

# Karakteristik Histopatologik dan Imunofenotipik Kanker Payudara di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta, Indonesia

Primariadewi Rustamadji<sup>2</sup>, Stephanie Marisca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine Universitas Pelita Harapan

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia / Rumah Sakit Ciptomangunkusumo

### Abstract

**Introduction:** Breast cancer can be classified into luminal A, luminal B, Her2+, dan *basal-like* molecular subtype according to genetic profile and immunophenotype. The aim of this study is to assess histopathologic and immunophenotype characteristics of breast cancer in Cipto Mangunkusumo Hospital Jakarta, Indonesia.

**Material and methods:** This study is a cross-sectional retrospective study. The sample was 2632 breast cancer case in Department of Anatomical Pathology Cipto Mangunkusumo Hospital from the year 2011 until 2015. ER, PR, Her2, Top2 $\alpha$ , and Ki67 immunohistochemical stain was then grouped into luminal A (ER+/PR+/Her2-/Ki67<20%) subtype, luminal B (ER+/PR+/Her2-/Ki67 $\geq$ 20%) subtype, Her2+ (ER-/PR-/Her2+) subtype, and *basal-like* (ER-/PR-/Her2-) subtype. Kendall's Tau analysis was done to assess association between sample characteristics and molecular subtype, association between top2 $\alpha$  positive and molecular subtype.

**Result:** The most prevalent to the less prevalent breast cancer molecular subtype was luminal B (43,9%), Her2+ (14,6%), luminal A (14,0%), and *basal-like* (11,3%). There was a significant association between the tumor stage and breast cancer subtype (p=0,0001). There is also a significant association between Top2 $\alpha$  expression and molecular subtype (p=0,0001).

**Conclusion:** The most prevalent breast cancer molecular subtype was luminal B. There was an association between breast cancer molecular subtype and a higher degree and Top2 $\alpha$  expression.

**Keywords:** breast cancer, immunophenotype, molecular subtype.

### Abstrak

**Latar belakang:** Kanker payudara dapat dikelompokkan menjadi sub tipe molekular luminal A, luminal B, Her2+, dan *basal-like* berdasarkan profil genetik dan imunofenotipiknya. Penelitian ini bertujuan untuk menilai karakteristik histopatologik dan imunofenotipik kasus kanker payudara di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta, Indonesia.

**Bahan dan cara:** Penelitian ini merupakan studi retrospektif menggunakan metode potong lintang. Sampel terdiri atas 2632 kasus kanker payudara di Departemen Patologi Anatomi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo periode tahun 2011 sampai 2015. Dilakukan pulasan imunohistokimia ER, PR, Her2, Top2 $\alpha$ , dan Ki67, kemudian dikelompokkan menjadi sub tipe luminal A (ER+/PR+/Her2-/Ki67<20%), luminal B (ER+/PR+/Her2-/Ki67 $\geq$ 20%), Her2+ (ER-/PR-/Her2+), dan *basal-like* (ER-/PR-/Her2-). Dilakukan uji analitik Kendall's Tau untuk menilai hubungan antara karakteristik sampel dengan sub tipe molekular, serta hubungan antara positività top2 $\alpha$  dengan sub tipe molekular. Nilai p<0,05 dinyatakan bermakna secara statistik.

**Hasil:** Sub tipe molekular kanker payudara dari yang terbanyak hingga yang jumlahnya paling sedikit yaitu luminal B (43,9%), Her2+ (14,6%), luminal A (14,0%), dan *basal-like* (11,3%). Terdapat hubungan bermakna antara derajat tumor dengan jenis sub tipe kanker payudara (p=0,0001). Selain itu juga terdapat hubungan bermakna antara ekspresi Top2 $\alpha$  dengan sub tipe molekular (p=0,0001).

**Kesimpulan:** Sub tipe molekular kanker payudara terbanyak yang ditemukan adalah luminal B. Terdapat hubungan antara sub tipe molekular kanker payudara dengan derajat tumor yang lebih tinggi serta ekspresi Top2 $\alpha$ .

