

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI *ESTROGEN RECEPTOR* DENGAN
GRADING KARSINOMA DUKTUS INVASIF PAYUDARA**

Studi pada Penderita Karsinoma Duktus Invasif Payudara

di RSUP Dr. Karyadi Tahun 2010

Karya Tulis Ilmiah

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



diajukan oleh :

Novrida Anggun F.A

01.207.5541

Kepada

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2011

KARYA TULIS ILMIAH

HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI *ESTROGEN RECEPTOR* DENGAN

GRADING KARSINOMA DUKTUS INVASIF PAYUDARA

**Studi pada Penderita Karsinoma Duktus Invasif Payudara
di RSUP Dr. Kariadi Semarang Tahun 2010**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

Novrida Anggun F.A

01.207.5541

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 7 Maret 2011
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Dr. dr. H. Rofiq Anwar, Sp. PA.

Anggota Tim Penguji

dr. H. Sumarno, M.Si Med., Sp.PA.

Pembimbing II

dr. H. Hadi Sarosa, M. Kes.

dr. Hj. Ken Wirastuti, M.Kes., Sp.S



Semarang, Maret 2011

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,

Dr. dr. H. Taufiq R. Nasihun, M.Kes, Sp.And

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Syukur Alhamdulillah, dengan memanjatkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya serta sholawat dan salam tidak lupa dihanturkan pada junjungan Nabi Besar Muhammad SAW beserta keluarga, sahabat dan para pengikutnya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah (KTI) yang berjudul **“HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI ESTROGEN RECEPTOR DENGAN GRADING KARSINOMA DUKTUS INVASIF PAYUDARA Studi Pada Penderita Karsinoma Duktus Invasif Payudara di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang Tahun 2010”**. Sebagai persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA).

Pada kesempatan ini perkenankanlah penulis menyampaikan ungkapan terima kasih kepada pihak yang telah membantu dalam proses penyusunan dan penyelesaian KTI ini, yaitu:

1. Dr. dr. H. Taufiq R. Nasihun, M.Kes, Sp.And, Selaku Dekan Fakultas Kedokteran UNISSULA
2. Dr. dr. H. Rofiq Anwar, Sp.PA, selaku dosen pembimbing I yang dengan penuh perhatian dan kesabaran membimbing, mengarahkan dan meluangkan waktu sehingga penyusunan KTI ini terselesaikan.

3. Dr. Hadi Sarosa, M.Kes, selaku pembimbing II yang dengan penuh perhatian dan kesabaran membimbing, mengarahkan dan meluangkan waktu sehingga penyusunan KTI ini terselesaikan.
4. Dr. Sumarno, M.Si.Med, Sp.PA dan dr. Ken Wirastuti, M.Kes, Sp.S sebagai dosen penguji I dan II yang telah sabar dan penuh pengertian memberikan bimbingan, pengarahan, saran dan meluangkan waktu sehingga penyusunan KTI ini terselesaikan.
5. Kepala Bagian laboratorium Patologi Anatomi dan beserta seluruh Staff RSUP Dr. Kariadi Semarang
6. Papa dan Mama tercinta, yang telah menjadi motivasi penulis dalam menyelesaikan pendidikan serta senantiasa memberikan do'a, semangat, dan dukungan baik secara moral, material maupun spiritual dengan penuh kasih sayang dan pengorbanan.
7. Teman-teman dan sahabat-sahabat atas do'a dan bantuan yang diberikan, serta teman-teman Reinforcer 2007 atas do'a, semangat dan bantuan kalian.
8. Semua pihak yang telah membantu penulis dalam penyelesaian KTI.

Penulis menyadari bahwa KTI ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi tercapainya perbaikan di masa yang akan datang.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb

Semarang, Maret 2011

Penulis

DAFTAR ISI

JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
PRAKATA	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
INTISARI	x
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.3.3 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Payudara Normal.....	5
2.1.1 Anatomi.....	6
2.1.2 Histologi.....	8
2.1.3 Fisiologi.....	8
2.2 Kanker Payudara.....	8

2.2.1 Definisi.....	8
2.2.2 Patogenesis	9
2.2.3 Diagnosis.....	10
2.2.4 Klasifikasi.....	10
2.2.5 Karsinoma Duktus Invasif.....	12
2.2.6 Prognosis	15
2.3 Histopatologi	17
2.3.1 Grading Histopatologi.....	18
2.3.2 Estrogen.....	20
2.3.3 Reseptor Estrogen.....	21
2.4 Ekspresi Reseptor Estrogen dan Grading Karsinoma Duktus Invasif	26
2.5 Kerangka Teori.....	27
2.6 Kerangka Konsep.....	27
2.7 Hipotesis.....	28
BAB III METODE PENELITIAN	29
3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	29
3.2 Variabel dan Definisi Operasional.....	29
3.3 Populasi dan Sampel	30
3.3 Instrumen dan Bahan Penelitian	32
3.5 Cara Penelitian.....	33
3.6 Tempat dan Waktu.....	36
3.7 Alur Penelitian.....	37

3.8 Analisis Hasil.....	38
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	39
4.1 Hasil Penelitian.....	39
4.2 Pembahasan.....	41
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	45
5.1 Kesimpulan.....	45
5.2 Saran.....	45
DAFTAR PUSTAKA	47
LAMPIRAN-LAMPIRAN	



DAFTAR TABEL

Tabel 3.1. Pembagian grading Histopatologi.....	18
Tabel 3.2. Score grading berdasarkan metode semikuantitatif menurut Elston dan Ellis	20
Tabel 4.3 Karakteristik penderita.....	39
Tabel 4.3. Tabulasi silang antara ekspresi estrogen reseptor dengan grading karsinoma duktus invasif payudara.....	40
Tabel 4.4. Hasil uji <i>Spearman</i>	41



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data hasil pemeriksaan ekspresi estrogen reseptor pada grading karsinoma duktus invasif payudara

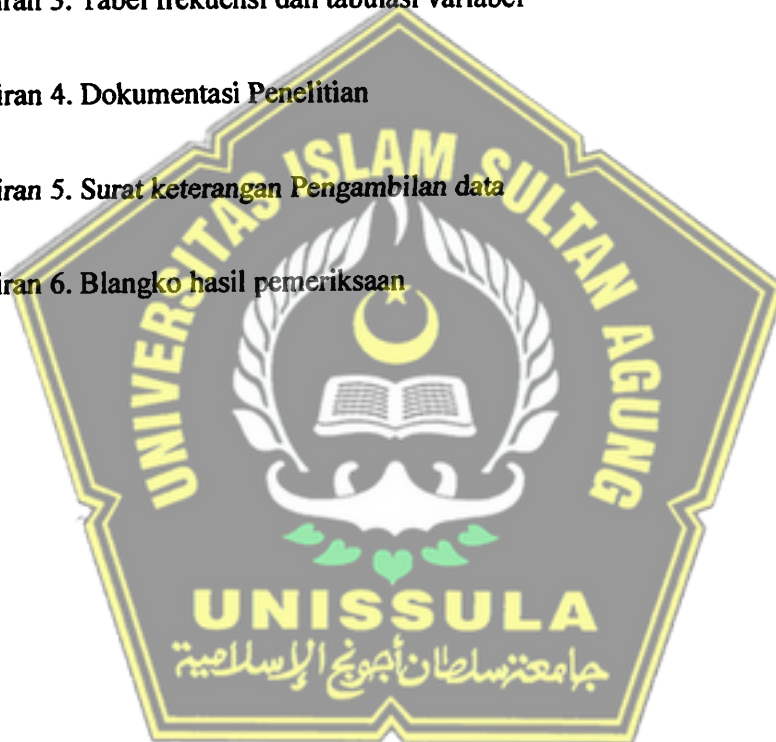
Lampiran 2. Hasil uji korelasi *Spearman* hubungan antara ekspresi estrogen reseptor dengan grading karsinoma duktus invasif payudara

Lampiran 3. Tabel frekuensi dan tabulasi variabel

Lampiran 4. Dokumentasi Penelitian

Lampiran 5. Surat keterangan Pengambilan data

Lampiran 6. Blangko hasil pemeriksaan



INTISARI

Grading histopatologi dan ekspresi estrogen reseptor merupakan faktor prognosis yang berperan penting dalam penanganan karsinoma duktus invasif payudara. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan grading karsinoma duktus invasif payudara dengan ekspresi estrogen reseptor.

Penelitian ini menggunakan metode penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*, dengan sampel sebanyak 60 kasus karsinoma duktus invasif payudara yang diambil dari arsip laboratorium patologi anatomi Rumah Sakit Dr. Kariadi yang diperiksa estrogen reseptornya dengan metode immunohistokimia. Data dianalisis dengan uji korelasi *Spearman*.

Dari 60 kasus karsinoma duktus invasif payudara, 8 penderita dengan grade 1 (berdiferensiasi baik) didapatkan 5 (62,5%) penderita dengan estrogen reseptor negatif dan 3 (37,5%) penderita dengan estrogen reseptor positif, Sedangkan 35 penderita dengan grade 2 (berdiferensiasi sedang), terdapat 8 (22,85%) penderita dengan estrogen reseptor negatif dan 27 (77,15%) penderita dengan estrogen reseptor positif, Dan 17 penderita dengan grade 3 (berdiferensiasi buruk), terdapat 8 (47,05%) penderita dengan estrogen reseptor negatif dan 9 (52,95%) penderita dengan estrogen reseptor positif. Uji korelasi *spearman* antara ekspresi estrogen reseptor dengan grading karsinoma duktus invasif didapatkan p sebesar 0,895 ($p > 0,05$).

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara ekspresi estrogen reseptor dengan grading karsinoma duktus invasif payudara.

