

PENELITIAN

Hubungan antara HER-2/neu dan Ki-67 dengan Respon

Majalah Patologi

I Made Jatiluhur, Anglita Yantisetiasti, Abdul Hadi Hassan, Bethy S. Hernowo

Hubungan antara HER-2/neu dan Ki-67 dengan Respons Kemoterapi Neoadjuvan pada Karsinoma Payudara Lanjut Lokal

I Made Jatiluhur, Anglita Yantisetiasti, Abdul Hadi Hassan, Bethy S. Hernowo

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran Bandung

ABSTRAK

Latar belakang

Karsinoma payudara lanjut lokal (KPLL) adalah karsinoma payudara stadium III berdasarkan TNM, dengan insidensi >50% dari seluruh karsinoma payudara di negara berkembang termasuk Indonesia. Penanganan pertama KPLL adalah dengan kemoterapi neoadjuvan, paling sering berbasis Antrasiklin. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis hubungan HER-2/neu dan Ki-67 dengan keberhasilan kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin pada KPLL.

Metode

Penelitian ini menggunakan 52 sampel KPLL, masing-masing 26 sampel berasal dari pasien yang berespons dan tidak berespons. Blok parafin hasil biopsi dipulas dengan imunohistokimia HER-2/neu dan Ki-67. Ekspresi HER-2/neu diinterpretasikan sebagai positif dan negatif, sedangkan Ki-67 dikategorikan menjadi <14% dan ≥14%. Respons kemoterapi neoadjuvan dinilai menggunakan kriteria WHO yang disederhanakan menjadi berespons dan tidak berespons.

Hasil

Hasil penelitian ini menunjukkan rerata umur 47.4 tahun (SD 11.01). Limabelas pasien berespons memiliki ekspresi HER-2/neu positif, dan hanya 2 dari 26 pasien yang tidak berespons menunjukkan HER-2/neu positif. Duapuluhdua pasien yang berespons menunjukkan proliferasi sel yang tinggi, dan sebaliknya 20 pasien yang tidak berespons memiliki Ki-67 <14% ($p < 0.001$). Gabungan HER-2 dan Ki-67 memiliki pseudo R2 yang lebih tinggi dibandingkan pemeriksaan tunggal, dengan pseudo R2 Ki-67 lebih tinggi dibanding HER-2. Hal ini menunjukkan gabungan HER-2 dan Ki-67 memiliki nilai lebih tinggi untuk memprediksi keberhasilan respons kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin. Hasil tersebut sesuai dengan teori bahwa sel ganas dengan proliferasi tinggi lebih berespons terhadap kemoterapi karena kemoterapi bekerja baik pada sel yang aktif berproliferasi.

Kesimpulan

HER-2/neu dan Ki-67 mempengaruhi berhubungan dengan respons kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin pada KPLL ($p < 0.001$), sehingga pemeriksaan HER-2/neu dan Ki-67 sebelum pemberian kemoterapi neoadjuvan penting dilakukan karena dapat memperkirakan keberhasilan terapi.

Kata kunci: HER-2/neu, karsinoma payudara lanjut lokal, kemoterapi neoadjuvan, HER-2/neu, Ki-67

Formatted: Tab stops: Not at 3.25"

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 15 pt

Formatted

Formatted: Font: (Default) Arial, 15 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted: Font: (Default) Monotype Corsiva, 10 pt

Formatted: Font: (Default) Monotype Corsiva, 10 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 8 pt

Formatted: Indent: Left: 1", Space After: 0 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 5 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 8 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 8 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 8 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 8 pt

Formatted: Font: 6 pt

Formatted: Indent: Left: 1", First line: 0", Space After: 0 pt, Tab stops: Not at 0.81" + 1.06"

Formatted: Font: (Default) Arial, 6 pt

Formatted: Indent: Left: 1", Hanging: 0.75", Space After: 0 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 8 pt

Formatted: Indent: Left: 1", First line: 0", Space After: 0 pt, Tab stops: Not at 0.81" + 1.06"

Formatted: Font: (Default) Arial, 8 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 8 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 8 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 8 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted: Space After: 0 pt, Line spacing: single

Formatted: Font: (Default) Arial, 8 pt

Formatted: Indent: Left: 1", Space After: 0 pt, Line spacing: single

Formatted: Pattern: Clear (Black)

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted: Justified, Tab stops: Not at 3.25"

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

PENELITIAN

Hubungan antara HER-2/neu dan Ki-67 dengan Respon

Majalah Patologi

I Made Jatiluhur, Anglita Yantisetiasti, Abdul Hadi Hassan, Belfy S. Hemowo

ABSTRACT

Background

Locally advanced breast cancer (LABC) were stage III breast carcinoma based on TNM system, with an incidence >50% of all breast cancers in developing countries, including Indonesia. The first treatment of LABC is neoadjuvant chemotherapy, most often in anthracycline base. The purpose of this study is to analyze the relationship between HER-2/neu and Ki-67 with anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy response in LABC.

Methods

The study involved 52 LABC, each of 26 patients responding and not responding. Paraffin block from biopsy stained with HER-2/neu and Ki-67 immunohistochemistry. HER-2/neu expression interpreted as positive and negative, while Ki-67 were categorized as <14% and ≥14%. Neoadjuvant chemotherapy response using WHO criteria were simplified to respond and do not respond.

Results

The results showed a mean age of 47.4 years (SD 11.01). Fifteen patients responded had positive HER-2/neu expression, and only 2 of the 26 patients who did not respond showed HER-2/neu positive. Twenty-two patients who responded showed high cell proliferation, and conversely 20 patients who did not respond had a Ki-67 <14% (p<0.001). Combined HER-2 and Ki-67 had a pseudo R2 is higher than a single examination, with a pseudo R2 Ki-67 was higher than HER-2. This shows the combined HER-2 and Ki-67 have a higher value for predicting the anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy response. These results are consistent with the theory that malignant cells with high proliferation more responsive to chemotherapy because the chemotherapy is working well on the active proliferated cells.