**Kata kunci:** kanker payudara, imunofenotipik, sub tipe molekular.

pISSN: 1978-3094 • Medicinus. 2017;6(3):66-72

### Latar Belakang

Kanker payudara merupakan salah satu penyebab kematian utama wanita terutama pada negara berkembang. Kanker payudara merupakan penyakit yang heterogen, baik secara klinis maupun biologis. Kelainan molekular mendasar yang menyebabkan

progresi kanker payudara masih belum diketahui dengan pasti, namun berhubungan dengan akumulasi kelainan genetik beserta ekspresinya. Kanker payudara dengan gambaran histopatologik dan genetik berbeda memiliki perangai biologik berbeda sehingga menyebabkan respon terhadap pengobatan juga berbeda. Oleh karena itu, sangat penting untuk


mengelompokkan kanker payudara ke dalam sub tipe molekular untuk menentukan jenis pengobatan yang lebih akurat.<sup>1,2</sup> Sub tipe molekular pada kanker payudara pertama kali diperkenalkan oleh Perou et al menggunakan penelitian cDNA *microarray*.<sup>3</sup> Berdasarkan ekspresi molekular reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), *human epidermal epidermal receptor 2* (Her2), dan Ki-67, kanker payudara dapat diklasifikasikan menjadi luminal A, luminal B, Her2+ dan *triple negative / basal-like*. Sub tipe luminal A memiliki karakteristik ER+, dan/atau PR+, Her2- dan proliferasi rendah; sedangkan sub tipe luminal B memiliki karakteristik ER+, dan/atau PR+, Her2+ dan proliferasi tinggi. Sub tipe Her2+ memiliki karakteristik ER-, PR-, dan Her2+; sedangkan sub tipe *triple negative / basal-like* memiliki karakteristik ER-, PR-, dan Her2-.<sup>4</sup>

Sekitar 60% kanker payudara merupakan sub tipe luminal yang berasal dari sel epitel luminal yang melapisi kelenjar payudara. Kanker payudara sub tipe luminal cenderung memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan sub tipe non-luminal karena sub tipe luminal memiliki positivitas terhadap reseptor hormon sehingga dapat diterapi hormonal. Sedangkan sub tipe molekular Her2+ dan *triple negative / basal-like* berasal dari sel basal pada kelenjar payudara. Kanker payudara jenis sub tipe ini umumnya cenderung memiliki prognosis yang lebih buruk dan cepat terjadi rekurensi dan metastasis.<sup>4</sup>

Untuk beberapa waktu, karakteristik utama untuk membedakan jenis kanker payudara hanyalah status ER. Adanya kemajuan dalam analisis molekular termasuk pemeriksaan genetik telah memperbaharui klasifikasi kanker payudara. Namun, hanya dengan pemeriksaan molekular saja tidak cukup untuk menentukan prognosis, penanda imunohistokimia (IHK) klasik pada kanker payudara seperti ER, PR dan Her2 beserta karakteristik klinikopatologik seperti ukuran tumor, derajat tumor, dan keterlibatan kelenjar getah bening, biasa digunakan untuk menentukan terapi dan prognosis pasien.<sup>1,5</sup>

---

**Corresponding Author:**

Stephanie Marisca 

Faculty of Medicine Universitas Pelita Harapan  
Jl. Boulevard Jend.Sudirman, Lippo Karawaci, Tangerang,  
Indonesia. Tel: +62-21-54210130; Fax: +62-21-54210133;  
Email: [stephanie.marisca@uph.edu](mailto:stephanie.marisca@uph.edu)

## Bahan dan Cara kerja

Penelitian ini dilakukan secara retrospektif menggunakan metode potong lintang. Data diambil dari arsip Departemen Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia / Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (FKUI/RSCM) selama periode lima tahun, yaitu dari Januari 2011 sampai Desember 2015. Sampel merupakan kasus dengan diagnosis histopatologi karsinoma invasif payudara yang telah dilanjutkan dengan pemeriksaan imunohistokimia (IHK) untuk panel kanker payudara. Sampel diambil secara konsektif dan dilakukan *total sampling*.