Kata kunci: *Ekspresi estrogen receptor, grading histopatologi, karsinoma payudara*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma duktus invasif payudara merupakan karsinoma payudara yang paling sering terjadi, yaitu sekitar 75%-78% dari kanker payudara (Sadhana, 2007). Pemeriksaan grading histopatologi merupakan baku emas dalam pemeriksaan kanker, untuk menentukan sifat kanker berdasarkan Elston-Ellis meliputi adanya pertumbuhan yang invasif, pleomorfik, dan mitosis (Anonymous, 2003). *College of American Pathologist and the American Society of clinical oncologis* menyatakan bahwa hormon estrogen secara klinis dikategorikan sebagai factor prognosis pada kanker payudara, karena hormon estrogen merupakan factor resiko terjadinya kanker payudara (Ross, 2005). Hormon estrogen berikatan dengan reseptor estrogen yang berperan dalam merangsang poliferasi dan deferensiasi sel di payudara normal dan kanker payudara seperti keterlibatan reseptor estrogen dalam mekanisme perkembangan tumor pada payudara (Robin, 2007). Namun (Annisa, 2010) mengatakan bahwa ekspresi estrogen tidak bermakna sebagai faktor prognosis karsinoma payudara.

Proliferasi dan deferensiasi sel kanker merupakan cerminan keadaan invasif pada sel kanker bersama dengan faktor lain seperti keadaan stroma, mitosis sel, dapat digambarkan sebagai derajat histologi yaitu berdeferensiasi

baik, sedang, dan jelek. Kanker payudara dengan ekspresi estrogen positif memiliki hubungan dengan prognosis penyakit yang buruk (Anonymous, 2006). Keadaan overekspresi reseptor estrogen pada jaringan karsinoma payudara dilaporkan berkaitan dengan peningkatan proliferasi dan diferensiasi dari sel kanker dan berhubungan dengan prognosis yang buruk dan angka rekurensi yang tinggi (Ross *et al*, 2005). Kurang lebih 75% kasus kanker payudara primer mengekspresikan reseptor estrogen yang dapat dikenal dengan analisis immunohistokimia (Shadana, 2006). Meskipun tidak semua studi menunjukkan hal yang sama, pada umumnya overekspresi reseptor estrogen yang ditandai dengan laju proliferasi dan diferensiasi yang tinggi berkaitan dengan prognosis yang lebih buruk (Kumar, 2004).

Grading histopatologi merupakan indikator kuat prognosis kanker payudara invasif. Seluruh kanker payudara harus ditentukan gradasi histopatologinya. Sistem gradasi histologi yang dianjurkan adalah menurut The Nottingham combined histologic grade berdasarkan Elston-Ellis yang merupakan modifikasi dari Bloom-Richardson (Anonymous, 2003). Disamping itu, dengan ditemukannya peran reseptor estrogen pada kanker payudara oleh para peneliti 100 tahun yang lalu. Pada perkembangannya, banyak penelitian mengenai ekspresi estrogen, mempunyai hubungan yang bermakna dengan jenis kanker yaitu semakin keras kanker makin luas sebaran reseptor estrogen dalam inti sel dan semakin buruk prognosisnya (Budi, 2006). Hingga saat ini pemeriksaan reseptor estrogen rutin dilakukan sebagai factor prediktif dan prognostik pada penderita kanker payudara (Ross *et al*, 2005).

Pemeriksaan terhadap ekspresi reseptor estrogen dinilai sangatlah penting untuk melihat perubahan biokimia yang terjadi pada kanker payudara, hal ini bertujuan untuk menentukan prognosis dan tindakan pengobatan (Cohen, 1989). Berdasarkan *American Society of Clinical Oncologi* dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan status reseptor estrogen pada setiap diagnosa awal guna menentukan prognosis kanker payudara (Ross, 2005). Anjuran untuk mengetahui status reseptor estrogen positif pada saat awal perkembangan tumor berkaitan dengan perkembangan tumor yang agresif, invasif, dan metastasis (Jones and Bartlett, 2005). Berdasarkan uraian singkat diatas maka peneliti terdorong melakukan penelitian guna menyempurnakan penelitian sebelumnya. Pada penelitian ini akan dilakukan pemeriksaan immunohistokimia untuk mengetahui prognosis karsinoma duktus invasif payudara berdasarkan grading histopatologi dan ekspresi reseptor estrogen.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada hubungan antara grading karsinoma duktus invasif payudara dengan ekspresi reseptor estrogen?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Memahami hubungan grading karsinoma duktus invasif payudara dengan ekspresi reseptor estrogen?

1.3.2 Tujuan khusus

1.3.2.1 Mengetahui ekspresi estrogen receptor menurut kriteria Reiner pada penderita karsinoma duktus invasif payudara grade 1

1.3.2.2 Mengetahui ekspresi estrogen receptor menurut kriteria Reiner pada penderita karsinoma duktus invasif payudara grade 2

1.3.2.3 Mengetahui ekspresi estrogen receptor menurut kriteria Reiner pada penderita karsinoma duktus invasif payudara grade 3

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.2 Ekspresi reseptor estrogen pada pemeriksaan imunohistokimia berguna sebagai terapi terkini pada karsinoma duktus invasif payudara.

1.4.3 Memberikan informasi tentang prognosis dan penentuan terapi pada pasien karsinoma duktus invasif payudara.



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Payudara Normal

2.1.1 Anatomi

Payudara wanita terletak pada dinding thorax anterior, payudara terletak sedikit tergantung, menutupi costa II sampai costa VI beserta cartilagines costalisnya, dan meluas dari pinggi lateral sternum sampai linea axillaris media. Sebagian besar glandula mammaria terletak pada fascia superficialis dan dapat bergerak ke semua arah. Ujung lateral atas glandula mammaria terletak di sekitar pinggir bawah musculus pectoralis major dan sampai ke axilla, di sini kelenjar ini terletak dekat dengan arteri axillaris.

Papilla mamma menonjol dari setengah bagian bawah payudara, tetapi posisinya terhadap dinding thorax sangat bervariasi dan tergantung pada derajat perkembangan kelenjar. Dasar papila dikelilingi oleh daerah kulit berpigmen yang dinamakan areola. Tonjolan-tonjolan kecil pada areola disebabkan oleh kelenjar areola yang ada di bawahnya (Snell, 2006).

Suplai arteri ke payudara berasal dari arteri mamaria interna, yang merupakan cabang dari arteri subclavia. aliran darah tambahan berasal dari cabang arteri axillaris. Darah dialirkan dari payudara melalui vena interna dan vena superficial yang menuju vena cava superior (Sloane, 2003).

Pembuluh-pembuluh limfe dari kuadran medial payudara menembus spatium intercoastalis kedua, ketiga, dan keempat dan masuk ke dalam thorax untuk bermuara ke kelenjar limfe di sepanjang arteria thoracica interna. Pembuluh-pembuluh limfe dari kuadran lateral mammae bermuara ke kelompok anterior atau pectoral nodi axillares. (Snell, 2006). Pentingnya mengetahui penyebaran aliran limfe payudara dalam hubungannya dengan penyebaran karsinoma payudara tidak dapat disangkal lagi. Kira-kira 60% karsinoma payudara terjadi di kuadran lateral atas, yang cenderung menyebar ke nodi axillares. Penyebaran kanker secara limfatik ke payudara yang lain, ke cavitas abdominalis, atau ke kelenjar limfe di pangkal leher disebabkan oleh obstruksi aliran limfe yang normal oleh sel-sel maligna atau destruksi pembuluh limfe oleh operasi atau radioterapi (Snell, 2006).

2.1.2 Histologi

Kelenjar payudara terdiri atas 15-25 lobus, yaitu kelenjar tubuloalveolar kompleks. Setiap lobus dipisahkan oleh stroma interlobar dan masing-masing mempunyai duktus laktiferus yang bermuara secara independen pada permukaan puting susu. Stroma interlobar terdiri atas jaringan ikat padat dan lemak dengan jumlah bervariasi. Setiap lobus mengandung jaringan ikat interlobular di antara lobulus.

Kelenjar payudara nonlaktans ditandai dengan banyak jaringan ikat dan sedikit unsur kelenjar. Lobulus mengandung kelompok-kelompok

tubuli kecil yang dilapisi epitel kuboid atau silindris rendah. Tubuli ini mirip duktus dan tetap dalam tahap ini selama kelenjar payudara ini tidak aktif. Mungkin terdapat sedikit perubahan siklik pada kelenjar payudara tetapi kelenjar ini mengalami regresi pada akhir siklus menstruasi. Kadang-kadang terlihat tubulus yang lebih nyata, seperti duktus interlobular kecil atau duktus ekskretorius intralobular besar yang keluar lobulus untuk bersatu dengan duktus interlobular. Tubulus potensial mungkin berupa korda sel padat berkembang. Tubuli ekskretorius dikelilingi jaringan ikat intralobular longgar dan halus yang mengandung fibroblas, limfosit, Sel plasma dan eosinofil. Daerah ini dikelilingi oleh jaringan ikat padat interlobular dan jaringan lemak (Eroschenko, 2003).

Kanker payudara sebagian besar timbul dari epitel duktus kelenjar. Tumor pada mulanya menjalar dalam duktus, lalu menginvasi dinding duktus, ke arah anterior mengenai kulit, ke arah posterior mengenai otot pektoralis dan dinding toraks. Kanker payudara bernetastasis paling sering pada kelenjar limfe aksilar dan kelenjar limfe mamaria interna. Metastasis di kedua kelenjar limfe tersebut dapat lebih lanjut bernetastasis ke kelenjar limfe supraklavikular. Sel kanker dapat masuk ke pembuluh darah menimbulkan metastasis hematogen pada paru, tulang, hati, pleura dan adrenal (Mintian, 2008).

2.1.3 Fisiologi

Secara fisiologis payudara mengalami berbagai perubahan yang dipengaruhi oleh hormonal. Pada saat pubertas, estrogen dan progesteron yang dihasilkan oleh ovarium dan pengaruh hipofisa anterior menyebabkan berkembangnya duktus dan asinus. Sesuai dengan siklus menstruasi, terjadi peningkatan estrogen dan progesteron sehingga terjadi proliferasi sel dan retensi cairan. Pada saat kehamilan, terjadi proliferasi sel akibat pengaruh estrogen, progesteron, laktogen plasenta dan prolaktin. Pada saat menyusui terjadi peningkatan produksi prolaktin dan penurunan estrogen dan progesteron, sedangkan pada saat menopause terjadi involusi payudara diikuti dengan berkurangnya jumlah kelenjar (Karmalis, 2009).