Conclusion

HER-2/neu and Ki-67 associated with response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in LABC (p<0.001). ~~so the examination of HER-2/neu and Ki-67 prior to neoadjuvant chemotherapy is important because it can predict the chemotherapy response.~~

Key words : HER-2/neu, Ki-67, Locally-advanced breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, HER-2/neu, Ki-67

Formatted: Tab stops: Not at 3.25"

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Indent: Left: 1", Space After: 0 pt

Formatted: Font: 5 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 5 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 8 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 8 pt

Formatted: Font: 6 pt

Formatted: Indent: Left: 1", First line: 0", Space After: 0 pt, Tab stops: Not at 0.88" + 1.06"

Formatted: Font: (Default) Arial, 6 pt

Formatted: Indent: Left: 1", Space After: 0 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 8 pt

Formatted: Indent: Left: 1", First line: 0", Space After: 0 pt, Tab stops: Not at 0.88" + 1.06"

Formatted: Font: (Default) Arial, 8 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 8 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 8 pt

Formatted: Left, Space After: 0 pt, Add space between paragraphs of the same style, Line spacing: single

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted: Space After: 0 pt, Line spacing: single

Formatted: Number of columns: 2

Formatted: Pattern: Clear (Black)

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted: Justified, Tab stops: Not at 3.25"

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

PENELITIAN

Hubungan antara HER-2/neu dan Ki-67 dengan Respon

Majalah Patologi

I Made Jatiluhur, Anglita Yantisetiasti, Abdul Hadi Hassan, Belfy S. Hemowo

PENDAHULUAN

Penyakit kanker merupakan masalah kesehatan di berbagai negara di dunia termasuk Indonesia.¹ Kanker payudara atau karsinoma payudara adalah keganasan yang berasal dari epitel kelenjar payudara.²⁻⁴ Keganasan ini merupakan keganasan tersering pada wanita di dunia, sekitar 23% dari seluruh keganasan pada wanita dan menjadi penyebab kematian lebih dari 1.000.000 wanita per tahun.^{3,5} Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2012, karsinoma payudara menempati urutan pertama dari seluruh keganasan pada wanita dengan insidensi 38 per 100.000 wanita.³ Di Indonesia berdasarkan registrasi berbasis patologi karsinoma payudara memiliki insidensi relatif 11,5% (11-12 kasus baru per 100.000 penduduk berisiko). Di Indonesia mempunyai insidensi lebih dari 20.000 kasus baru pertahun, dan lebih dari 50% kasus berada dalam stadium lanjut.¹

Karsinoma payudara secara klinis dibagi menjadi 2 golongan, yaitu karsinoma payudara yang *operable* dan *inoperable*. Karsinoma payudara yang tergolong *operable* adalah *early operable breast cancer* (karsinoma payudara stadium dini), sedangkan karsinoma payudara yang *inoperable* terbagi menjadi 2 yaitu *metastatic breast cancer* (karsinoma payudara metastasis) dan *locally advanced breast cancer* (karsinoma payudara lanjut lokal/KPLL).⁶⁻⁸

Karsinoma payudara lanjut lokal/lokal merupakan karsinoma payudara stadium III yang ditandai oleh massa tumor yang berukuran besar dan atau massa tumor melekat dengan dinding dada atau kulit dan atau sudah menginfiltrasi kelenjar getah bening (KGB) aksila, mammae interna dan atau infraklavikula dan atau supraklavikula dan tidak ditemukan metastasis jauh.^{1,9,10} Di Amerika Serikat, KPLL merupakan 10-15% dari keseluruhan kasus karsinoma payudara, sedangkan di Indonesia insidensi KPLL paling tinggi yaitu lebih dari 50%.¹ Insidensi tertinggi berdasarkan kelompok umur penderita KPLL didapatkan pada rentang 40-60 tahun.^{8,11}

Penatalaksanaan KPLL yang pertama adalah terapi neoadjuvan dapat berupa kemo-terapi, terapi hormonal, terapi target baik sendiri maupun kombinasi yang bertujuan untuk mengecilkan massa tumor, sehingga dapat dilakukan pembedahan, kemudian dilanjutkan

dengan terapi adjuvan.^{6,7,12-16} Terapi neoadjuvan yang paling umum diberikan adalah kemoterapi neoadjuvan yang diberikan sebanyak 3 siklus. Kemoterapi yang paling umum diberikan adalah kemoterapi kombinasi FAC—(5-*f*Fluoruracil, *a*Anthracycline dan cyclophosphamid (FAC). Golongan Antra-siklin yang paling umum digunakan adalah *d*Doxorubicin.^{6,7,12,15,17}

Respons terhadap kemoterapi neoadjuvan dinilai dengan membandingkan ukuran massa tumor sebelum dan setelah pemberian kemoterapi neoadjuvan. Kriteria respons klinis yang sering digunakan untuk menilai keberhasilan kemoterapi adalah kriteria menurut WHO.^{12,17} Pengukuran ukuran tumor pada KPLL sangat bervariasi karena sel-sel KPLL yang heterogen, yang meliputi; genetik, biokimia, imunologi, tingkat proliferasi sel, sensitivitas terhadap terapi, kemampuan menginvasi jaringan di sekitarnya serta bermetastasis jauh.^{16,18}

Obat-obat kemoterapi bekerja baik pada sel-sel tumor yang aktif berproliferasi.¹⁹ Faktor terpenting yang mempengaruhi proliferasi sel pada KPLL adalah HER-2/neu.²⁰ Sekitar 10-20% dari seluruh karsinoma payudara memberikan imunoekspresi berlebih HER-2/neu.^{3,21-23} Petanda Ki-67 merupakan petanda proliferasi sel yang mencerminkan kecepatan pertumbuhan tumor. Semakin tinggi persentase Ki-67, semakin cepat pertumbuhan sel-sel tumor.^{24,25} Pemeriksaan imunohistokimia merupakan salah satu pemeriksaan yang dapat mendeteksi antigen HER-2/neu dan Ki-67 secara semikuantitatif.^{20,24} Studi ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara imunoekspresi HER-2/neu dan Ki-67 dengan keberhasilan kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin pada KPLL.

