

## **SURVIVAL LIFE PENDERITA KANKER PAYUDARA WANITA BERDASARKAN PROFIL IMUNOHISTOKIMIA DI RSUD Dr. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG**

**Muhamad Ifan Fadhil<sup>1</sup>, Wien Wiratmoko<sup>2</sup>, Esteria Marhayuni<sup>3</sup>, Yuniastini<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati

<sup>2</sup>Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati

<sup>3</sup>Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati

<sup>4</sup>Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Malahayati

[email korespondensi : ifaans16@gmail.com]

**Abstract: Survival Life of Female Breast Cancer Patients Based on Immunohistochemical Profile in Dr. H. Abdul Moeloek Hospital Lampung Province.** Breast cancer is the most common type of cancer in women. In 2018, an estimated 627,000 women died of breast cancer (15% of all cancer deaths among women). Prevalence of this disease, in Indonesia in 2018 as many as 137,514 cases with the number of deaths 18,279 cases each year. Parameters in determining the prognosis of breast cancer can be known through the survival Life of breast cancer which is an estimate of the percentage of patients who will survive their cancer for a certain period of time after being diagnosed. To analyze the survival life of breast cancer patients determined from immunohistochemical profile. The aim on this study was to know the percentage of survival life of female breast cancer patients based on immunohistochemical profile at Dr. H Abdul Moeloek Hospital in Lampung Province. This study used kind of retrospective research. The population is all breast cancer patients diagnosed in 2015. After being followed for five years (2019), 35 samples were obtained that met the criteria. The data was analyzed using a survival analysis of the Kaplan-Meier method. 5 years survival life with luminal immunohistochemical profile A: 80%; luminal B: 50%. Survival life 4 years HER2-enriched: 37.5%. For triple negative/basal like, 3-years survival life is 44%. The highest survival life is the sufferer with luminal A, followed by the sufferer with luminal B, HER2-enriched, triple negative /basal like.

**Keywords:** Breast Cancer, Immunohistochemistry, Survival Life

**Abstrak: Survival Life Penderita Kanker Payudara Wanita Berdasarkan Profil Imunohistokimia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.** Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling sering terjadi pada wanita. Tahun 2018, diperkirakan 627.000 wanita meninggal karena kanker payudara (15% dari semua kematian akibat kanker di kalangan wanita). Prevalensi penyakit ini, di Indonesia tahun 2018 sebanyak 137.514 kasus dengan jumlah kematian 18.279 kasus tiap tahunnya. Parameter dalam menentukan prognosis kanker payudara dapat diketahui melalui *survival life* kanker payudara yang merupakan perkiraan persentase pasien yang akan bertahan hidup dari kanker mereka untuk jangka waktu tertentu setelah didiagnosis. Untuk menganalisis *survival life* penderita kanker payudara ditentukan dari profil imunohistokimia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui persentase *survival life* penderita kanker payudara wanita berdasarkan profil imunohistokimia di RSUD Dr. H Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Jenis penelitian retrospektif. Populasi adalah seluruh penderita kanker payudara yang terdiagnosa tahun 2015. Setelah diikuti selama lima tahun (2019), didapat 35 sampel yang memenuhi kriteria. Analisis data menggunakan analisis *survival* metode Kaplan-Meier. *Survival life* 5 tahun dengan profil imunohistokimia luminal A: 80%; luminal B: 50%. *Survival life* 4 tahun HER2-enriched: 37,5%.

Untuk *triple negative/basal like*, *survival life* 3 tahun sebesar 44%. *Survival life* tertinggi adalah penderita dengan luminal A, diikuti penderita dengan luminal B, *HER2-enriched*, *triple negative/basal like*.

**Kata Kunci:** Imunohistokimia, Kanker Payudara, *Survival Life*

## PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling sering terjadi pada wanita. Pada tahun 2018, diperkirakan 627.000 wanita meninggal karena kanker payudara (sekitar 15% dari semua kematian akibat kanker di kalangan wanita). Sementara angka kejadian kanker payudara lebih tinggi di antara wanita di wilayah yang lebih maju, angka tersebut meningkat hampir di setiap wilayah yang ada di dunia (WHO, 2020).

Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan RI tahun 2013, terdapat 61.682 kasus kanker payudara di Indonesia (Kementerian Kesehatan RI, 2016). Sementara, pada tahun 2018 kasus kanker payudara yang ditemukan di Indonesia sebanyak 137.514 kasus, dengan jumlah kematian sebanyak 18.279 kasus tiap tahunnya (GLOBOCAN, 2018).

Parameter dalam menentukan prognosis kanker payudara dapat diketahui melalui *survival Life* kanker payudara yang merupakan perkiraan persentase pasien yang akan bertahan hidup dari kanker mereka untuk jangka waktu tertentu setelah didiagnosis. Untuk menganalisis *survival life* penderita kanker payudara bisa ditentukan dengan melihat dari profil imunohistokimia (*American Cancer Society*, 2019).

Profil imunohistokimia merupakan

hasil pemeriksaan imunohistokimia yang menjadi patokan dalam merencanakan pengobatan pasien, yang mana hal ini berpengaruh pada *survival life* penderita kanker payudara itu sendiri. Berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia, terdapat empat profil imunohistokimia, yaitu luminal A, luminal B, *HER2-enriched*, dan *triple negative/basal like* (Kumar *et al*, 2013).

## METODE

Jenis penelitian ini adalah kuantitatif dan observasional. Rancangan pada penelitian ini menggunakan pendekatan secara retrospektif. Tempat penelitian dilakukan di bagian Instalasi Rekam Medik dan Poli Onkologi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung (RSAM) pada bulan Desember 2020 - Februari 2021. Populasi adalah seluruh penderita kanker payudara wanita yang terdiagnosa pada tahun 2015 di RSAM.

Cara pengambilan sampel menggunakan teknik *purposive sampling* dengan penyesuaian kriteria inklusi dan eksklusi, sehingga didapatkan sampel penelitian sebanyak 35 sampel. Teknik pengumpulan data menggunakan metode dokumentasi dari rekam medik penderita kanker payudara wanita yang terdiagnosa tahun 2015 dan wawancara per telepon. Analisis data menggunakan analisis *survival* metode Kaplan – Meier.

## HASIL

### Analisis Univariat

**Tabel 1. Distribusi Frekuensi Penderita Kanker Payudara Wanita Terdiagnosa Tahun 2015 di RSAM Berdasarkan Profil Imunohistokimia**

Profil Imunohistokimia	Frekuensi	%
Luminal A	13	37,1
Luminal B	8	22,9
HER2-Enriched	6	17,1
Triple Negative/Basal Like	8	22,9
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>100</b>

Tabel 1 menunjukkan distribusi frekuensi penderita kanker payudara wanita yang terdiagnosa tahun 2015 di RSAM berdasarkan profil imunohistokimia. Dari 35 orang yang diteliti, frekuensi penderita dengan profil imunohistokimia luminal A merupakan

yang tertinggi dengan persentase sebesar 37,1%, sementara frekuensi terendah yaitu penderita yang memiliki profil imunohistokimia *triple negative/basal like* dengan persentase sebesar 22,9.

**Tabel 2. Distribusi Frekuensi Penderita Kanker Payudara Wanita Terdiagnosa Tahun 2015 di RSAM Ditinjau Status Kejadian**

Status Kejadian	Frekuensi	%
Event	9	25,7
Sensor	26	74,3
Total	35	100

Tabel 2 menunjukkan distribusi penderita kanker payudara wanita yang terdiagnosa tahun 2015 di RSAM ditinjau status kejadian. Dari 35 orang

yang diteliti, sebanyak 25,7% mengalami *event* (meninggal), dan tersisa 74,3% sensor.

**Tabel 3. Distribusi Frekuensi Penderita Kanker Payudara Wanita Terdiagnosa Tahun 2015 di RSAM Berdasarkan Waktu Survival Life Serta Ditinjau Status Kejadian**

Waktu Survival Life	Status Kejadian					
	Event	%	Sensor	%	Jumlah	%
Tahun ke-1	0	0	35	100	35	100
Tahun ke-2	1	2,9	34	97,1	35	100
Tahun ke-3	2	5,7	32	91,4	34	97,1
Tahun ke-4	6	17,1	26	74,3	32	91,4
Tahun ke-5	0	0	26	74,3	26	74,3
	9	25,7	26	74,3	35	100