2.2 Kanker Payudara

2.2.1 Definisi

Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sekelompok sel tubuh yang abnormal dan tidak terkendali, umumnya membentuk benjolan (tumor). Kanker dapat bersifat jinak (*benigna*) atau ganas (*maligna*). Sel-sel kanker ini menyebar melalui aliran darah dan getah bening ke bagian-bagian lain dari tubuh, sehingga dapat tumbuh kanker baru di tempat lain. Sel kanker jinak tumbuhnya lambat dan tidak menyebar ke bagian lain tubuh (Doni, 2007).

Di negara berkembang, kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian manusia. Kanker adalah segolongan penyakit yang ditandai dengan pembelahan sel yang tidak terkendali dan kemampuan

sel-sel tersebut untuk menyerang jaringan biologis lainnya, baik dengan pertumbuhan langsung di jaringan yang bersebelahan (*invasi*) atau dengan migrasi sel ke tempat yang jauh (*metastasis*). Secara umum, kanker dapat menyerang hampir setiap bagian tubuh manusia, salah satunya adalah payudara. Kanker payudara merupakan neoplasma yang mana terjadi suatu pertumbuhan abnormal jaringan payudara, tumbuh infiltrasi, dan destruktif serta dapat bermetastase (Asrul, 2003).

2.2.2 Patogenesis

Kadar hormone estrogen yang tinggi dan berlangsung lama tanpa diimbangi oleh hormon progesteron akan menyebabkan berlangsungnya perangsangan yang terus menerus pada sel epitel kelenjar sehingga terjadi proliferasi yang berlebihan. Untuk dapat bekerja, hormon ini membutuhkan suatu protein spesifik dalam sel sasaran yang dikenal sebagai "reseptor". Pada dasarnya reseptor mempunyai 2 fungsi utama yaitu 1) mengenal dan mengikat hormon estrogen, dan 2) mengantar hormon estrogen dari sitoplasma ke inti sel sehingga berlangsung respons sel yang spesifik. Dalam inti sel kompleks reseptor-estrogen ini berikatan dengan bagian kromatin yang disebut "akseptor". Dengan berlangsungnya rangkaian ikatan ini, inti sel mulai membentuk mRNA yang dikeluarkan ke sitoplasma dan sel mulai membentuk protein spesifik yang pada akhirnya menghasilkan pembelahan sel (budi, 2008). Reseptor estrogen dan progesterone yang secara normal terdapat di sel epitel payudara, mungkin berinteraksi dengan promoter pertumbuhan,

seperti *transforming growth factor a* (berkaitan dengan pertumbuhan epitel), *platelet-derived growth-factor*, dan faktor pertumbuhan fibroblast yang dikeluarkan oleh sel kanker payudara, untuk menciptakan suatu mekanisme autokrin perkembangan tumor (Robin, 2007).

2.2.3 Diagnosis

Diagnosis pasti kanker payudara ditegakkan dengan biopsi pada massa yang teraba atau tampak pada pemeriksaan mammografi. Penyelidikan secara menyeluruh harus segera dilakukan ketika didapatkan abnormalitas pada payudara dan diikuti hingga pasien dinyatakan sembuh. Secara umum direkomendasikan pemeriksaan mammografi sebagai bagian dari evaluasi pada semua wanita usia 30 tahun atau lebih dengan massa abnormal pada payudaranya, tujuan pemeriksaan ini untuk menilai sifat dari massa yang teraba dan menentukan apakah terdapat massa lain yang tersembunyi. Penentuan stadium kanker payudara menggunakan sistem TNM berdasarkan petunjuk dari *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Angka harapan hidup sangat bervariasi dan berkorelasi dengan stadium tumor, berkisar dari 99% untuk stadium 0 hingga 14% untuk stadium IV (Cigler dan Ryan, 2008).

2.2.4 Klasifikasi

Pembagian jenis histologik kanker payudara terbatas jenis epitel dan duktus invasif menurut WHO sebagai berikut :

Epithelial tumours

1. *Invasive ductal carcinoma, not otherwise specified*
 - a. *Mixed type carcinoma*
 - b. *Pleomorphic carcinoma*
 - c. *Carcinoma with osteoclastic giant cells*
 - d. *Carcinoma with choriocarcinomatous features*
 - e. *Carcinoma with melanotic features*
2. *Invasive lobular carcinoma*
3. *Tubular carcinoma*
4. *Invasive cribriform carcinoma*
5. *Medullary carcinoma*
6. *Mucinous carcinoma and other tumours with abundant mucin*
 - *Mucinous carcinoma*
7. *Cysadenocarcinoma and columnar cell mucinous carcinoma*
8. *Signet ring cell carcinoma*
9. *Neuroendocrine tumours*
10. *Solid neuroendocrine carcinoma*
11. *Atypical carcinoid tumour*
12. *Small cell / oat cell carcinoma*
13. *Large cell neuroendocrine carcinoma*
14. *Invasive papillary carcinoma*
15. *Invasive micropapillary carcinoma*
16. *Apocric carcinoma*

17. *Metaplastic carcinoma*

18. *Pure epithelial metaplastic carcinomas*

a. *Squamous cell carcinoma*

b. *Adenocarcinoma with spindle cell metaplasia*

c. *Adenosquamous carcinoma*

d. *Mucoepidermoid carcinoma*

19. *Mixed epithelial/mesenchymal metaplastic carcinoma*

(Robin,2007).

2.2.5 Karsinoma Duktus Invasif Payudara

Karsinoma ductus invasif merupakan jenis tersering. Karena biasanya memiliki banyak stroma. Karsinoma ductus invasif adalah istilah yang digunakan untuk semua karsinoma yang tidak dapat disubklasifikasikan kedalam salah satu tipe khusus, sebagian besar karsinoma ductus menimbulkan respon desmoplastik, yang menggantikan lemak payudara normal, membentuk massa dan terdapat lesi yang mengalami retraksi, menginfiltrasi jaringan payudara disekitarnya dan teraba keras seperti batu (Robbins, 2007).

Sebagian besar tumor berkembang dari sel-sel epitel yang terdapat pada permukaan duktus (King *et al*, 2005). Secara makroskopis tumor berupa massa infiltratif berwarna putih-keabuan yang teraba keras seperti batu dan berpasir. Gurat kapur putih kekuningan merupakan ciri khas karsinoma ini dan dapat terjadi akibat deposit jaringan elastik di

sekitar duktus di daerah yang terkena. Fibrosis dapat luas dan menghasilkan suatu karsinoma tipe keras (Ellis *et al*, 2003).

Secara sitologi, sediaan hapus terdiri dari sel-sel epitel yang tersebar dan sebagian membentuk kelompokan-kelompokan dengan inti besar, poligonal, N/C rasio meningkat, tepi inti ireguler. Nukleoli mudah terlihat dan kadangkadang multipel. Pada sediaan lain, sediaan hapus dapat terdiri dari sel-sel berukuran sedang, kohesi antar sel renggang dan monomorfik. Pada keadaan ini sering sel-sel tersebar secara tunggal, tidak dijumpai sel-sel mioepitel dan tidak dijumpai *bare bipolar nuclei*. Pada tumor *highgrade*, sel-sel tersebar satu-satu, membesar, tepi ireguler. Kadang-kadang dapat dijumpai musin interselular dan dapat mengandung granula neuroendokrin (Lester, 2005).

Hal ini merupakan suatu konfirmasi yang menunjukkan malignansi. Populasi sel relatif sedikit, kadang-kadang tunggal, tidak dijumpai sel-sel mioepitel dan kohesi antar sel hilang. Inti *moderate* sampai atipia berat, membesar, pleomorfik, membran inti ireguler, kromatin kasar dan sitoplasma intak. Dapat dijumpai sel-sel fibroblast dan fragmen kolagen (stromal desmoplasia) disertai dengan sel-sel atipik. Pada beberapa kasus dapat dijumpai lumina intrasitoplasmik dan gambaran nekrosis jarang dijumpai. Gambaran pada sediaan hapus secara keseluruhan meliputi selularitas, ada tidaknya populasi sel-sel bimodal, kohesi antar sel, ukuran dan bentuk sel-sel yang membentuk

agregasi serta komponen stromal sangat penting untuk menunjukkan gambaran sitologi secara detail.

Ditemukannya lumina intrasitoplasmik pada sel-sel atipik kadang-kadang dengan "*bull's eye inclusion*" penting untuk menegakkan kriteria malignansi. Pada *poorly differentiated carcinoma*, sel-sel mengalami disosiasi total, sehingga kadang-kadang dapat menyerupai gambaran limfoma, tetapi sel-sel lebih sering beragregasi, *overlapping* dan kecenderungan membentuk mikroasiner. Adanya jaringan fibrous dan lemak menunjukkan suatu kecenderungan untuk lesi maligna yang invasif. Sel-sel limfosit dan stromal harus dapat dibedakan dengan inti bipolar atau dari *naked nuclei* dari tumorjinak payudara. Gambaran nekrosis secara kuat menunjukkan malignansi dan karakteristik dari DCIS dan jarang dijumpai pada karsinoma invasif. Nekrosis tumor harus dapat dibedakan dengan kista dan duktus ektasia (Lindholm, 2005).

2.2.6 Prognosis

Prognosis kanker payudara dipengaruhi oleh variable berikut :

- 2.2.6.1 Ukuran karsinoma primer. Pasien dengan karsinoma invasif lebih kecil daripada 1 cm memiliki harapan hidup yang sangat baik jika tidak terdapat keterlibatan kelenjar getah bening dan mungkin tidak memerlukan terapi sistemik.
- 2.2.6.2 Keterlibatan kelenjar getah bening dan jumlah kelenjar getah bening yang terkena metastasis. Jika tidak ada kelenjar ketiak

yang terkena, angka harapan hidup menurun bersama setiap kelenjar getah bening yang terkena dan menjadi kurang dari 50%.

2.2.6.3 Derajat karsinoma. Karsinoma berdiferensiasi baik memiliki prognosis yang secara bermakna lebih baik dibandingkan dengan karsinoma yang berdiferensiasi buruk. Karsinoma berdiferensiasi sedang pada awal hidupnya memiliki prognosis baik, tetapi harapan hidup pada 20 tahun mendekati angka untuk karsinoma yang berdiferensiasi buruk.

2.2.6.4 Tipe histologik karsinoma. Semua tipe khusus karsinoma payudara (ubulus, medular, lobulus, papilar, dan musinosa) memiliki prognosis yang sedikit banyak lebih baik daripada karsinoma tanpa tipe khusus.