METODE PENELITIAN

Pasien

Penelitian ini menggunakan 52 pasien yang didiagnosis secara histopatologi sebagai karsinoma payudara invasif tipe duktal yang mendapatkan kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin dengan kombinasi FAC, di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin, Bandung antara bulan Januari 2012 sampai dengan Mei 2013. Sebagai kriteria inklusi pada studi ini adalah kasus karsinoma payudara yang secara klinis berada pada stadium lanjut lokal (IIIA, IIIB dan IIIC) yang secara histopatologi didiagnosis

Formatted: Tab stops: Not at 3.25"

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted

Formatted: Left, Space After: 0 pt, Add space between paragraphs of the same style, Line spacing: single

Formatted: Line spacing: single

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted

Formatted

Formatted

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted

Formatted

Formatted

Formatted

Formatted

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted

Formatted

Formatted

Formatted

Formatted

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted

Formatted

Formatted: Font: 8 pt

Formatted

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted: Pattern: Clear (Black)

Formatted

Formatted: Justified, Tab stops: Not at 3.25"

PENELITIAN

Hubungan antara HER-2/neu dan Ki-67 dengan Respon

Majalah Patologi

I Made Jatiluhur, Anglita Yantisetiasti, Abdul Hadi Hassan, Belfy S. Hemowo

sebagai karsinoma payudara invasif tipe duktal, penderita telah mendapat kemoterapi neo-adjuvan FAC sebanyak 3 siklus dengan jarak masing-masing siklus 3 minggu dan tersedia data identitas, umur, ukuran tumor sebelum mendapat kemoterapi dan setelah 3 kali kemoterapi neoadjuvan FAC pada rekam medik. Penderita yang pernah mendapat kemoterapi selain FAC sebelumnya, blok parafin rusak atau tidak tersedia dan pewarnaan dengan HE dan IHC yang tidak dapat dievaluasi, dikeluarkan dari subyek penelitian. Informed consent sebagian didapatkan dari penderita yang saat itu sedang mendapatkan kemoterapi.

Data klinis

Data klinis berupa identitas, umur, keterangan diagnosis, stadium, gradasi dan kelengkapan data mengenai kemoterapi, ukuran massa tumor sebelum dan setelah pemberian kemoterapi neoadjuvan FAC, dikumpulkan dari data di Departemen Patologi Anatomi, Bagian Rekam Medik dan Poliklinik Kemoterapi Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung.

Respons terhadap kemoterapi neoadjuvan mengacu pada kriteria menurut WHO, yang membagi respons klinik berdasarkan perubahan ukuran massa tumor sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan FAC. Kriteria ini membagi respons menjadi 4 yaitu, respons komplit bila tidak lagi ditemukan massa tumor setelah kemoterapi neoadjuvan, respons sebagian, bila didapatkan pengurangan massa tumor >50% massa tumor, tidak respons bila pengurangan massa tumor <50% dan penyakit progresif bila ukuran massa tumor bertambah atau ditemukan adanya metastasis. Pada studi ini respons disederhanakan menjadi berespons yang terdiri dari respons komplit dan respons sebagian, sedangkan tidak respons dan penyakit progresif digolongkan sebagai tidak berespons.

Pewarnaan imunohistokimia

Seluruh sedian histopatologi dikumpulkan dan dinilai oleh 2 penilai, apabila didapatkan jumpai ketidaksesuaian, dilakukan peakan dinilaian oleh penilai ke-3. Gradasi, tipe tumor dan stadium dinilai kembali berdasarkan data yang telah ada. Sedangkan pewarnaan IHC HER-2/neu dan indeks proliferasi sel yang dinilai

melalui Ki-67 dilakukan di Laboratorium Imunopatologi Departemen Patologi Anatomi RSHS Bandung. Antibodi primer untuk HER-2/neu yang digunakan adalah mouse monoclonal anti-HER-2/neu klon CB11 (Biocare Medical) dengan pengenceran 1:100, sedangkan untuk antibodi primer yang kedua untuk pewarnaan Ki-67 menggunakan Rabbit monoclonal anti human Ki-67 klon SP6 (Biocare Medical) dengan pengenceran 1:200, digunakan untuk memulas jaringan biopsi karsinoma payudara dari seluruh pasien dalam studi ini. Pewarnaan IHC dengan menggunakan metode labeled streptavidin biotin immunoperoxide complex, menggunakan Starr Trek Universal HRP detection system (Biocare Medical).

Status HER-2 secara patologi dinilai berdasarkan pewarnaan yang terlihat pada membran, dan dilaporkan sebagai negatif, 1+, 2+ dan 3+. Skor negatif dan 1+ digolongkan sebagai negatif, skor 3+ digolongkan sebagai positif, sedangkan untuk skor 2 harus dilakukan pemeriksaan tambahan berupa FISH untuk menilai ada atau tidaknya amplifikasi gen HER-2. Apabila skor FISH $\geq 2,2$ digolongkan sebagai positif. Bila kurang dari 1,8 dianggap negatif. Bila berada diantara 1,8 dan 2,2 maka harus dilakukan penilaian ulang dengan menambah jumlah sel yang dinilai. Penilaian indeks proliferasi atau Ki-67, bertujuan untuk menilai tingginya proliferasi sel tumor. Penilaian ini dilakukan dengan menilai persentase inti sel tumor yang positif. Penilaian Ki-67 menggunakan cut off point 14% sebagaimana yang umum digunakan pada karsinoma payudara. Bila <14% inti sel yang terpulas digolongkan sebagai proliferasi rendah, sedangkan bila Ki-67 $\geq 14\%$ digolongkan sebagai proliferasi tinggi. Penilaian terhadap pewarnaan IHC dilakukan dengan menggunakan mikroskop Olympus CX21 dengan pembesaran 100X.

Analisis Statistik

Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan STATA versi 11, untuk menilai karakteristik dari pasien dalam studi ini, yang berupa umur, gradasi dan stadium, yang disajikan dalam bentuk Tabel dan narasi deskriptif. Untuk menilai hubungan antara variabel bebas sebagai faktor prediksi terhadap respons kemoterapi sebagai variabel tergantung digunakan uji Chi square dan uji fisher's exact untuk analisis

Formatted: Tab stops: Not at 3.25"

Formatted: Font: 10 pt

Formatted

Formatted

Formatted: Font: 12 pt

Formatted: Space After: 0 pt, Line spacing: single

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted: Space After: 0 pt, Line spacing: single

Formatted: Indent: First line: 0", Space After: 0 pt, Line spacing: single

Formatted

Formatted: Space After: 0 pt, Line spacing: single

Formatted

Formatted

Formatted: Font: 12 pt

Formatted: Space Before: 0 pt, Line spacing: single

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted: Font: 12 pt

Formatted: Space Before: 0 pt, Line spacing: single

Formatted: Indent: First line: 0", Space After: 0 pt, Line spacing: single

Formatted

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted: Indent: First line: 0", Space After: 0 pt, Line spacing: single

Formatted

Formatted: Pattern: Clear (Black)

Formatted

Formatted: Justified, Tab stops: Not at 3.25"

PENELITIAN

Hubungan antara HER-2/neu dan Ki-67 dengan Respon
I Made Jatiluhur, Anglita Yantisetiasti, Abdul Hadi Hassan, Bety S. Hemowo

Majalah Patologi

bivariabel sedangkan untuk analisis multi-variabel digunakan uji regresi logistik.