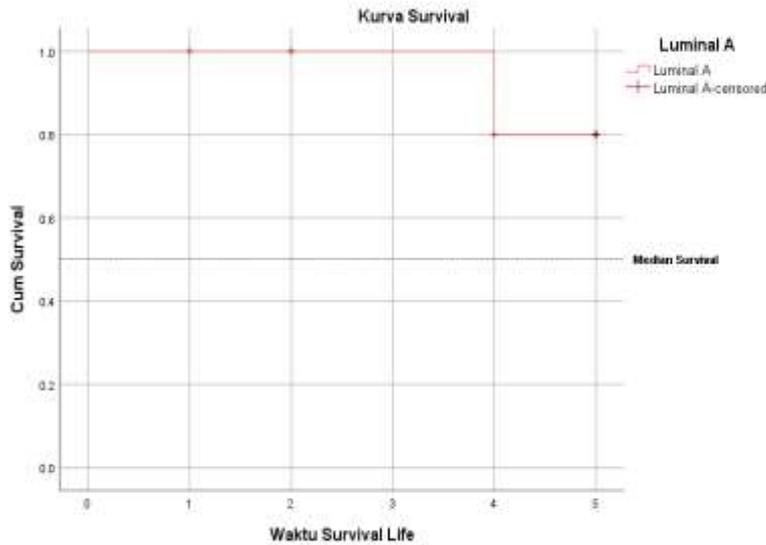
Tabel 3 menunjukkan distribusi frekuensi penderita kanker payudara wanita yang terdiagnosa tahun 2015 di RSAM berdasarkan waktu survival life serta ditinjau status kejadian. Dari 35 penderita yang diteliti, pada tahun ke-1 tidak ada yang mengalami *event*, pada tahun ke-2 terdapat 2,9% mengalami *event*, pada tahun ke-3 terdapat 5,7% mengalami *event*, pada tahun ke-4 terdapat 17,1% mengalami *event*, pada tahun ke-5 tidak ada yang mengalami *event*. Gambar 1 menunjukkan kurva *survival life* berdasarkan profil imunohistokimia subtipe luminal A, dimana terjadi penurunan nilai *cum*

*survival* pada tahun ke 4. Dan pada tahun ke 5, nilai garis *survival* berakhir sebesar 0,8 (80%).

Tabel 4 penderita dengan luminal A terdapat 15,4% mengalami *event* pada tahun ke-4. Jadi dari 13 penderita dengan luminal A, pada tahun ke-5 tersisa 84,6% penderita sensor. Gambar 2 menunjukkan kurva *survival life* berdasarkan profil imunohistokimia subtipe luminal B, dimana terdapat penurunan nilai *cum survival* pada tahun ke 4 dengan nilai garis *survival* berakhir sebesar 0,5 (50%). Serta nilai *median survival* yakni sebesar.

## ANALISIS SURVIVAL

### a. Luminal A

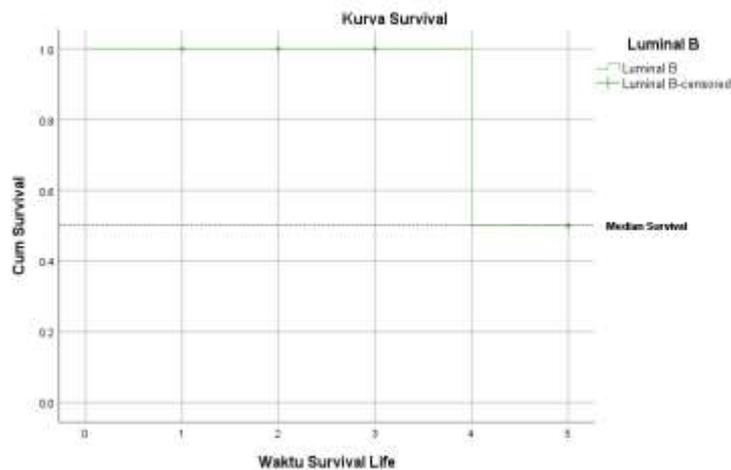


**Gambar 1. Survival Life Penderita Kanker Payudara Wanita Terdiagnosa Tahun 2015 di RSAM Berdasarkan Profil Imunohistokimia Luminal**

