NST, having grade 3 (poorly-differentiated), and with molecular luminal B as the most subtype.

Keywords: Ki-67, clinicohistopathology, molecular subtype, IHC, carcinoma, breast.

KATA PENGANTAR

Penulis mengucapkan puji dan syukur penulis kepada Tuhan Yang Maha Esa karena karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan baik dan lancar. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada:

1. Orang tua dan kakak
2. dr. Wresnindyasih, Sp.PA(K), M.Kes. dan dr. Soilia Fertilita, M.Imun. sebagai pembimbing skripsi
3. dr. Susilawati, Sp.PA dan dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed sebagai penguji skripsi
4. Staf Akademik FK UNSRI, staf Diklat RSMH, Staf Rekam Medis RSMH, Staf Bagian Patologi Anatomi RSMH, dan
5. Teman-teman

Penelitian ini masih belum sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan masukan agar dapat segera diperbaiki sehingga penelitian ini dapat berguna bagi kita semua.

Palembang, 22 November 2022



Muhammad Harist

DAFTAR SINGKATAN

2F-IMRT	: <i>tangential field IMRT</i>
6f-IMRT	: <i>multiple-field IMRT</i>
A	: arteri
ALAN	: <i>artificial light at night</i>
APC	: <i>antigen-presenting cell</i>
ASI	: air susu ibu
bp	: <i>basepair</i>
CAF	: <i>cancer-associated fibroblast</i>
CCL22	: <i>CC-chemokine ligand 22</i>
CSC	: <i>cancer stem cell</i>
CTLA-4	: <i>cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4</i>
CXCL16	: <i>CXC-chemokine ligand 16</i>
DALYs	: <i>Disability-Adjusted Life Years</i>
DCIS	: <i>ductal carcinoma in situ</i>
DDT	: diklorodifeniltrikloroetan
E	: <i>expected count</i>
ER	: <i>estrogen receptor</i>
FFPE	: <i>formalin-fixed paraffin-embedded</i>
GES	: <i>gene expression signature</i>
<i>hEGF</i>	: <i>human epidermal growth factor</i>
HER2	: <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>
HRT	: <i>hormonal replacement therapy</i>
IBC-NST	: <i>invasive breast carcinoma of no special type</i>
ICC	: <i>invasive cribriform carcinoma</i>
IDO	: <i>2,3-indoleaminedioxygenase</i>

IFN : interferon
IHK : imunohistokimia

ILC	: <i>invasive lobular carcinoma</i>
IMRT	: <i>intensity modulated radiation therapy</i>
IMT	: indeks massa tubu
LCIS	: <i>lobular carcinoma in situ</i>
LI	: <i>labelling index</i>
Lig	: ligamentum
M	: musculus
MAPK	: <i>mitogen-activated protein kinase</i>
MaSC	: <i>mammary stem cell</i>
MC	: <i>mucinous carcinoma</i>
MDSC	: <i>myeloid-derived stromal cell</i>
MHC	: <i>major histocompatibility complex</i>
MIR	: <i>Mortality-to-Incidence Rasio</i>
MMP	: <i>matrix metalloproteinase</i>
MN	: mononuklear
NK	: <i>natural killer</i>
NOS	: <i>nitric oxide synthase</i>
PD-L1	: <i>programmed cell death 1 ligand 1</i>
PR	: <i>progesterone receptor</i>
RANKL	: <i>receptor activator of nuclear factor-κB</i>
rRNA	: <i>ribosomal RNA</i>
RSMH	: Rumah Sakit Umum Pusat dr. Mohammad Hoesin
RT-PCR	: <i>reverse transcriptase-polymerase chain reaction</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TAM	: <i>tumour-associated macrophage</i>
TC	: <i>tubular carcinoma</i>
TCR	: <i>T cell receptor</i>
TDLU	: <i>terminal duct lobular unit</i>
TGF β	: <i>transforming growth factor-β</i>
TH1	: <i>type 1 T helper cell.</i>
TIL	: <i>tumor-infiltrating lymphocyte</i>

TNBC	: <i>triple-negative breast cancer</i>
TNF	: <i>tumor necrosis factor</i>
TRAIL	: <i>TNF-related apoptosis-induced ligand</i>
T _{reg}	: sel T regulatori
V	: vena
VEGF	: <i>vascular-endothelial growth factor</i>
VMAT	: <i>volumetric modulated arc therapy</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERSETUJUAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	v
ABSTRAK	vi
RINGKASAN	viii
KATA PENGANTAR.....	x
DAFTAR SINGKATAN.....	xi
DAFTAR ISI.....	xv
DAFTAR TABEL	xviii
DAFTAR GAMBAR.....	xix
DAFTAR LAMPIRAN	xxi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Hipotesis	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
1.5.1 Manfaat Teoritis	4
1.5.2 Manfaat Kebijakan/Tatalaksana.....	4
1.5.3 Manfaat Subjek/Masyarakat	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Anatomi dan Histologi Payudara.....	5
2.1.1 Anatomi.....	5
2.1.2 Histologi.....	9
2.2 Kanker Payudara.....	18

