

# Hubungan Ekspresi Survivin dengan Subtipe Molekuler Karsinoma Mammae Invasif

Shinta Ayu Intan<sup>1</sup>, Yenita<sup>2</sup>, Tofrizal<sup>2</sup>, RZ Nizar<sup>2</sup>

## Abstrak

Karsinoma mammae merupakan salah satu penyebab utama kematian pada perempuan di seluruh dunia. Karsinoma ini memiliki prognosis, respon pengobatan serta perilaku klinis yang berbeda yang disebabkan oleh karakteristik molekuler yang berbeda. Berbagai faktor prognostik telah menjadi dasar dalam pemberian terapi adjuvan (dan kelangsungan hidup). Salah satu molekul yang memiliki peran sebagai faktor prognostik adalah survivin. **Tujuan:** Menentukan hubungan ekspresi survivin dengan subtipe molekuler karsinoma mammae invasif. **Metode:** Penelitian ini menggunakan metode analitik potong lintang. Sampel adalah 40 kasus dari sediaan blok parafin karsinoma mammae invasif yang didiagnosis histopatologi di Sentra Diagnostik Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Sumatera Barat periode Januari 2014 sampai Desember 2017 serta reevaluasi subtipe molekuler yang telah diperiksa di Laboratorium Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia ER, PR, Her-2 dan Ki-67. Ekspresi survivin dinilai secara imunohistokimia ditandai dengan warna coklat pada inti dan sitoplasma sel tumor. **Hasil:** Dianalisis dengan uji Chi-square. Ekspresi survivin positif ditemukan pada 27 kasus dengan 9 sampel (33,3%) subtipe luminal, 8 sampel (29,6%) subtipe Her-2, dan 10 sampel (37%) subtipe *Triple-negative*. Karsinoma mammae invasif paling banyak ditemukan pada kelompok usia 50-59 tahun serta subtipe molekuler terbanyak adalah subtipe *Triple-negative*. **Simpulan:** tidak terdapat hubungan bermakna antara ekspresi survivin dengan subtipe molekuler karsinoma mammae invasif ( $p=0,770$ ).

**Kata kunci:** karsinoma mammae invasif, ekspresi survivin, subtipe molekuler

## Abstract

*Carcinoma mammae was one of the leading cause of death in women around the world. This carcinoma had different prognosis, treatment response and clinical behavior caused by different molecular characteristic. Many of prognostic factors have become the foundation for these adjuvan therapy. One of these molecules which have a role as a prognostic factor was survivin. Objectives: To determined the correlation between the survivin expression and molecular subtypes of invasive carcinoma mammae. Methods: This was a cross sectional study. Forty cases of invasive carcinoma mammae from paraffin block which had been diagnosed in Center Diagnostic of Anatomical Pathology of Medical Faculty, Andalas University West Sumatera, from January in 2014 until December in 2017 with molecular subtypes reevaluated which examined earlier in the Departement of Anatomical Pathology of Medical Faculty, Padjadjaran University based on ER, PR, Her-2 and Ki-67. Survivin expression characterized by a colour brown in nuclei and cytoplasm of tumour cells were analyzed using immunohistochemistry assay. Results: Chi-square test was performed. Survivin positive expression found in twenty seven cases, nine samples (33,3%) in luminal subtype, eight samples (29,6%) in Her-2 subtype and ten samples (37%) in Triple-negative subtype. Most cases of invasive carcinoma mammae were in 50-59 years old. Most subtype was Triple-negative. Conclusions: No significant correlation between survivin expression with molecular subtypes of invasive carcinoma mammae ( $p=0,770$ ).*

**Keyword:** *invasive carcinoma mammae, survivin expression, molecular subtypes*

**Afiliasi penulis:** 1. Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang (FK Unand), 2. Bagian Patologi Anatomi FK Unand