HASIL

Sebanyak 52 pasien karsinoma payu-dara invasif tipe duktal stadium lanjut lokal memenuhi kriteria inklusi dalam penelitian ini, 26 pasien yang berespons dan 26 pasien tidak berespons terhadap kemoterapi neoadjuvan berbasis antra-siklin. Seluruh blok parafin pasien dapat diwarnai dengan baik pada pewarnaan IHC HER-2/neu dan Ki-67.

Rerata umur 47,4 tahun. Jumlah kasus terbanyak ada pada kelompok 40-60 tahun. Gradasi histopatologi pasien didapatkan hanya pada gradasi 2 dan 3 (Gambar 1A dan 1B),

Variabel	Jumlah	%
HER-2/neu		
Positif	17	32,69
Negatif	35	67,31
Ki-67		
<14% (proliferasi rendah)	24	46,15
≥14% (proliferasi tinggi)	28	53,85
Respons Kemoterapi		
Neoadjuvan FAC		
Berespons	26	50,00
Tidak Berespons	26	50,00

Variabel	Jumlah	%
HER-2/neu		
Positif	17	32,69
Negatif	35	67,31
Ki-67		
<14% (proliferasi rendah)	24	46,15
≥14% (proliferasi tinggi)	28	53,85
Respons kemoterapi neo- adjuvan FAC		
Berespons	26	50,00
Tidak berespons	26	50,00

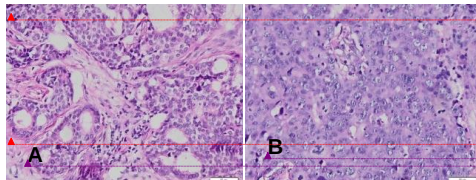
dengan jumlah yang hampir berimbang. Sebagian besar kasus berada pada stadium IIIB, yaitu sebanyak 29 kasus (87,88%). Berdasarkan Tabel 1, tampak bahwa karakteristik umur, gradasi dan stadium pada kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ($p>0,05$), sehingga karakteristik tersebut bukan merupakan perancu dalam penelitian ini. Karakteristik lengkap pasien penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik pasien penelitian pada kasus KPLL.

Variabel	Kasus	Kontrol	Nilai-p
----------	-------	---------	---------

	(n=26)	(n=26)	
Umur (tahun)	1-1-1	1-1-2	1-1-3
Rerata (SD):	46,9	47,9 (10,81)	0,7564
47,4 (11,01)		(11,40)	
<40 tahun	7	4	
40-60 tahun	16	20	
>60 tahun	3	2	
Gradasi histopatologi	1-1-4	1-1-5	0,095
Gradasi 1	0	0	
Gradasi 2	9	15	
Gradasi 3	1-1-6	1-1-7	
7		11	
Stadium	1-1-8	1-1-9	1,000
IIIA	1	1	
IIIB	21	22	
IIIC	4	3	

Uji t tidak berpasangan



Gambar 1.A) Gambaran karsinoma payudara gradasi 2 dan B) gradasi 3 (pewarnaan HE pembesaran 100x)

Tabel 2. Gambaran IHC HER-2/neu dan Ki67 dengan respons kemoterapi neoadjuvan FAC pada KPLL.

Variabel	Jumlah	%
HER-2/neu		
Positif	17	32,69
Negatif	35	67,31
Ki-67		
<14% (proliferasi rendah)	24	46,15
≥14% (proliferasi tinggi)	28	53,85
Respons Kemoterapi Neo- adjuvan FAC		
Berespons	26	50,00
Tidak Berespons	26	50,00

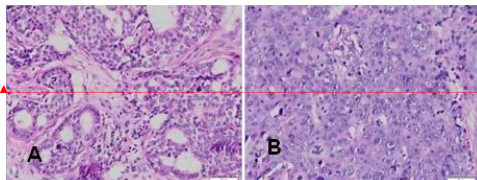
PENELITIAN

Hubungan antara HER-2/neu dan Ki-67 dengan Respon
I Made Jatiluhur, Anglita Yantisetiasti, Abdul Hadi Hassan, Belfy S. Hemowo

Majalah Patologi

HER-2/neu		
— Positif	17	32,69
— Negatif	35	67,31
Ki-67		
<14% (proliferasi rendah)	24	46,15
≥14% (proliferasi tinggi)	28	53,85
Respons Kemoterapi		
Neoadjuvan FAC	26	50,00
— Berespons	26	50,00
— Tidak Berespons		

Dari hasil pengumpulan data 52 kasus KPIL yang mendapatkan kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin, sebagian besar 35 pasien dengan imunoekspresi HER-2/neu negatif. Sebanyak 28 pasien menunjukkan proliferasi tinggi, sisanya menunjukkan ekspresi <14%. Pada penelitian potong lintang ini menggunakan jumlah pasien yang sama antara kelompok yang berespons dan kelompok yang tidak berespons, masing-masing sebanyak 26 pasien. Gambaran hasil pewarnaan IHK HER-2/neu dapat dilihat pada Gambar 2. Data lengkap mengenai gambaran imunoekspresi HER-2/neu dan Ki-67 serta respons kemoterapi neoadjuvan FAC pada KPIL, dapat dilihat pada Tabel 2.

