

PENTINGNYA PEMERIKSAAN ANDROGEN RESEPTOR (AR) TERHADAP PENDERITA KARSINOMA PAYUDARA DI SUMATERA BARAT



Daan Khambri¹, Wirisma Arif Harahap¹, Yanwirasti², Samuel J. Haryono³, Jamsari⁴

1. Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang
2. Bagian Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang
3. KSM Bedah Onkologi RSK Dharmais Jakarta
4. Bagian Agroekoteknologi, Fakultas Pertanian Universitas Andalas Padang

Karsinoma payudara menempati urutan pertama dari seluruh karsinoma yang dijumpai di seluruh dunia.¹ Diperkirakan 23% atau 1.383.500 kasus baru per tahun dan 14% atau 458.400 kasus akan berakhir dengan kematian.² Di Indonesia, berdasarkan data tahun 2009 karsinoma payudara juga sebagai penyebab terbanyak kematian akibat penyakit karsinoma pada wanita yang dirawat di rumah sakit.³ Setiap tahun terdapat 39.831 kasus baru karsinoma payudara. Laporan dari Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) pada tahun 2012 menunjukkan angka kejadian 26 kasus per 100.000 wanita. Demikian juga dengan jumlah rawatan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. M.Djamil Padang pada tahun 2014, dimana karsinoma payudara merupakan jenis karsinoma yang paling sering dirawat di RS M Jamil Padang dan merupakan penyebab kematian paling sering akibat kanker pada wanita.

Dalam 20 tahun terakhir, terlihat peningkatan secara dramatis terhadap pemahaman mengenai multistep karsinogenesis dan peran utama perubahan genetik dalam diagnostik, pengobatan dan pencegahan karsinoma payudara. Hal ini menyebabkan peningkatan pada pencegahan, deteksi dan strategi pengobatan pada penderita-penderita karsinoma payudara. Karsinoma payudara merupakan tumor yang heterogen

yang mempunyai berbagai sub tipe dengan perilaku biologi, klinikopatologi, dan karakteristik molekular yang berbeda.⁴ Perou dkk mengklasifikasikan karsinoma payudara atas beberapa sub tipe berdasarkan ekspresi beberapa gen yakni : Luminal A, Luminal B Her-2 negatif, Luminal B Her-2 positif, Her-2 Positif dan Basal Like atau yang lebih dikenal dengan *Triple Negatif Breast Cancer* (TNBC).⁵

Sub tipe Luminal A adalah sub tipe karsinoma payudara yang ditandai dengan ekspresi (Estrogen Reseptor ER positif, (Progesteron Reseptor)PR positif, HER2 • Negatif dan ekspresi Ki67 kecil dari 14%.⁶ Dijumpai sekitar 40% dari seluruh sub tipe karsinoma payudara,⁴ memiliki respon yang rendah terhadap kemoterapi.⁵ Pada umumnya sub tipe ini memiliki angka ketahanan hidup yang panjang dari pada sub tipe lainnya, gradasi tumor yang rendah dan memiliki faktor prognostik yang baik.⁷

Sub tipe Luminal B terbagi atas dua kategori, yakni (1) sub tipe Luminal B dengan ekspresi ER dan/atau PR positif, HER2 negatif dan Ki67 besar dari 14% (2) sub tipe luminal B dengan ekspresi ER atau PR positif, HER2 positif dengan semua ekspresi Ki67 (positif maupun negatif).⁵ Dijumpai sekitar 20% dari seluruh sub tipe kanker payudara.⁴ Sering muncul pada penderita dengan usia muda dan memiliki faktor prognostik terhadap kejadian metastasis

pada tulang dan prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan sub tipe luminal A.