**Korespondensi:** shintaayuintan@med.unand.ac.id Telp: 0812 67 41656

## PENDAHULUAN

Karsinoma mammae merupakan salah satu penyebab utama kematian pada perempuan di seluruh dunia.<sup>1</sup> Menurut data *Global Cancer International Agency for Research on Cancer (GLOBOCAN IARC)* tahun 2012, karsinoma mammae menempati urutan keganasan kedua terbanyak di dunia setelah paru dan diperkirakan terdapat 1,7 juta kasus baru karsinoma mammae di dunia dengan angka kematian sekitar 521.900 kasus. Karsinoma mammae sendiri memberikan sekitar 25% dari seluruh kasus karsinoma dan 15% dari seluruh kematian akibat karsinoma dikalangan perempuan.<sup>2</sup> Berdasarkan data *World Health Organization (WHO)* pada tahun 2015 terdapat sekitar 1,5 juta perempuan yang menderita karsinoma mammae dengan angka kematian sekitar 570.000.<sup>3</sup> Di Indonesia berdasarkan data Badan Registrasi Kanker Ikatan Ahli Patologi Anatomi (BRKI-API) dan Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2013 karsinoma mammae merupakan keganasan primer terbanyak pada perempuan dengan jumlah kasus yang didiagnosis sebanyak 6324 kasus (21,02%). Data yang sama dilaporkan bahwa di Sumatera Barat, karsinoma mammae merupakan keganasan primer terbanyak yang didiagnosis dan didapatkan sekitar 473 kasus (29,29%).<sup>4</sup>

Insidensi karsinoma mammae tertinggi terdapat pada perempuan kulit putih non Hispanik yaitu 128,7 per 100.000 perempuan. Insidensi karsinoma mammae di Asia jauh lebih rendah yaitu sekitar 90,7 per 100.000 perempuan.<sup>5</sup>

Berbagai faktor prognostik telah menjadi dasar dalam pemberian terapi adjuvan (dan kelangsungan hidup). Faktor prognostik yang telah digunakan diantaranya stadium penyakit (ukuran tumor dan metastasis kelenjar getah bening), tipe histologik, derajat histopatologik, invasi limfovaskuler dan indeks proliferasi.<sup>6</sup> Beberapa molekul lain juga sedang diteliti untuk mengetahui fungsinya sebagai faktor prognostik. Salah satunya disebutkan bahwa survivin dapat

digunakan sebagai faktor prognostik dalam karsinoma mammae.<sup>7,8</sup>

Survivin merupakan suatu *Protein Baculoviral Inhibitor of Apoptosis Repeat-Containing 5 (BIRC-5)* dan biasanya ditemukan dengan ekspresi berlebihan pada karsinoma mammae. Fungsi utama survivin adalah menghambat apoptosis dan mengatur mitosis yang berhubungan dengan karsinogenesis.<sup>9</sup> Perkembangan terjadinya suatu karsinoma mammae disebabkan karena ketidakseimbangan antara proses proliferasi dan apoptosis sel. Sel-sel ini tidak mengalami proses tersebut disebabkan oleh adanya ekspresi protein anti-apoptosis tertentu yang disebut *Inhibitor Apoptosis Proteins (IAP)*. Protein ini menghambat terjadinya apoptosis dengan cara menghalangi kaskade *caspase* dan melalui pengaturan jalur intrinsik dan ekstrinsik.<sup>10,11</sup>

Penelitian sebelumnya menunjukkan terdapat hubungan antara ekspresi survivin yang tinggi dengan salah satu faktor prognostik seperti hormon reseptor (ER, PR).<sup>10,12</sup> Penelitian Youssef *et al* mengemukakan bahwa terdapat ekspresi rendah survivin pada subtipe Luminal dan ekspresi tinggi pada subtipe Her-2 dan *Triple-negative*.<sup>10</sup> Penelitian Song *et al*. menyatakan bahwa ekspresi survivin yang tinggi juga berhubungan dengan buruknya angka harapan hidup pada pasien karsinoma mammae.<sup>12</sup> Peran survivin sebagai faktor prognostik pada karsinoma mammae masih kontroversi.<sup>13</sup>