**Tabel 4. Survival Life Penderita Kanker Payudara Wanita Terdiagnosa Tahun 2015 di RSAM Berdasarkan Profil Imunohistokimia Luminal A**

Waktu Survival Life	Luminal A				Jumlah	%
	Event	%	Sensor	%		
Tahun ke-1	0	0	13	100	13	100
Tahun ke-2	0	0	13	100	13	100
Tahun ke-3	0	0	13	100	13	100
Tahun ke-4	2	15,4	11	84,6	13	100
Tahun ke-5	0	0	11	84,6	11	84,6
	2	15,4	11	84,6	13	100

### b. Luminal B



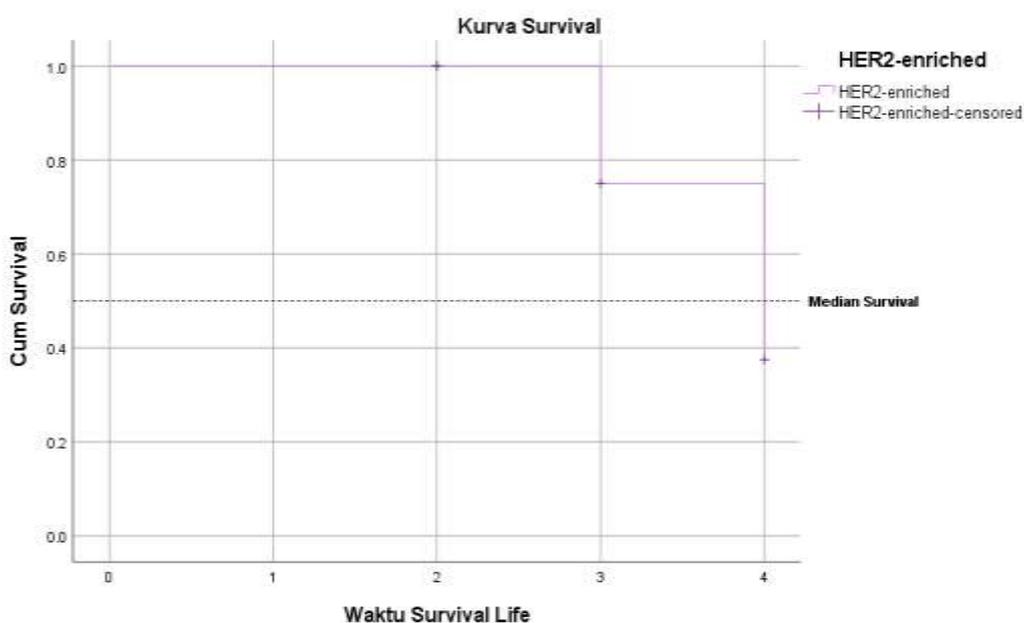
**Gambar 2. Survival Life Penderita Kanker Payudara Wanita Terdiagnosa Tahun 2015 di RSAM Berdasarkan Profil Imunohistokimia Subtipe Luminal B**

**Tabel 5. Survival Life Penderita Kanker Payudara Wanita Terdiagnosa Tahun 2015 di RSAM Berdasarkan Profil Imunohistokimia Subtipe Luminal B**

Waktu Survival Life	Luminal B				Jumlah	%
	Event	%	Sensor	%		
Tahun ke-1	0	0	8	100	8	100
Tahun ke-2	0	0	8	100	8	100
Tahun ke-3	0	0	8	100	8	100
Tahun ke-4	2	25	6	75	8	100
Tahun ke-5	0	0	6	75	6	75
	2	25	6	75	8	100

Tabel 5 penderita dengan luminal B terdapat 25% mengalami *event* pada tahun ke-4. Jadi dari 8 penderita dengan luminal B, pada tahun ke-5 tersisa 75% penderita sensor.

### c. HER2-Enriched



**Gambar 3. Survival Life Penderita Kanker Payudara Wanita Terdiagnosa Tahun 2015 di RSAM Berdasarkan Profil Imunohistokimia Subtipe HER2-Enriched**

Gambar 3 menunjukkan kurva *survival* pada tahun ke-3. Dan pada *survival life* berdasarkan profil tahun ke-4 nilai garis *survival* berakhir imunohistokimia subtipe HER2-enriched, sebesar 0,375 (37,5%). Sehingga pada dimana terdapat penurunan nilai *cum* tahun ke-5 angka survivalnya 0.