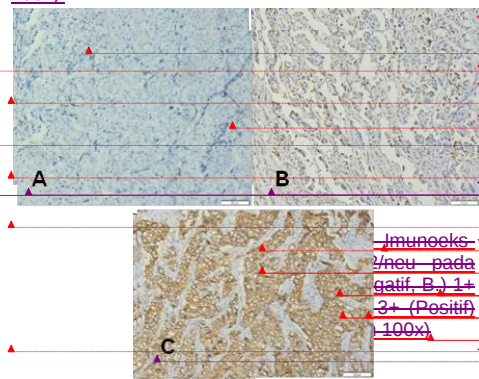


Gambar 2. Imunoekspresi HER-2/neu pada KPIL. A) negatif, B) 1+ (negatif) C) 3+ (positif) (pembesaran 100x)

Tabel 3. Hubungan antara imunoekspresi HER-2/neu dan Ki-67 dengan Respons Kemoterapi Neoadjuvan FAC.

Sebanyak 15 dari 26 pasien yang berespons menunjukkan imunoekspresi HER-2/neu positif, sedangkan pada kelompok tidak berespons, hanya 2 pasien yang menunjukkan imunoekspresi HER-2/neu positif, dengan $p < 0,001$. Gambaran hasil IHK Ki-67 proliferasi

Gambar 1. A. Gambaran karsinoma payudara gradasi 2 dan B. Gradasi 3 (pewarnaan HE pembesaran 100x).

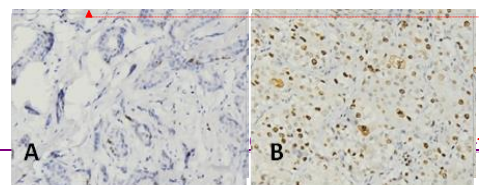


Gambar 2. Imunoekspresi HER-2/neu pada KPIL. A) negatif, B. 1+ (negatif) C. 3+ (positif) (pembesaran 100x).

Variabel	Respons kemoterapi neoadjuvan FAC		Nilai p	Rasio odds (IK 95%)
	Berespons (n=26)	Tidak Berespons (n=26)		
HER-2/neu			$<0,001$	16,36 (2,85-161,86)
Positif	15 (57,7%)	2 (7,7%)		
Negatif	11 (42,3%)	24 (92,3%)		
Ki-67			$<0,001$	18,33 (3,85-97,10)
≥14%	22 (84,6%)	6 (23,1%)		
<14%	4 (15,4%)	20 (76,9%)		
Total	26 (100%)	26 (100%)		

Uji Fisher's exact

rendah (<14%) dan proliferasi tinggi (≥14%) dapat dilihat pada Gambar 3.



PENELITIAN

Hubungan antara HER-2/neu dan Ki-67 dengan Respon

I Made Jatiluhur, Anglita Yantisetiasti, Abdul Hadi Hassan, Betty S. Hemowo

Majalah Patologi

hubungan antara HER-2neu dan Ki-67 dengan respons kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin pada KPLL ditunjukkan pada Tabel 3.

Gambar 3. Imunoekspresi Ki-67 A $\geq 14\%$ dan B $< 14\%$ (pewarnaan IHC Ki-67, pembesaran 100x).

Hasil pengamatan imunoekspresi Ki-67 pada 52 pasien, sebagian besar (22 dari 26) pasien yang berespons menunjukkan indeks proliferasi sel tinggi, sedangkan pada yang tidak berespons hanya 6 pasien yang memiliki Ki-67 $\geq 14\%$ ($p < 0,001$). Hasil selengkapnya untuk Tabel 4. Hubungan antara Gabungan imunoekspresi HER-2/neu dan Ki-67 dengan Respons Kemoterapi Neoadjuvan FAC.

HER-2/neu dan Ki-67	Respons		Jumlah	p	Rasio Odds IK 95%
	Berespons	Tidak berespons			
HER-2 (+) Ki-67 $\geq 14\%$	15	2	17	$< 0,001$	37,5
HER-2 (+) Ki-67 $< 14\%$	0	0	0	-	-

Pada Tabel 4 menunjukkan empat kelompok gabungan HER-2/neu dan Ki-67 dengan respons kemoterapi neoadjuvan FAC, yang dianalisis secara multi variabel dengan regresi logistik, untuk mencari hubungan gabungan HER-2/neu dan Ki-67 dengan respons kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin, dengan menggunakan HER-2 (-) Ki-67 $< 14\%$ sebagai pembanding (Rasio odds = 1). Setelah dilakukan pengujian secara statistik, didapatkan 2 kelompok menunjukkan hasil yang bermakna ($p < 0,05$), yaitu kelompok HER-2 (+) Ki-67 $\geq 14\%$ dengan nilai $p < 0,001$ dan Rasio Odds 37,5 dan kelompok HER-2 (-) Ki-67 $\geq 14\%$ yang menunjukkan nilai $p = 0,0055$ dengan Rasio Odds sebesar 8,75. Sedangkan tidak didapatkan kasus dengan HER-2 (+) Ki-67 $< 14\%$, hal ini berkaitan dengan fungsi dari HER-2/neu sebagai faktor yang berperan penting dalam proliferasi sel, sehingga pada HER-2/neu positif, akan didapatkan proliferasi sel yang tinggi yang pada pemeriksaan IHC Ki-67 akan menunjukkan proliferasi yang tinggi (Ki-67 $\geq 14\%$).

Berdasarkan hasil perhitungan statistik regresi logistik, didapatkan pseudo R2 untuk kategori HER-2/neu terhadap respons kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin pada

HER-2 (-) Ki-67 $\geq 14\%$	7	4	11	0,0055	8,75
HER-2 (-) Ki-67 $< 14\%$	4	20	24	-	-
Jumlah	26	26	52	-	-

Uji Regresi logistik

KPLL sebesar 0.2247, sedangkan pseudo R2 untuk kategori Ki-67 sebesar 0.2964 dan pseudo R2 untuk kategori gabungan HER-2/neu dan Ki-67 sebesar 0.3291.

DISKUSI

Berdasarkan karakteristik pasien penelitian, tampak bahwa rerata umur 47,4 tahun dengan mayoritas berada pada kelompok umur 40-60 tahun, hal ini sesuai dengan yang didapat dari berbagai penelitian dan juga berbagai kepustakaan. Gradasi 1 tidak dijumpai pada penelitian ini juga sesuai dengan teori bahwa KPLL biasanya memiliki gradasi tinggi sehingga tidak dijumpai KPLL bergradasi 1 pada penelitian ini. Sedangkan stadium yang paling banyak dijumpai berada pada stadium 3B menunjukkan banyaknya kasus yang datang berobat berada pada stadium yang lebih lanjut atau terjadi keterlambatan dalam memeriksakan diri, hal ini kemungkinan berhubungan dengan kurangnya pengetahuan tentang karsinoma payudara serta kurang meratanya sentra diagnostik. Dengan tidak didapatkannya perbedaan yang bermakna berdasarkan karakteristik antara kelompok kasus dan kontrol pada penelitian ini, maka karakteristik (umur, gradasi dan stadium), bukan merupakan faktor perancu dalam penelitian ini.

