

SKRIPSI

HUBUNGAN EKSPRESI *HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2* TERHADAP KLINIKOPATOLOGI *INVASIVE BREAST CARCINOMA OF NO SPECIAL TYPE*

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



**ZAHIRA AMAALIA
04011381823232**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2023**

HALAMAN PENGESAHAN

HUBUNGAN EKSPRESI *HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2* TERHADAP KLINIKOPATOLOGI *INVASIVE BREAST CARCINOMA OF NO SPECIAL TYPE*

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

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

Oleh:

ZAHIRA AMAALIA
04011381823232

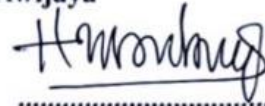
Palembang, 11 Juli 2023

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

dr. Heni Maulani, Sp.PA(K)


NIP. 195909141986012001



Pembimbing II

Septi Purnamasari, S.ST, M.Biomed

NIP. 198909152019032022



Penguji I

dr. Wresnindyatsih, Sp.PA(K), M.Kes

NIP. 197108022002122001



Penguji II

dr. Veny Larasati, M.Biomed

NIP. 198510272009122006



Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes

NIP. 197802272010122001

Mengetahui
Wakil Dekan I



Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked

NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa laporan akhir skripsi dengan judul “Hubungan Ekspresi *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* terhadap Klinikopatologi *Invasive Breast Carcinoma of No Special Type*” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 11 Juli 2023.

Palembang, 11 Juli 2023

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa laporan akhir skripsi

Pembimbing I

dr. Heni Maulani, Sp.PA(K)

NIP. 195909141986012001



Pembimbing II

Septi Purnamasari, S.ST, M.Biomed

NIP. 198909152019032022



Penguji I

dr. Wresnindyatsih, Sp.PA(K), M.Kes

NIP. 197108022002122001



Penguji II

dr. Veny Larasati, M.Biomed

NIP. 198510272009122006



Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes

NIP. 197802272010122001

Mengetahui,

Wakil Dekan I



Dr. dr. Arfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked

NIP. 97806131999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Zahira Amaalia

NIM : 04011381823232

Judul : Hubungan Ekspresi *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* terhadap Klinikopatologi *Invasive Breast Carcinoma of No Special Type*

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, 13 Juli 2023



Zahira Amaalia

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Zahira Amaalia

NIM : 04011381823232

Judul : Hubungan Ekspresi *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* terhadap Klinikopatologi *Invasive Breast Carcinoma of No Special Type*

Memberikan izin kepada pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan pembimbing sebagai penulis korespondensi (*corresponding author*).

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

Palembang, 13 Juni 2023



Zahira Amaalia

04011381823232

ABSTRAK

Hubungan Ekspresi *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* terhadap Klinikopatologi *Invasive Breast Carcinoma of No Special Type*

(Zahira Amaalia, Juli 2023, 100 halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: *Invasive breast carcinoma of no special type* (ICNST) merupakan jenis karsinoma payudara invasif yang paling banyak terdiagnosis. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) dapat menstimulasi transkripsi inti sel secara abnormal sehingga menyebabkan karsinogenesis pada jaringan payudara. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara ekspresi HER2 terhadap klinikopatologi ICNST.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan desain penelitian *cross-sectional* menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien ICNST di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2020-2022. Ekspresi HER2 dihubungkan dengan usia, stadium klinis, dan derajat histopatologi yang dianalisis secara statistik dengan uji *chi-square* dan *fisher's exact* menggunakan SPSS.

Hasil: 68 sampel diperoleh dalam penelitian ini. Mayoritas pasien ICNST adalah perempuan berusia 51-60 tahun (33,8%), terdiagnosis pada stadium III (39,7%), dengan derajat histopatologi grade III (61,8%), dan ekspresi HER2 terbanyak adalah negatif (57,4%). Subtipe terbanyak yang ditemukan dalam penelitian ini adalah Luminal B (66,2%), diikuti dengan *HER2-enriched* (16,2%), Luminal A (13,2%), dan *Triple Negative* (4,4%). Penelitian ini menemukan hubungan yang signifikan antara HER2 dengan stadium klinis ICNST (p value $<0,05$), dan tidak ada hubungan yang signifikan antara HER2 dengan usia dan derajat histopatologi (p value $>0,05$).

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang signifikan antara HER2 dengan stadium klinis, dan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara HER2 dengan usia dan derajat histopatologi.

Kata Kunci: *Invasive breast carcinoma of no special type*, HER2, stadium TNM, derajat histopatologi, imunohistokimia

ABSTRACT

Correlation between Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 and the Clinicopathology of Invasive Breast Carcinoma of No Special Type

(Zahira Amaalia, July 2023, 100 pages)

Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

Background: Invasive breast carcinoma of no special type (ICNST) is the most common type of invasive breast carcinoma. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) stimulates abnormal transcription of cells leading to the carcinogenesis in the breast tissue. This study aims to determine the correlation between HER2 with the clinicopathology of ICNST.

Methods: This research is an analytic observational study in cross-sectional design with secondary data in the form of medical records of patients diagnosed with ICNST that were obtained from RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang in the period of 2020-2022. HER2 expression correlation with age, clinical stage, and histopathological grade of ICNST was statistically analyzed with chi-square and fisher's exact test using SPSS.