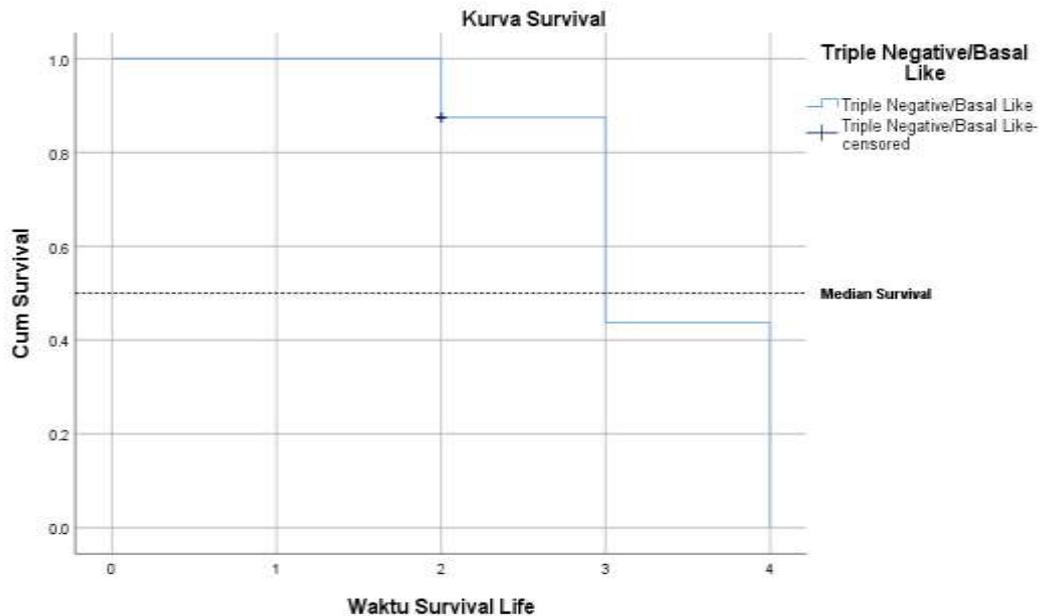
**Tabel 6. Survival Life Penderita Kanker Payudara Wanita Terdiagnosa Tahun 2015 di RSAM Berdasarkan Profil Imunohistokimia Subtipe HER2-Enriched**

Waktu Survival Life	HER2-enriched				Jumlah	%
	Event	%	Sensor	%		
Tahun ke-1	0	0	6	100	6	100
Tahun ke-2	0	0	6	100	6	100
Tahun ke-3	1	16,7	5	83,3	6	100

Tahun ke-4	1	16,7	4	66,7	5	83,3
Tahun ke-5	0	0	4	66,7	4	66,7
	2	33,3	4	66,7	6	100

Tabel 6 menunjukkan penderita dengan HER2-enriched terdapat event pada tahun ke-3 sebanyak 16,7%, dan pada tahun ke-4 sebanyak 16,7%. Jadi dari 6 penderita dengan HER2-enriched, pada tahun ke-5 tersisa 66,7% penderita sensor.

#### d. Triple Negative/Basal Like



**Gambar 4. Survival Life Penderita Kanker Payudara Wanita Terdiagnosa Tahun 2015 di RSAM Berdasarkan Profil Imunohistokimia Subtipe Triple Negative/Basal Like**

Gambar 4 menunjukkan kurva survival life berdasarkan profil imunohistokimia subtipe triple negative/basal like, dimana terdapat penurunan nilai cum survival pada tahun ke-2, tahun ke-3, dan tahun ke-4. Dan pada tahun ke-5, nilai garis survival berakhir sebesar 0 (0%). Serta nilai median survival yakni sebesar 3.

