

Hubungan antara Ekspresi VEGF dan Kepadatan Mikrovaskular dengan Stadium, Derajat Histopatologik, dan Ketahanan Hidup Penderita Karsinoma Payudara ER Positif dan ER Negatif

Kukuh Sugi Laksana, Irianiwati, Harijadi

*Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada
 Yogyakarta*

ABSTRAK

Latar belakang

ER dan VEGF berperan penting pada angiogenesis karsinoma payudara. Status ER merupakan faktor prediktif terapi anti hormonal. Karsinoma payudara ER negatif kurang berespon terhadap terapi anti hormonal dan berhubungan dengan prognosa buruk. Kompleks estrogen dan ER dapat memacu angiogenesis melalui VEGF dan mempengaruhi MVD. Status hormonal (ER) dan angiogenesis mempengaruhi terapi dan prognosis. Sampai saat ini peran angiogenesis pada karsinoma payudara dan hubungannya dengan stadium, derajat histopatologis, dan ketahanan hidup penderita belum jelas.

Tujuan

Mengetahui hubungan antara ekspresi VEGF dan kepadatan mikrovaskular dengan stadium, derajat histopatologis, dan ketahanan hidup penderita karsinoma payudara dengan ER positif dan ER negatif.

Metode

Desain penelitian ini adalah observasional *cross sectional* dengan data retrospektif sebanyak 50 kasus karsinoma duktal infiltratif payudara. Sediaan blok parafin dipulas imunohistokimia dengan MoAb anti ER, VEGF, dan VWF. Status ER di kelompokkan menjadi ER positif dan ER negatif. Kepadatan mikrovaskular ditentukan berdasarkan banyaknya mikrovaskula yang sel endotelnya mengekspresikan VWF pada lima area *hot spot*. Hubungan antara ekspresi VEGF, kepadatan mikrovaskular terhadap ukuran, status kelenjar getah bening, metastasis, dan derajat histopatologis dengan ER positif dan negatif di analisa menggunakan korelasi Spearman dan Chi-Square, sedangkan hubungannya dengan ketahanan hidup dianalisa dengan tes logistik regresi dan metode Kaplan-Meier.

Hasil

Tidak didapatkan hubungan antara ekspresi VEGF dengan ukuran tumor, status kelenjar getah bening, metastasis dan derajat histopatologis pada karsinoma payudara ER positif dan ER negatif. Ekspresi VEGF berhubungan dengan status metastasis. Tidak didapatkan hubungan antara kepadatan mikrovaskular dengan ukuran tumor, status kgb, metastasis, dan derajat histopatologis pada karsinoma payudara ER positif dan ER negatif. Tidak didapatkan hubungan antara VEGF dan kepadatan mikrovaskular dengan ketahanan hidup pada karsinoma payudara ER positif dan ER negatif, sedangkan status kelenjar getah bening berhubungan dengan ketahanan hidup penderita karsinoma payudara.

Kesimpulan

Ekspresi VEGF dan kepadatan mikrovaskular tidak berhubungan dengan beberapa parameter klinikopatologis karsinoma payudara ER positif dan ER negatif, tetapi berhubungan dengan metastasis dan keterlibatan limfonodi berhubungan dengan ketahanan hidup.

Kata kunci : reseptor estrogen kanker payudara, VEGF, VWF, derajat histopatologis, ketahanan hidup.

ABSTRACT

Background

Estrogen receptor on VEGF is a key point in angiogenesis of breast carcinoma. Estrogen is a predictive factor for anti hormonal therapy. ER negative breast carcinoma is more responsless to anti hormonal therapy and poor overall survival. Estrogen and ER Complex induce angiogenesis by VEGF and microvascular density (MVD). In breast cancer, ER and angiogenesis influence therapy and prognosis. The role of angiogenesis in breast cancer ER +/- and their correlation with histopathological grade, and survival were not affirmatively knowed.

Aim

To investigate the correlation expression VEGF and MVD with stage, histopathological grade, and survival in breast cancer with ER +/-.