Results: 68 samples were obtained in this study. Majority of ICNST were female in the age of 51-60 years old (33.8%), mostly diagnosed in stage III (39,7%), with the most frequent histopathological degree of grade III (61.8%), and the most frequent HER2 expression is negative (57.4%). The most frequent subtype in this study is Luminal B (66.2%), followed by HER2-enriched (16,2%), Luminal A (13.2%) and Triple Negative (4,4%). This study found a significant correlation between HER2 with the clinical stage of ICNST (p value <0,05), and no significant correlation between HER2 with age and histopathological degree (p value >0,05).

Conclusion: There is a significant correlation between HER2 with clinical stage, and no significant correlation between HER2 with age and histopathological degree.

Keywords: Invasive breast carcinoma of no special type, HER2, TNM stage, histopathological degree, immunohistochemistry

RINGKASAN

HUBUNGAN EKSPRESI HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2 TERHADAP KLINIKOPATOLOGI INVASIVE BREAST CARCINOMA OF NO SPECIAL TYPE

Karya Tulis Ilmiah berupa Skripsi, 11 Juli 2023

Zahira Amaalia; dibimbing oleh dr. Heni Maulani, Sp.PA(K) dan Septi Purnamasari, S.ST, M.Biomed

Correlation between Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 and the Clinicopathology of Invasive Breast Carcinoma of No Special Type

xix + 86 halaman, 13 gambar, 10 tabel, 10 lampiran

Invasive breast carcinoma of no special type (ICNST) merupakan jenis karsinoma payudara invasif yang paling banyak terdiagnosis. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)* dapat menstimulasi transkripsi inti sel secara abnormal sehingga menyebabkan karsinogenesis pada jaringan payudara. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara ekspresi HER2 terhadap klinikopatologi ICNST. Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan desain penelitian *cross-sectional* menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien ICNST di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2020-2022. Ekspresi HER2 dihubungkan dengan usia, stadium klinis, dan derajat histopatologi yang dianalisis secara statistik dengan uji *chi-square* dan *fisher's exact* menggunakan SPSS. 68 sampel diperoleh dalam penelitian ini. Mayoritas pasien ICNST adalah perempuan berusia 51-60 tahun (33,8%), terdiagnosis pada stadium III (39,7%), dengan derajat histopatologi grade III (61,8%), dan ekspresi HER2 terbanyak adalah negatif (57,4%). Subtipe terbanyak yang ditemukan dalam penelitian ini adalah Luminal B (66,2%), diikuti dengan HER2-*enriched* (16,2%), Luminal A (13,2%), dan *Triple Negative* (4,4%). Penelitian ini menemukan hubungan yang signifikan antara HER2 dengan stadium klinis ICNST (p value $<0,05$), dan tidak ada hubungan yang signifikan antara HER2 dengan usia dan derajat histopatologi (p value $>0,05$). Terdapat hubungan yang signifikan antara HER2 dengan stadium klinis, dan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara HER2 dengan usia dan derajat histopatologi.

Kata Kunci: *Invasive breast carcinoma of no special type*, HER2, stadium TNM, derajat histopatologi, imunohistokimia

SUMMARY

CORRELATION BETWEEN HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2 AND THE CLINICOPATHOLOGY OF INVASIVE BREAST CARCINOMA OF NO SPECIAL TYPE

Scientific Paper in the form of Skripsi, July 11, 2023

Zahira Amaalia; supervised by dr. Heni Maulani, Sp.PA(K) and Septi Purnamasari, S.ST, M.Biomed

Hubungan Ekspresi Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 terhadap Klinikopatologi Invasive Breast Carcinoma of No Special Type

xix + 86 pages, 13 picture, 10 table, 10 attachments

Invasive breast carcinoma of no special type (ICNST) is the most common type of invasive breast carcinoma. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) stimulates abnormal transcription of cells leading to the carcinogenesis in the breast tissue. This study aims to determine the correlation between HER2 with the clinicopathology of ICNST. This research is an analytic observational study in cross-sectional design with secondary data in the form of medical records of patients diagnosed with ICNST that were obtained from RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang in the period of 2020-2022. HER2 expression correlation with age, clinical stage, and histopathological grade of ICNST was statistically analyzed with chi-square and fisher's exact test using SPSS. 68 samples were obtained in this study. Majority of ICNST were female in the age of 51-60 years old (33.8%), mostly diagnosed in stage III (39,7%), with the most frequent histopathological degree of grade III (61.8%), and the most frequent HER2 expression is negative (57.4%). The most frequent subtype in this study is Luminal B (66.2%), followed by HER2-enriched (16,2%), Luminal A (13.2%) and Triple Negative (4,4%). This study found a significant correlation between HER2 with the clinical stage of ICNST (p value <0,05), and no significant correlation between HER2 with age and histopathological degree (p value >0,05). There is a significant correlation between HER2 with clinical stage, and no significant correlation between HER2 with age and histopathological degree.