2.2.6.5 Invasi Limfovaskular. Adanya tumor di dalam rongga vascular di sekitar tumor primer merupakan faktor prognosis yang buruk.

2.2.6.6 Ada tidaknya reseptor estrogen atau progesteron. Adanya reseptor hormon menyebabkan prognosis sedikit membaik. Namun, alasan untuk menentukan keberadaan reseptor tersebut adalah untuk memperkirakan respons terhadap terapi. Angka tertinggi respons (sekitar 80%) terhadap terapi antiestrogen (ooforektomi atau tamoksifen) ditemukan pada pasien yang tumornya memiliki reseptor estrogen dan progesteron.

2.2.6.7 Laju proliferasi kanker. Proliferasi dapat diukur dari hitung mitosis, flow cytometri, atau dengan penanda imunohistokimia untuk protein siklus sel. Hitung mitosis merupakan bagian dari sistem penentuan derajat. Laju proliferasi yang tinggi berkaitan dengan prognosis yang lebih buruk.

2.2.6.8 Aneuploidi. Karsinoma dengan kandungan DNA abnormal (aneuploidi) memiliki prognosis sedikit lebih buruk dibandingkan dengan karsinoma dengan kandungan DNA serupa dengan sel normal.

2.2.6.9 Ekspresi berlebihan ERBB2. Ekspresi berlebihan protein terbungkus membrane ini hampir selalu disebabkan amplifikasi gen. Oleh karena itu, ekspresi berlebihan dapat ditentukan dengan imunohistokimia (yang mendeteksi protein di potongan jaringan) atau dengan fluorescence insitu hybridization(yang mendeteksi jumlah salinan gen) (Kumar, 2004).

2.3 Histopatologi

Pemeriksaan histopatologi ialah dengan prosedur biopsi yaitu mengambil sampel jaringan payudara untuk menilai jaringan tersebut mengandung sel kanker atau bukan kanker., biopsi dengan pemeriksaan mikroskop adalah satu-satunya cara untuk menegakkan diagnosis pasti kanker. Biopsi dapat mengidentifikasi tipe dan stadium dari kanker yang ditemukan. Ada beberapa metode dari biopsi payudara antara lain ; *core needle biopsy*, *vacuum-assisted biopsy*, *arge core surgical*, *open surgical*. Metode yang

diambil untuk melakukan biopsi tergantung pada beberapa faktor antara lain ukuran, bentuk, dan lokasi tumor, berapa banyak tumor yang ada, riwayat penyakit dahulu dari pasien, keinginan dari pasien, dan kemampuan operator yang melakukan biopsi, serta fasilitas pencitraan dimana biopsi itu dilakukan. Setiap metode juga memiliki resiko dan efek samping yang berbeda (Sidohutomo, 2008).

Untuk menentukan suatu gambaran histopatologi pada jaringan kanker payudara adalah melalui penialaian sistem grading histopatologi dan merupakan salah satu indikator prognosis. Sebagian besar sistem penentuan grading histopatologi dinilai berdasarkan grading menurut Elston-Ellis

2.3.1 Grading Histopatologi

Grading merupakan penilaian terhadap seberapa besar perkembangan (diferensiasi) dari tumor atau neoplasma jumlah mitosis didalam tumor serta derajat perbedaan antara sel kanker dan sel normal. Grading (G) membagi deferensiaasi menjadi 3

Tabel 1. Pembagian grading histopatologi

G-X	Tidak bisa dinilai	
G-1	Grade rendah	Diferensiasi baik
G-2	Grade menengah	Diferensiasi menengah
G-3	Grade tinggi	Diferensiasi buruk

(Underwood, 1999).

Seluruh kanker payudara kecuali tipe medullare harus dibuat gradasi histologisnya. Sistem gradasi histologis yang dianjurkan adalah menurut The Nattingham combined histologic grade (menurut ElstonEllis yang merupakan modifikasi dari Bloom-Richardson).

Gradasinya adalah menurut sebagai berikut:

Gx : Grading tidak dapat dinilai.

G1 : low grade (rendah)

G2 : intermediate grade (sedang)

G3 : High grade (tinggi)

Grade tumor merupakan penilaian tingkat keganasan atau agresivitasnya tumor. Ini dapat dilihat dari gambaran histologisnya. Struktur yang paling penting untuk membantu penilaian grade adalah aktivitas mitosis, ukuran inti dan pleomorfisme, tingkat kemiripan dengan jaringan normal (Underwood, 1999).

Diferensiasi mempunyai arti tingkat kemiripan tumor secara histologi terhadap sel atau jaringan asal. Diferensiasi menentukan grade suatu tumor. Tumor jinak tidak diklasifikasikan dalam bentuk ini karena tumor jinak hampir selalu sangat mirip dengan jaringan asal dan karena deskripsi tingkat diferensiasi tidak memberikan keuntungan klinis dalam arti memberi arahan pada pengobatan yang tepat. Sebaliknya, tingkat diferensiasi pada tumor ganas sangat berguna secara klinis, baik karena mempunyai korelasi yang kuat dengan kemungkinan hidup penderita, maupun karena sering memberikan arah pengobatan yang paling tepat. Karena itu tumor ganas biasanya digolongkan sebagai tumor dengan diferensiasi baik, moderat atau buruk, atau secara numerik sering dengan kriteria yang jelas sebagai grade 1, grade 2, grade 3 (Underwood, 1999).

Tumor dengan diferensiasi baik lebih dekat kemiripannya dengan jaringan asal dibandingkan tumor yang berdiferensiasi buruk. Sedangkan tumor dengan diferensiasi sedang, mempunyai arti diantara kedua diferensiasi diatas. (Underwood, 1999).

Menggunakan metode semikuantitatif dari Elston dan Ellis

Tabel 2. Score grading berdasarkan metode semikuantitatif menurut Elston dan Ellis

No	Gambaran	Score
1	Formasi tubular dan glandular	
	>75%	1
	10%-75%	2
2	Pleimorfik inti	
	Kecil, sel uniform regular	1
	Moderat ukuran dan variasinya	2
3	Variasi banyak	3
	Jumlah mitosis dalam LPB	
	0-5	1
	6-10	2
	>10	3

(Ellis, 2003).

Derajat 1 : diferensiasi baik, dengan skor 3-5

Derajat 2: diferensiasi sedang, dengan skor 6-7

Derajat 3: diferensiasi buruk, dengan skor 8-9

(Ellis, 2003).

2.4 Estrogen

Pada wanita normal yang tidak hamil, estrogen disekresikan dalam jumlah berarti hanya oleh ovarium, walaupun juga disekresi dalam jumlah kecil oleh korteks adrenal. Selama kehamilan, estrogen dalam jumlah yang sangat besar juga disekresi oleh plasenta. Hanya tiga estrogen yang bermakna di dalam plasma wanita yaitu β -estradiol, Estron, dan estriol. estrogen utama

yang disekresi oleh ovarium adalah β - estradiol, estron juga disekresi dalam bentuk kecil dan estriol adalah estrogen yang lemah merupakan produk oksidasi yang berasal baik dari ekstradiol maupun estron, dengan perubahan yang terjadi terutama di hati β -estradiol dianggap sebagai estrogen utama, karena melihat efek estrogenik. Sejauh ini yang paling penting dari estrogen adalah estradiol yang berfungsi meningkatkan proliferasi dan pertumbuhan sel-sel khusus didalam tubuh yang berperan dalam perkembangan sebagian besar karakteristik kelamin sekunder wanita. Efek estrogen pada payudara. Payudara primordial baik pada wanita maupun pria pada dasarnya sama. Nyatanya, dan pada pengaruh hormon-hormon yang tepat, payudara pria selama 2 dekade kehidupan yang pertama dapat cukup berkembang untuk memproduksi susu dengan cara yang sama dengan wanita estrogen menyebabkan perkembangan jaringan stroma payudara, pertumbuhan sistem ductus yang luas, dan deposit lemak pada payudara. Lobulus dan alveoli payudara sedikit berkembang dibawah pengaruh estrogen. Estrogen memulai pertumbuhan payudara dan alat-alat pembentuk air susu payudara. Estrogen juga berperan dalam pertumbuhan karakteristik dan penampilan luar payudara wanita dewasa (Guyton, 2007).

2.4.1 Reseptor Estrogen

Kadar hormone estrogen yang tinggi dan berlangsung lama tanpa diimbangi oleh hormon progesteron akan menyebabkan berlangsungnya perangsangan yang terus menerus pada sel epitel kelenjar sehingga terjadi proliferasi yang berlebihan. Untuk dapat bekerja, hormon ini

membutuhkan suatu protein spesifik dalam sel sasaran yang dikenal sebagai "reseptor". Pada dasarnya reseptor mempunyai 2 fungsi utama yaitu 1) mengenal dan mengikat hormon estrogen, dan 2) mengantar hormon estrogen dari sitoplasma ke inti sel sehingga berlangsung respons sel yang spesifik. Dalam inti sel, kompleks reseptor-estrogen ini berikatan dengan bagian kromatin yang disebut "akseptor". Dengan berlangsungnya rangkaian ikatan ini, inti sel mulai membentuk mRNA yang dikeluarkan ke sitoplasma dan sel mulai membentuk protein spesifik yang pada akhirnya menghasilkan pembelahan sel (budi,2008).

RE merupakan anggota keluarga besar dari *nuclear transcriptional regulators* yang dapat merangsang ekspresi sejumlah gen termasuk RP. Reseptor estrogen mempunyai dua isoform yaitu RE- α dan RE- β yang dikode oleh dua gen berbeda. Seperti pada umumnya reseptor hormon steroid, RE mempunyai struktur yang terdiri sebuah *DNA-binding domain* (DBD), yang diapit oleh dua *transcriptional activation domains* (AF-1 dan AF-2). Reseptor ini mengikat estradiol dalam ligand binding domain (LBD).