**Tabel 7. Survival Life Penderita Kanker Payudara Wanita Terdiagnosa Tahun 2015 di RSUDAM Berdasarkan Profil Imunohistokimia Subtipe Triple Negative/Basal Like**

Waktu Survival Life	Triple Negative/Basal Like				Jumlah	%
	Event	%	Sensor	%		
Tahun ke-1	0	0	8	100	8	100
Tahun ke-2	1	12,5	7	87,5	8	100
Tahun ke-3	1	12,5	6	75	7	87,5
Tahun ke-4	1	12,5	5	62,5	6	75
Tahun ke-5	0	0	5	62,5	5	62,5
	3	37,5	5	62,5	8	100

Tabel 7 menjelaskan dimana pada penderita dengan profil imunohistokimia

triple negative/basal like terdapat 12,5% mengalami event pada tahun ke-2, kemudian terdapat 12,5% mengalami event pada tahun ke-3, serta terdapat 12,5% mengalami event pada tahun ke-4. Jadi dari 8 penderita dengan HER2-enriched, pada tahun ke-5 tersisa 62,5% penderita sensor.

## PEMBAHASAN

Profil imunohistokimia merupakan hasil pemeriksaan imunohistokimia yang akan menjadi patokan dalam merencanakan pengobatan pasien sesuai dengan perilaku biologi kanker yang dihadapi (terapi target) sehingga terapi yang diberikan bersifat personal sesuai dengan karakter pasien (tailoring treatment). Berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia, terdapat empat profil imunohistokimia, yaitu luminal A, luminal B, HER2-enriched, dan *triple negative/basal like* (Kumar et al, 2013).

Sebagian besar penderita kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung (RSAM) yang terdiagnosa tahun 2015 memiliki profil imunohistokimia luminal A dengan persentase 37,1%, dan penderita yang memiliki profil imunohistokimia HER2-enriched memiliki frekuensi yang terendah dengan persentase 17,1%. Hasil penelitian ini sesuai dengan Sobri, dkk (2018) yang mana bahwasanya sebagian besar kanker payudara biasanya memiliki profil imunohistokimia tipe luminal A, dan tipe HER2-enriched merupakan yang paling jarang dimiliki oleh penderita kanker payudara. Hal serupa juga ditunjukkan oleh *American Cancer Society* (2019) yang mana distribusi profil imunohistokimia terbanyak yang dimiliki penderita kanker payudara wanita di Benua Asia adalah subtipe luminal A.

### A. Survival Life Untuk Penderita Dengan Luminal A

Luminal A merupakan profil imunohistokimia yang memiliki reseptor hormon positif (ER+/PR+) serta tidak mengekspresikan kecenderungan hormon pertumbuhan epidermal manusia-2 (HER2-) (Makki, 2015).

Penderita dengan profil

imunohistokimia luminal A pada penelitian mengalami penurunan nilai *cum survival* yang menandakan *event* pada tahun ke-4. Dan nilai persentase *survival life* 5 tahun untuk penderita dengan profil imunohistokimia luminal A sebesar 80%.

### B. Survival Life Untuk Penderita Dengan Luminal B

Sementara itu, luminal B merupakan profil imunohistokimia yang memiliki reseptor hormon positif (ER+/PR+) serta terdapat kecenderungan terhadap hormon pertumbuhan epidermal manusia-2 (HER2+) (Laurinavicius et al., 2012).

Penderita dengan profil imunohistokimia luminal B pada penelitian mengalami penurunan nilai *cum survival* yang menandakan *event* pada tahun ke-4. Dan nilai persentase *survival life* 5 tahun untuk penderita dengan profil imunohistokimia luminal B sebesar 50%.

### C. Survival Life Untuk Penderita Dengan HER2-enriched

Adapun HER2-enriched yaitu profil imunohistokimia yang memiliki reseptor hormon negatif (ER-/PR-) serta terdapat ekspresi berlebihan pada faktor pertumbuhan epidermal manusia-2 (HER2+) (Zaha, 2014).

Penderita dengan HER2-enriched pada penelitian mengalami penurunan nilai *cum survival* yang menandakan *event* pada tahun ke-3 dan terjadi kembali pada tahun ke-4. Dan nilai persentase *survival life* 4 tahun untuk penderita dengan profil imunohistokimia HER2-enriched sebesar 37,5% (0% untuk *survival life* 5 tahun).

### D. Survival Life Untuk Penderita Dengan Triple Negative/Basal Like

Serta *triple negative/basal like* adalah profil imunohistokimia yang memiliki reseptor hormon negatif (ER-/PR-) serta tidak mengekspresikan kecenderungan hormon pertumbuhan epidermal manusia-2 (HER2-) (Makki, 2015).