2.2.1	Epidemiologi.....	19
2.2.2	Faktor Risiko.....	21
2.2.3	Patogenesis.....	30
2.2.4	Histopatologi secara Umum.....	36
2.2.5	Tipe Histopatologi	36
2.2.6	Derajat Histopatologi	49
2.2.7	Subtipe Molekuler.....	50
2.3	Ki-67	52
2.3.1	Gen, Struktur, dan Fungsi	52
2.3.2	Deteksi dan Pengukuran	53
2.3.3	Ki-67 dalam Jaringan Payudara	55
2.3.4	Ki-67 dan Hubungannya dengan Biomarker Karsinoma Payudara Lain	56
2.3.5	Kegunaan Klinis Ki-67 dalam Karsinoma Payudara	58
2.4	Kerangka Teori.....	60
2.5	Kerangka Konsep	61
	BAB III METODE PENELITIAN	62
3.1	Jenis Penelitian	62
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian.....	62
3.2.1	Waktu Penelitian	62
3.2.2	Tempat Penelitian	62
3.3	Populasi dan Sampel.....	62
3.3.1	Populasi.....	62
3.3.2	Sampel.....	62
3.3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	64
3.4	Variabel Penelitian	64
3.5	Definisi Operasional	65
3.6	Cara Pengumpulan Data	66
3.7	Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	66
3.7.1	Pengolahan Data	66
3.7.2	Analisis Univariat	66

3.7.3	Analisis Bivariat.....	66
3.8	Alur Kerja Penelitian	67
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		68
4.1	Hasil	68
4.1.1	Karakteristik Klinikopatologi	69
4.1.2	Hubungan Karakteristik Klinikopatologi dengan Indeks Proliferasi Ki-67.....	69
4.2	Pembahasan	71
4.3	Keterbatasan Penelitian	76
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		78
5.1	Kesimpulan.....	78
5.2	Saran	78
DAFTAR PUSTAKA.....		80

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Faktor risiko kanker payudara	21
Tabel 2.2 Metode semikualitatif penilaian derajat histopatologi Nottingham.....	50
Tabel 2.3 Penghitungan jumlah mitosis	51
Tabel 2.4 Subtipe molekuler karsinoma payudara berbasis IHK.....	51
Tabel 3.1 Definisi Operasional	65
Tabel 4.1 Karakteristik klinikohistopatologi	69
Tabel 4.2 Hubungan usia dengan indeks Ki-67	70
Tabel 4.3 Hubungan tipe histopatologi dengan indeks Ki-67.....	70
Tabel 4.4 Hubungan derajat histopatologi dengan indeks Ki-67.....	70
Tabel 4.5 Hubungan subtipe molekuler dengan indeks Ki-67.....	70

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anatomi payudara perempuan dewasa.....	6
Gambar 2.2 Vaskularisasi dan inversi payudara	8
Gambar 2.3 Ilustrasi payudara perempuan dewasa beserta bagiannya.....	10
Gambar 2.4 Stroma pada payudara yang tidak menyusui.....	10
Gambar 2.5. Jaringan lobus payudara.....	11
Gambar 2.6 Sel mioepitel duktus-lobulus payudara	12
Gambar 2.7 Epitel <i>bilayer</i> sistem duktus-lobulus payudara	13
Gambar 2.8 Lamina basalis dengan perwarnaan imun kolagen tipe IV	14
Gambar 2.9 Stroma intralobuler dan ekstralobuler.....	15
Gambar 2.10 Lobulus tipe 1 pada jaringan payudara remaja	16
Gambar 2.11 Sel jernih pada epidermis puting.....	17
Gambar 2.12 Percabangan duktus pada puting.....	17
Gambar 2.13 Stroma/dermis puting	18
Gambar 2.14 Patogenesis kanker payudara	32
Gambar 2.15 Mutasi molekuler pada kanker payudara	33
Gambar 2.16 Keterlibatan imun dalam kanker payudara	35
Gambar 2.17 <i>Invasive carcinoma of no special type</i> dengan pola ekspansif.....	38
Gambar 2.18 <i>Microinvasive carcinoma</i>	40
Gambar 2.19 <i>Invasive lobular carcinoma</i> tipe klasik.....	41
Gambar 2.20 <i>Tubular carcinoma</i>	42
Gambar 2.21 <i>Cribriiform carcinoma</i>	43
Gambar 2.22 <i>Mucinous carcinoma</i>	45
Gambar 2.23 <i>Mucinous cystadenocarcinoma</i>	46
Gambar 2.24 <i>Invasive micropapillary carcinoma</i>	47
Gambar 2.25 <i>Apocrine carcinoma</i>	48
Gambar 2.26 <i>Metaplastic carcinoma</i>	49
Gambar 2.27 Ki-67 dalam pemeriksaan IHC	55