PENELITIAN

Hubungan antara HER-2/neu dan Ki-67 dengan Respon

Majalah Patologi

I Made Jatiluhur, Anglita Yantisetiasti, Abdul Hadi Hassan, Belfy S. Hemowo

sehingga kedua kelompok tersebut layak untuk dibandingkan dalam hal imunoekspresi HER-2/neu, Ki-67 maupun ga-bungan keduanya terhadap respons kemoterapi FAC.

Imunoekspresi HER-2/neu positif didapatkan pada sekitar 15-20% dari seluruh kasus karsinoma payudara. Ekspresi HER-2/neu ini menandakan banyaknya reseptor faktor pertumbuhan (HER-2/neu) pada membran sel tumor yang berperan dalam kecepatan pertumbuhan sel-sel tumor. Tingginya kadar protein HER-2/neu pada membran disebabkan oleh adanya amplifikasi gen HER-2 yang ada pada kromosom 17, sehingga menghasilkan banyak protein HER-2, protein HER-2 ini kemudian ditransport ke transmembran sebagai reseptor factor pertumbuhan (HER-2/neu). Hal tersebut berkaitan dengan makin tingginya proliferasi sel yang terjadi akibat tingginya jumlah reseptor faktor pertumbuhan. Kemoterapi neoadjuvan adalah kemoterapi yang diberikan sebelum dilakukan tindakan pembedahan, yang bekerja baik mematikan sel-sel yang aktif berproliferasi, melalui jalur apoptosis. Makin tinggi proliferasi sel, maka akan makin baik respons terhadap kemoterapi neoadjuvan, yang ditandai oleh pengecilan massa tumor akibat apoptosis.

Pada Tabel 3 dalam penelitian ini, didapatkan hubungan positif yang bermakna antara imunoekspresi HER-2/neu dengan respons terhadap kemoterapi neoadjuvan FAC, dengan $p < 0,001$. Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh A Vincent-Salomon dkk, yaitu terdapat hubungan positif antara HER-2/neu dengan respons kemoterapi. Hasil ini didukung peneliti terdahulu yang menyatakan bahwa serupa juga didapatkan oleh Mathias Warm, dkk dalam penelitiannya terhadap 41 kasus karsinoma payudara yang belum bermetastasis yang mendapat kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin, didapatkan hasil karsinoma payudara dengan ekspresi berlebih HER-2/neu, reseptor hormon negatif dan Ki-67 yang tinggi, semuanya bermakna sebagai faktor prediksi terhadap respons trastuzumab, kemo-terapi neoadjuvan berbasis antrasiklin.²⁶ Peneliti lain V Guarnieri, dkk pada tahun 2004,²⁴ dan Stefan Glück, pada tahun 2005,²⁷ juga mendapatkan hubungan positif antara ekspresi HER-2/neu dengan respons kemoterapi berbasis antrasiklin.^{21, 27}

Hubungan antara imunoekspresi HER-2/neu dengan respons terhadap kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin masih menjadi kontroversi dan menjadi perdebatan.²⁸ Namun, peneliti lain seperti penelitian yang dilakukan oleh Yang Yu, dkk pada tahun 2012, tidak mendapatkan hubungan bermakna antara HER-2/neu dan dengan respons klinis kemoterapi neoadjuvan berbasis antra-siklin, pada 101 kasus karsinoma payudara stadium II dan III yang mengalami kemoterapi neoadjuvan sebanyak 2-6 siklus.²⁹ Juga peneliti lainnya Asma M Tulbah dkk, melakukan penelitian secara prospektif terhadap 54 penderita KPLL, tidak mendapatkan perbedaan respons kemo-terapi neoadjuvan berbasis antrasiklin, pada penderita dengan HER-2/neu 0, 1+, 2+ dan 3+, dengan ($p=0,85$).³⁰ Perbedaan hasil tersebut diduga kemungkinan disebabkan karena pasien yang digunakan heterogen, mengingat sifat-sifat sel tumor pada KPLL sangat heterogen, dilihat dari sisi gradasi, stadium, subtipe karsinoma payudara, juga dipengaruhi oleh reseptor hormonal, ada tidaknya mutasi pada p53 dan faktor genetik.

Pemeriksaan HER-2/neu pada KPLL sangat penting serta telah menjadi pemeriksaan yang rutin dilakukan pada karsinoma payudara. Hal ini berhubungan dengan prognosis, strategi pengobatan dengan adanya imunoterapi. HER-2/neu berperan dalam proliferasi, kecepatan pertumbuhan dan agresivitas dari sel-sel tumor. Berdasarkan cara kerja obat kemoterapi yang bekerja baik pada sel yang aktif berproliferasi, maka karsinoma payudara dengan ekspresi HER-2/neu berlebih akan memiliki respons yang lebih baik terhadap kemoterapi. Pada penelitian ini, sebagian besar kasus (19 dari 23 kasus) dengan HER-2/neu negatif tidak berespons terhadap kemoterapi neoadjuvan FAC. Imuno-ekspresi HER-2/neu negatif secara umum menunjukkan jumlah reseptor faktor pertumbuhan juga rendah yang nantinya mengakibatkan proliferasi sel juga rendah. Rendahnya tingkat proliferasi sel, menyebabkan kurang efektifnya kerja obat kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin.