Methods

The method of the study is cross sectional with retrospective data, consists of 50 cases of invasive duct carcinoma. Staging was established based on tumor size, lymph status, and metastasis. Histopathological grade was classified into well, moderate, and poor. Survival was established from fist diagnosis (2003) until the end of study (December 2010). Specimens from paraffin embedded tissue were stained with monoclonal antibody against ER, VEGF, and VWF. Expression of ER in the nuclear cell more than 10 % was established as ER positive. The expression of VEGF was counted based on the amount of positive stained in cytoplasm per 100 cancer cells in five high power field while expression of VWF was determined on the amount of endothel positive stained of micro vessels at five hot spot areas. The correlation among VEGF, MVD and tumor size, lymph node status, metastasis, and histopathological grade to breast carcinoma with ER positive and ER negative was be analyzed with Spearman and Chi-Square test, and survival was be analyzed with logistic regression test and Kaplan-Maier method.

Results

There were no correlation between VEGF with tumor size, lymph node status, metastasis, and histopathological grade on ER positive and negative. Expression VEGF have correlation with metastasis breast carcinoma. There were no correlation between MVD with tumor size, lymph node status, metastasis, and histopathological grade on ER positive and negative. There were no correlation between VEGF and MVD with survival on ER positive and negative, but lymph node status have correlation with survival breast cancer.

Conclusion

Expression VEGF and MVD have no correlation with several clinicopathologic parameter breast cancer with ER positive and ER negative, but expression VEGF have correlation with metastasis and lymph node status have correlation with survival breast cancer.

Key word: breast cancer estrogen receptor, VEGF, VWF, histopathological grade, survival.

PENDAHULUAN

Karsinoma payudara merupakan masalah kesehatan baik di negara maju maupun di negara berkembang. Di Indonesia, karsinoma payudara menduduki ranking kedua setelah kanker leher rahim¹. Prognosis dan terapi karsinoma payudara dipengaruhi oleh banyak faktor yaitu stadium (yang terdiri dari ukuran tumor, status kelenjar getah bening (kgb), dan status metastasis), derajat histopatologis, indeks mitosis, reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), dan aktivitas proliferasi sel^{2,3}. Derajat histopatologik, status kelenjar getah bening (kgb), dan ukuran tumor telah diteliti hubungannya dengan ketahanan hidup penderita karsinoma payudara⁴.

Estrogen merupakan molekul hormon aktif yang mengatur proliferasi, differensiasi, dan homeostasis sel⁵. Penentuan status ER merupakan prosedur standar yang harus dilakukan sebelum dilakukan terapi karsinoma payudara. *Intracellular steroid-hormon receptor proteins*, khususnya reseptor estrogen merupakan indikator prognosis pada terapi hormon dan endokrin⁶. Karsinoma payudara ER positif berkisar sekitar 70 sampai 80%⁷. Karsinoma dengan ER positif mempunyai prognosis yang lebih baik dibandingkan ER negatif karena lebih berespon dengan terapi antihormonal⁸. Karsinoma payudara ER negatif telah diteliti berkorelasi dengan tingginya kadar transkripsi angiomin-1, suatu regulator sel endotel vaskular yang berperan pada pertumbuhan dan metastasis tumor melalui rangsangan angiogenesis⁹.

Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru yang sangat penting untuk pertumbuhan, perkembangan, dan metastasis tumor ganas¹⁰. Banyak faktor yang berperan pada angiogenesis, dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) diketahui merupakan protein penting yang berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan sistem vaskular¹¹. VEGF diproduksi oleh banyak sel di antaranya *vascular smooth muscle cells*, lung alveolar, makrofag, platelet, dan sel tumor. VEGF merupakan mediator penting untuk vaskulogenesis, dengan memacu pembentukan pembuluh darah baru dari sel prekursor mesenkimal¹². Metoda yang sering digunakan untuk menghitung kuantitas angiogenesis tumor adalah *microvascular density* (MVD). Pada metoda ini dihitung jumlah sel endotel kapiler yang tercatat positif dengan antigen faktor VIII atau von Willebrand Factor.

Peranan ekspresi VEGF dan kepadatan mikrovaskular pada karsinoma payudara dengan ER positif dan ER negatif serta hubungannya dengan stadium, derajat histopatologi, dan ketahanan hidup penderita masih merupakan suatu kontroversi. Menurut Donegan, status ER lebih berperan dalam seleksi terapi hormonal dibanding sebagai faktor prognosis⁶. Karsinoma payudara ER positif berhubungan dengan prognosis yang baik⁸. Menurut Erdem *et al.*, status ER positif merupakan faktor prognosis ketahanan hidup yang baik pada karsinoma payudara dengan kelenjar getah bening (kgb) negatif¹³. Menurut Aryandono *et al.*, reseptor hormon (ER dan PR) bukan merupakan faktor prognosis ketahanan hidup penderita karsinoma payudara². Menurut Kuru *et al.*, karsinoma payudara ER negatif berhubungan dengan ketahanan hidup yang jelek¹⁴.