Semua reseptor estrogen, memiliki sedikitnya dua buah domain fungsional. Domain pengenal akan mengikat hormone dan menghasilkan sebuah sinyal yang akan merangkaikan pengenalan hormone dengan beberapa fungsi intrasel. Hormon serta protein akan terikat pada reseptor yang berada pada membrane plasma dan akan menghasilkan sebuah sinyal. Reseptor hormone steroid memiliki

beberapa domain fungsional: Tapak yang satu mengikat hormone, tapak yang lainnya terikat pada DNA yang spesifik, tapak yang ketiga mengaktifkan (atau merepresi) transkripsi gen dan tapak yang keempat dapat menentukan pengikatan. Fungsi rangkap pengikatan dan perangkaian pada akhirnya akan menentukan sebuah reseptor. Dan merupakan perangkaian pengikatan hormone dengan transduksi sinyal yang dinamakan **perangkaian reseptor-efektor**

Hormon estrogen bersifat lipofilik dan berasal dari kolestrol, molekul lipofilik berdifusi lewat membrane plasma semua sel tetapi hanya menjumpai reseptornya yang spesifik dengan afinitas yang tinggi didalam sel trget, kompleks hormone-reseptor tersebut selanjutnya menjalani reaksi aktivasi yang bergantung pada suhu serta garam (Robert, 2003).

Pada rodentia, RE- α dan RE- β diekspresikan oleh kelenjar payudara normal dan hanya RE- α yang berperan dalam perkembangan duktus kelenjar payudara. Pada manusia, RE juga diekspresikan pada payudara normal, dan peningkatan dramatis ekspresi RE- α terlihat pada lesi premaligna hiperproliferatif. RP ikut berpengaruh pada gen pengatur RE, yang menjembatani efek progesteron dalam pertumbuhan kelenjar payudara dan kanker payudara. RP diekspresikan dalam dua isoform (RE- α dan RE- β) dari gen tunggal. Seperti RE, RP juga mengandung DBD, LBD dan multipel AF. Studi pada rodentia, RP berperan dalam pertumbuhan lobuloalveolar kelenjar payudara. Hal

yang menarik adalah melimpahnya RP- α pada kanker payudara manusia dilaporkan mempunyai hubungan dengan resistensi terhadap Tamoxifen. Sedangkan peningkatan produksi RP- β dihubungkan dengan peningkatan risiko kanker payudara. Kurang lebih 75% kanker payudara primer mengekspresikan RE, dan lebih dari separuhnya juga mengekspresikan RP. RE dan RP merupakan faktor prognosis. RP merupakan sebuah gen pengatur estrogen. Sintesis pada payudara normal dan kanker payudara membutuhkan estrogen dan RE, sehingga tidak mengherankan bila tumor dengan RE positif dan RP positif lebih sering dijumpai daripada dengan tumor dengan RE positif dan RP negatif. Etiologi tumor dengan RE positif dan RP negatif saat ini masih belum jelas (Pane, 2006).

Estrogen mempunyai peran penting dalam regulasi pertumbuhan berbagai macam epitel, terutama pada payudara dan endometrium. Estrogen mengikat RE, merangsang langsung proliferasi dan diferensiasi. Estrogen juga ikut berperan pada aksi proliferasi pada payudara normal lewat transaktivasi RP sedangkan progesterone sendiri juga merangsang mitosis epitel payudara. (Shadana, 2006).

Pemeriksaan ekspresi reseptor estrogen pada karsinoma duktus invasif payudara dapat dilihat dengan menggunakan pengecatan immunohistokimia, pemeriksaan dilakukan pada jaringan blok paraffin dengan menggunakan teknik immunoperoxidase Strep-Avidin Biotin enzim kompleks, dan menggunakan estradiol sebagai antibody primer,

penilaian kepositifan reseptor estrogen dapat dilihat dengan melihat warna coklat pada inti sel ganas.

Hasil pewarnaan imunositokimia pada RE adalah tampilan warna coklat pada inti sel ganas yang dinyatakan dengan: Negatif, bila tidak berhasil menampilkan warna coklat. Positif, bila terlihat tampilan pulasan warna coklat pada inti sel dengan menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 400x dan pada saat yang sama kontrol positif juga menampilkan warna yang sama. Tampilan pulasan dapat memberikan intensitas lemah, jika $\leq 10\%$ sel yang terpulask fokal atau hanya setempat dari inti sel ganas, intensitas sedang jika tampilan lemah atau moderate komplit ada inti sel pada 10%-60% sel-sel tumor dan kuat jika tampilan kuat dan komplit pada membran sitoplasma $\geq 60\%$ sel – sel tumor.

Perhitungan intensitas hasil pewarnaan imunositokimia Reseptor Estrogen Derajat ekspresi pewarnaan Reseptor Estrogen dengan melihat warna coklat pada inti sel ganas yang dilakukan pada jaringan blok paraffin dengan menggunakan immunoperoxidase Strep Ayidin Biotin enzim kompleks menggunakan estradiol sebagai antibody priimer berdasarkan criteria dari Reiner adalah sebagai berikut:

1. Skor – (negatif) : negatif, jika tidak dijumpai inti sel yang terpulask atau sangat tipis dan $\leq 10\%$ dari sel-sel tumor
2. Skor +1 (positif ringan) : 10%-29% sel yang terpulask fokal atau hanya setempat dari inti sel-sel tumor

3. Skor +2 (positif sedang): tampilan lemah atau moderate komplit pada inti sel pada 30%-60% dari sel-sel tumor
4. Skor +3 (positif kuat) : tampilan kuat dan komplit pada inti sel \geq 60% dari sel –sel tumor

Imunositokimia merupakan suatu teknik pemeriksaan untuk mengidentifikasi selular atau jaringan yang mengandung antigen dengan melihat interaksi antigen-antibodi, pengikatan antibodi yang diidentifikasi dengan pemberian antibodi secara langsung dengan atau tanpa menggunakan antibodi sekunder. Digunakan istilah imunositokimia untuk pemeriksaan sediaan sitologi dan imunohistokimia untuk jaringan (Bancroft *et al*, 2005). Antibodi monoklonal pada beberapa tumor untuk membedakan antara sel-sel epitel jinak dan ganas dengan sitokeratin berguna untuk menentukan suatu tumor primer atau merupakan metastasis (Lindholm, 2005).

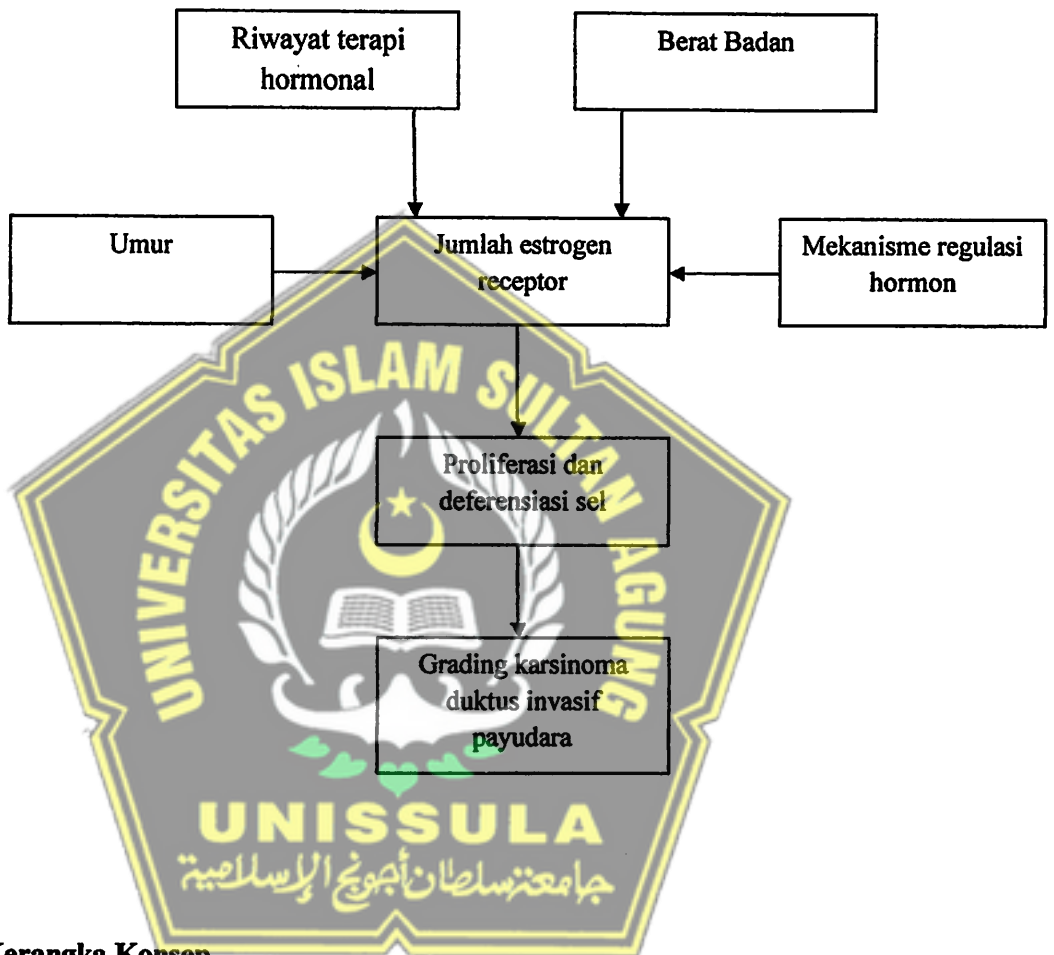
Pilihan untuk menggunakan pemeriksaan imunositokimia bermacam-macam, yaitu dengan penggunaan peroksidase dan alkalin fosfatase keduanya memberikan hasil yang memuaskan.

(Gabrijela, 2006). Jumlah estrogen reseptor dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor dari dalam diri penderita contohnya usia, lama usia reproduksi, berat badan dan lain sebagainya (Robbin, 1995). Estrogen reseptor positif biasanya dijumpai pada penderita pasca menopause (Mohammad, 1986). Pada keadaan obesitas estrogen reseptor cenderung menurun.