Petanda Ki-67 banyak digunakan untuk menilai tingginya proliferasi sel-sel tumor. Ki-67 diperiksa dengan menggunakan pemeriksaan IHC yang dapat mendeteksi proliferasi sel pada berbagai fase yang terjadi di inti sel, mulai dari G₁, S, G₂ dan M, yang tidak dimiliki oleh

Formatted: Tab stops: Not at 3.25"

Formatted: Font: 10 pt

Formatted

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted

Formatted: Line spacing: single

Formatted

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt, Font color: Red

Formatted

Formatted

Formatted

Formatted

Formatted

Formatted

Formatted

Formatted

Formatted: Superscript

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted: Pattern: Clear (Black)

Formatted

Formatted: Justified, Tab stops: Not at 3.25"

PENELITIAN

Hubungan antara HER-2/neu dan Ki-67 dengan Respon

Majalah Patologi

I Made Jatiluhur, Anglita Yantisetiasti, Abdul Hadi Hassan, Belfy S. Hemowo

pemeriksaan lain dalam menilai proliferasi sel. Hal ini menyebabkan Ki-67 lebih sering digunakan dibandingkan petanda indeks proliferasi yang lain. Semakin tinggi indeks proliferasi sel, menunjukkan semakin tinggi pula aktivitas proliferasi sel yang terjadi. Hal ini tentunya berpengaruh terhadap respons terhadap kemoterapi neoadjuvan FAC yang diberikan pada KPLL. Hal ini berkaitan dengan cara kerja obat-obat kemoterapi yang berkerja baik pada sel-sel yang aktif berproliferasi.

Tabel 3 pada penelitian ini juga memberikan data mengenai hubungan antara imunoeksresi Ki-67 (indeks proliferasi sel) tinggi dan rendah dengan respons kemoterapi neoadjuvan FAC pada KPLL. Berdasarkan uji statistik didapatkan nilai $p < 0,001$ dan Rasio odds sebesar 18,33, yang artinya terdapat hubungan bermakna antara imunoeksresi Ki-67 dengan respons kemoterapi neoadjuvan FAC, dan penderita KPLL dengan imunoeksresi Ki-67 tinggi, memiliki peluang untuk berespons terhadap kemoterapi neoadjuvan FAC 18,33 kali dibandingkan penderita KPLL dengan imunoeksresi Ki-67 yang rendah. Penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Peter A. Fasching, dkk pada KPLL yang mendapat kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin menunjukkan bahwa penderita dengan imunoeksresi Ki-67 yang tinggi berhubungan dengan respons kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin dengan nilai ($p < 0,001$).³¹

Imunoeksresi Ki-67 yang merupakan petanda untuk proliferasi sel, yang dapat menilai proliferasi sel dari seluruh siklus, kecuali G0, karena G0 adalah fase istirahat atau fase sel tidak dalam keadaan berproliferasi. Obat-obat kemoterapi bekerja pada sel-sel yang sedang berproliferasi pada fase tertentu, dengan hasil akhir sel-sel tumor akan mengalami apoptosis, sehingga menyebabkan pengcilan massa tumor. Hal tersebut yang menyebabkan pentingnya pemeriksaan Ki-67 dalam memperkirakan respons terhadap kemoterapi.

Berdasarkan pentingnya pemeriksaan HER-2/neu dan Ki-67 tersebut di atas, tentunya pemeriksaan terhadap keduanya secara bersama-sama akan memberi manfaat yang lebih besar dalam memperkirakan respons kemoterapi neoadjuvan FAC pada KPLL. Hal ini ditunjukkan pada angka pseudo R2 yang lebih tinggi bila pemeriksaan HER-2/neu dan Ki-67

dilakukan secara bersama-sama dibandingkan bila dilakukan tersendiri untuk memprediksi respons kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin pada KPLL [HER-2/neu dan Ki-67 (0,3291) > Ki-67 (0,2964) > HER-2/neu (0,2247)]. Ini menunjukkan gabungan pemeriksaan HER-2/neu dan Ki-67 untuk meramalkan respons kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin pada KPLL secara signifikan jauh lebih baik bila dibandingkan dengan hanya pemeriksaan HER-2/neu saja atau Ki-67 saja. Dari hasil tersebut di atas juga tergambar bahwa pemeriksaan Ki-67 lebih berperan dibandingkan HER-2/neu dalam memperkirakan respons kemoterapi neoadjuvan FAC. Hal ini juga ditunjang oleh nilai p dengan signifikansi lebih baik pada Ki-67 dibandingkan HER-2/neu serta nilai Rasio Odds yang lebih tinggi pada Ki-67 dibandingkan HER-2/neu.

KESIMPULAN

HER-2/neu dan Ki-67 mempengaruhi respons kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin pada KPLL.

Sebagai kesimpulan dari penelitian ini, ekspresi HER-2/neu, Ki-67 maupun gabungan keduanya memiliki hubungan dengan respons kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin pada KPLL, sehingga pemeriksaan HER-2/neu dan Ki-67 terhadap biopsi jaringan karsinoma payudara yang akan mendapatkan kemoterapi neoadjuvan sangat penting dilakukan untuk memprediksi keberhasilan kemoterapi neoadjuvan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Manuaba IBTW. Kanker Payudara: Panduan Penatalaksanaan Tumor Solid. Jakarta: Sagung Seto; 2010. p. 17-50.
2. Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X, Bussolati G, Tavassoli FA, Eusebi V, et al. Tumours of the Breast. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. Pathology & Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press; 2003. p. 9-112.
3. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Vijver MJVd. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th ed. Lyon France: International Agency for Research on Cancer; 2012.

PENELITIAN

Hubungan antara HER-2/neu dan Ki-67 dengan Respon

I Made Jatiluhur, Anglita Yantisetiasti, Abdul Hadi Hassan, Bety S. Hernowo

Majalah Patologi

Formatted: Tab stops: Not at 3.25"