Karsinoma payudara ER positif, khususnya dengan ER alpha tinggi, menunjukkan adanya pengurangan ekspresi VEGF¹⁵. Penelitian lain menunjukkan tidak terdapat perbedaan peningkatan *microvessel count* (MVC) antara karsinoma payudara ER positif dan ER negatif¹³. Menurut Britto *et al.*, tidak ada hubungan antara ekspresi protein VEGF-A dan MVD dengan status kelenjar getah bening (kgb) sentinel dan gambaran klinikopatologik yang lain¹⁶.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa angiogenesis mempengaruhi perilaku biologik karsinoma payudara. Secara umum, tumor ganas dengan MVD tinggi memiliki prognosis buruk¹⁷. Peningkatan MVD pada karsinoma payudara berhubungan dengan derajat histopatologi yang jelek¹⁸. Tingginya MVD pada karsinoma payudara invasif dapat digunakan sebagai prediktor metastasis kelenjar getah bening (kgb) axilla¹⁹. Namun menurut El-Moneim *et al.*, derajat histopatologis, ukuran tumor, serta status estrogen tidak berhubungan dengan *microvascular density* (MVD)¹⁹, dan MVD tidak dapat digunakan sebagai prediktor metastasis *free survival* atau *overall survival*²⁰. Penelitian lain menyatakan, regulator angiogenesis, khususnya VEGF, berindikasi sebagai prognosis dan nilai prediktif terapi angiogenik pada karsinoma payudara di masa datang²¹. Dengan beberapa kontroversi hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa peranan angiogenesis karsinoma payudara dengan ER positif dan ER negatif, serta hubungannya dengan ukuran, kelenjar getah bening (kgb), metastasis,

derajat histopatologik, dan ketahanan hidup masih belum jelas dan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut agar prognosis dan penentuan terapi karsinoma payudara dapat ditentukan dengan lebih tepat.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini adalah retrospektif *crosssectional study*. Sampel penelitian adalah 50 kasus karsinoma duktal invasif payudara yang dilakukan operasi di RS Sardjito pada tahun 2003 sampai 2008 dan data penelitian didapat dari rekam medis Instalasi Patologi Anatomi RS. Sardjito. Derajat histopatologis ditetapkan menurut sistem Scarff-Bloom-Richardson dan dikelompokkan menjadi derajat baik, sedang, dan buruk, berdasarkan formasi tubular, jumlah mitosis per 10 lapang pandang, dan pleomorfisme sel⁶. Stadium penderita ditentukan dari ukuran tumor, status kelenjar getah bening (kgb) pada pemeriksaan histopatologi. Metastasis dikelompokkan menjadi ada metastasis dan tidak ada metastasis⁷. Ketahanan hidup ditentukan dari saat diagnosis ditegakkan sampai pada akhir penelitian (Desember 2010), ditentukan apakah penderita sudah meninggal karena kankernya atau masih hidup. Ketahanan hidup ditentukan dalam ukuran bulan.

Blok parafin sampel dipulas imunohistokimia dengan antibodi monoklonal anti ER, anti VEGF, dan VWF dengan pulasan balik haematoksilin-mayer dan kromogen di amino benzidine (DAB). Ekspresi ER tampak pada inti sel tumor, ekspresi VEGF pada sitoplasma sel tumor, dan ekspresi VWF tampak pada sitoplasma sel endotel mikrovaskular. Ekspresi ER dinyatakan positif jika ekspresinya lebih dari 10% dan dinyatakan negatif jika ekspresinya kurang dari 10%¹³. Ekspresi VEGF dikelompokkan menjadi negatif, ringan, sedang dan kuat. Ekspresi VEGF dinyatakan positif bila ekspresinya sedang dan kuat¹¹. Ekspresi VEGF dihitung berdasarkan banyaknya sel kanker yang terulas positif per 100 sel tumor pada lima daerah lapang pandang. Kepadatan mikrovaskular ditentukan berdasarkan banyaknya kapiler yang sel endotelnya yang mengekspresikan VWF pada lima area *hot spot* di dalam tumor dengan menggunakan metode Weidner¹³.