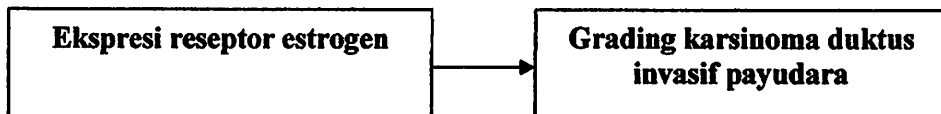
2.5 Ekspresi reseptor ekstrogen dan Grading Karsinoma Duktus Invasif

Pada beberapa kanker, secara jelas mengespresikan reseptor ekstrogen, ketidakseimbangan hormon diduga sebagai faktor resiko terjadinya kanker payudara (Ross, 2005). Kurang lebih 75% kasus kanker payudara primer mengekspresikan reseptor estrogen yang dapat dikenal dengan analisis immunohistokimia (Shadana, 2006). Hormon estrogen berikatan dengan reseptor estrogen berperan dalam merangsang poliferasi dan deferensiasi (Anonymous, 2006). Proliferasi dan deferensiasi sel kanker merupakan cerminan keadaan invasif pada sel kanker bersama dengan faktor lain seperti keadaan stroma, mitosis sel, dapat digambarkan sebagai derajat histologi yaitu berdeferensiasi baik, sedang, dan jelek. Kemungkinan hidup pada pasien dengan derajat deferensiasi tinggi hanya 11,86%, sedangkan bagi pasien yang derajat rendah dapat mencapai 71,86%, sedangkan pada penderita yang mempunyai reseptor estrogen positif mempunyai 5-10 tahun harapan hidup (Underwood, 1999). kanker payudara dengan ekspresi estrogen positif mempunyai prognosis penyakit yang lebih buruk (Kumar, 2004).

2.6 Kerangka Teori



2.8 Kerangka Konsep



2.9 Hipotesis

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah terdapat hubungan antara grading karsinoma duktus invasif payudara dengan ekspresi estrogen.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilaksanakan adalah penelitian deskriptif analitik dengan rancangan penelitian *cross sectional*. Pada penelitian ini tidak memberikan perlakuan terhadap variabel tetapi hanya melihat hasil ekspresi immunositokimia Estrogen Reseptor. Pengukuran pada variabel hanya dilakukan satu kali dan pada satu waktu.

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel

3.2.1.1 Variabel bebas

Ekspresi Estrogen Reseptor

3.2.1.2 Variabel tergantung

Grading karsinoma duktus invasif payudara

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1 Ekspresi Estrogen Receptor

Reseptor estrogen merupakan anggota keluarga transcriptional regulator yang dapat merangsang ekspresi sejumlah gen termasuk reseptor progesteron. Reseptor estrogen mempunyai dua isosom yaitu RE- α dan RE- β diekspresikan oleh kelenjar payudara normal. Pada umumnya RE α yang berperan dan perkembangan duktus

kelenjar payudara. Kurang lebih 75% kanker payudara primer mengekspresikan RE, yang dapat dilihat melalui pemeriksaan immunohistokimia dengan melihat adanya warna coklat pada inti sel ganas, dan penilaian berdasarkan criteria Reiner adalah sebagai berikut skor – (Negatif), +1 (Positif ringan), +2 (Positif sedang), dan +3 (Positif kuat)

Skala data: ordinal.

3.2.2.2 Grading Karsinoma Duktus Invasif Payudara

Adalah gambaran histopatologi pada pasien karsinoma duktus invasif yaitu menggunakan metode Elston dan Ellis, dengan interpretasi sebagai berikut:

Derajat 1 : diferensiasi baik, dengan skor 3-5

Derajat 2: diferensiasi sedang, dengan skor 6-7

Derajat 3: diferensiasi buruk, dengan skor 8-9

(Ellis, 2003).

Skala data: ordinal

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Seluruh sedian *Hematoksin-Eosin* (HE) dan blok parafin dari pasien wanita yang telah terdiagnosis sebagai kanker duktus invasif payudara pada laboratorium patologi anatomi di Rumah Sakit Dr. Karyadi Semarang.

3.3.2 Sampel

3.3.2.1 Cara pengambilan sampel

Pengambilan sampel berasal dari seluruh sedian *Hematoksilin-Eosin* (HE) dan blok parafin dari pasien wanita yang telah terdiagnosis melalui pemeriksaan histopatologi sebagai kanker payudara yang memenuhi kriteria inklusi, dan sesuai dengan besar sampel penelitian. Kriteria inklusi antara lain pasien wanita yang terdiagnosa kanker duktus invasif payudara, tanpa batasan umur, dengan atau tanpa pernah mempunyai tumor payudara. Kriteria eksklusi yaitu pasien wanita yang bukan terdiagnosa sebagai kanker duktus invasif payudara, dan penderita yang memiliki catatan medik tidak lengkap.

3.3.2.2 Besar Sampel

Perkiraan besarnya sampel penelitian berdasarkan perhitungan dengan menggunakan rumus :

$$N = \frac{(Z \alpha)^2 \cdot P \cdot Q}{d^2}$$

$$N = \frac{(Z \alpha)^2 \cdot P \cdot (1 - P)}{d^2}$$

Keterangan :

N = jumlah populasi

Z α = tingkat kepercayaan (95% \rightarrow 1,96)

P = proporsi (hasil ekspresi pada lesi, 20 – 35%)

d = ketepatan (0,15)

Q = (1 – P)

Hasil perhitungan : Dari hasil perhitungan sampel didapatkan

$N = 32 \rightarrow 32$ jumlah sampel minimal

3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1 Instrumen

3.4.1.1. Instrumen penelitian ini berupa rekam medic pasien karsinoma duktus invasif payudara yang telah diperiksa dengan metode immunohistokimia pada laboratorium Patologi Anatomi di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang periode 1 Januari 2010 sampai 1 Januari 2011. Dan mencoba melakukan pemeriksaan immunohistokimia guna ekspresi estrogen reseptor pada salah satu sampel kasus karsinoma duktus invasif payudara.

3.4.1.2. Alat-alat yang diperlukan untuk penelitian ini adalah staining jar, rak objectglass, rak inkubasi, pap pen, pipet mikro, timbangan bahan kimia, kertas saring, pengukur waktu, gelas Erlenmeyer, gelas beker, tabung sentrifuge 15 ml, microwave, spin master, object glass, humidity Chamber, kaca penutup, entelan dan mikroskop cahaya.

3.4.2 Bahan Penelitian

Bahan penelitian berupa data dan sedian histopatologi yang berasal dari Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro di Rumah Sakit dr. Karyadi Semarang. Serta bahan dalam pengecatan immunohistokimia, yaitu:

1. Hematoksilin-Eosin (HE)
2. Albumin,
3. Xylol

4. Xylene Bath
5. Fresh Absolute Ethyl Alcohol bath
6. Etil alkohol absolute
7. larutan etil alkohol 95%,
8. tissue
9. Peroxidase Blocking Reagent
10. Buffered Wash Working Solution (BWWS)/larutan buffered
11. Nonspecific Blocking Reagent
12. Monoclonal Estradiol Rabbit Primary Antibody
13. negative control reagent
14. Linking Reagent
15. Strept - Avidin Enzyme
16. AEC working colour reagent
17. Hematoxylin Mayer



4. Xylene Bath
5. Fresh Absolute Ethyl Alcohol bath
6. Etil alkohol absolute
7. larutan etil alkohol 95%,
8. tissue
9. Peroxidase Blocking Reagent
10. Buffered Wash Working Solution (BWWS)/larutan buffered
11. Nonspecific Blocking Reagent
12. Monoclonal Estradiol Rabbit Primary Antibody
13. negative control reagent
14. Linking Reagent
15. Strept - Avidin Enzyme
16. AEC working colour reagent
17. Hematoxylin Mayer
18. Ammonia Water 0,3%.
19. Aqueous Mounting Medium.

3.5 Cara Penelitian

3.5.1. Perancangan

3.5.1.1. Dengan mengajukan proposal penelitian yang berisi perunusan masalah, studi pustaka, menetapkan sampel dan populasi penelitian, serta rancangan penelitian.

3.5.1.2. Mempersiapkan instrument penelitian

3.5.2. Pelaksanaan

Pengumpulan data dilakukan dengan mencatat berbagai variabel penelitian dari data sekunder, yaitu dari catatan medik penderita karsinoma duktus invasif payudara yang sudah dilakukan pemeriksaan immunohistokimia pada laboratorium Patologi Anatomi di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang periode 1 januari 2010 - 1 januari 2011 yang memenuhi kriteria inklusi maupun eksklusi, kemudian dikelola dan dianalisa.

3.5.3. Pengelolaan

Data yang terkumpul akan dianalisis melalui proses tahapan pengelolaan data yang mencakup kegiatan berikut.:

1. *Editing*, data yang sudah dikumpulkan dilakukan pengecekan kembali untuk menghindari kesalahan atau kemungkinan adanya pertanyaan yang belum terisi.
2. *Coding*, data yang ada dikategorikan, diberi kode tertentu sesuai dengan kriteria yang ada pada daftar pertanyaan.
3. *Entry data*, memasukkan data ke program.
4. *Tabulating*, data dikelompokkan sesuai dengan sifat yang dimiliki dan dipindahkan ke dalam suatu tabel.
5. *Cleaning*, sebelum analisis data dilakukan pengecekan dan perbaikan terhadap data yang sudah masuk.

Lalu diolah dengan menggunakan sistem komputerisasi dengan program SPSS.

3.5.4. Pelaporan

Hasil penelitian disajikan dalam bentuk narasi dan tabel

3.5.5. Pemeriksaan immunohistokimia dilakukan dengan langkah sebagai berikut:

3.5.5.1 Pembuatan dan Evaluasi Sediaan *Hematoksin-Eosin* (HE)

Sediaan *hematoksin-eosin* (HE) dibuat dan kemudian diperiksa grading histopatologisnya dengan mikroskop cahaya. Penilaian grading histopatologi ditentukan berdasarkan kriteria *Elston and ellis*.