Gambar 2.28 Kerangka teori.....	60
Gambar 2.29 Kerangka konsep.....	61
Gambar 3.1 Alur kerja penelitian.....	67
Gambar 4.1 Alur kerja penelitian.....	68

DAFTAR LAMPIRAN

Hasil Pengolahan SPSS.....	91
Sertifikat Etik	96
Surat Izin Penelitian	97
Surat Selesai Penelitian.....	98
Manuskrip	99

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan salah satu masalah kesehatan terbesar dunia terutama pada perempuan. Kanker payudara merupakan kompilasi dari berbagai keganasan yang terjadi pada glandula mamma yang mayoritas merupakan karsinoma.¹ Kanker payudara pada tahun 2020 merupakan kanker yang paling sering didiagnosis di dunia dengan estimasi 2,3 juta kasus baru (11,7% dari semua total kasus kanker) per tahun. Jumlah ini melampaui jumlah kasus baru kanker paru-paru yang memuncaki jumlah kanker terbanyak selama dua dekade terakhir di seluruh dunia. Kanker ini mengakibatkan 19,6 juta *Disability-Adjusted Life Years* (DALYs) pada perempuan.² Kanker ini juga merupakan kanker penyebab kematian terbanyak pada perempuan dengan jumlah 684.996 kematian di seluruh dunia (interval kepercayaan 95% 675.493–694.633) dengan rasio setelah disesuaikan dengan usia sebesar 13,6 per 100.000 di mana 63% dari total tersebut terjadi di negara berkembang.³ Rasio kematian per insidensi (*mortality-to-incidence ratio* [MIR]) pada tahun 2020 sebagai indikator representasi *five-year survival rate*⁴ secara global sebesar 0,30.⁵ Kanker payudara spesifik di Indonesia merupakan kanker terbanyak dengan persentase 19,2% dari total 396.914 kasus kanker baru di Indonesia dan dengan jumlah kematiannya mencapai 22.000 jiwa kasus.⁶

Faktor-faktor klinikopatologi dapat membantu mengevaluasi prognosis dan menentukan strategi manajemen yang paling efektif terhadap pasien karsinoma payudara karena heterogenitas karsinoma payudara tersebut. Berbagai faktor klinikopatologi tersebut meliputi usia pasien, ukuran tumor, tipe histologis, derajat histologis, metastasis nodus limfatikus, status reseptor hormonal (*estrogen receptor* [ER] dan *progesterone receptor* [PR]), ekspresi *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2), dan ekspresi Ki-67.⁷ Penggunaan penanda imunohistokimia (IHK) lebih digunakan dalam praktik klinik penentuan sub tipe molekuler dibanding tes genetik karena pertimbangan biaya dan aksesibilitasnya.⁸ Hal ini didukung studi

yang menyatakan bahwa sub tipe kanker payudara berdampak terhadap prognosis penyakit dan berhubungan dengan respons terhadap terapi endokrin dan kemoterapi.⁹

Proliferasi sel merupakan salah satu faktor prognostik dan penentu manajemen yang terpenting. Ki-67 merupakan protein nukleus nonhiston yang terdapat pada akhir fase G1, S, G2, dan M siklus sel yang merepresentasikan proliferasi sel.¹⁰ Ki-67 telah diteliti sejak awal tahun 1980.¹¹ Ekspresi Ki-67 secara klinis digunakan sebagai dasar klasifikasi sub tipe molekular kanker payudara menjadi kelompok luminal A dan luminal B. Ekspresi Ki-67 yang lebih tinggi juga diketahui berhubungan dengan risiko relaps yang lebih tinggi dan *survival rate* yang lebih buruk pada pasien kanker payudara *stage* awal.¹²