Penelitian mengenai hubungan antara ekspresi survivin dengan subtipe molekuler pada karsinoma mammae invasif di Sumatera Barat belum ada. Pengetahuan tentang ekspresi survivin berdasarkan subtipe molekuler diharapkan dapat menggambarkan prognosis. Berdasarkan hal tersebut serta latar belakang diatas maka perlu diteliti apakah terdapat hubungan antara ekspresi survivin dengan subtipe molekuler pada karsinoma mammae invasif.

## METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Populasi dan sampel adalah kasus karsinoma mammae invasif dari hasil biopsi dan operasi yang telah didiagnosis secara histopatologik di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi

Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan telah diperiksa imunohistokimia ER, PR, Her-2 dan Ki-67 di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran Bandung periode Januari 2014 sampai Desember 2017 serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi di dapatkan 40 sampel dan semuanya dilakukan pemeriksaan imunohistokimia survivin.

Penelitian dilakukan di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, dimana dilakukan pengumpulan data kasus karsinoma mammae invasif yang telah didiagnosis dan telah diperiksa imunohistokimia ER, PR, Her-2 serta Ki-67 sebelumnya, pemeriksaan ulang mikroskopik slaid dan analisis data.

Pewarnaan imunohistokimia survivin dilakukan di Laboratorium Patologi Rumah Sakit Sardjito Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada Yogyakarta. Metode yang digunakan dalam pewarnaan imunohistokimia survivin adalah dengan menggunakan metode *Streptavidin Biotin Complex (SBC)*. Ekspresi dari hasil pewarnaan ini dinilai berdasarkan persentase sel-sel yang positif dikalikan intensitas pulasan. Persentase sel tumor yang positif ditentukan paling sedikit pada lima area menggunakan pembesaran kuat (400x) dan ditandai oleh satu dari lima kategori berikut (0: sel terwarnai coklat <5%, 1: 5%-20%, 2: 21%-50%, 3: 51%-75% dan 4: >75%). Intensitas warna coklat di skor berdasarkan: (1: lemah, 2: sedang, 3: kuat). Hasil akhir negatif jika skor <1 dan positif jika skor  $\geq 1$ .<sup>10</sup> Analisis statistik bivariat yang digunakan untuk mencari hubungan antara ekspresi survivin dengan sub tipe molekuler karsinoma mammae invasif tersebut adalah uji Chi-square.

## HASIL

Berdasarkan data sekunder yang diperoleh dari Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, periode 2014 sampai 2017, didapatkan populasi sebanyak 109 kasus karsinoma mammae invasif. Enam puluh sembilan sampel dieksklusi oleh karena blok parafin rusak (50 buah) dan kualitas pewarnaan imunohistokimia yang tidak memuaskan (19 buah) sehingga sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berjumlah 40 kasus. Penilaian hasil penelitian dan

review slaid dilakukan oleh penulis dan didampingi oleh ahli patologi.

**Tabel 1.** Karakteristik usia dan sub tipe molekuler karsinoma mammae invasif

Karakteristik	f (n=40)	%
Usia (tahun)		
30-39 tahun	6	15,0
40-49 tahun	12	30,0
50-59 tahun	17	42,5
$\geq 60$ tahun	5	12,5
Sub tipe molekuler		
Luminal	12	30,0
Her-2	13	32,5
<i>Triple-negative</i>	15	37,5

Tabel 1 menunjukkan penderita karsinoma mammae invasif berdasarkan karakteristik usia dan sub tipe molekuler. Karsinoma mammae invasif paling banyak ditemukan pada kelompok usia 50-59 tahun (42,5%) dan berdasarkan sub tipe molekuler paling banyak sub tipe *Triple-negative* (37,5%).