3.5.5.2 Pembuatan dan Evaluasi Sediaan Imunositokimia Reseptor

Estrogen. Dengan menggunakan teknik immunoperoxidase Strep-Avidin Biotin enzyme kompleks, menggunakan Estradiol sebagai antibody primer Jaringan pada blok paraffin dipotong dengan mikrotom dengan ketebalan sediaan 6 mikron diletakkan di objekglass yang telah diolesi albumin, keringkan di oven 55°C selama 2 jam. Tiap sampel dibuat 2 lide 1 test slide dan 1 negatif control slide. Deparafinasi menggunakan *Xylol* dengan meletakkan slide langsung kedalam *Xylene Bath* dan diinkubasi selama 5 menit. Tiriskan kelebihan cairan, letakkan slide ke dalam *Fresh Absolute Ethyl Alcohol bath* selama 3 menit. Ulangi rehidrasi ini dengan *etil alcohol absolute* yang baru, kemudian kedalam larutan etil 95%, dua kali 3 menit. Cuci slide dengan air kran mengalir selama 1

menit, singkirkan kelebihan cairan dengan tissue tetapi perhatikan potongan jaringan jaga jangan sampai kering. Teteskan 23 tetes *Peroxidase Blocking Reagent* pada seluruh potongan jaringan, inkubasi selama 5 menit pada suhu kamar dalam *humidity chamber*. Singkirkan reagen yang berlebihan, cuci slide dalam *Buffered Wash Working Solution (BWWS)* dua kali 5 menit. Teteskan 23 tetes *Nonspecific Blocking Reagent* ke tiap slide dan inkubasi selama 20 menit. Cuci slide dalam *BWWS* selama 5 menit. Teteskan 12 tetes *Monoclonal Estradiol Rabbit Primary Antibody* pada test slide, dan *negative control reagent* ke negative control slide. Inkubasi 60 menit dalam *humidity chamber*. Cuci slide dan *BWWS* selama 5 menit. Teteskan 23 tetes *Lingking Reagent* ke tiap slide, inkubasi 30 menit, cuci dalam *BWWS* selama 5 menit. Teteskan 23 tetes *Streptavidin Enzyme Label* ke tiap slide, inkubasi 30 menit. Cuci slide dalam *BWWS* selama 5 menit. Teteskan beberapa tetes *AEC Working colour reagent*, inkubasi 10-15 menit, cuci dengan sempurna di air kran. Counterstain dengan *Hematoxylin Mayer* selama 30-60 detik, celupkan slide dalam *Ammonia Water 0,3%*. Cuci slide di air ban, teteskan *Aqueous Mounting Medium* sebelum ditutup dengan degglas.

3.6 Tempat dan Waktu

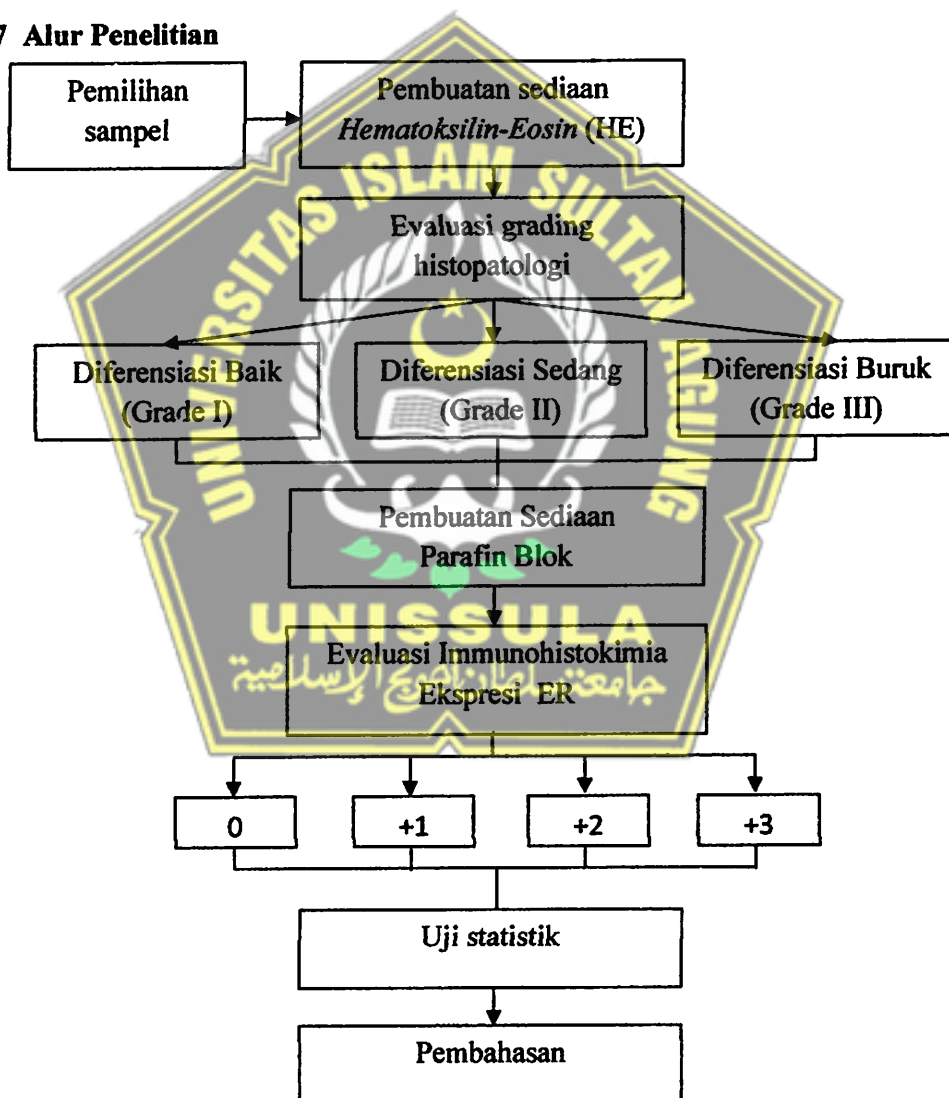
3.6.5 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit dr. Karyadi Semarang periode 1 Januari 2010 – 1 Januari 2011

3.6.2 Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan February 2011

3.7 Alur Penelitian



3.8 Analisis Hasil

Analisis data dilakukan secara deskriptif analitik. Semua data yang diperoleh dari hasil penelitian dicatat dan dianalisis. Hubungan antara ekspresi Reseptor Estrogen dengan grading histopatologi diolah menggunakan program SPSS dengan uji *korelasi spearman*. Nilai *p* kurang dari 0.05 dinyatakan bermakna.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *cross sectional* yang dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang periode januari 2010 – januari 2011 didapatkan data sekunder dengan total populasi sebanyak 90 kasus karsinoma duktus invasif payudara yang diperiksa estrogen reseptornya dengan metode immunohistokimia, dan sampel yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan total sampel 60 kasus dengan kriteria eksklusi yaitu wanita yang bukan terdiagnosa karsinoma duktus invasif payudara dan sampel dengan catatan medik yang tidak lengkap. Didapatkan hasil penelitian sebagai berikut.

Tabel 4.3. Karakteristik probandus

Karakteristik	ER Positif	ER Negatif
Umur:		
• < 40 tahun	9	1
• 40-60	27	20
• > 60	3	0
Rata-rata umur	46 th	56 th

Tabel 4.4 Tabulasi silang antara ekspresi estrogen reseptor dengan grading karsinoma duktus invasif payudara.

Ekspresi Estrogen Reseptor	Grading Karsinoma Duktus Invasif Payudara						
	Grade 1		Grade 2		Grade3		Jumlah
	N	%	N	%	N	%	N
-	5	62,5	8	22,85	8	47,05	21
+1	1	12,5	5	14,28	2	11,77	8
+2	1	12,5	9	25,71	2	11,77	12
+3	1	12,5	13	37,14	5	29,41	19
Total	8	100	35	100	17	100	60

Berdasarkan table 4.3 dari 60 kasus karsinoma duktus invasif payudara, 8 penderita dengan grade 1 (berdiferensiasi baik) didapatkan 5 (62,5%) penderita dengan ER negatif, 1 (12,5%) penderita dengan ER positif ringan, 1 (12,5%) penderita dengan ER positif sedang, dan 1 (12,5%) penderita dengan ER positif kuat, Sedangkan 35 penderita dengan grade 2 (berdiferensiasi sedang), terdapat 8 (22,85%) penderita dengan ER negatif, 5 (14,28%) penderita dengan ER positif ringan, 9 (25,71%) penderita dengan ER positif sedang, dan 13 (37,14) penderita dengan ER positif kuat. Dan 17 penderita dengan grade 3 (berdiferensiasi buruk), terdapat 8 (47,05%) penderita dengan ER negatif, 2 (11,77) penderita dengan ER positif ringan, 2 (11,77) penderita dengan ER positif sedang, dan 5 (29,41) penderita dengan ER positif kuat.

Berdasarkan hasil uji korelasi *Spearman* didapatkan p sebesar 0,895 ($p > 0,05$) sehingga tidak ada hubungan yang signifikan antara ekspresi estrogen reseptor dengan grading histopatologi karsinoma duktus invasif payudara, dan dapat disimpulkan bahwa estrogen reseptor tidak bermakna sebagai faktor prognosis pada penderita karsinoma payudara. Secara lengkap hasil uji *Spearman* terdapat pada lampiran 2

Tabel 4.5. Hasil Uji *Spearman*

Uji	Hasil
<i>Spearman</i>	0,895

4.2. Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang periode 1 Januari 2010 – Januari 2011. Jumlah ekspresi estrogen reseptor yang positif rata-rata pada usia 40-60 hal tersebut mendukung pernyataan (Mohammad, 1986) bahwa estrogen reseptor positif biasanya dijumpai pada usia pasca menopause. Namun hasil uji statistik *Spearman* didapatkan tidak ada hubungan yang signifikan antara ekspresi estrogen reseptor dengan grading karsinoma duktus invasif payudara. Hasil penelitian status estrogen reseptor pada karsinoma duktus invasif payudara grade 1 (berdiferensiasi baik) total ekspresi estrogen reseptor yang positif

lebih sedikit dibandingkan yang negatif, grade 2 (berdiferensiasi sedang) total ekspresi estrogen reseptor yang positif lebih banyak dibandingkan yang negatif, dan pada grade 3 (berdiferensiasi buruk) ekspresi estrogen yang positif lebih banyak dibandingkan yang negatif. Dimana jumlah estrogen reseptor semakin banyak pada grade yang lebih buruk. Hal ini sesuai dengan teori, estrogen reseptor semakin banyak pada inti sel ganas semakin buruk grading histopatologi dan prognosinya (Budi, 2006).