Dilakukan pencatatan data klinik dan epidemiologik pada seluruh sampel.

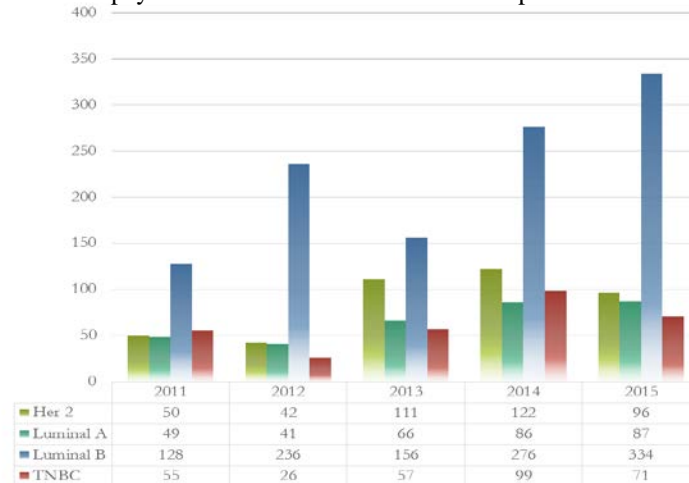
Dilakukan penilaian ulang terhadap gambaran morfologik dari sediaan Hematoksin Eosin (HE) yang mencakup jenis karsinoma dan derajat keganasan menurut sistem skor Elston-Ellis. Kemudian dilakukan penilaian ulang terhadap pulasan IHK yang mencakup ekspresi ER, PR, Her-2, Ki-67, dan topoisomerase2 $\alpha$  (Top2 $\alpha$ ). Berdasarkan ekspresi IHK tersebut, maka kanker payudara dikelompokkan menjadi 4 sub tipe molekular, yaitu Luminal A, Luminal B, Her-2+, dan *Basal-like*.

Selanjutnya dilakukan analisis data untuk mengetahui hubungan antara sub tipe molekular dengan karakteristik sampel. Uji statistik yang digunakan yaitu dengan uji Kendall's Tau. Nilai  $p < 0,05$  dinyatakan bermakna secara statistik.

## Hasil Penelitian

Dari penelitian ini didapat total sampel sebanyak 2632 kasus. Pada grafik tampak peningkatan jumlah kasus setiap tahunnya dan terbanyak adalah pada tahun 2015. Pada setiap tahun dari ke-4 jenis sub tipe molekular kanker payudara (Luminal A, Luminal B, Her2+, dan *Basal-like*), ditemukan sub tipe terbanyak adalah Luminal B sebanyak 1156 (43,9%) kasus, diikuti oleh Her2+ sebanyak 384 (14,6%) kasus, luminal A sebanyak 369 (14,0%) kasus, dan terakhir basal-like sebanyak 297 (11,3%) kasus (Gambar 1). Sedangkan jenis sub tipe molekular lainnya memiliki jumlah bervariasi.

Gambar 1. Jumlah kasus kanker payudara berdasarkan klasifikasi subtype molekular dari tahun 2011-2015.



Jenis kelamin sampel pada umumnya adalah perempuan 2604 (98,9%) dibandingkan laki-laki, yaitu hanya 28 (1,1%) kasus. Berdasarkan

usia penderita, maka rentang usia terbanyak adalah >40 tahun, dengan rerata usia 48,51 tahun. Jenis histopatologi kanker payudara yang ada cukup bervariasi, tetapi yang ditemukan terbanyak yaitu jenis *no special type* (NST) sejumlah 1802 (68,4 %) kasus. Sedangkan berdasarkan derajat tumor dari sistem Elston Ellis, maka tumor dengan derajat 2 merupakan yang terbanyak, yaitu sebanyak 1053 (40%) kasus (Tabel 1). Hasil uji analitik Kendall's Tau terdapat hubungan bermakna antara derajat tumor dengan subtype molekular ( $p=0,0001$ ).