Sub tipe *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2* (HER2) adalah sub tipe karsinoma payudara dengan ditandainya ekspresi ER dan PR negatif tetapi ekspresi HER2 positif. Dijumpai sekitar 15% dari seluruh sub tipe karsinoma payudara dan biasanya kurang responsif terhadap terapi hormonal, tetapi memberikan respon terhadap anti HER2 seperti trastuzumab. Memiliki prognosis yang buruk, gradasi histologi yang tinggi dan metastasis ke Kelenjar Getah Bening (KGB).

Sub tipe TNBC adalah sub tipe karsinoma payudara yang diperkirakan sekitar 15% dari seluruh karsinoma payudara, dengan perilaku biologi yang lebih buruk, sangat invasif, gradasi histologi tinggi, indeks mitosis yang tinggi, sering metastasis ke otak dan paru-paru, mempunyai prognosis yang buruk, tidak dapat diterapi hormonal dan atau anti HER2.⁸ Namun pada sub tipe TNBC terdapat ekspresi androgen reseptor (AR) dan beberapa pathway lagi yang sedang dipelajari untuk mengetahui lebih lanjut dimana peran AR pada TNBC.⁹

Perkembangan dan progresifitas karsinoma payudara sangat tergantung dari aktivitas hormon steroid, yaitu estrogen, progesteron dan androgen termasuk reseptornya. Peran ER

dan PR pada karsinoma payudara sudah terbukti sebagai prediktor terapi hormonal, sedangkan peran androgen dan *Androgen Receptor* (AR) sampai saat ini masih belum banyak diketahui walaupun ekspresi AR lebih banyak dijumpai pada karsinoma payudara yaitu 70-90%, dibandingkan dengan ekspresi ER 60-80% dan ekspresi PR 50-70%. Lebih lanjut, ekspresi AR berhubungan dengan usia yang lebih tua, status menopause, grading histologi yang rendah dan mempunyai faktor prognosis yang baik.¹⁰

AR pada manusia terletak pada kromosom X yaitu Xq 11-12 (gambar 2.3), juga dikenal sebagai NR3C4 (*Nuclear Receptor Subfamily 3, Group 3, Member 4*) adalah subtype nuclear receptor yang diaktifkan oleh pengikatan hormon androgen seperti testosteron atau dihidrotestosteron

(DHT) yang berada di sitoplasma dan kemudian dipindahkan ke dalam inti sel.¹¹ AR sering ditemukan pada payudara, prostat, tulang dan otak. Disini menunjukkan bahwa androgen dan metabolitnya memainkan peranan penting dalam homeostatis jaringan normal dan dalam proses karsinogenesis. Pada payudara kelebihan paparan androgen dapat meningkatkan risiko karsinoma payudara pada wanita. Ekspresi AR pada karsinoma payudara secara umum berkisar 70-90%, pada subtype TNBC ekspresi AR berkisar 10-20% dan pada subtype HER-2 ekspresi AR juga berkisar 20%.¹² Dilaporkan dalam beberapa penelitian bahwa ekspresi AR juga berhubungan dengan prognosis karsinoma payudara.

Faktor prognosis tergantung pada stadium klinis, stadium patologi,

ukuran tumor, usia, metastasis kelenjar limfe, derajat diferensiasi, indeks mitosis, ER, PR, HER-2, Ki67 dan P53 (Tabel 1.1).^{14, 15} Analisis univariate menunjukkan bahwa ekspresi AR merupakan faktor prognosis yang penting untuk karsinoma payudara sedangkan analisis multivariat menunjukkan bahwa hanya metastasis kelenjar getah bening (KGB), ukuran tumor, dan status ER yang merupakan faktor prognostik independen untuk karsinoma payudara.¹⁶ Ekspresi AR berhubungan dengan tipe patologisnya, gradasi histologis yang rendah dan metastasis KGB pada karsinoma payudara. Ekspresi AR tidak berhubungan dengan status haid pertama (menarche), sementara dari penelitian lain ekspresi AR berhubungan secara signifikan dengan status menarche.¹⁷