Penderita dengan profil

imunohistokimia luminal A pada penelitian mengalami penurunan nilai *cum survival* yang menandakan *event* yang mulai terjadi pada tahun ke-2, lalu pada tahun ke-3, dan kembali pada tahun ke-4. Dan nilai persentase *survival life* 3 tahun untuk penderita dengan profil imunohistokimia *triple negative/basal like* sebesar 44% (0% untuk *survival life* 5 tahun).

Berdasarkan hasil penelitian, menunjukkan bahwa profil imunohistokimia memainkan peran penting dalam prognosis kanker payudara, dimana *survival life* tertinggi ada pada penderita dengan luminal A yakni *survival life* 5 tahun sebesar 80%. Sementara itu, *survival life* terendah yaitu pada penderita dengan *triple negative/basal like* yaitu *survival life* 3 tahun dengan persentase 44%.

Hasil penelitian ini sejalan dengan data yang dikeluarkan *National Institute Cancer SEER* (2020), yang mana *survival life* 5 tahun tertinggi dimiliki oleh penderita dengan luminal A, lalu diikuti oleh *survival life* penderita dengan luminal B, *HER2-enriched*, dan persentase penderita dengan *triple negative/basal like* merupakan yang terendah. Hal serupa juga ditunjukkan pada penelitian Poorlajal, *et al* (2016), yang mana prognosis yang baik ditandai dengan persentase *survival life* yang tinggi, dalam hal ini dimiliki penderita yang memiliki hormon reseptor positif (ER+/PR+) yaitu luminal A dan luminal B.

Menurut penelitian yang dilakukan Ali, *et al* (2013), adanya reseptor hormon positif (ER+/PR+) pada sel kanker payudara memberikan dapat memberikan prognosis yang baik pada kanker payudara. Hal ini dikarenakan, status adanya reseptor hormone sangat penting bagi terapi hormonal yang dilakukan. Terapi ini akan menurunkan kadar hormon estrogen / progesteron atau memblokir reseptornya, dan karenanya membantu pengobatan untuk sel kanker dengan reseptor hormon positif. Namun, pengobatan dengan terapi hormon tidak membantu untuk kanker reseptor hormone negatif. Oleh karena itu, kanker hormon

reseptor positif (luminal A dan luminal B) memiliki *survival life* yang lebih tinggi daripada kanker reseptor hormone negative (*HER2-enriched* dan *triple negative/basal like*).

Sementara itu menurut penelitian Parise *and* Caggiano (2014), pada sel kanker dengan ekspresi berlebihan dari hormon epidermal manusia-2 (HER2) akan menyebabkan proliferasi sel yang meningkat dan penurunan kematian sel (apoptosis), sehingga prognosis yang ditunjukkan lebih buruk. Hal ini ditunjukkan pada hasil penelitian ini yakni *survival life* penderita dengan luminal A (ER+/PR+/HER2-) lebih tinggi daripada *survival life* penderita dengan luminal B (ER+/PR+/HER2+).

Namun pengetahuan tentang status HER2 juga penting untuk memprediksi reaksi terhadap terapi agen HER2 seperti trastuzumab (Herceptin), yaitu suatu antibodi monoklonal yang mengikat dan menghambat fungsi HER2, sehingga pada kanker dengan reseptor hormone negatif prognosisnya lebih baik. Hal tersebut pula ditunjukkan pada hasil penelitian ini, bahwa *survival life* penderita dengan *HER2-enriched* (ER-/PR-/HER2+) lebih tinggi dibandingkan dengan *survival life* penderita dengan *triple negative/basal like* (ER-/PR-/HER2-).

## KESIMPULAN

Secara umum, *survival life* tertinggi pada penderita kanker payudara wanita dimiliki pada penderita dengan profil imunohistokimia luminal A. *Survival life* 5 tahun untuk penderita kanker payudara wanita di RSAM Tahun 2015 dengan profil imunohistokimia luminal A sebesar 80%. *Survival life* 5 tahun untuk penderita kanker payudara wanita di RSAM Tahun 2015 dengan profil imunohistokimia luminal B sebesar 50%.