Tabel 1. Karakteristik demografik kanker payudara dari tahun 2011-2015.

Karakteristik	Kategori	Jumlah (n=2632)	Persentase (%)
Jenis Kelamin	- Perempuan	2604	98,9
	- Laki-laki	28	1,1
Usia	- < 40 tahun	559	21,2
	- ≥ 40 tahun	2057	78,2
	- N/A	16	0,6
Jenis Histopatologi	- NST / Duktal invasif	1802	68,4
	- Duktal insitu (DCIS)	43	1,6
	- Lobular invasif	146	5,5
	- Lobular insitu (LCIS)	2	0,1
	- Musinosum	23	0,9
	- Lain-lain	195	7,4
Derajat / Grading Tumor	- I	171	6,5
	- II	1053	40,0
	- III	543	20,6
	- N/A	865	32,9

Pada pemeriksaan IHK panel kanker payudara, didapatkan positività ER sebanyak 1362 (51,7%) kasus, positività PR sebanyak 1234 (46,9%) kasus, positività Her2 sebanyak 1286 (48,9%) kasus, dan Ki67 ≥20% sebanyak 1464 (55,6%) kasus. Selain pemeriksaan IHK panel kanker payudara rutin (ER, PR, Her2, dan Ki-

67), ditambahkan pula pemeriksaan IHK Top2α sebagai pemeriksaan tambahan, dan didapatkan hasil positif sebanyak 1665 (63,3%) kasus (Tabel 2). Dari uji analitik Kendall's Tau didapat hubungan bermakna antara ekspresi Top2α dengan subtype molekular ( $p=0,0001$ ).

Tabel 2. Karakteristik imunofenotipik kanker payudara dari tahun 2011-2015.

Karakteristik	Kategori	Jumlah (n=2632)	Persentase (%)
ER	- Positif	1362	51,7
	- Negatif	973	37,0
	- N/A	297	11,3
PR	- Positif	1234	46,9
	- Negatif	1095	41,6
	- N/A	303	11,5
Her2	- Positif	1286	48,9
	- Negatif	1003	38,1
	- N/A	343	13
Ki67	- Rendah (<20%)	715	27,2
	- Tinggi (≥20%)	1464	55,6
	- N/A	367	13,9
Top2 α	- Positif	1665	63,3
	- Negatif	580	22,0
	- N/A	386	14,7

### Pembahasan

Pada penelitian ini umumnya kanker payudara terjadi pada jenis kelamin wanita, tetapi sebanyak 28 (1,1%) kasus terjadi pada jenis

kelamin laki-laki. Kanker payudara pada laki-laki merupakan penyakit yang sangat jarang ditemui. Hal ini sejalan dengan data statistik dari *surveillance epidemiology and end results* (SEER), yaitu proporsi kanker payudara pada laki-laki <1% dari semua kasus kanker payudara dan <1% dari semua jenis keganasan pada laki-laki. Karena insidensinya rendah, maka etiologinya masih belum diketahui dengan pasti.<sup>6</sup>

Terapi kanker payudara pada laki-laki masih mengikuti prosedur yang sama dengan kanker payudara pada perempuan. Kanker payudara pada laki-laki umumnya positif terhadap reseptor hormonal.<sup>7</sup> Pada penelitian Nilsson *et al*, persentase kanker payudara pada laki-laki yang termasuk luminal A sebanyak 160 (87%) kasus, luminal B sebanyak 21 (11%) kasus, Her2+ sebanyak 2 (1%) kasus, dan basal-like sebanyak 0 (0%) kasus.<sup>8</sup> Namun, pada penelitian ini, jumlah kasus kanker payudara pada laki-laki yang terbanyak adalah subtype Luminal B, yaitu 14 (50%) kasus, diikuti oleh subtype Luminal A sebanyak 2 (7,1%) kasus dan Basal-Like sebanyak 1 (3,6%) kasus. Subtipe Her2 tidak ditemukan. Sesuai dengan penelitian oleh Ross *et al*, bahwa subtype Her2 pada laki-laki lebih jarang ditemukan.<sup>9</sup>