Hubungan antara ekspresi VEGF, kepadatan mikrovaskular terhadap ukuran, kelenjar getah bening (kgb), metastasis, dan derajat histopatologik pada karsinoma payudara dengan

ER positif dan ER negatif di analisis menggunakan tes korelasi Spearman. Hubungan parameter klinikopatologik dengan ekspresi VEGF dan kepadatan mikrovaskular menggunakan tes Chi-Square, sebelumnya dilakukan pengelompokan data ekspresi VEGF dan kepadatan mikrovaskular menjadi 2 kelompok yaitu rendah dan tinggi, dengan *cut of point* adalah nilai median dari masing-masing data, sedangkan untuk mengetahui hubungannya dengan ketahanan hidup di analisa tes Regresi Logistik dan metode Kaplan-Meier.

HASIL

Pada penelitian ini rerata penderita karsinoma payudara adalah 51,7 tahun (termuda 23 tahun, tertua 74 tahun). Usia penderita ≤50 tahun adalah 20 (40%) dan usia >50 tahun adalah 30 (60%). Lokasi tumor pada payudara kanan sebanyak 21 orang (42%), payudara kiri sebanyak 29 orang (58%). Delapan penderita (16%) memiliki derajat histopatologi baik, 25 penderita (50%) memiliki derajat histopatologi sedang, dan 17 penderita (34%) memiliki derajat histopatologi buruk. Ukuran tumor terkecil adalah 0,5 cm dan ukuran terbesar adalah 15 cm dengan rata-rata adalah 4,57cm. Penderita tanpa keterlibatan limfonodi sebanyak 19 orang (38%), penderita dengan keterlibatan limfonodi sebanyak 31 orang (62%) dengan rerata adalah 2,18 buah (paling sedikit 1 buah, paling banyak 11 buah). Lima orang penderita (10%) mengalami metastasis. Penderita ER positif sebanyak 24 orang (48%) dan ER negatif 26 penderita (52%) (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik klinikopatologis penderita

Variabel	Jumlah	%
Usia 23-74 tahun (±51,7 tahun)		
- ≤ 50 tahun	20	40%
- > 50 tahun	30	60%
Lokasi payudara		
- Kanan	21	42%
- Kiri	29	58%
Ukuran tumor: 0,5-15cm (± 4,57cm)		
Keterlibatan jml kgb 0-11 buah (±2,18)		
- Ada	31	62%
- Tidak ada	19	38%
Metastasis		
- Ada	5	10%
- Tidak ada	45	90%
Hormon estrogen		
- Positif	24	48%
- Negatif	52	52%
Derajat histopatologik		
- Baik	8	16%
- Sedang	25	50%
- Buruk	17	34%

Tabel 2. Hubungan antara ekspresi VEGF dan kepadatan mikrovaskular pada karsinoma payudara ER positif dan negatif

	ER positif	ER negatif
VEGF		
- ukuran tumor	0.789	0.254
- status kgb	0.643	0.904
- metastasis	0.124	0.327
- histopatologi	0.202	0.225
Kepadatan mikrovaskular		
- ukuran tumor	0.849	0.967
- status kgb	0.854	0.888
- metastasis	0.095	0.897
- derajat histopatologi	0.814	0.750

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara ekspresi VEGF dan kepadatan mikrovaskular dengan ukuran tumor, status limfonodi, metastasis, dan derajat histopatologis pada karsinoma payudara ER positif dan negatif (korelasi Spearman $p < 0.05$).

Tabel 3. Korelasi parameter klinikopatologis dengan ekspresi VEGF dan kepadatan mikrovaskular pada karsinoma payudara

Faktor	Jumlah	VEGF			Kepadatan mikrovaskular		
		Rendah	Tinggi	P (p: 0,5)	Rendah	Tinggi	P (p: 0,5)
Usia							
≤ 50	20	11	9	0.279	11	9	0.180
> 50	30	21	9		22	8	
Ukuran tumor 0,5-15 cm		32	18	0.400	33	17	0.649
Status kgb 0-11 buah		32	18	0.651	33	17	0.669
Metastasis							
M0	45	31	14	0.031	30	15	0.765
M1	5	1	4		3	2	
Derajat histopatologi							
I	8	5	3	0.448	5	3	0.659
II	25	18	7		18	7	
III	17	9	8		10	7	
Status ER							
Positif	24	17	7	0.333	16	8	0.924
Negatif	26	15	11		17	9	

Pada penelitian ini ekspresi VEGF dan kepadatan mikrovaskular tidak berhubungan dengan usia, ukuran tumor, status limfonodi, derajat histopatologis, dan status ER karsinoma payudara. Ekspresi VEGF berhubungan dengan metastasis karsinoma payudara (Chi-Square).