Keywords: Invasive breast carcinoma of no special type, HER2, TNM stage, histopathological degree, immunohistochemistry

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur penulis haturkan kepada Allah SWT karena atas ridho dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungan Ekspresi *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* Terhadap Klinikopatologi *Invasive Breast Carcinoma of No Special Type*” untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Sriwijaya. Penelitian dan penyusunan skripsi ini dapat diselesaikan tanpa luput dari kontribusi banyak pihak.

Terima kasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada:

dr. Henny Maulani, Sp.PA(K) dan Ibu Septi Purnamasari, S.ST, M.Biomed selaku Pembimbing I dan pembimbing II yang telah sangat sabar dan tulus serta meluangkan banyak waktu dalam mengarahkan, membimbing dan mendukung dengan penuh perhatian sehingga skripsi ini dapat penulis selesaikan dengan baik.

dr. Wresnindyatsih, Sp.PA(K), M.Kes dan dr. Veny Larasati, M.Biomed selaku Penguji I dan Penguji II yang telah memberikan saran, koreksi, dan arahan sehingga penulisan skripsi ini dapat menjadi lebih baik lagi.

Kedua orang tua penulis, Mama (Maghdalena) dan Papa (Dhanus Suryaman), atas segala doa, dukungan, pengorbanan, dan kasih sayangnya yang tulus dan tak terhingga dalam mengasuh, mendidik, membesarkan penulis, dan menjadi penyemangat penulis dalam perjalanan pendidikan penulis. Kakak kandung penulis, Kak Ahdi, yang telah menjadi salah satu tempat bercerita dan berbagi pengalaman. Serta keluarga besar yang telah memberikan doa dan dukungan kepada penulis.

Bunda Hasni, yang telah membantu penulis dalam meregulasi kecemasan dan memberikan saran mengenai kepenulisan skripsi sehingga penulis dapat mengerjakan skripsi dengan perasaan tenang dan lebih fokus.

Teman-teman Program Studi Pendidikan Dokter 2018-2019, terutama Putri Mahirah, Atik Diah Mutiara, Faiza Shafa, dan Ridla Achmad yang selalu siap membantu dan memberi dukungan kepada penulis dalam penyusunan skripsi. Teman-teman SMA dan saudara penulis, Dovita Jointina, Athiyyah Juwisah, dan Dandy Pradifa yang telah mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi.

Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi para pembaca dan perkembangan ilmu kedokteran.

Palembang, 13 Juli 2023

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Zahira' followed by a stylized surname.

Zahira Amaalia
04011381823232

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT.....	vii
RINGKASAN	viii
<i>SUMMARY</i>	ix
KATA PENGANTAR	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB 1 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 Teoretis	4
1.5.2 Manfaat Praktis	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Anatomi Payudara	5
2.2 Embriologi dan Perkembangan Payudara	8
2.3 Kanker Payudara	9
2.3.1 Definisi dan Epidemiologi Kanker Payudara.....	9
2.3.2 Faktor Risiko Kanker Payudara	10
2.3.3 Patogenesis.....	11

2.3.4	Klasifikasi	13
2.3.5	Diagnosis.....	22
2.4	<i>Invasive Breast Carcinoma of No Special Type (ICNST)</i>	27
2.4.1	Definisi ICNST	27
2.4.2	Epidemiologi ICNST	27
2.4.3	Gambaran Makroskopis ICNST.....	28
2.4.4	Gambaran Histopatologi ICNST.....	30
2.5	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>	34
2.5.1	Definisi.....	34
2.5.2	Struktur dan Fungsi.....	35
2.5.3	Overekspresi HER2 pada Kanker	37
2.5.4	Pemeriksaan HER2 pada Kanker Payudara	39
2.6	Kerangka Teori.....	41
2.7	Kerangka Konsep	42
BAB 3	METODE PENELITIAN	43
3.1	Jenis Penelitian	43
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	43
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian	43
3.3.1	Populasi dan Sampel Penelitian	43
3.3.2	Sampel Penelitian.....	44
3.3.3	Kriteria Inklusi	44
3.4	Cara Pengambilan Sampel.....	44
3.5	Variabel Penelitian	44
3.5.1	Variabel Bebas	44
3.5.2	Variabel Terikat	44
3.6	Definisi Operasional.....	45
3.7	Cara Pengumpulan Data.....	47
3.8	Cara Pengolahan dan Analisis Data	47
3.8.1	Analisis Univariat.....	47
3.8.2	Analisis Bivariat.....	47
3.9	Kerangka Operasional	48

BAB 4	HASIL DAN PEMBAHASAN	49
4.1	Hasil Penelitian.....	49
4.1.1	Analisis Univariat.....	49
4.1.2	Analisis Bivariat.....	51
4.2	Pembahasan	53
4.2.1	Distribusi Karakteristik Invasive Carcinoma of No Special Type..	53
4.2.2	Distribusi Frekuensi Subtipe ICNST	56
4.2.3	Hubungan Ekspresi HER2 terhadap Klinikopatologi ICNST.....	57
4.3	Keterbatasan Penelitian	60
BAB 5	KESIMPULAN DAN SARAN	61
5.1	Kesimpulan.....	61
5.2	Saran.....	61
	DAFTAR PUSTAKA	62
	LAMPIRAN.....	68
	BIODATA.....	81