Pada penelitian ini rentang usia terbanyak adalah >40 tahun. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Parise *et al*, yaitu usia >40 tahun lebih banyak ditemukan.<sup>10</sup> Usia rerata pada penelitian ini adalah 48,51 tahun. Hasil ini lebih

rendah dibandingkan penelitian oleh Inic *et al* yaitu sekitar 61 tahun.<sup>11</sup> Dengan uji statistik, pada penelitian ini tidak terdapat hubungan antara usia dengan subtype molekular. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Tiwari *et al*, yaitu tidak terdapat korelasi antara usia dengan subtype molekular kanker payudara.<sup>12</sup> Jenis histopatologi kanker payudara yang ada cukup bervariasi, tetapi jenis terbanyak adalah NST atau duktal invasif yaitu 1802 (68,4 %) kasus diikuti oleh lobular invasif sebanyak 146 (5,5%) kasus dan musinosum sebanyak 23 (0,9%) kasus. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Gomez *et al*, yaitu jenis histopatologik terbanyak adalah ductal invasif sebanyak 91,5%, diikuti oleh lobular invasif sebanyak 5,2% kasus.<sup>13</sup>

Sedangkan berdasarkan derajat tumor dari sistem Elston Ellis, maka tumor dengan derajat 2 merupakan yang terbanyak, yaitu sebanyak 1053 (40 %) kasus. Hasil ini sejalan dengan penelitian oleh Minckwitz *et al*, yaitu didapatkan derajat tumor terbanyak adalah derajat 2.<sup>14</sup> Dengan uji statistik, pada penelitian ini terdapat hubungan antara derajat tumor dengan subtype molekular yang ada. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Tiwari *et al*, yaitu terdapat hubungan antara derajat histopatologi tumor dengan jenis subtype molekular kanker payudara. Subtipe luminal A memiliki derajat histopatologi tumor lebih rendah, sedangkan subtype Her2(+) dan *basal-like* berhubungan dengan derajat lebih tinggi.<sup>12</sup>

Pada pemeriksaan IHK panel kanker payudara, didapatkan positivitas ER sebanyak 1362 (51,7 %) kasus dan positivitas PR sebanyak 1234 (46,9%) kasus. Hasil ini sedikit lebih rendah bila dibandingkan dengan penelitian oleh Cheang *et al*, yaitu didapatkan positivitas ER sebanyak 97% kasus dan positivitas PR

sebanyak 68% kasus.<sup>15</sup> Sedangkan penelitian oleh You *et al*, didapatkan positivitas ER sebanyak 58,5% kasus dan positivitas PR sebanyak 53,6% kasus.<sup>16</sup>

Pada penelitian ini, positivitas Her2 ditemukan sebanyak 1286 (48,9 %) kasus. Menurut penelitian multivariat yang dilakukan oleh Ross *et al*, rata-rata positivitas Her2 adalah sebanyak 22,2% (rentang 9% - 74%).<sup>17</sup> Hasil penelitian oleh Ludovini *et al* dengan cara penilaian yang sama mendapatkan hasil Her2 yang lebih rendah yaitu hanya 16,4% kasus, tetapi pada penelitian tersebut median usia pasien yang lebih tinggi (55,5 tahun) serta stadium yang rendah (stadium 1). Positivitas Her2 berhubungan dengan derajat tumor lebih tinggi, tetapi tidak berhubungan dengan jenis histopatologik tumor, ukuran tumor, stadium, dan keterlibatan kelenjar getah bening.<sup>18</sup>