Tabel 1.1 Faktor Prognostik Karsinoma Payudara^{14, 15}

Faktor Prognostik	Baik	Buruk
Stadium klinis	Stadium dini	Stadium Lanjut
Stadium patologi	Stadium I-II	Stadium III-IV
Ukuran tumor	>0-2 cm	>2cm
Usia	> 50 thn	< 50 thn
Kelenjar limfe	Metastasis –	Metastasis +
Derajat diferensiasi	Baik	Sedang, buruk
Indeks mitosis	Rendah	Sedang, tinggi
ER	Positif	Negatif
PR	Positif	Negatif
HER-2	Negatif	Positif
Ki67	<14%	≥14%
P53	Negatif	Positif

Keberadaan AR positif pada sub tipe TNBC dan subtype HER-2 menimbulkan kemungkinan pendekatan terapi hormonal yang lain untuk pengelolaan kedua subtype karsinoma payudara tersebut.^{9, 10, 13} Garay dkk (2012) menemukan bahwa sekitar 40-50% dari ER(+) yang diterapi dengan tamoxifen dan aromatase inhibitor mengalami resistensi obat akan tetapi terapi androgen mungkin masih efektif.¹²

Ekspresi AR dengan Faktor Prognostik Karsinoma Payudara

Sebagai perbandingan pada negara maju, rata-rata penderita

biasanya datang berobat pada usia 55-65 tahun atau pada usia post menopause. Sedangkan di Indonesia, usia rata-rata penderita berkisar pada usia premenopause, 40-49 tahun.¹⁵ Penelitian komparatif karsinoma payudara antara RS di Indonesia dan Malaysia menunjukkan usia median pada saat diagnosis karsinoma payudara di RS UMCC Malaysia terjadi pada usia 52 tahun sedangkan di RSK Dharmais Jakarta terjadi pada usia 47 tahun.¹⁸ Hal ini menunjukkan bahwa usia penderita karsinoma payudara di Asia lebih muda dibandingkan di negara eropa yang menunjukkan adanya peran

epigenetik dimana penelitian mengenai epigenetik tersebut masih jarang dilakukan di Indonesia.

Untuk daerah Sumatera Barat, dari 120 penderita karsinoma payudara yang datang berobat di RSUP Dr. M. Djamil Padang, hampir seluruh penderita dalam penelitian ini memiliki ukuran tumor >2 cm (99.2%) dan mengalami metastasis ke kelenjar limfe (77.5%). Ukuran tumor dan metastasis kelenjar limfe menentukan stadium karsinoma payudara. Sebagian besar pasien yang datang berobat adalah penderita karsinoma payudara

dengan stadium lanjut. Berdasarkan data tahun 2013, penderita karsinoma payudara stadium lanjut yang datang

berobat sebesar 77.2% dan hanya 22.8% penderita berobat pada stadium dini (stadium I dan II).¹⁹

Karakteristik dari subyek dapat dilihat pada tabel 1.2

Tabel 1.2 Karakteristik 120 Penderita Karsinoma Payudara di Sumatera Barat

Variabel	Kelompok	f	%
Usia penderita	Premenopause (≤ 49 tahun)	65	54.2
	Postmenopause (> 49 tahun)	55	45.8
Stadium	Stadium Dini	40	33.3
	Stadium Lanjut	80	66.7
Ukuran Tumor	0-2 cm	1	0.8
	> 2 cm	119	99.2
Kelenjar Limfe	Metastasi KGB (+)	93	77.5
	Metastasis KGB (-)	27	22.5
Jenis Histopatologi	Duktal Karsinoma	103	85.8
	Non Duktal Karsinoma	17	14.2
Derajat Diferensiasi	Diferensiasi baik	12	10
	Diferensiasi sedang-buruk	108	90
Mitosis	Mitosis Rendah	30	25
	Mitosis Sedang-tinggi	90	75
Imunohistokimia	ER		
	Positif	56	46.7
	Negatif	64	53.3
	PR		
	Positif	44	36.7
	Negatif	76	63.3
	HER-2		
	Positif	43	35.8
	Negatif	77	64.2
	Ki-67		
	$\geq 14\%$	98	81.7
	$< 14\%$	22	18.3
AR			
Positif	102	85	
Negatif	18	15	