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Anatomi payudara wanita.....	5
Gambar 2.2. Kelenjar aksila.....	6
Gambar 2.3. Pemeriksaan fisik payudara.....	24
Gambar 2.4. Gambaran patologi anatomi <i>invasive carcinoma of NST</i>	28
Gambar 2.5. Gambaran makroskopis dan mikroskopis kanker payudara invasif NST.....	29
Gambar 2.6. Grade nukleus karsinoma invasif NST.....	31
Gambar 2.7. Grade histologi karsinoma invasif NST.....	33
Gambar 2.8. <i>Grade</i> histologis kanker payudara yang dinilai oleh <i>Nottingham Grading System</i>	34
Gambar 2.9. Homodimerisasi reseptor atau heterodimerisasi mengarah pada aktivasi jalur pensinyalan hilir yang mendorong pertumbuhan, proliferasi, dan kelangsungan hidup sel.....	37
Gambar 2.10. Gambaran status HER2 pada 4 sampel jaringan tumor payudara..	40
Gambar 2.11. Kerangka teori.....	41
Gambar 2.12. Kerangka Konsep.....	42
Gambar 3.1. Kerangka Operasional.....	48

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Karsinoma payudara invasif (tanpa karsinoma mikroinvasif dan lesi papiler invasif).	14
Tabel 2.2. Klasifikasi submolekular karsinoma payudara	16
Tabel 2.3. <i>American Joint Committee on Cancer Staging for Breast Cancer</i>	17
Tabel 2.4. Stadium berdasarkan Tumor, Node, Metastasis.....	21
Tabel 2.5. Grading histologi Bloom-Richardson yang telah dimodifikasi	31
Tabel 4.1. Distribusi Karakteristik Klinikopatologi ICNST	50
Tabel 4.2. Distribusi Frekuensi Subtipe ICNST	51
Tabel 4.3. Hubungan HER2 terhadap Usia Pasien ICNST	51
Tabel 4.4. Hubungan HER2 terhadap Stadium Klinis Pasien ICNST	52
Tabel 4.5. Hubungan HER2 terhadap Derajat Histopatologi Pasien ICNST.....	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Distribusi Karakteristik Klinikopatologi ICNST.....	68
Lampiran 2. Distribusi Frekuensi Subtipe ICNST	69
Lampiran 3. Hasil Analisis Bivariat HER2 terhadap Klinikopatologi ICNST	70
Lampiran 4. Data Sampel Karakteristik Klinikopatologi ICNST	73
Lampiran 5. Sertifikat Etik Penelitian.....	75
Lampiran 6. Surat Pengantar Penelitian.....	76
Lampiran 7. Surat Izin Penelitian.....	77
Lampiran 8. Surat Selesai Penelitian	78
Lampiran 9. Hasil Pemeriksaan Plagiasi dengan Turnitin	79
Lampiran 10. Lembar Persetujuan Skripsi.....	80

DAFTAR SINGKATAN

AJCC	: <i>American Joint Committee on Cancer</i>
BRCA1/2	: <i>Breast cancer gene 1/2</i>
CBE	: <i>Clinical breast examination</i>
DCIS	: <i>Ductal carcinoma in situ</i>
ECD	: <i>Extracellular domain</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EBC	: <i>Early Breast Cancer</i>
ER	: <i>Esterogen receptor</i>
FISH	: <i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>
GLOBOCAN	: <i>Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence</i>
HER2	: <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
IGF-1R	: <i>Insulin-like growth factor 1 receptor</i>
IHK	: <i>Imunohistokimia</i>
ICNST	: <i>Invasive Breast Carcinoma of No Special Type</i>
KGB	: <i>Kelenjar getah bening</i>
LADC	: <i>Locally Advanced Breast Cancer</i>
LCIS	: <i>Lobular carcinoma in situ</i>
LN	: <i>Lymph nodes</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MBC	: <i>Metastatic Breast Cancer</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NAC	: <i>Nipple-areolar complex</i>
NFκB	: <i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NGS	: <i>Nottingham Grading System</i>
NOS	: <i>Not otherwise specified</i>
NST	: <i>No special type</i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositol-4, biphosphate 3-kinase</i>
PKC	: <i>Protein kinase C</i>

PR : *Progesteron receptor*
PTEN : *Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10*
SEER : *The Surveillance, Epidemiology, and End Results*
SPSS : *Statistical Package for Social Science*
TLDU : *Terminal-duct lobular unit*
TNM : *Tumor-node-metastases*
WHO : *World Health Organization*

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma payudara merupakan diagnosis keganasan yang paling banyak terdeteksi pada wanita secara global. Berdasarkan GLOBOCAN 2022, kanker payudara wanita menyumbang hampir sepertiga dari 51% diagnosis kanker baru bersama kanker paru-paru dan kanker kolorektal.¹ Karsinoma payudara telah mengungguli karsinoma paru-paru sebagai penyebab utama kejadian kanker sejak tahun 2020. Diperkirakan terdapat 2,3 juta kasus baru kanker payudara yang mewakili 11,7% dari semua kasus kanker. Kanker payudara tercatat sebagai penyebab utama mortalitas akibat kanker di dunia dengan jumlah 685.000 kematian.² Angka mortalitas akibat kanker payudara masih stagnan dan belum membaik, sehingga diperlukan pemahaman mengenai karakteristik kanker payudara, pengendalian kanker payudara sesuai target, dan manajemen klinis yang lebih baik.³