Hubungan yang signifikan antara Ki-67 dengan berbagai faktor klinikopatologi lain telah dilaporkan dalam berbagai studi. Usia yang lebih muda (≤ 50 tahun atau < 30 tahun) berhubungan dengan ekspresi Ki-67 yang lebih tinggi (klasifikasi *high* berdasarkan Konsensus Saint Gallen, > 20) dimana keduanya sama-sama merupakan penanda prognosis yang lebih buruk.¹³⁻¹⁵ Studi oleh Nishit dkk dan Liang dkk menyatakan terdapat hubungan signifikan antara Ki-67 dengan derajat histologis.^{7,8} Hubungan ini diyakini akibat adanya penilaian jumlah mitosis sebagai representasi proliferasi sel dalam sistem penderajatan yang digunakan, *Nottingham Combined Histologic Grade (Elston-Ellis Modification of Scarff and Bloom-Richardson Grading System [SBR])* dan dianggap lebih bermakna dibandingkan jumlah mitosis sendiri sebagai faktor prognostik representasi proliferasi sel karena jumlah mitosis lebih subyektif per individu untuk membedakan apoptosis dan nilainya tidak selalu pasti.¹⁶ Studi oleh Aman dkk dan Hashmi dkk menunjukkan IBC-NST tipe duktal sebagai tipe histopatologi yang paling sering ditemukan (masing-masing 80,8% dan 86,9%), namun sub tipe khusus murni lain memiliki nilai Ki-67 yang lebih besar (masing-masing kelompok lobular dan *metaplastic* dengan *medullary*).^{15,17} Ki-67 yang lebih tinggi berhubungan signifikan dengan sub tipe molekular karsinoma payudara dengan prognosis terburuk secara berurutan; karsinoma sub tipe *triple negative* menunjukkan indeks Ki-67 tertinggi (rata-rata $50,9 \pm 23,7\%$); diikuti sub tipe *HER2-enriched* ($42,6 \pm 21,6\%$) dan luminal B ($34,9 \pm 20,05\%$).¹⁵

Faktor klinikopatologi lain yang memiliki hubungan signifikan dengan nilai Ki-67 yang tinggi juga ditemukan dalam berbagai studi; hubungan positif antara ukuran tumor serta Ki-67 juga telah didemonstrasikan;¹⁸ dan studi oleh de Gregorio telah menunjukkan adanya hubungan positif antara status nodus limfatikus dengan Ki-67.¹⁹

Studi terbaru yang dipublikasikan mengenai hubungan Ki-67 dengan faktor klinikopatologi di Rumah Sakit Umum Pusat dr. Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang belum ada hingga saat ini. Rumah Sakit Umum Pusat dr. Mohammad Hoesin Palembang merupakan rumah sakit rujukan tingkat pertama di Sumatera Bagian Selatan sehingga pasien karsinoma payudara yang dirawat di sini merepresentasikan pasien karsinoma payudara di Sumatera Bagian Selatan. Penulis melakukan studi merujuk kepada kepentingan prognostik dan penentuan tatalaksana untuk karsinoma payudara.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan ekspresi Ki-67 dengan karakteristik klinikohistopatologi karsinoma payudara di RSMH Palembang tahun 2019–2021?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini terbagi menjadi tujuan umum dan khusus.

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara ekspresi Ki-67 dan karakteristik klinikohistopatologi karsinoma payudara di RSMH Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi frekuensi karakteristik klinikohistopatologi pasien karsinoma payudara di RSMH Palembang tahun 2019–2021.
2. Mengetahui hubungan karakteristik klinikohistopatologi (usia, tipe histopatologi, derajat histopatologi, subtype molekuler) pasien karsinoma payudara dengan indeks proliferasi Ki-67 di RSMH Palembang tahun 2019–2021.

1.4 Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah ekspresi Ki-67 berhubungan dengan karakteristik klinikohistopatologi karsinoma payudara di RSMH tahun 2019–2021.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini terbagi menjadi manfaat teoritis, manfaat kebijakan/tatalaksana, dan manfaat subjek/masyarakat.

1.5.1 Manfaat Teoritis

1. Penelitian ini diharapkan menjadi referensi kedokteran mengenai ekspresi Ki-67 dan karakteristik klinikopatologi karsinoma payudara.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar studi selanjutnya mengenai ekspresi Ki-67 dan karakteristik klinikopatologi karsinoma payudara.

1.5.2 Manfaat Kebijakan/Tatalaksana

1. Penelitian ini diharapkan menjadi dasar pengambilan keputusan oleh klinisi dalam diagnosis dan pilihan pemeriksaan, pemilihan tatalaksana, serta penentuan prognosis pasien karsinoma payudara terutama di RSMH Palembang.
2. Penelitian ini diharapkan menjadi dasar penyusunan panduan diagnosis dan tatalaksana karsinoma payudara terutama di RSMH Palembang.

1.5.3 Manfaat Subjek/Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai manfaat pemeriksaan IHK terutama Ki-67 dalam diagnosis, tatalaksana, dan penentuan prognosis kasus karsinoma payudara.

DAFTAR PUSTAKA

1. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* 2018;5(2):77-106.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2021;71(3):209-49.
3. Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. *Lancet.* 2017;389(10071):847-60.
4. Asadzadeh Vostakolaei F, Karim-Kos HE, Janssen-Heijnen ML, Visser O, Verbeek AL, Kiemeneij LA. The validity of the mortality to incidence ratio as a proxy for site-specific cancer survival. *Eur J Public Health.* 2011;21(5):573-7.
5. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Obser-Vatory: Cancer Today [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020 [disitasi 14 Juni 2022].
6. Gautama W. Breast Cancer in Indonesia in 2022: 30 Years of Marching in Place. *Indo J Canc.* 2022;16(1):1-2.
7. Nishit, Nigam JS, Kumar T, Bharti S, Surabhi, Sinha R, et al. Association of Ki-67 With Clinicopathological Factors in Breast Cancer. *Cureus.* 2021;13(6):e15621-e.
8. Liang Q, Ma D, Gao R-F, Yu K-D. Effect of Ki-67 Expression Levels and Histological Grade on Breast Cancer Early Relapse in Patients with Different Immunohistochemical-based Subtypes. *Scientific Reports.* 2020;10(1):7648.
9. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1736-47.
10. Cattoretti G, Becker MHG, Key G, Duchrow M, Schlüuter C, Galle J, et al. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *The Journal of Pathology.* 1992;168(4):357-63.

11. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *International Journal of Cancer*. 1983;31(1):13-20.
12. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst*. 2020;113(7):808-19.
13. Alco G, Bozdogan A, Selamoglu D, Pilancı KN, Tuzlali S, Ordu C, et al. Clinical and histopathological factors associated with Ki-67 expression in breast cancer patients. *Oncol Lett*. 2015;9(3):1046-54.
14. Ragab HM, Samy N, Afify M, El Maksoud NA, Shaaban HM. Assessment of Ki-67 as a potential biomarker in patients with breast cancer. *J Genet Eng Biotechnol*. 2018;16(2):479-84.
15. Hashmi AA, Hashmi KA, Irfan M, Khan SM, Edhi MM, Ali JP, et al. Ki67 index in intrinsic breast cancer subtypes and its association with prognostic parameters. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):605.
16. Ács B. The clinicopathological potential of Ki67 labeling index in breast cancer. Budapest: Semmelweis University; 2017.
17. Aman NA, Doukoure B, Koffi KD, Kouï BS, Traore ZC, Kouyate M, et al. Immunohistochemical Evaluation of Ki-67 and Comparison with Clinicopathologic Factors in Breast Carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(1):73-9.
18. Elkablawy MA, Albasri AM, Mohammed RA, Hussainy AS, Nouh MM, Alhujaily AS. Ki67 expression in breast cancer. Correlation with prognostic markers and clinicopathological parameters in Saudi patients. *Saudi Med J*. 2016;37(2):137-41.
19. de Gregorio A, Friedl TWP, Hering E, Widschwendter P, de Gregorio N, Bekes I, et al. Ki67 as Proliferative Marker in Patients with Early Breast Cancer and Its Association with Clinicopathological Factors. *Oncology*. 2021;99(12):780-9.
20. Wineski LE. *Snell's Clinical Anatomy by Regions*. Edisi 10. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
21. Collins LC, Schnitt SJ. Breast. Dalam: Mills SE, editor. *Histology for Pathologist*. Edisi ke-5. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. h. 189-221.
22. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Breast. Dalam: Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM, editor. *Gray's Atlas of Anatomy*. Edisi ke-3. Philadelphia: Elsevier; 2020. h. 68-70.

23. Khan Y, Sajjad H. Anatomy, Thorax, Mammary Gland [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; [diperbarui 25 Juli 2022; disitasi 26 Oktober 2022]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547666/>.
24. Al-Gaithy ZK, Yaghmoor BE, Koumu MI, Alshehri KA, Saqah AA, Alshehri HZ. Trends of mastectomy and breast-conserving surgery and related factors in female breast cancer patients treated at King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia, 2009-2017: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019;41:47-52.
25. Aranda-Gutierrez A, Diaz-Perez H. Histology, Mammary Glands [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022 [diperbarui 8 Mei 2022; disitasi 30 Oktober 2022]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547732/>.
26. Russo J, Russo IH. Toward a physiological approach to breast cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994;3(4):353-64.
27. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.
28. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. Edisi 10. Amsterdam: Elsevier; 2020.
29. Łukasiewicz S, Czeczulewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4287.
30. Sankaranarayanan R, Swaminathan R, Brenner H, Chen K, Chia KS, Chen JG, et al. Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):165-73.
31. Sharma R. Breast cancer incidence, mortality and mortality-to-incidence ratio (MIR) are associated with human development, 1990-2016: evidence from Global Burden of Disease Study 2016. *Breast Cancer*. 2019;26(4):428-45.
32. Porter P. "Westernizing" women's risks? Breast cancer in lower-income countries. *N Engl J Med*. 2008;358(3):213-6.
33. Łukasiewicz S, Czeczulewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17).
34. Giordano SH. Breast Cancer in Men. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2311-20.
35. Benz CC. Impact of aging on the biology of breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;66(1):65-74.

36. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(1):9-29.
37. McGuire A, Brown JA, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ. Effects of age on the detection and management of breast cancer. *Cancers (Basel).* 2015;7(2):908-29.
38. Wu HC, Do C, Andrulis IL, John EM, Daly MB, Buys SS, et al. Breast cancer family history and allele-specific DNA methylation in the legacy girls study. *Epigenetics.* 2018;13(3):240-50.
39. Hill DA, Prossnitz ER, Royce M, Nibbe A. Temporal trends in breast cancer survival by race and ethnicity: A population-based cohort study. *PLoS One.* 2019;14(10):e0224064.
40. Yedjou CG, Sims JN, Miele L, Noubissi F, Lowe L, Fonseca DD, et al. Health and Racial Disparity in Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1152:31-49.
41. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2019;11:151-64.
42. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* 2018;5(2):77-106.
43. Kim EY, Chang Y, Ahn J, Yun JS, Park YL, Park CH, et al. Mammographic breast density, its changes, and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. *Cancer.* 2020;126(21):4687-96.
44. Zhang Q, Liu J, Ao N, Yu H, Peng Y, Ou L, et al. Secondary cancer risk after radiation therapy for breast cancer with different radiotherapy techniques. *Sci Rep.* 2020;10(1):1220.
45. Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, Adam E, Bond B, Cheville AL, et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1304-14.
46. Verloop J, van Leeuwen FE, Helmerhorst TJ, van Boven HH, Rookus MA. Cancer risk in DES daughters. *Cancer Causes Control.* 2010;21(7):999-1007.
47. Hilakivi-Clarke L. Maternal exposure to diethylstilbestrol during pregnancy and increased breast cancer risk in daughters. *Breast Cancer Res.* 2014;16(2):208.
48. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *Bmj.* 2020;371:m3873.

49. Chen X, Wang Q, Zhang Y, Xie Q, Tan X. Physical Activity and Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis of 38 Cohort Studies in 45 Study Reports. *Value Health*. 2019;22(1):104-28.
50. Kolb R, Zhang W. Obesity and Breast Cancer: A Case of Inflamed Adipose Tissue. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6).
51. Wang X, Hui TL, Wang MQ, Liu H, Li RY, Song ZC. Body Mass Index at Diagnosis as a Prognostic Factor for Early-Stage Invasive Breast Cancer after Surgical Resection. *Oncol Res Treat*. 2019;42(4):195-201.
52. Sun L, Zhu Y, Qian Q, Tang L. Body mass index and prognosis of breast cancer: An analysis by menstruation status when breast cancer diagnosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(26):e11220.
53. Iyengar NM, Arthur R, Manson JE, Chlebowski RT, Kroenke CH, Peterson L, et al. Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women With Normal Body Mass Index: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):155-63.
54. Erol A, Ho AM, Winham SJ, Karpyak VM. Sex hormones in alcohol consumption: a systematic review of evidence. *Addict Biol*. 2019;24(2):157-69.
55. Zeinomar N, Knight JA, Genkinger JM, Phillips KA, Daly MB, Milne RL, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and familial breast cancer risk: findings from the Prospective Family Study Cohort (ProF-SC). *Breast Cancer Res*. 2019;21(1):128.
56. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res*. 2017;19(1):118.
57. Misotti AM, Gnagnarella P. Vitamin supplement consumption and breast cancer risk: a review. *Ecancermedicalscience*. 2013;7:365.
58. El-Sharkawy A, Malki A. Vitamin D Signaling in Inflammation and Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Molecules*. 2020;25(14).
59. Johns LE, Jones ME, Schoemaker MJ, McFadden E, Ashworth A, Swerdlow AJ. Domestic light at night and breast cancer risk: a prospective analysis of 105 000 UK women in the Generations Study. *Br J Cancer*. 2018;118(4):600-6.

60. Dandamudi A, Tommie J, Nommsen-Rivers L, Couch S. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk: A Systematic Review. *Anticancer Res.* 2018;38(6):3209-22.
61. Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *Bmj.* 2018;360:k322.
62. De Cicco P, Catani MV, Gasperi V, Sibilano M, Quaglietta M, Savini I. Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. *Nutrients.* 2019;11(7).
63. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):66.
64. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Breast Tumours. Edisi 5.* Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
65. Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, Wahlström C, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med.* 2021;384(5):428-39.
66. Ediriweera MK, Tennekoon KH, Samarakoon SR. Emerging role of histone deacetylase inhibitors as anti-breast-cancer agents. *Drug Discov Today.* 2019;24(3):685-702.
67. Lamb CA, Vanzulli SI, Lanari C. Hormone receptors in breast cancer: more than estrogen receptors. *Medicina (B Aires).* 2019;79(Spec 6/1):540-5.
68. Pernas S, Tolaney SM. HER2-positive breast cancer: new therapeutic frontiers and overcoming resistance. *Ther Adv Med Oncol.* 2019;11:1758835919833519.
69. Amens JN, Bahçecioglu G, Zorlutuna P. Immune System Effects on Breast Cancer. *Cell Mol Bioeng.* 2021;14(4):279-92.
70. Edechi CA, Ikeogu N, Uzonna JE, Myal Y. Regulation of Immunity in Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2019;11(8).
71. Hwang K-T, Kim J, Jung J, Chang JH, Chai YJ, Oh SW, et al. Impact of Breast Cancer Subtypes on Prognosis of Women with Operable Invasive Breast Cancer: A Population-based Study Using SEER Database. *Clinical Cancer Research.* 2019;25(6):1970-9.
72. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol.* 2015;8:23-31.
73. Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. *Pathologica.* 2020;112(1):25-41.