Berbagai penelitian terbaru bertujuan untuk menentukan titik potong indeks Ki67 yang tepat untuk memprediksi prognosis, beberapa peneliti menggunakan titik potong 10%, 14%, atau 20%, bahkan beberapa peneliti lainnya menggunakan nilai persentase mean atau median sebagai titik potong. Meskipun terdapat sedikit perbedaan antar peneliti, tetapi indeks Ki67 yang tinggi tetap memprediksi prognosis yang lebih buruk.<sup>19</sup> Pada penelitian kami menggunakan titik potong 20% sesuai konsensus st. Gallen thn 2013, hasil Ki67 $\geq$ 20% sebanyak 1464 (55,6%) kasus. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian oleh Spitale *et al*, didapatkan Ki67 $>$ 20% yang lebih rendah yaitu sebanyak 26,9%.<sup>20</sup>

Hasil positivitas Top2 $\alpha$  positif sebanyak 1665 (63,3 %) kasus Hal ini kurang sejalan dengan penelitian oleh Hanneman *et al*, yaitu terdapat positivitas Top2 $\alpha$  yang lebih rendah, yaitu hanya sebanyak 23% kasus.<sup>21</sup> Pada penelitian ini didapatkan hubungan bermakna antara Top2 $\alpha$  dengan sub tipe molekular kanker payudara (p=0,0001). Penelitian oleh Engstrom *et al* juga menunjukkan adanya hubungan antara ekspresi aberans dari Top2 $\alpha$  dengan reseptor hormonal dan Her2.<sup>22</sup>

### Daftar Pustaka

1. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res*. 2015;5:2929-43.
2. Bediaga NG, Sagredo AA, Guerra I, Viguri A, Albaina C, Diaz IR, et al. DNA methylation epigenotypes in breast cancer molecular subtypes. *Breast Cancer Res*. 2010;12:1-12.
3. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Rijn MVD, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-52.

Sub tipe molekular kanker payudara terbanyak yang ditemukan pada penelitian ini adalah jenis luminal B.

Hasil ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Widodo *et al* di Rumah Sakit Sarjito, Indonesia pada tahun 2009, tetapi dengan menggunakan titik potong berbeda, yaitu 14%.<sup>4</sup> Namun, hasil yang sama terdapat pada penelitian oleh Fatemi *et al* di Maroko, yaitu jenis sub tipe molekular terbanyak yang ditemukan adalah luminal B (41,8%) dengan menggunakan titik potong Ki67 sebesar 14%.<sup>23</sup> Terdapat kemungkinan jaringan tumor secara fokal memiliki area dengan positivitas Ki67 berbeda, sehingga mungkin saja daerah yang dinilai memiliki positivitas Ki67 yang lebih tinggi. Perbedaan antara sub tipe Luminal A dan Luminal B sangat sulit ditentukan, dan pada penelitian oleh Cheang *et al*, terdapat rata-rata positif palsu dan negative palsu sebesar 25%.<sup>15</sup>

Sekitar 90% kasus luminal B memiliki derajat tumor yang lebih tinggi (derajat 2 dan 3), 70% kasus memiliki emboli limfovaskular dan metastasis kelenjar getah bening, serta 12,5% kasus metastasis jauh.<sup>23</sup> Menurut penelitian Smid *et al*, sub tipe molekular luminal B merupakan jenis yang paling sering metastasis yaitu sebanyak 45 (31%) dari 145 kasus, diikuti oleh luminal A, Her2+, *normal-like*, dan terakhir *basal-like*. Lokasi metastasis yang tersering adalah pada tulang. Diduga faktor yang berperan pada metastasis ke tulang adalah tidak adanya sinyal WNT/h-catenin.<sup>24</sup>

### Kesimpulan

Meskipun umumnya sub tipe molekular luminal A lebih banyak ditemukan pada kanker payudara, namun hasil penelitian kami didapatkan hasil yang cukup berbeda, yaitu lebih banyak ditemukan sub tipe molekular luminal B. Sub tipe ini memiliki prognosis yang lebih buruk serta kecenderungan yang lebih tinggi untuk metastasis terutama pada tulang, sehingga diperlukan *follow up* yang lebih ketat. Diperlukan penelitian yang lebih lanjut untuk mengkonfirmasi hasil data kami, terutama hubungannya dengan klinik.