**Tabel 2.** Karakteristik sub tipe molekuler karsinoma mammae invasif berdasarkan usia

Usia	Sub tipe Molekuler			Total f (%)
	Luminal f (%)	Her-2 f (%)	<i>Triple-negative</i> f (%)	
Rerata $\pm$	54,25 $\pm$	47,46 $\pm$	51,20 $\pm$	50,90 $\pm$
SD	11,58	10,37	8,63	10,25
30-39	1 (8,3)	4 (30,8)	1 (6,7)	6 (15,0)
40-49	5 (41,7)	3 (23,1)	4 (26,7)	12 (30,0)
50-59	3 (25)	5 (38,5)	9 (60,0)	17 (42,5)
$\geq 60$	3 (25)	1 (7,7)	1 (6,7)	5 (12,5)

Tabel 2 menunjukkan usia rerata untuk keseluruhan sampel karsinoma mammae invasif pada penelitian ini adalah 50,90 $\pm$ 10,25 tahun, sedangkan usia rerata untuk masing-masing sub tipe molekuler yaitu luminal adalah 54,25 $\pm$ 11,58 tahun dengan rentang usia 38 sampai 80 tahun, Her-2 adalah 47,46 $\pm$ 10,37 tahun dengan rentang usia 30 sampai 62 tahun, *Triple-negative* adalah 51,20 $\pm$ 8,63 tahun dengan rentang usia 38 sampai 59 tahun.

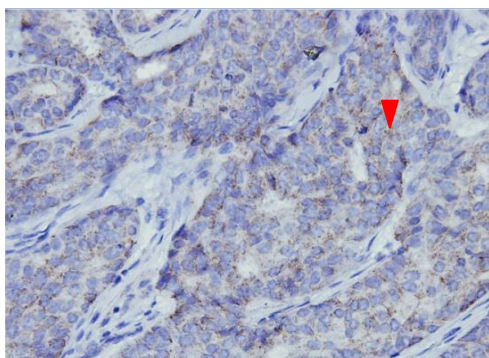
**Tabel 3.** Hubungan ekspresi survivin dengan sub tipe molekuler karsinoma mammae invasif

Ekspresi Survivin	Sub tipe Molekuler			p
	Luminal	Her-2	Triple-negative	
	f (%)	f (%)	f (%)	
Negatif	3 (23,1)	5 (38,5)	5 (38,5)	0,770
Positif	9 (33,3)	8 (29,6)	10 (37)	
Total (%)	12 (100)	13 (100)	15 (100)	

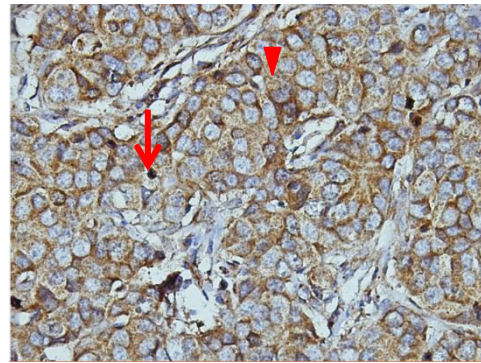
Tabel 3 menunjukkan bahwa pada sub tipe molekuler luminal terdapat 9 kasus dengan ekspresi survivin positif (33,3%) dan 3 kasus dengan ekspresi survivin negatif (23,1%). Pada sub tipe Her-2 terdapat 8 kasus dengan ekspresi survivin positif (29,6%) dan 5 kasus dengan ekspresi survivin negatif (38,5%). Pada sub tipe *Triple-negative* terdapat 10 kasus dengan ekspresi survivin positif (37%) dan 5 kasus dengan ekspresi survivin negatif (37%).

Hasil uji hubungan ekspresi survivin dengan sub tipe molekuler karsinoma mammae invasif menggunakan uji Chi-square menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi survivin dengan sub tipe molekuler karsinoma mammae invasif ( $p=0,770$ ) ( $p>0,05$ ). Hasil ekspresi survivin pada sub tipe molekuler luminal, Her-2 dan *Triple-negative* dapat dilihat pada Gambar.1.