74. Kim M, Kim HJ, Chung YR, Kang E, Kim EK, Kim SH, et al. Microinvasive Carcinoma versus Ductal Carcinoma In Situ: A Comparison of Clinicopathological Features and Clinical Outcomes. *J Breast Cancer*. 2018;21(2):197-205.
75. McCart Reed AE, Kalinowski L, Simpson PT, Lakhani SR. Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. *Breast Cancer Res*. 2021;23(1):6.
76. Metovic J, Bragoni A, Osella-Abate S, Borella F, Benedetto C, Gualano MR, et al. Clinical Relevance of Tubular Breast Carcinoma: Large Retrospective Study and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:653388.
77. Limaiem F, Mlika M. Tubular Breast Carcinoma. *StatPearls*. Edisi. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

78. Branca G, Ieni A, Barresi V, Tuccari G, Caruso RA. An Updated Review of Cribriform Carcinomas with Emphasis on Histopathological Diagnosis and Prognostic Significance. *Oncol Rev*. 2017;11(1):317.
79. Mo CH, Ackbarkhan Z, Gu YY, Chen G, Pang YY, Dang YW, et al. Invasive cribriform carcinoma of the breast: a clinicopathological analysis of 12 cases with review of literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(9):9917-24.
80. Marrazzo E, Frusone F, Milana F, Sagona A, Gatzemeier W, Barbieri E, et al. Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. *Breast*. 2020;49:87-92.
81. Achicanoy Puchana DM, Lasso Andrade FA, Achicanoy Puchana DF, Boada Fuentes MA, Álvarez Duarte MA, Angarita Acuña K, et al. Mucinous carcinoma of the breast: Diagnosis and management of an unusually young patient. *Radiol Case Rep*. 2022;17(5):1445-9.
82. Koufopoulos N, Goudeli C, Syrios J, Filopoulos E, Khaldi L. Mucinous cystadenocarcinoma of the breast: the challenge of diagnosing a rare entity. *Rare Tumors*. 2017;9(3):7016.
83. Moatasim A, Mamoon N. Primary Breast Mucinous Cystadenocarcinoma and Review of Literature. *Cureus*. 2022;14(3):e23098.
84. Verras GI, Tchabashvili L, Mulita F, Grypari IM, Sourouni S, Panagodimou E, et al. Micropapillary Breast Carcinoma: From Molecular Pathogenesis to Prognosis. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2022;14:41-61.
85. Hao S, Zhao YY, Peng JJ, Ren F, Yang WT, Yu KD, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast had no difference in prognosis

- compared with invasive ductal carcinoma: a propensity-matched analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):286.
86. Saridakis A, Berger ER, Harigopal M, Park T, Horowitz N, Le Blanc J, et al. Apocrine Breast Cancer: Unique Features of a Predominantly Triple-Negative Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(10):5610-6.
 87. Hu T, Liu Y, Wu J, Hu XL, Zhao G, Liang B, et al. Triple-Negative Apocrine Breast Carcinoma Has Better Prognosis despite Poor Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *J Clin Med*. 2022;11(6).
 88. Reddy TP, Rosato RR, Li X, Moulder S, Piwnica-Worms H, Chang JC. A comprehensive overview of metaplastic breast cancer: clinical features and molecular aberrations. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):121.
 89. Acheampong T, Kehm RD, Terry MB, Argov EL, Tehranifar P. Incidence Trends of Breast Cancer Molecular Subtypes by Age and Race/Ethnicity in the US From 2010 to 2016. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2013226.
 90. Sun X, Kaufman PD. Ki-67: more than a proliferation marker. *Chromosoma*. 2018;127(2):175-86.
 91. Ren A, Wei M, Yang Y, Yang L, Yang J. [Detection and value of serum antigen KI-67 (ki67) in clinical diagnosis of breast cancer patients]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2020;36(12):1124-8.
 92. Rachna, Rai MK. The Er/Ki-67 Proportion in Breast Tumours - An Immunohistochemical Study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(4):Ec06-9.
 93. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Goncalves R, Sanati S, Creighton CJ, et al. Ki67 Proliferation Index as a Tool for Chemotherapy Decisions During and After Neoadjuvant Aromatase Inhibitor Treatment of Breast Cancer: Results From the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance). *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1061-9.
 94. Poulakaki N, Makris GM, Papanota AM, Marineli F, Marinelis A, Battista MJ, et al. Ki-67 Expression as a Factor Predicting Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(2):157-67.e6.
 95. Collins LC. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Edisi 11. Philadelphia: Elsevier; 2018.
 96. Kang Y-J, Lee H-B, Kim YG, Han J, Kim Y, Yoo T-K, et al. Ki-67 Expression is a Significant Prognostic Factor Only When Progesterone Receptor Expression is Low in Estrogen Receptor-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer. *Journal of Oncology*. 2019;2019:7386734.