Sekelompok keganasan dapat dikenal sebagai kanker payudara apabila memiliki karakteristik pembelahan sel yang abnormal pada jaringan payudara. Pembelahan yang tidak terkendali pada kanker payudara mengakibatkan manifestasi klinis dan morfologi yang sangat bervariasi serta dapat dijadikan sebagai acuan diagnosis dan terapi.⁴ ICNST merupakan karsinoma payudara yang tidak memiliki karakteristik morfologi spesifik. ICNST adalah kanker payudara paling banyak ditemui secara global, mencakup sebanyak 40-80% kejadian kanker payudara invasif.⁵ Prognosis ICNST dapat ditentukan melalui derajat histopatologi dan stadium klinis. Derajat histopatologi ICNST menunjukkan agresivitas kanker payudara yang didasari oleh penilaian formasi tubulus, pleomorfisme inti, dan jumlah mitosis dengan pemeriksaan histopatologi. Sedangkan stadium klinis didasari oleh deskripsi besar tumor, karakteristik metastasis kelenjar getah bening, dan metastasis jauh melalui pemeriksaan fisik dan *imaging*.⁶

Kanker payudara termasuk keganasan yang kompleks dan timbul dari kumpulan faktor risiko berupa faktor genetik, faktor hormonal, dan faktor lingkungan yang diduga dapat mengubah fungsi seluler.^{7,8} Salah satu proto-onkogen yang berperan dalam patogenesis kanker payudara adalah *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2). Dalam patogenesis kanker payudara, ekspresi HER2 yang berlebihan dapat menstimulasi jalur persinyalan sel berlebih yang menyebabkan sel dapat tumbuh dan membelah secara abnormal. Sekitar 20-25% kanker payudara memiliki ekspresi HER2 yang melebihi normal.^{9,10}

Kanker payudara dengan HER2 positif memiliki frekuensi global sebanyak 20%, dengan karakteristik demografi paling banyak di Asia/Pulau Pasifik sebesar 26%. Kelompok pasien tipikal kanker payudara HER2 positif adalah wanita muda yang membawa mutasi germinal *Tumor Protein 53* (TP53).¹¹ Overekspresi HER2 cenderung memberikan gambaran klinis kanker yang bersifat agresif dan memiliki prognosis yang buruk dengan tingkat kekambuhan yang tinggi selama kurang dari 10 tahun setelah terdiagnosis. Kanker payudara dengan HER2 positif memiliki kelangsungan hidup pasien yang lebih rendah apabila tidak diberikan terapi sesuai target.^{11,12} Ekspresi HER2 yang berlebihan juga berkaitan dengan peningkatan risiko berkembangnya metastasis sistemik dan otak. Sekitar 20% kanker payudara metastatik termasuk kanker payudara positif HER2.¹³

Penelitian mengenai HER2 dalam patogenesis kanker payudara masih berkembang hingga saat ini. Hubungan antara HER2 terhadap usia, stadium klinis, dan derajat histopatologi masih kurang jelas. Penelitian HER2 dalam patogenesis kanker payudara pada tahun 2016-2018 di Vietnam menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara overekspresi HER2 berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia dengan ukuran tumor, derajat histopatologi, stadium klinis, dan *Nottingham prognostic index*.¹⁴ Selain itu, penelitian kanker payudara pada tahun 2013-2016 di Afrika Barat juga menunjukkan bahwa status HER2 tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap usia, tetapi memiliki hubungan yang erat terhadap derajat histopatologi kanker payudara.¹⁵ Sedangkan penelitian di Indonesia pada tahun 2018 tidak menunjukkan signifikansi dalam keterkaitan antara ekspresi HER2 dengan derajat histopatologi kanker payudara.¹⁶

Penelitian mengenai hubungan ekspresi HER2 terhadap klinikopatologi ICNST di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2020-2022 belum pernah dilakukan sebelumnya. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui lebih lanjut ekspresi HER2 berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia yang merupakan salah satu faktor prognostik dan prediktif serta hubungannya dengan usia, stadium klinis, dan derajat histopatologi jaringan payudara dengan diagnosis ICNST.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan ekspresi HER2 terhadap klinikopatologi *invasive breast carcinoma of no special type* di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2020-2022?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan ekspresi HER2 terhadap klinikopatologi *invasive breast carcinoma of no special type* di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2020-2022.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi karakteristik klinikopatologi pasien *invasive breast carcinoma of no special type* yang meliputi usia, stadium klinis, derajat histopatologi, dan ekspresi HER2 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2020-2022.
2. Mengetahui distribusi frekuensi subtype *invasive breast carcinoma of no special type* di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2020-2022.
3. Menganalisis hubungan ekspresi HER2 terhadap karakteristik klinikopatologi pasien *invasive breast carcinoma of no special type* di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2020-2022.