*Survival life* 4 tahun untuk penderita kanker payudara wanita di RSAM Tahun 2015 dengan profil imunohistokimia *HER2-enriched* sebesar 37,5% (0% untuk *survival life* 5 tahun). *Survival life* 3 tahun untuk penderita kanker payudara wanita di RSAM Tahun 2015 dengan profil imunohistokimia *triple*

*negative/basal like* sebesar 44% (0% untuk *survival life* 5 tahun).

## SARAN

Bagi penelitian selanjutnya, hasil penelitian ini dapat dijadikan data awal untuk melakukan penelitian selanjutnya, dengan desain studi kohort untuk mengetahui faktor-faktor yang paling berpengaruh dalam kelangsungan hidup penderita kanker payudara.

Bagi Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati, diharapkan dapat memfasilitasi penelitian - penelitian mahasiswa selanjutnya tentang kanker payudara dengan melengkapi buku-buku tentang kanker payudara.

Bagi tenaga kesehatan memberikan motivasi kepada penderita kanker payudara untuk patuh terhadap pengobatan.

Bagi RSUD Dr.H. Abdul Moeloek lampung disarankan untuk melakukan pencatatan ganda berupa *paper based* dan *paper least based* dan mencantumkan alamat lengkap.

Bagi penderita kanker payudara di RSAM disarankan untuk melakukan pemeriksaan imunohistokimia yang disarankan oleh dokter yang menangani dan patuh mengikuti semua pengobatan yang diberikan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ali, A. M., Provenzano, E., Bartlett, J.M.S., Abraham, J., Driver, K., Munro, A.F., *et al.* (2013). Prognosis of Early Breast Cancer by Immunohistochemistry Defined Intrinsic Sub-types in Patients Treated With Adjuvant Chemotherapy in The NEAT/BR9601 Trial. *International Journal of Cancer* 133(6): 1470-1478. doi: 10.1002/ijc.28150.
- American Cancer Society. (2019). Breast Cancer Facts & Figure 2019-2020.
- GLOBOCAN. (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *A Cancer Journal for Clinicians* 68(6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Kementerian Kesehatan RI. (2016). *Infodatin: Bulan Peduli Kanker Payudara*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kumar, V., Abbas, A. K., and Aster, J. C. (2013). *Buku Ajar Patologi Robbins. 9th edn.* Edited by I. M. Nasar and S. Cornain. Jakarta: Elsevier Saunders.
- Laurinavicius, A., Laurinaviciene, A., Ostapenko, V., Dasevicius, D., Jarmalaite, S., and Lazutka, J. (2012). Immunohistochemistry Profiles of Breast Ductal Carcinoma: Factor Analysis of Digital Image Analysis Data. *Diagnostic Pathology* 7(1): 1-16. doi: 10.1186/1746-1596-7-27.
- Makki, J. (2015). Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clinical Medicine Insights: Pathology* 8(1): 23-31. doi: 10.4137/CPath.s31563.
- National Cancer Institute SEER. (2020). Female Breast Cancer, SEER. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/l/breast.html>; (Accessed: 5 November 2020).
- Parise, C. A. and Caggiano, V. (2014). Breast Cancer Survival Defined by The er/pr/her2 Subtypes and a Surrogate Classification According to Tumor Grade and Immunohistochemical Biomarkers. *Journal of Cancer Epidemiology*. doi: 10.1155/2014/469251.
- Poorolajal, J, Nafissi, N., Akbari, M.E., Mahjub, H., Esmailnasab, N., and Babae, E. (2016). Breast Cancer Survival Analysis Based on Immunohistochemistry Subtypes (ER/PR/HER2): A Retrospective Cohort Study. *Archives of Iranian Medicine* 19(10): 680-686. doi: 0161910/AIM.003.
- Sobri, F. B., Azhar, Y., Wibisana, I.G.N.G., dan Rachman, A. (2018). *Manajemen Terkini Kanker Payudara. 2nd edn.* Jakarta: Sagung Seto.
- Sopiyudin, M. (2016). *Analisis Survival: Dasar-Dasar Teori dan Aplikasi dengan Program SPSS, Epidemiologi Indonesia*. Jakarta: Salemba Medika.
- WHO. (2020). Cancer and Breast Cancer, World Health Organization.

Available at:  
[https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1).  
Zaha, D. C. (2014). Significance of Immunohistochemistry in Breast Cancer. *World Journal of Clinical Oncology* 5(3): 382–392. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.382.