## Clinical Research

4. Widodo I, Dwianingsih EK, Triningsih E, Utoro T, Soeripto. Clinicopathological Features of Indonesian Breast Cancers with Different Molecular Subtypes. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:6109-13.
5. Rakha EA, Filho JSR, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi, V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res.* 2010;12:1-12.
6. Yu XF, Feng WL, Miao LL, Chen B, Yang HJ. The prognostic significance of molecular subtype for male breast cancer: a 10-year retrospective study. *Breast J.* 2013;22:824-7.
7. Johansson I, Killander F, Linderholm B, Hedenfalk I. Molecular profiling of male breast cancer—Lost in translation? *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;53:526-35.
8. Nilsson C, Johansson I, Ahlin C, Thorstenson S, Amini RM, Holmqvist M, et al. Molecular subtyping of male breast cancer using alternative definitions and its prognostic impact. *Acta Oncol.* 2013;52:102-9.
9. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-Her-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist.* 2009;14:320-68.
10. Parise CA, Caggiano V. Breast cancer survival defined by the ER/PR/Her2 subtypes and a surrogate classification according to tumor grade and immunohistochemical biomarkers. *J Cancer Epidemiol.* 2014;2014:1-12.
11. Inic Z, Zegarac M, Inic M, Markovic I, Kozomara Z, Djuriscic I, et al. Difference between luminal A and luminal B subtypes according to Ki-67, tumor size, and progesterone receptor negativity providing prognostic information. *Clin Med Insights Oncol.* 2014;8:107-11.
12. Tiwari S, Malik R, Trichal VK, Nigam RK, Rai A, Balani S, et al. Breast cancer: correlation of molecular classification with clinicohistopathology. *Sch J App Med Sci.* 2015;3:1018-26.
13. Gomez R, Ossa CA, Montoya ME, Echeverri C, Angel G, Ascutar J, et al. Impact of immunohistochemistry-based molecular subtype on chemosensitivity and survival in Hispanic breast cancer patients following neoadjuvant chemotherapy. *Ecancermedicalsecience.* 2015;9:1-12.
14. Minckwitz GV, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30:1796-804.
15. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:736-50.
16. You JM, Kim YG, Moon HG, Nam SJ, Lee JW, Lim W, et al. Survival improvement in Korean breast cancer patients due to increase in early-stage cancers and hormone receptor positive/Her2 negative subtypes: a nationwide registry-based study. *J Breast Cancer.* 2015;18:8-15.
17. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist.* 2009;14:320-68.
18. Ludovini V, Gori S, Colozza M, Pistola L, Rulli E, Floriani I, et al. Evaluation of serum HER2 extracellular domain in early breast cancer patients: correlation with clinicopathological parameters and survival. *Ann Oncol.* 2008;19:883-90.
19. Selmecci T, Tokes AM, Rona A, Molnar BA, Kenessey I, Szekely B, et al. Prognostic impact of progesterone receptor expression in Her2-negative luminal B breast cancer. *JSMP.* 2015;1:41-9.
20. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann Oncol.* 2009;20:628-35.

21. Hanneman J, Kristel P, van Tinteren H, Bontenbal M, van Hoesel QG, Smit WM, et al. Molecular subtypes of breast cancer and amplification of topoisomerase II alpha: predictive role in dose intensive adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer*. 2006;95:1334-41.
22. Engstrom MJ, Ytterhus B, Vatten LJ, Opdahl S, Bofin AM. TOP2A gene copy number change in breast cancer. *J Clin Pathol*. 2014;67:420-5.
23. Fatemi E, Chahbouni S, Jayi S, Moumna K, Melhouf MA, Bannani A, et al. Luminal B tumors are the most frequent molecular subtype in breast cancer of North African women: an immunohistochemical profile study from Morocco. *Diagn Pathol*. 2012;7:1-7.
24. Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JG, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res*. 2008;68:3108-14.