Keadaan overekspresi reseptor ditandai dengan laju proliferasi dan diferensiasi yang tinggi berkaitan dengan prognosis yang lebih buruk (Shadana, 2006). Seperti keterlibatan estrogen reseptor dalam proliferasi dan diferensiasi sel payudara serta perannya dalam mekanisme perkembangan tumor payudara (Robbin, 2007). Proliferasi dan diferensiasi sel kanker merupakan cerminan keadaan invasif pada sel kanker bersama dengan faktor lain seperti keadaan stroma, mitosis sel, dapat digambarkan sebagai derajat hispatologi yaitu berdiferensiasi baik, sedang, dan buruk. (Anonymous, 2006).

Peran estrogen pertama kali ditemukan peneliti 100 tahun yang lalu pengangkatan indung telur tempat utama produksi estrogen pada wanita dengan karsinoma payudara secara substansial

meningkatkan kesempatan mereka untuk bertahan hidup (Anonymous, 2006). Underwood (1999) juga menyatakan hal yang sama bahwa pada penderita karsinoma payudara dengan ekspresi estrogen positif dapat meningkatkan 5 – 10 tahun ketahanan hidup mereka dibanding penderita kanker payudara dengan ekspresi estrogen reseptor yang negatif karena pada penderita karsinoma payudara dengan ekspresi estrogen reseptor yang positif akan merespon terapi hormonal. Adanya estrogen reseptor pada karsinoma payudara menyebabkan prognosis sedikit membaik, alasan untuk menentukan keberadaan reseptor tersebut adalah untuk memperkirakan respon terhadap terapi. Terapi dengan anti estrogen keberhasilannya mencapai 80% kasus (Kumar, 2004).

Status ER merupakan prediktor kuat dari respon terapi endokrin. Sebuah metaanalisis menunjukkan bahwa Tamoxifen (antiestrogen) secara bermakna menurunkan rekurensi dan kematian hanya pada penderita karsinoma dengan ER positif (Arpino, 2005). Pemeriksaan estrogen reseptor dilakukan guna menentukan respon terapi pada karsinoma payudara. Ternyata kepositifan ekspresi estrogen reseptor dipengaruhi oleh faktor-faktor dari dalam diri pasien seperti usia, lama usia reproduksi, berat badan, riwayat terapi hormonal, dan lain sebagainya (Robbin, 1993).

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Annisa Safitria, (2010). Menyatakan tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara derajat diferensiasi dengan adanya reseptor estrogen sebagai faktor prognosis ketahanan hidup penderita karsinoma payudara. Penelitian kedua dilakukan oleh Ariyandono (2006) di Yogyakarta mendapatkan hasil penelitian yang sama, yaitu, tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara ketahanan hidup penderita karsinoma payudara lanjut usia dengan adanya reseptor estrogen. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya terletak pada, jumlah sampel, dan waktu penelitian.

Adapun keterbatasan penelitian ini adalah tidak dapat mengendalikan variabel pengganggu seperti, usia, riwayat keluarga, riwayat terapi hormonal, penggunaan kontrasepsi, berat badan dan lain sebagainya (Robbin, 1993). Selain itu hal yang menjadi kendala adalah catatan medik yang tidak lengkap dan berbagai jenis karsinoma payudara misalnya karsinoma payudara jenis invasif lobular, sehingga tidak semua data bisa dijadikan sampel karena tidak sesuai dengan dasar teori penelitian ini.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian “**Hubungan Antara Ekspresi Estrogen Receptor dengan Grading Karsinoma Duktus Invasif Payudara Studi pada penderita karsinoma duktus invasif payudara di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang**”, dapat disimpulkan sebagai berikut:

- 5.1.1. Tidak ada hubungan yang signifikan pada ekspresi estrogen reseptor dengan grading karsinoma duktus invasif payudara
- 5.1.2. Distribusi frekuensi sampel sebanyak 60 kasus, 8 penderita karsinoma duktus invasif payudara dengan grade 1 didapatkan 5 (62,5%) penderita dengan ER negatif (-), 1 (12,5%) penderita dengan ER positif ringan (+1), 1 (12,5%) penderita dengan ER positif sedang (+2), dan 1 (12,5) penderita dengan ER positif kuat (+3).
- 5.1.3. Distribusi frekuensi sampel sebanyak 60 kasus, 35 penderita karsinoma duktus invasif payudara dengan grade 2, terdapat 8 (22,85%) penderita dengan ER negative(-), 5 (14,28%) penderita dengan ER positif ringan(+1), 9 (25,71%) penderita dengan ER positif sedang(+2), dan 13 (37,14) penderita dengan ER positif kuat(+3).

5.1.4. Distribusi frekuensi sampel sebanyak 60 kasus, 17 penderita karsinoma duktus invasif payudara dengan grade 3, terdapat 8 (47,05%) penderita dengan ER negative(-), 2 (11,77) penderita dengan ER positif ringan(+1), 2 (11,77) penderita dengan ER positif sedang(+2), dan 5 (29,41) penderita dengan ER positif kuat(+3).

5.2. Saran

Saran yang dapat dianjurkan berdasarkan hasil penelitian adalah sebagai berikut:

- 5.2.1. Perlu dilakukan penelitian selanjutnya dengan mengendalikan variabel pengganggu seperti faktor usia, berat badan, riwayat keluarga, riwayat terapi hormonal, penggunaan kontrasepsi dan lama usia reproduksi.
- 5.2.2. Perlu dilakukan penelitian tentang efektifitas pemeriksaan immunohistokimia terhadap penderita karsinoma payudara pasca radioterapi.
- 5.2.3. Perlu dilakukan penelitian tentang hubungan ekspresi estrogen reseptor terhadap prognosis terapi pada karsinoma payudara.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonymous. Veripath oncodiagnostics ER/PR. [on line]. 2005 [cited on September 21 2006]. Available from:URL.<http://www.oncodx.org/onco/er.htm>
- Cigler, T., Ryan, P.D., 2008, Breast Oncology: Clinical Presentation and Genetics, in: Chabner, B.A., Lynch Jr., T.J., Longo, D.L., Harrison's Manual of Oncology, The McGraw Hill Companies, Inc., 511-519.
- Cohen C., Unger Er., Bradley N. Automated immunostaining in primary breast cancer pathological BR. J.Cancer 1999.
- Sadhana, U., 2006, Ekspresi Reseptor Estrogen, Reseptor Progesteron dan HER-2, dalam : http://www.m3undip.org/ed3/artikel_terkini.htm, dikutip tanggal 29 Desember 2010.
- Ellis, E.O., Schnitt, S.J., Sastre G.X., Bussolati, G., Tavassoli, F.A., Eusebi, V., 2003, The breast, In : Tavassoli, Devilee, editor. Pathology and genetic of tumours of the breast and female genital organs / WHO classification of tumours, IARC Press , Washington, 10-34.
- Eroschenko, Victor P., Atlas Histologi di Fiore dengan Korelasi Fungsional, EGC, Jakarta, 2003, 326.
- Gabrijela, K., 2006, Fine Needle Aspiration Cytology, Springer, New York, 19-226.
- Guyton, A.C., Hall, J. E., 2008, Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, 11th EGC, Jakarta, 1069-1071.
- Hortobaggi GH. Ross JS. Molecular Oncologi of Breast Cancer. Sanfransisco: Jones and Bartlett Publisher. 2005.
- Karmalis, R.K., 2009, Tampilan Imunositokimia HER2/neu pada Biopsi Aspirasi Jarum Halus Penderita Kanker Payudara, USU Repository, Medan.
- King, Bonnie, L., Love, S.M., 2005, The Fourth International Symposium on the Intraductal Approach to Breast Cancer, Breast Cancer Research, 7, 198-204.

- Koss, Leopold, G., *The Breast*, 2006, Koss' Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases, 5th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1551.
- Kumar, Vinay dkk, 2004, *Robbins Buku Ajar Patologi Ed7*, Alih bahasa : dr.Brahm U.Pendit, EGC, Jakarta, 794-801
- Lester, S.C., 2005, *The breast*, In : Kumar, Abbas, Fausto, editor, *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*, 7th edition, Elsevier, Philadelphia, 96-296.
- Lindholm, K., 2005, *Breast*, In : Orel, S.R., Steretti, G.F., Whitaker, D., editors, *Fine Needle Aspiration Cytology*, 4th edition, Elsevier, Philadelphia, 166-215.
- Mintian, Yang, Yi, Wang, 2008, *Tumor Regio Toraks*, dalam: Desen, Wan, Tiehua, Rong, Yixin, Zen, Zongyuan, Zen, Jingqing, Li, Yilong, Wu, Zhuming, Guo, *Buku Ajar Onkologi Klinis*, edisi 2, alih bahasa oleh: Willie Japaries, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 366-383.
- Pane M. Aspek klinis & epidemiologis penyakit kanker payudara. [on line]. 2002 [cited on September 21 2006]. Available from:URL. <http://www.tempo.co.id/medika/arsip/082002/pus-3.htm>
- Robbin, 2007, *Buku Ajar Patologi Robbins Volume 2*, Edisi 7, EGC, Jakarta, 795-796.
- Robbin, Kumar, 1995, *Buku Ajar Patologi*, EGC, Jakarta, 401-404
- Sidohutomo, A., 2008, *Deteksi Dini Kanker Payudara: Histopatologi*, dalam: <http://www.bidadariku.com/idpayudara2.php?kode=42>, dikutip tanggal 27 Desember 2010.
- Sidohutomo, A., 2008, *Deteksi Dini Kanker Payudara: imunohistokimia*, dalam: <http://www.bidadariku.com/idpayudara2.php?kode=73>, dikutip tanggal 27 Desember 2010.
- Sloane, Ethel, 2003, *Anatomi dan Fisiologi Untuk Pemula*, EGC, Jakarta, 358-359.
- Snell, R., 2006, *Anatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran*, Edisi 6, EGC, Jakarta, 421,514,517,524.

Underwood, J.C.E, 1999, *Patologi Umum dan Sistemik*, Edisi 2, EGC, Jakarta, 87,271,303.

Mohammad RH, Lakatua DJ, Haus E, Yasiminah WJ, Estrogen and Progersteron receptor in human breast cancer, correlation with histologik subtype and degree of differentiation. *Cancer* 1986