Kecendrungan yang sama juga didapatkan pada laporan angka kejadian karsinoma payudara di RS Kanker Dharmais Jakarta, dimana pasien yang berobat pada stadium I 6 %, stadium II 18%, stadium III 44% dan stadium IV 32%. Di Jogjakarta 55.3% penderita karsinoma payudara datang berobat juga pada stadium lanjut.¹⁵

Ditinjau dari hasil pemeriksaan diferensiasi histopatologi, didapatkan hampir seluruh penderita berada pada diferensiasi

sedang hingga buruk (90%). Diferensiasi diketahui berkaitan dengan usia subyek dimana sebagian besar subyek didalam penelitian ini adalah penderita karsinoma payudara pada kelompok usia premenopause. Diferensiasi karsinoma payudara pada orang Asia dengan diferensiasi baik lebih rendah dibandingkan orang eropa. Dilaporkan tahun 2011 histopatologi dengan derajat diferensiasi baik pada RS UMMC Malaysia (28%) dan RS Kanker

Dharmais (11%).¹⁸ Hal ini membuat prognosis penderita karsinoma payudara di Indonesia menjadi lebih buruk karena disamping penderita datang dalam stadium lanjut, derajat diferensiasinyapun buruk dimana menurut *evidence based*, karsinoma payudara dengan derajat diferensiasi baik akan memiliki kesintasan/angka harapan hidup 5 tahun sebesar 90-94 % sedangkan karsinoma payudara dengan derajat diferensiasi sedang sampai buruk

memiliki kesintasan 5 tahun sebesar 30-78%.²⁰

Dari uraian diatas menunjukkan bahwa sebagian besar pasien karsinoma payudara di Indonesia berobat dalam stadium lanjut. Hal ini menjadi masalah dalam penatalaksanaan karsinoma payudara di Indonesia karena hasil tata laksana kanker payudara stadium lanjut memerlukan biaya besar dimana hasil yang didapatkan tidak optimal.

Pemeriksaan lainnya untuk menentukan tingkat prognosis pasien kanker payudara

Histopatologi juga merupakan salah satu faktor prognostik yang penting. Berdasarkan hasil histopatologinya maka karsinoma payudara dibagi menurut 4 kelompok yaitu prognosis sangat baik, prognosis baik, prognosis buruk dan prognosis sangat buruk. Kriteria prognosis sangat baik adalah cribriform, tubular, tubulolobular dan musinus dengan survival 10 tahun >80% ; prognosis baik adalah mixed tubular, mixed ductal, medular atipik, lobular alveolar dengan prognosis 60-80% dalam 10 tahun ; prognosis buruk adalah ductal, campuran ductal dan lobular serta lobular dengan survival 10 tahun dibawah 50% dan terakhir adalah prognosis sangat buruk yaitu karsinoma payudara inflamatoar dengan survival 10 tahun dibawah 30%.²⁰ Hasil pemeriksaan histopatologi kanker payudara merujuk pada standar diagnosis yang ditentukan oleh WHO tahun 2012.²¹ Pada penelitian ini tipe karsinoma dibagi menjadi 2 kelompok besar yakni: 1) Karsinoma ductal, yang terdiri atas: invasive karsinoma ductal, invasive karsinoma NST, infiltrating ductal karsinoma, glycogen rich cell karsinoma, metaplastik karsinoma dimana kelompok ini merupakan karsinoma payudara dengan prognosis buruk. 2) Karsinoma non ductal, yang memiliki prognosis baik diantaranya: invasive lobular karsinoma, karsinoma musinosum, papillary