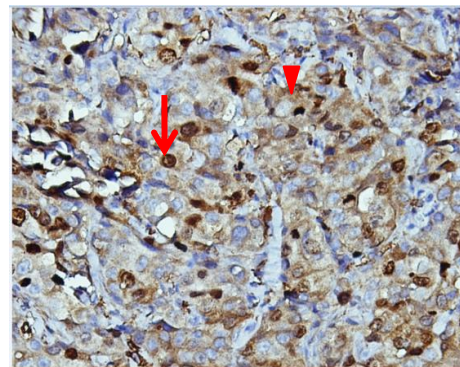
A.



B.



C.



**Gambar 1.** Hasil perwarnaan survivin positif (A) Ekspresi survivin positif pada karsinoma mammae invasif sub tipe molekuler luminal (survivin terpulas pada sitoplasma >75% sel tumor = skor 4; intensitas lemah = skor 1), (B) Ekspresi survivin positif pada karsinoma mammae invasif sub tipe molekuler Her-2 (survivin terpulas pada inti dan sitoplasma >75% sel tumor = skor 4; intensitas kuat = skor 3), (C) Ekspresi survivin positif pada karsinoma mammae invasif sub tipe molekuler *Triple-negative* (survivin terpulas pada inti dan sitoplasma >75% sel tumor = skor 4; intensitas sedang = skor 2). (Mata panah: sitoplasma; panah: inti; pembesaran 400x).

## PEMBAHASAN

### Karakteristik Usia dan Sub tipe Molekuler Karsinoma Mammae Invasif

Pada penelitian ini kelompok usia terbanyak adalah 50-59 tahun yaitu 42,5% dengan usia termuda 30 tahun dan usia tertua 80 tahun. Usia rerata untuk keseluruhan sampel karsinoma mammae invasif pada penelitian ini adalah  $50,90 \pm 10,25$  tahun. Penelitian Rahman dan Karim (2018) menemukan usia rerata



pasien karsinoma mammae invasif di Bangladesh 43,95 tahun.<sup>14</sup> Berbeda halnya dengan yang dilaporkan Chuang *et al* (2012) usia rerata pasien karsinoma mammae invasif lebih muda yaitu 39,2 tahun.<sup>15</sup> Sedangkan usia rerata karsinoma ditemukan lebih tinggi di Arab yaitu 53,7 tahun.<sup>16</sup> Di Indonesia usia rerata 52,61 tahun.<sup>17</sup> Hasil yang berbeda mungkin berhubungan dengan perbedaan etnik dan genetik.

Karakteristik sub tipe molekuler karsinoma mammae invasif berdasarkan usia menunjukkan usia rerata untuk setiap sub tipe molekuler karsinoma mammae invasif yaitu luminal adalah 54,25±11,58 tahun, Her-2 adalah 47,46±10,37 tahun, *Triple-negative* adalah 51,20±8,63 tahun. Penelitian ini menunjukkan sub tipe luminal cenderung terjadi pada usia tua, sedangkan usia rerata termuda pada sub tipe Her-2. Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian Widodo *et al* (2017) dan Li *et al* (2018) dimana didapatkan usia rerata sub tipe luminal 54,38 tahun dan 51,4 tahun.<sup>17,18</sup>

Sub tipe molekuler karsinoma mammae invasif paling banyak pada penelitian ini adalah sub tipe *Triple-negative* (37,5%) diikuti sub tipe Her-2 serta sub tipe luminal. Hasil yang berbeda dilaporkan pada penelitian Widodo *et al* (2017) dan Chutaphisith *et al* (2012) dimana sub tipe luminal merupakan sub tipe paling umum pada karsinoma mammae di Indonesia dan di Thailand.<sup>17,19</sup>