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi HER2 terhadap klinikopatologi *invasive breast carcinoma of no special type*, yang meliputi usia, stadium klinis, dan derajat histopatologi.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoretis

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dimanfaatkan sebagai acuan untuk penelitian lanjutan mengenai ekspresi HER2 terhadap klinikopatologi pasien *invasive breast carcinoma of no special type*.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dikembangkan di masa depan dalam penelitian hubungan ekspresi HER2 terhadap klinikopatologi pasien *invasive breast carcinoma no special type* khususnya di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.5.2 Manfaat Praktis

Hasil dan pembahasan penelitian ini dapat dimanfaatkan sebagai informasi komplementer bagi klinisi dalam penentuan prognosis dan terapi dengan target spesifik HER2 bagi pasien *invasive breast carcinoma of no special type*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7–33.
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 Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
3. Fehm TN, Stickeler E, Fasching PA, Janni W, Kolberg-Liedtke C, Kolberg HC, et al. Update Breast Cancer 2021 Part 3 - Current Developments in the Treatment of Early Breast Cancer: Review and Assessment of Specialised Treatment Scenarios by an International Expert Panel. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81(6):654–65.
4. Shumway DA, Sabolch A, Jagsi R. Breast Cancer. *Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020.* Atlanta: American Cancer Society, Inc.; 2019. 1–43 p.
5. Łukasiewicz S, Czezelewski 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):1–30.
6. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th ed. World Health Organization Classification of Tumours. International Agency for Research on Cancer; 2012. 204 p.
7. Taurin S, Alkhalifa H. Breast cancers, mammary stem cells, and cancer stem cells, characteristics, and hypotheses. *Neoplasia (United States) [Internet].* 2020;22(12):663–78. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2020.09.009>
8. 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 [Internet].* 2018;5(2):77–106. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>
9. Macdonald S, Oncology R, General M. Breast Cancer Breast Cancer. *J R Soc Med [Internet].* 2016;70(8):515–7. Available from: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf>
10. Goodman A. HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Oncol Times.* 2019;25(17):67–8.
11. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology, Tenth Edition. 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018. 952 p.
12. Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. *Chemother Res Pract.* 2012;2012(April):1–7.
13. Exman P, Tolaney SM. Her2-positive metastatic breast cancer: A

- comprehensive review. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2021;19(1):40–50.
14. Cong TD, Thanh TN, Phan QAN, Thi APH, Tran BSN, Vu QHN. Correlation between HER2 expression and clinicopathological features of breast cancer: A cross-sectional study in Vietnam. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2020;21(4):1135–42.
 15. Aman NA, Doukoure B, Koffi KD, Kouï BS, Traore ZC, Kouyate M, et al. HER2 overexpression and correlation with other significant clinicopathologic parameters in Ivorian breast cancer women 11 Medical and Health Sciences 1112 Oncology and Carcinogenesis. *BMC Clin Pathol*. 2019;19(1):1–6.
 16. Warjianto W, Soewoto W, Alifianto U, Wujoso H. Hubungan Reseptor Estrogen, Reseptor Progesteron dan Ekspresi Her-2/Neu Dengan Grading Histopatologi pada Pasien Kanker Payudara di RSUD dr. Moewardi Surakarta. *Smart Med J*. 2020;3(2):96.
 17. Cronin PA, Gemignani ML. Breast diseases [Internet]. Ninth Edit. *Clinical Gynecologic Oncology*. Elsevier Inc.; 2018. 320-352.e6 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-40067-1.00014-0>
 18. Drake RL, Vogl WA, Mitchell W. *Gray Dasar-Dasar Anatomi*. Kalajanti VP, editor. Jakarta, Indonesia: Elsevier; 2014. 624 p.
 19. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Clinically Oriented Anatomy Eighth Edition*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. 1168 p.
 20. Bistoni G, Farhadi J. *Anatomy and Physiology of the Breast*. *Plast Reconstr Surg Approaches Tech*. 2015;(March 2015):477–85.
 21. Standring S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice Forty-First Edition*. 41st ed. Anand N, Birch R, Collins P, Crossman A, Gleeson MR, Jawaheer G, editors. London, UK: Elsevier; 2016. 1584 p.
 22. American Cancer Society. *Breast Cancer What is breast cancer? Am Cancer Soc Cancer Facts Fig Atlanta, Ga Am Cancer Soc [Internet]*. 2022;1–19. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>
 23. Smolarz B, Zadrożna Nowak A, Romanowicz H. Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers (Basel)*. 2022;14(10):1–27.
 24. World Health Organization. *Cancer Incident in Indonesia*. *Int Agency Res Cancer*. 2020;858:1–2.
 25. Sutnick AI, Gunawan S. *Cancer in Indonesia*. *JAMA J Am Med Assoc*. 2020;247(22):3087–8.
 26. Pangribowo S. *Beban Kanker di Indonesia*. *Pus Data Dan Inf Kesehat Kementerian Kesehat RI*. 2019;1–16.
 27. Alkabban FM, Ferguson T. *Breast Cancer*. *StatPearls Publ*. 2022;
 28. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology Ninth Edition*. 9th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2015. 1408 p.
 29. Sinn H-P, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care*. 2013;8(2):149–54.
 30. Nascimento RG do, Otoni KM. *Histological and molecular classification of*