97. Thakur SS, Li H, Chan AMY, Tudor R, Bigras G, Morris D, et al. The use of automated Ki67 analysis to predict Oncotype DX risk-of-recurrence categories in early-stage breast cancer. *PLoS One*. 2018;13(1):e0188983.
98. Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;153(3):477-91.
99. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-220.
100. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5287-312.
101. Krop I, Ismaila N, Andre F, Bast RC, Barlow W, Collyar DE, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(24):2838-47.
102. Thomssen C, Balic M, Harbeck N, Gnant M. St. Gallen/Vienna 2021: A Brief Summary of the Consensus Discussion on Customizing Therapies for Women with Early Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2021;16(2):135-43.
103. Davey MG, Hynes SO, Kerin MJ, Miller N, Lowery AJ. Ki-67 as a Prognostic Biomarker in Invasive Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17).
104. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer*. 2011;11:486.
105. Balmativola D, Marchiò C, Maule M, Chiusa L, Annaratone L, Maletta F, et al. Pathological non-response to chemotherapy in a neoadjuvant setting of breast cancer: an inter-institutional study. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148(3):511-23.
106. Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin PM, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132(3):895-915.
107. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Coates AS, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol*. 2008;26(34):5569-75.

108. Penault-Llorca F, André F, Sagan C, Lacroix-Triki M, Denoux Y, Verrièle V, et al. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(17):2809-15.
109. Dumontet C, Krajewska M, Treilleux I, Mackey JR, Martin M, Rupin M, et al. BCIRG 001 molecular analysis: prognostic factors in node-positive breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2010;16(15):3988-97.
110. Denkert C, Budczies J, von Minckwitz G, Wienert S, Loibl S, Klauschen F. Strategies for developing Ki67 as a useful biomarker in breast cancer. *Breast.* 2015;24 Suppl 2:S67-72.
111. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-23.
112. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533-46.
113. Kamranzadeh H, Ardekani RM, Kasaeian A, Sadighi S, Maghsudi S, Jahanzad I, et al. Association between Ki-67 expression and clinicopathological features in prognosis of breast cancer: A retrospective cohort study. *J Res Med Sci.* 2019;24:30.
114. Kanyılmaz G, Yavuz BB, Aktan M, Karaağaç M, Uyar M, Fındık S. Prognostic Importance of Ki-67 in Breast Cancer and Its Relationship with Other Prognostic Factors. *Eur J Breast Health.* 2019;15(4):256-61.
115. Choi SB, Park JM, Ahn JH, Go J, Kim J, Park HS, et al. Ki-67 and breast cancer prognosis: does it matter if Ki-67 level is examined using preoperative biopsy or postoperative specimen? *Breast Cancer Res Treat.* 2022;192(2):343-52.
116. Hashmi AA, Aijaz S, Khan SM, Mahboob R, Irfan M, Zafar NI, et al. Prognostic parameters of luminal A and luminal B intrinsic breast cancer subtypes of Pakistani patients. *World Journal of Surgical Oncology.* 2018;16(1):1.
117. Chan TK-C, Tan LWL, van Dam RM, Seow WJ. Cancer Screening Knowledge and Behavior in a Multi-Ethnic Asian Population: The Singapore Community Health Study. *Frontiers in Oncology.* 2021;11.

118. Mohammed AA. Quantitative assessment of Ki67 expression in correlation with various breast cancer characteristics and survival rate; cross sectional study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019;48:129-34.
119. Tan S, Fu X, Xu S, Qiu P, Lv Z, Xu Y, et al. Quantification of Ki67 Change as a Valid Prognostic Indicator of Luminal B Type Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy. *Pathol Oncol Res*. 2021;27:1609972.
120. Healey MA, Hirko KA, Beck AH, Collins LC, Schnitt SJ, Eliassen AH, et al. Assessment of Ki67 expression for breast cancer subtype classification and prognosis in the Nurses' Health Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;166(2):613-22.
121. Shetty J, Rao C. Expression of E cadherin and Ki 67: Emerging Prognostic Markers in Triple-Negative Breast Cancer. *Indian J Surg Oncol*. 2019;10(2):377-81.
122. Elkablawy MA, Albasri AM, Mohammed RA, Hussainy AS, Nouh MM, Alhujaily AS. Ki67 expression in breast cancer. Correlation with prognostic markers and clinicopathological parameters in Saudi patients. *Saudi Med J*. 2016;37(2):137-41.