Sub tipe *Triple-negative* memiliki prognosis yang buruk dan cenderung tumbuh serta metastasis dengan cepat. Sub tipe ini sering disebabkan oleh mutasi gen *BRCA 1*. Sebanyak 90% kasus karsinoma mammae berhubungan dengan mutasi gen *BRCA 1* dan *BRCA 2*, sehingga seorang individu berisiko terkena karsinoma mammae kemungkinan disebabkan oleh faktor herediter.<sup>20,21</sup> Tingginya sub tipe *Triple-negative* pada penelitian ini bisa disebabkan oleh berbagai faktor diantaranya perbedaan populasi serta metode yang digunakan dalam penentuan sampel, namun hal ini juga memunculkan dugaan bahwa lebih besarnya peran faktor genetik pada kejadian karsinoma mammae invasif di populasi ini.

### Hubungan Ekspresi Survivin dengan Sub tipe Molekuler Karsinoma Mammae Invasif

Pada penelitian ini 33,3% ekspresi survivin positif pada sub tipe luminal; 29,6% pada sub tipe Her-2 dan 37% pada sub tipe *Triple-negative*. Menurut hasil analisis tingginya ekspresi survivin positif pada sub tipe luminal dibandingkan sub tipe Her-2 kemungkinan disebabkan oleh adanya perbedaan keragaman sampel. Her-2 mempunyai efek anti apoptotik melalui jalur pensinyalan PI3-K/AKT. Jalur ini juga berperan dalam regulasi ekspresi surviving. Diduga Her-2 melalui jalur PI3-K/AKT dapat menghambat apoptosis melalui regulasi ekspresi survivin.<sup>13</sup>

Penelitian ini menunjukkan ekspresi survivin positif lebih tinggi pada sub tipe *Triple-negative*, dibandingkan sub tipe molekuler lainnya. Hasil yang diperoleh ini serupa dengan penelitian Shaaban *et al* (2016) melaporkan bahwa ekspresi survivin lebih tinggi ditemukan pada sub tipe *Triple-negative*.<sup>22</sup> Karsinoma mammae invasif sub tipe *Triple-negative* merupakan sub tipe molekuler yang lebih agresif dan mempunyai prognosis yang lebih buruk dibandingkan sub tipe molekuler lainnya. Hal ini dapat disimpulkan bahwa survivin berhubungan dengan faktor prognosis yang buruk.<sup>23</sup>

Suvin dapat dideteksi di dalam sitoplasma dan inti sel. Ekspresi survivin dalam sitoplasma sel normal dapat menekan apoptosis, sedangkan suvin dalam inti sel berperan dalam pengaturan, proliferasi. Lokasi intraseluler survivin diregulasi oleh sinyal ekspor inti Crm-1 dependent, yang penting dalam fungsi survivin sebagai pemicu tumor. Inhibisi sinyal ini akan membatalkan efek antiapoptotik suvin namun mempertahankan aktivitas mitosis. Ini menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi survivin dalam inti sel berperan dalam pembentuk fenotipe yang lebih agresif, seperti *Triple-negative breast cancer*.<sup>8</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi survivin dengan sub tipe molekuler karsinoma mammae invasif ( $p=0,770$ ) ( $p>0,05$ ). Hal ini sesuai dengan penelitian

Shaaban *et al* (2016) bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi survivin dengan subtipe molekuler.<sup>22</sup> Berbeda dengan penelitian yang dilakukan Youssef *et al* (2008) bahwa terdapat hubungan antara ekspresi survivin dengan subtipe molekuler.<sup>10</sup>

Berbagai faktor dapat mempengaruhi ketepatan pemeriksaan imunohistokimia dalam penelitian ini yaitu pada tahap pre-analitik, analitik dan post-analitik. Tahap pre-analitik yang paling penting adalah fiksasi jaringan. Pada tahap ini yang perlu diperhatikan adalah larutan fiksasi yang digunakan serta rentang waktu mulai dari jaringan diambil hingga masuk ke dalam larutan fiksasi (*cold ischemic time*).<sup>25</sup> Menurut *American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists*, larutan fiksasi yang dianjurkan adalah larutan formalin *buffer* netral 10% dan *cold ischemic time* sebaiknya  $\leq 1$  jam.<sup>26</sup>