- breast cancer: what do we know? *Mastology*. 2020;30:1–8.
31. Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: Classification, prognostication, and prediction. *Lancet*. 2011;378(9805):1812–23.
 32. Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nuñez A, Evelia L, Acuña-Aguilar, Gómez-Valles FO, Adriana C, et al. Subtypes of Breast Cancer. *Breast Cancer*. 2022;31–42.
 33. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galvan P, Fernandez A, Gaba L. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breastcancer. *The Breast*. 2015;24.
 34. Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch*. 2014;465(1):1–14.
 35. Stephen B.D & Byrd D. *AJCC 7th Edition Cancer Staging Manual*. 7th ed. Springer New York Dordrecht Heidelberg London; 2015. 672 p.
 36. Weiss A, Chavez-MacGregor M, Lichtensztajn DY, Yi M, Tadros A, Hortobagyi GN. Validation Study of the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Prognostic Stage Compared With the Anatomic Stage in Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):203–9.
 37. ACS. Breast Cancer Early Detection and Diagnosis American Cancer Society Recommendations for the Early Detection of Breast Cancer. *Am Cancer Soc* [Internet]. 2016;1–55. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8579.00.pdf>
 38. Institute NC. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Breast Cancer Treatment (Adult) [Internet]. National Cancer Institute, US; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65969/>
 39. American Cancer Society. Understanding a Breast Cancer Diagnosis, Atlanta. *Am Cancer Soc*. 2016;1–36.
 40. Mastropasqua Mauro MG. Breast cancer pathology. *Oncoplastic Reconstr Breast Surg*. 2013;45–53.
 41. Fitzgibbons PL, Connolly JL, Edgerton M, Simpson R. College of American Pathologists (CAP) protocol for the examination of biopsy specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Coll Am Pathol* [Internet]. 2020;(February):1–9. Available from: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines>
 42. Hoda SA, Brogi E, Koerner FC, Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*. 4th ed. *Rosen's Breast Pathology: Fourth Edition*. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer; 2014. 1376 p.
 43. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: The role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010;12(4).
 44. Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Hindawi Publ Corp*. 2014;2014:9.
 45. Furrer D, Sanschagrin F, Jacob S, Diorio C. Advantages and disadvantages of technologies for HER2 Testing in Breast Cancer Specimens. *Am J Clin Pathol*. 2015;144(5):686–703.

46. Latta EK, Tjan S, Parker RK, O'Malley FP. Overexpression/Amplification in the Progression of Ductal Carcinoma In Situ to Invasive Carcinoma of the Breast. *Mod Pathol.* 2002;15:1318–25.
47. Horimoto Y, Yumiko I, Ueki Y, Higuchi T, Arakawa A, Saito M. Comparison of tumors with HER2 overexpression versus HER2 amplification in HER2-positive breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2022;22:242.
48. Putra IGIP, Saputra H, Maker LPII, Sriwidayani NP. Karakteristik Klinikopatologi Penderita Karsinoma Payudara di RSUP Sanglah Tahun 2013-2016. *Med Udayana* [Internet]. 2019;8(11):1–8. Available from: <https://ojs.unud.ac.id>
49. Amaliyah AM, Nur IM, Maulida M. Karakteristik Penderita Kanker Payudara Berdasarkan Usia , Status Pernikahan , Riwayat Keluarga , Penggunaan KB Hormonal , dan. 2019;537–41.
50. Greco SJ. Breast cancer risk in a rapidly aging population: Advances and approaches to study the aging tissue microenvironment. *Breast Cancer Targets Ther.* 2019;11:111–3.
51. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer Targets Ther.* 2019;11:151–64.
52. Satya Wangsa IGMSW, Niryana IW, Anda Tusta Adiputra PATA, Pande Arista Dewi NPA. Gambaran stadium dan jenis histopatologi kanker payudara di Subbagian Bedah Onkologi RSUP Sanglah Denpasar tahun 2015-2016. *Intisari Sains Medis.* 2018;9(1):80–4.
53. Alfalah R. Jenis Histopatologi Berdasarkan Stadium Pada Pasien Kanker Payudara di RSUCM Aceh Utara Tahun 2020. *Matriks J Sos Sains.* 2022;4(1):21–30.
54. Hutajulu SH, Prabandari YS, Bintoro BS, Wiranata JA, Widiastuti M, Suryani ND, et al. Delays in the presentation and diagnosis of women with breast cancer in Yogyakarta, Indonesia: A retrospective observational study. *PLoS One* [Internet]. 2022;17(1 January):1–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0262468>
55. Nuzhat A, Abouzaid LZ. Female breast cancer in different age groups: clinicopathological features and treatment strategies. *Int J Community Med Public Heal.* 2017;4(5):1399.
56. Lateef F, Jamal S, Nasir S, Jamil Z. Invasive ductal carcinoma: Correlation of immunophenotypic features with age. *J Coll Physicians Surg Pakistan.* 2017;27(1):18–22.
57. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387–97.
58. VanderWalde A, Hurria A. Early Breast Cancer in the Older Woman. *Clin Geriatr Med.* 2012;28(1):73–91.
59. Shahid R, Gulzar R, Saleem O. Molecular Subtypes of Breast Cancer by Immunohistochemical Profiling molecular subtype of breast cancer View project Molecular Subtypes of Breast Cancer by Immunohistochemical Profiling. *Int.j.pathol* [Internet]. 2018;16(2). Available from:

- <https://www.researchgate.net/publication/328744478>
60. Lee SS, Bae SK, Park YS, Park JS, Kim TH, Yoon HK, et al. Correlation of Molecular Subtypes of Invasive Ductal Carcinoma of Breast with Glucose Metabolism in FDG PET/CT: Based on the Recommendations of the St. Gallen Consensus Meeting 2013. *Nucl Med Mol Imaging* (2010). 2017;51(1):79–85.
 61. Preat F, Simon P, Noel JC. Differences in breast carcinoma immunohistochemical subtypes between immigrant arab and european women. *Diagn Pathol* [Internet]. 2014;9(1):1–5. Available from: *Diagnostic Pathology*
 62. Susini T, Biglia N, Bounous VE. Prognostic Factors Research in Breast Cancer Patients: New Paths. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4):10–3.
 63. Nitta H, Kelly BD, Allred C, Jewell S, Banks P, Dennis E, et al. The assessment of HER2 status in breast cancer: The past, the present, and the future. *Pathol Int*. 2016;66(6):313–24.
 64. Bogdanovska-Todorovska M, Kostadinova-Kunovska S, Jovanovik R, Krsteska B, Kondov G, Kondov B, et al. Correlation of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization for HER-2 assessment in breast cancer patients: Single centre experience. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(4):593–9.
 65. Adel AM, Abdelghani D. Correlation between Cancer Breast Subtypes and Age at Presentation in Egyptian Patients; Single Institution Experience. *J Cancer Ther*. 2020;11(01):26–34.
 66. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3324–30.
 67. Payandeh M, Shahriari-Ahmadi A, Sadeghi M, Sadeghi E. Correlations between HER2 expression and other prognostic factors in breast cancer: Inverse relations with the Ki-67 index and P53 status. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2016;17(3):1015–8.
 68. Román-Rosales AA, García-Villa E, Herrera LA, Gariglio P, Díaz-Chávez J. Mutant p53 gain of function induces HER2 over-expression in cancer cells. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1–12.
 69. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):412–24.
 70. Honour JW. Biochemistry of the menopause. *Ann Clin Biochem*. 2018;55(1):18–33.
 71. Liu X, Shi H. Regulation of Estrogen Receptor Expression in the Hypothalamus by Sex Steroids: Implication in the Regulation of Energy Homeostasis. *Int J Endocrinol*. 2015;2015.
 72. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, et al. Subtype-dependent relationship between young age at diagnosis and breast cancer survival. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3308–14.
 73. Kim HJ, Kim S, Freedman RA, Partridge AH. The impact of young age at diagnosis (age <40 years) on prognosis varies by breast cancer subtype: A

- U.S. SEER database analysis. *Breast* [Internet]. 2022;61:77–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.12.006>
74. Aini N, Basuki R. Hubungan Antara Ekspresi Protein Her-2/Neu dengan Derajat Diferensiasi Penderita Karsinoma Payudara Jenis Duktus Invasif. *J Kedokt Muhammadiyah* [Internet]. 2013;2:12–5. Available from: <https://jurnal.unimus.ac.id/index.php/kedokteran/article/view/1746%0Ahttps://jurnal.unimus.ac.id/index.php/kedokteran/article/viewFile/1746/1788>
 75. Thakuria SK, Roy S, Deka MK, Talukdar A, Sheikh SA. A study on correlation of histopathological grade with hormone receptor and HER2/neu status in invasive breast carcinoma at a tertiary care centre of Barak valley. *Int J Res Med Sci*. 2021;9(5):1355.
 76. Shi P, Chen C, Yao Y. Correlation Between HER-2 Gene Amplification or Protein Expression and Clinical Pathological Features of Breast Cancer. *Cancer Biother Radiopharm*. 2019;34(1):42–6.
 77. Abdalla O J, Jens H, Fathi B A. HER2/Neu Distribution in Female Breast Cancer in Libya: Correlation with Clinicopathological Features and Survival. *Int J Cancer Clin Res*. 2021;8(2).
 78. Sepideh Siadati, Majid Sharbatdaran, Nikbakhsh N, Ghaemian N. Correlation of ER, PR and HER-2/Neu with other Prognostic Factors. *Iran J Pathol*. 2015;10(3):221–6.
 79. Freudenberg JA, Wang Q, Katsumata M, Drebin J, Nagatomo I, Greene MI. The role of HER2 in early breast cancer metastasis and the origins of resistance to HER2-targeted therapies. *Exp Mol Pathol* [Internet]. 2009;87(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2009.05.001>
 80. Gunnarsson C, Jansson, Holmlund, Olsson H. Methods for evaluating HER2 status in breast cancer: comparison of IHC, FISH, and real-time PCR analysis of formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Pathol Lab Med Int*. 2013;31.
 81. Ruzzkowska-ciastek B. Chemotaxis , and Coagulation in Breast Cancer Metastases Development : Pathophysiological Point of View. 2022;