karsinoma dan adenokarsinoma payudara. Didapatkan 85.8% penderita pada penelitian ini dengan histopatologi tipe karsinoma duktal. Sementara itu di Yogyakarta dilaporkan bahwa karsinoma duktal invasif (78%) merupakan insiden terbanyak, diikuti oleh karsinoma lobular invasif (9%), karsinoma meduler (4%), karsinoma musinosa (koloid) (3%) dan tipe-tipe lain (6%).¹⁵ Indeks mitosis, didefinisikan dengan jumlah mitosis yang terlihat dalam area tertentu, merupakan cara akurat untuk memperkirakan proliferasi sel tumor. Pada pemeriksaan derajat mitosis didapatkan 75% penderita memiliki indeks mitosis yang tinggi. Hal ini sebanding dengan derajat diferensiasi histopatologi dimana derajat diferensiasi yang tinggi akan memicu tingginya indeks mitosis. Indeks mitosis tinggi menunjukkan aktivitas proliferasi yang tinggi pula dari tumor yang menyebabkan tumor cepat invasi dan metastasis yang mengakibatkan prognosis buruk.²² Pemeriksaan imunohistokimia saat ini merupakan pemeriksaan standar dalam menentukan sub tipe dan merupakan panduan tatalaksana kanker payudara. Pada penelitian ini dari 120 pasien yang diperiksa, didapatkan ekspresi pemeriksaan sebagai berikut ER(+) 46.7 %, PR(+) 36.7%, HER-2 (+++) 35.8 %, Ki-67 \geq 14% 81.7 %, AR(+) 85%. Berdasarkan pemeriksaan IHK, kelompok sub tipe karsinoma payudara pada penelitian ini adalah : Luminal-B 49 subyek (40.8%), diikuti sub tipe HER-2 sebanyak 30 subyek (25%), kemudian TNBC 27 subyek (22.5%) dan Luminal-A 14 subyek (11.7%). Proporsi persentase hasil pemeriksaan IHK tsb, tidak jauh berbeda jika dibandingkan dengan hasil pemeriksaan IHK dari RSKD dimana ER/PR(+) sebesar 40% HER-2 (+++) sebesar 45 % dan TNBC sebesar 12 %.¹⁸ Serta hasil pemeriksaan Aryandono menunjukkan ER(+) 52,1%, PR (+) 48,5 %, HER-2 (+++) 44,9%.¹⁵ Onitilo melaporkan dari 1134 penderita karsinoma payudara di

Amerika Serikat dilakukan pemeriksaan IHK dengan hasil ER (+) 883 orang (77,9%), PR (+) 670 (59,1%) dan HER-2(+) 201 (17,7%) dan 152 orang dikelompokkan sebagai TNBC (13,4%).²³

Hubungan AR dengan ukuran tumor

Dari hasil penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna antara ukuran tumor penderita terhadap ekspresi AR ($p=0.017$, 95% CI). Hasil yang similar juga ditemukan pada penelitian karsinoma payudara di India yang menemukan bahwa ekspresi AR positif berhubungan dengan ukuran tumor yang rendah.²⁴ Namun kecenderungan yang berbeda ditemukan pada hasil pemeriksaan Yu tahun 2010 pada penderita karsinoma payudara di Cina dimana tidak terdapat hubungan antara ukuran tumor dengan ekspresi AR.²⁵ Lebih lanjut, hasil penelitian Yu (2010) menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi HER-2 dengan AR ($p=0.018$ 95% CI). Berbeda dengan beberapa penelitian lain yang mendapatkan bahwa ekspresi AR tidak signifikan dengan ekspresi HER-2.^{13, 25} Micello dalam penelitiannya tahun 2010, melaporkan bahwa terdapat komunikasi silang (*crosstalk*) antara AR dan HER-2 yang menunjukkan bahwa HER-2 menginduksi transaktivasi AR melalui jalur MAPK sehingga akhirnya mengekspresi AR.¹⁰ Sementara untuk faktor prognostik lainnya didalam penelitian ini menunjukkan hubungan yang tidak signifikan dengan ekspresi AR dimana hasil tersebut tidak jauh berbeda dengan beberapa penelitian lain di Asia maupun Eropa.^{13, 25} Hubungan antara ekspresi AR dengan faktor prognostik payudara pada 120 subyek penderita dapat dilihat pada tabel 1.3.