Pada tahap analitik, hal yang perlu diperhatikan adalah pemilihan antibodi serta optimasi antibodi (*antigen retrieval*, pengenceran antibodi dan waktu inkubasi).<sup>24</sup> Perbedaan hasil penelitian ini mungkin juga disebabkan karena perbedaan dalam antibodi primer serta konsentrasi antibodi yang digunakan pada penelitian tersebut. Pada penelitian Shaaban *et al* (2016) menggunakan antibodi monoklonal *mouse* survivin (Clone 12C4, DAKO Japan, pengenceran 1:15) sedangkan penelitian Youssef *et al* (2008) menggunakan antibodi poliklonal *rabbit* survivin (Cat.# RB-9245-R7, Thermo Fisher Scientific, pengenceran 1:250). Penelitian ini menggunakan antibodi rekombinan monoklonal *rabbit* survivin (Clone # 1277 A, RnD, pengenceran 1:100).<sup>10, 22</sup> Selain itu sebagian peneliti menggunakan teknik yang berbeda dalam menilai survivin diantaranya RT-PCR, ELISA dan pemeriksaan berbasis protein seperti imunohistokimia. Pada tahap post analitik seperti belum adanya keseragaman nilai *cut off point* yang digunakan dalam penelitian survivin juga dapat menimbulkan perbedaan.<sup>24</sup>

Sejumlah kelemahan pada penelitian ini adalah pengolahan jaringan yang belum tepat dimana belum menggunakan cairan fiksasi yang terstandarisasi serta adanya perbedaan dalam hal prosedur pewarnaan imunohistokimia. Hal tersebut sedikit banyaknya dapat mempengaruhi hasil penelitian ini.

## SIMPULAN

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi survivin dengan subtipe molekuler karsinoma mammae invasif namun *Triple-negative* adalah subtipe yang paling tinggi ekspresi survivin, sehingga dapat diduga bahwa ekspresi survivin berperan dalam prognosis yang lebih buruk.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Tieulent JL, Jemal A. Global cancer statistic 2012. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2015; 65(2): 87-108.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C. Estimate cancer incidence, mortality and prevalence world wide in 2012 [serial online]. 2012 (diunduh 2 Juni 2018). Tersedia dari: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact>.
3. World Health Organization (WHO). Breast cancer [serial online]. 2015 (diunduh 2 Juni 2018). Tersedia dari: <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast/cancer>
4. Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia. Kanker di Indonesia tahun 2013: data histopatologik. Jakarta: Yayasan Kanker Indonesia; 2013.
5. American Cancer Society [editorial]. Breast cancer facts and figures 2017-2018 [serial online] 2018 (diunduh 15 Agustus 2018) Tersedia dari: <http://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research>
6. Hoda SA, Brogi E, Koerner FC, Rosen PP. Rosen's Breast Pathology. Dalam: Hoda SA, editor (penyunting). *Invasive Ductal Carcinoma: Assessment of prognosis with morphologic and biologic markers*. Edisi ke-4. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2014. hlm. 413-30.
7. Li Y, Ma X, Wu X, Liu X, Liu L. Prognostic significance of survivin in breast cancer: meta-analysis. *The Breast Journal*. 2014; 30(1): 1-11.
8. Sarti M, Pinton S, Limoni C, Carbone GM, Pagani O, Cavalli F, *et al*. Differential expression of testin and survivin in breast cancer subtypes. *J.Oncology Reports*. 2013; 30(2): 824-32.
9. Chen X, Duan N, Zhang C, Zhang W. Survivin and tumorigenesis: molecular mechanism and