Formatted: Font: 10 pt

4. Snoj N, Dinh P, Bedard P, Sotiriou C. Molecular Biology of Breast Cancer. In: Coleman WB, Tsongalis GJ, editors. Essential Concepts in Molecular Pathology. California: Elsevier; 2010. p. 341-8.
5. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2013 Jan; 63(1):11-30. PubMed PMID: 23335087. Epub 2013/01/22. eng.
6. Avril N, Sassen S, Roylance R. Response to therapy in breast cancer. J Nucl Med. 2009; 50:55S-63S.
7. Johnston SRD, Small S. Systemic therapy for the breast cancer. Cancer chemotherapy. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 273-9.
8. Akhsan A, Aryandono T. Prognostic Factors of locally advanced breast cancer patients receiving neoadjuvant and adjuvant chemotherapy. Asian Pac J Cancer Prev. 2010; 11(3):759-61. PubMed PMID: 21039049. Epub 2010/11/03. eng.
9. Tan EY, Wong HB, Ang BK, Chan MYP. Locally advanced and metastatic breast cancer in a tertiary hospital. Ann Acad Med Singapore. 2005; 34:595-601.
10. Saghir NSE, Eniu A, Carlson RW, Aziz Z, Vorobiof D, Hortobagyi GN. Locally advanced breast cancer—treatment guideline implementation with particular attention to low-and middle-income countries. Guidelines for International Breast Health and Cancer Control Implementation. 2008; 113(8):2315-24.
11. Keswara MA, Sudarsa IW, Golden N. The risk factor of neutropenia on locally advanced breast cancer patients treated with first cycle cyclophosphamide, doxorubicine, 5- fluorouracil chemotherapy at Sanglah General Hospital Denpasar, Bali-Indonesia. Bali Medical Journal. 2012; 1(3):116-20.
12. Honig A, Rieger L, Sutterlin M, Wallwiener D, Dietl J, Solomayer EF. State of the art of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Rationale, results and recent developments. Ger Med Sci. 2005; 3:1-15. Doc08. PubMed PMID: 19675725. Pubmed Central PMCID: 2703246. Epub 2005/01/01. eng.
13. Kardinal CG, Cole JT, Perry MC. Breast Cancer. The Chemotherapy Source Book. - 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 363-407.
14. Wood WC, Muss HB, Solin LJ, Olopade OL. Malignant Tumors of the breast In: DeVita, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer principles and practise of Oncology. -8th ed. Philadelphia: Lippincott; 2008. p. 1145-77.
15. Tiezzi DG, Andrade JM, Ribeiro-Silva A, Zola FE, Marana HR, Tiezzi MG. HER-2, p53, p21 and hormonal receptors proteins expression as predictive factors of response and prognosis in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel plus epirubicin combination. BMC Cancer. 2007; 7:1-10.(36).
16. Sahoo S, Lester SC. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy. Arch Pathol Lab Med. 2009; 133(4):633-42.
17. Green MC, Giodarno SH, Hortobagyi GN. Medical Therapy of Locally Advanced Breast Cancer In: Piccart M, Wood WC, Hung MC, Solin LJ, Cardoso F, editors. Breast Cancer Management and Molecular Medicine Toward Tailored Approaches. Berlin: Springer; 2006. p. 427-47.
18. Tang Y, Zhu L, Li Y, Ji J, Li J, Yuan F, et al. Overexpression of epithelial growth factor receptor (EGFR) predicts better response to neo-adjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer. J Transl Med. 2012; 10(S4).
19. Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Tashima R, Toyozumi Y, Arima N. Changes in the ER, PgR, HER2, p53 and Ki-67 biological markers between primary and recurrent breast cancer: discordance rates and prognosis. WJSO. 2011; 9(131):7.
20. Strand C, Bak M, Borgquist S, Chebil G, Falck A-K, Fjällskog M-L, et al. The combination of Ki67, histological grade and estrogen receptor status identifies a low-risk group among 1,854 chemo-naïve women with N0/N1 primary breast cancer. Springer Plus. 2013; 2:1-10(111).
21. Guarneri V, Bengala C, Orlandini C, Gennari A, Donati S, Campani D, et al. HER2 overexpression as a prognostic factor in metastatic breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy and auto-

Formatted: Pattern: Clear (Black)

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted: Justified, Tab stops: Not at 3.25"

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

PENELITIAN

Hubungan antara HER-2/neu dan Ki-67 dengan Respon

I Made Jatiluhur, Anglita Yantisetiasti, Abdul Hadi Hassan, Bety S. Hermowo

Majalah Patologi

logous stem cell support. Bone Marrow Transpl. 2004; 34: 413-7.

22. Kinsella MD, Nassar A, Siddiqui MT, Cohen C. Estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and HER2 expression pre- and post-neoadjuvant chemotherapy in primary breast carcinoma: a single institutional experience. Int J Surg Clin Exp Pathol. 2012; 5(6): 530-6. PubMed PMID: 22949935. Pubmed Central PMCID: 3430104.

23. Rosai J. Breast. -Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 2. -10 ed. British: Mosby Elsevier; 2011. p. 1659-733.

24. Kill IR. Localisation of the Ki-67 antigen within the nucleolus. J Cell Sci 1996; 109: 1253-63.

25. Yamaguchi T, Mukai H. Ki-67 index guided selection of preoperative chemotherapy for HER2-positive breast cancer: A randomized phase II trial. Jpn J Clin Oncol. 2012; 42(12): 1211-4.

26. Warm M, Kates R, Mallmann P, Dick M, Naworth F, Harbeck N, et al. Impact of tumor biological factors on response to pre-operative epirubicin and paclitaxel chemotherapy in primary breast cancer. Anticancer Res. 2007; 27: 1031-8.

27. Glück S. Adjuvant chemotherapy for early breast cancer: Optimal use of epirubicin. The Oncologist. 2005; 10: 780-91.

28. Vincent-Salomon A, Carton M, Freneaux P, Palangie T, Beuzeboc P, Mouret E, et al. ERBB2 overexpression in breast carcinomas: No positive correlation with complete pathological response to pre-operative high-dose anthracycline-based chemotherapy. EJC. 2000; 36: 586-91.

29. Yu Y, Xiang H, He X-M, Yang H-J, Zong X-Y. Predictive factors determining neoadjuvant chemotherapy outcomes in breast cancer - a single center experience. Asian Pacific J Cancer Prev. 2013; 14(4): 2401-6.

30. Tulbah AM, Ibrahim EM, Ezzat AA, Ajarim DS, Rahal MM, El Weshi AN, et al. HER-2/Neu overexpression does not predict response to neoadjuvant chemotherapy or prognosticate survival in patients with locally advanced breast cancer. Med Oncol. 2002; 19(1): 15-23. PubMed PMID: 12025887. Epub 2002/05/25. eng.

31. 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. PubMed PMID: 22081974. Pubmed Central PMCID: 3262864. Epub 2011/11/16. eng.

Formatted: Tab stops: Not at 3.25"

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Space After: 0 pt

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted: Section start: Continuous

Formatted: Pattern: Clear (Black)

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt

Formatted: Justified, Tab stops: Not at 3.25"

Formatted: Font: (Default) Arial, 10 pt