Tabel 1.3 Hubungan Ekspresi AR dengan Faktor Prognostik Karsinoma Payudara

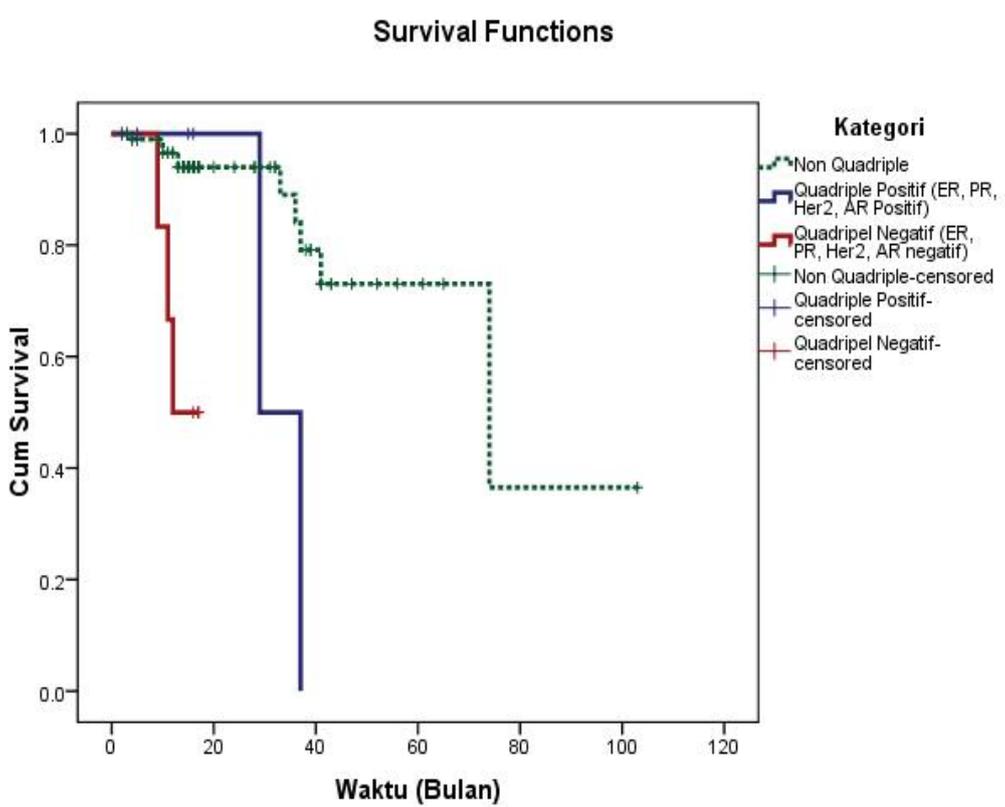
Faktor Prognostik	Ekspresi AR		Total	p
	Positif	Negatif		
Stadium Klinis				
Stadium dini	33 (82.5%)	7 (17.5%)	40 (100%)	0.588
Stadium lanjut	69 (86.2%)	11 (13.8%)	80 (100%)	
Histopatologi				
Duktal karsinoma	88 (85.4%)	15 (14.6%)	103 (100%)	0.741
Non duktal karsinoma	14 (82.4%)	3 (17.6%)	17 (100%)	
Ukuran Tumor				
0-2 cm	0	1 (100%)	1 (100%)	0.017
>2 cm	102 (85.7%)	17 (14.3%)	119 (100%)	
Usia				
Premenopause (≤49 tahun)	56 (86.2%)	9 (13.8%)	65 (100%)	0.700
Postmenopause (>49 tahun)	46 (83.6%)	9 (16.4%)	55 (100%)	
Kelenjar Limfe				
metastasis KGB (+)	78 (83.9%)	15 (16.1%)	93 (100%)	0.520
metastasis KGB (-)	24 (88.9%)	3 (11.1%)	27 (100%)	
Derajat Diferensiasi				
Baik	17 (94.4%)	1 (5.6%)	18 (100%)	0.288
Sedang-buruk	91 (89.2%)	11 (10.8%)	108 (100%)	
Indeks Mitosis				
Rendah	28 (93.3%)	2 (6.7%)	30 (100%)	0.140
Sedang-tinggi	74 (82.2%)	16 (17.8%)	90 (100%)	
Imunohistokimia				
ER				
Positif	48 (85.7%)	8 (14.3%)	56 (100%)	0.838
Negatif	54 (84.4%)	10 (15.6%)	64 (100%)	
PR				
Positif	37 (84.1%)	7 (15.9%)	44 (100%)	0.832
Negatif	65 (85.5%)	11 (14.5%)	76 (100%)	
HER-2				
Positif	2 (47.7%)	41 (95.3%)	43 (100%)	0.018
Negatif	16 (20.8%)	61 (79.2%)	77 (100%)	
Ki-67				
≥14%	82 (83.7%)	16 (16.3%)	98 (100%)	0.390
<14%	20 (90.9%)	2 (9.1%)	22 (100%)	