- therapeutic strategies. *Journal of Cancer*. 2016; 7(3): 314-23.
10. Youssef NS, Hewedi IH, Raboh NM. Immunohistochemical expression of survivin in breast carcinoma: relationship with clinicopathological parameters, proliferation and molecular classification. *Journal Egypt National Cancer Institute*. 2008; 20(4): 348-57.
  11. Jha K, Shukla M, Pandey M. Survivin expression and targeting in breast cancer. *J.Surgical Oncology*. 2012; 21(2): 125-31.
  12. Song J, Su H, Zhou YY, Guo LL. Prognostic value of survivin expression in breast cancer patients: a meta analysis. *Journal Tumor Biology*. 2013; 34(4): 2053-62.
  13. Ryan BM, Konecny GE, Kahlert S, Wang H-J, Untch M, Meng G, *et al*. Survivin expression in breast cancer predicts clinical outcome and is associated with HER2, VEGF, urokinase plasminogen activator and PAI-1. *Journal Annals of Oncology*; 2006;17:597–604.
  14. Rahman Z, Karim A. Profile of molecular subtypes of breast cancer among Bangladesh women-audit of initial experience [serial online] 2018 (diunduh 4 November 2018). Tersedia dari <http://dx.doi.org/10.1101/253781>.
  15. Chuang E, Christos P, Flam A, McCarville K, Forst M, Shin S, *et al*. Breast cancer subtypes in Asian-Americans differ Asian ethnic group. *journal Immigran Minor Health*. 2012; 14 (5): 754-8.
  16. Khabaz MN. Immunohistochemistry subtypes (ER/PR/Her) of breast cancer: where do we stand in the west of Saudi Arabia? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(19):8395-400.
  17. Widodo I, Dwianingsih E, Anwar S, Triningsih Fx, Utoro T, Aryandono T, *et al*. Prognostic value of clinicopathological factors for Indonesian breast carcinomas of different molecular subtypes. *Asian Pacific Journal of Cancer*. 2017;18(5):1251-56.
  18. Li S, Wang X, Yang J, Lv M, Zhang X, Li C, *et al*. Clinical features and survival of early stage breast cancer in Northwest China: a population-based retrospective study of 1287 patients. *Journal Thoracic Cancer*. 2018; 9(1):10-8.
  19. Chuthapisith S, Permsapaya W, Warnnissorn M, Akewanlop C, Sirivatanauksorn V, Osoth P *et al*. breast cancer subtypes identified by the ER, PR and Her-2 status in Thai women. *Asian Pacific Journal of Cancer*. 2012;13(2): 459-62.
  20. Hicks, Lester. *Carcinoma*. Edisi ke-2. Philadelphia: Elsevier; 2016.hlm.184-7.
  21. Blanchard Z, Paul B, Craft B, Elshamy WM. BRCA1-IRIS inactivation overcomes paclitaxel resistance in triple negative breast cancers. *Journal Breast Cancer Research*. 2015; 17(5): 45-62.
  22. Shaaban HM, Hafez NH, Ragab HM, Abadi AI. Nuclear and cytoplasmic expression of survivin in breast carcinoma: correlation with clinicopathological parameters. *International Journal of Cancer Research*. 2016;12(3-4):128-39.
  23. Dalic IV, Perisa MM, Sarcevic B. Survivin and Ki-67 proliferative index in breast carcinoma. *Journal Library Oncology*. 2016;44(2-3):1110-9.
  24. Lin F, Chen Z. Standardization of immunohistochemistry. *Journal Archives of Pathology Laboratory Medicine*. 2014; 138 (12): 1564-77.
  25. Aktaz IZ, Dabbs DJ, Bhargava R. The Effect of cold ischemic time on the immunohistochemistry evaluation of ER, PR, Her-2 in invasive breast cancer. *Modern Pathology*. 2012; 25(8):1098-105.
  26. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Alfred DC, Hogerty KL, Badve S, *et al*. American society of clinical oncology/ college of American pathologist guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesteron receptors in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;8(16): 2789-96.