Untuk melihat ekspresi AR sebagai prognostik karsinoma payudara, maka penelitian ini mencoba mengelompokkan 4 marker IHK (ER, PR, HER-2 dan AR) atau lebih dikenal dengan istilah *Quadruple* dalam rentang waktu pengamatan mulai dari penderita didiagnosis karsinoma payudara hingga bulan Juni 2015. Pengelompokan 4 Marker IHK ini

dibagi atas : 1). *Quadruple Positive* (ER, PR, HER-2 dan AR positif); 2). *Quadruple Negative* (ER, PR, HER-2 dan AR negatif) yang juga merupakan karsinoma payudara subtype TNBC dengan ekspresi AR negatif; 3) *Nonquadruple* (bukan salah satu pengelompokan sebelumnya). Berdasarkan analisis yang dilakukan terdapat hubungan yang

bermakna antara 4 marker IHK tersebut dengan prognosis penderita dimana penderita dengan semua hasil pemeriksaan imunohistokimia negatif atau lebih dikenal dengan istilah *Quadruple Negative* memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan kelompok lainnya (gambar 1).

Log Rank = 20.459 p = 0.000



Gambar 1. Analisis Kaplan Meyer pengelompokan 4 Marker IHK (ER, PR, HER-2 dan AR)

Disarankan melakukan pemeriksaan AR untuk penilaian prognostik pada karsinoma payudara, terutama pada karsinoma payudara subtipe HER-2 dan TNBC. Hasil pemeriksaan AR dapat dijadikan sebagai dasar prediksi terapi hormonal AR pada karsinoma payudara subtipe HER-2 dan TNBC, yang membutuhkan pembuktian pada penelitian lanjutannya.

Daftar Pustaka

Boyle P, Bernard Levin. 2008. World Cancer Report 2008. IARC : France.

Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E. & Forman, D. 2011. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin, 61, 69-90.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2010. Profil Kesehatan RI. Jakarta.

Carey I.A, Perou CN, Livasy CA et al. 2006. Race breast

cancer subtypes and survival in the Carolina. Breast Cancer Study (J) JAMA; 295(21): 2942-2502.

Goldhirsch, A., E.P. Winer., A.S. Coates., R.D. Gelber., M.Piccart-Gebhart., et al. 2013. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Annals of Oncology 24: 2206–2223

Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeff rey SS, Rees CA, et al . Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000.;406(6797):747-52.

Winchester, DP., Jan M. Jeske., Robert A. Goldschmidt. 2000. The diagnosis and management of ductal carcinoma in-situ of the breast. CA: A Cancer

Journal for Clinicians Volume 50, Issue 3, pages 184–200, May/June 2000.

Ismail-Khan, Roohi & Merilyn M.Bui. 2010. A Review of Triple-Negative Breast Cancer. Cancer Control; 17: 173-176.

Gucalp, Ayca, Tiffany A & Traina. 2010. Triple Negative Breast Cancer, Role of the Androgen Receptor. The Cancer Journal; 6: 62-65.

Micello, D., Marando, A., Sahnane, N., Riva, C., Capella, C. & Sessa, F. 2010. Androgen receptor is frequently expressed in her2-positive, er/pr-negative breast cancers. Virchows Arch, 457, 467-76.

Diaz-Chico B, Nicolaz, German Rodriquez P., Ana Gonzales, Raquel Ramirez, Criclina Bilbao et al. 2007. Androgen and Androgen Receptor in Breast Cancer.

- Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology. Elsevier; 1-15.
- Garay, Joseph P., Bedri Karakas, Abde M Abukhdeir, David P Cosgrove, John P Gustin et al. 2012. The Growth Response to Androgen Receptors Signaling in Era-negative Human Breast Cells in Dependent on p21 and Mediated by MAPK Activation. *Breast Cancer Research*;7-17.
- Ogawa, Y., Hai, E., Matsumoto, K., Ikeda, K., Tokunaga, S., Nagahara, H., Sakurai, K., Inoue, T. & Nishiguchi, Y. 2008. Androgen receptor expression in breast cancer: Relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int J Clin Oncol*, 13, 431-5.
- Goldhirsch, A., W.C . Wood, H.J. Senn, J.H. Glick, R.D. Gelber. 1995. International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *EJC : Volume 31, Issue 11, Pages 1754-1759*.
- Aryandono T. Faktor prognosis kanker payudara operable di Yogyakarta. Yogyakarta: Disertasi, Universitas Gajah Mada; 2006:188.
- Kuennen – Boumeester, Van der Kwast TH, Claassen CC., Look MP, Liem GS et al. 1996. The Clinical Significance of Androgen Receptors in Breast Cancer and their Relation to Histological and Cell Biological Parameters. *J Cancer*; 32A: 1560-1565.
- Birrell SN, Hall RE & Tilley WD. 1998. Role of the androgen receptor in human breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*; 3 :95-103.
- Ng CH, Pathy NB, Taib NA, Teh YC, Mun KS , Amiruddin A, Evlina S , Rhodes A ,Yip CH.2011. Clinico-pathological study between dharmais cancer centre jakarta and university malaya medical centre, kuala lumpur. *Asian Pacific J Cancer Prev* : 12, 2943-2946
- Peraboi, 2014. Pedoman penatalaksanaan kanker payudara (edisi terbatas)
- Soerjomataram I, Louwman MWJ, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JWW. 2008. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 107:309–330
- Lakhani, S.R., Ellis. I.O., Schnitt, S.J., Tan, P.H., van de Vijver, M.J. WHO classification of tumours. Ed 4th. IARC. 2012
- Stetler-Stevenson, William G., and David E. Kleiner Jr. "Molecular biology of cancer: invasion and metastases." *Cancer: principles and practice of oncology*6 (2001): 123-136.
- Onitilo, Adedayo A., et al. "Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival." *Clinical medicine & research* 7.1-2 (2009): 4-13.
- Mishra, Dhruva Kumar, et al. "Global methylation pattern of genes in androgen-sensitive and androgen-independent prostate cancer cells." *Molecular cancer therapeutics* 9.1 (2010): 33-45.
1. Yu, Q., Y. Niu, N.Liu, J.Z. Zhang, T.J. Liu et al. 2010. Expression of Androgen Receptor in Breast Cancer and its Significance as a Prognostic Factor. *Annual of Oncology*; 1-7.