Pada penelitian ini hanya didapatkan 26 sampel yang dapat ditelusuri untuk mengetahui ketahanan hidup. Dari 26 sampel sebanyak 13 sampel adalah karsinoma dengan ER positif (50%), dengan perincian 7 orang (53,8%) meninggal, 6 orang (46,1%) masih hidup. Sebanyak 13 sampel dengan ER negatif (50%), dengan perincian 5 orang (38,4%) meninggal, 8 orang (61,5%) masih hidup (Tabel 4). Keta-hanan hidup terpendek 3 bulan, terpanjang 82 bulan (rerata 31,58 bulan). Tidak didapatkan hubungan antara ekspresi VEGF ($p:0.268$ dan $p:0.196$) dengan kepadatan mikrovaskular ($p:0.570$ dan $p:0.934$) dengan ketahanan hidup penderita karsinoma payudara ER positif dan negatif (korelasi Spearman $p < 0.05$).

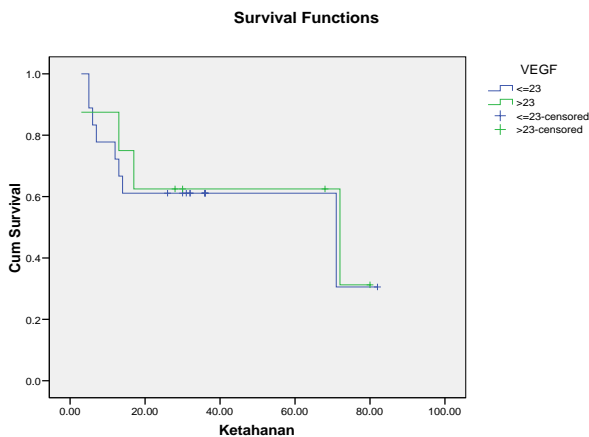
Tabel 4. Karakteristik umum ketahanan hidup (26 sampel) penderita karsinoma payudara dengan ER+ dan ER-

Variabel	Data
Waktu ketahanan hidup	3-82 bulan (\pm 31,58 bulan)
ER positif	13 sampel (50%)
- Hidup	6 sampel (46,1%)
- Meninggal	7 sampel (53,8%)
ER negatif	13 sampel (50%)
- Hidup	8 sampel (61,5%)
- Meninggal	5 sampel (38,4%)

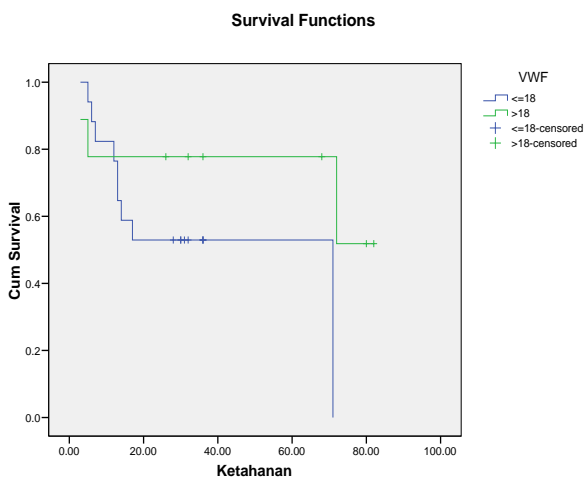
Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara usia, ukuran tumor, status limfonodi, metastasis, derajat histopatologis, status ER, ekspresi VEGF dan kepadatan mikrovaskular terhadap ketahanan hidup. Tetapi penelitian ini mendapatkan hubungan antara status keterlibatan limfonodi dengan ketahanan hidup penderita karsinoma payudara (tabel 5).

Tabel 5. Ketahanan hidup 26 pasien dengan karsinoma payudara

	P Cox regression	95% Confidence Interval	Hazard ratio
Usia	0.427	0.337-13.055	2.097
Ukuran tumor	0.071	0.974-1.889	1.356
Status kgb	0.027*	1.036-1.830	1.377
Metastasis	0.538	0.186-25.161	2.164
Derajat histopatologi	0.136	0.128-1.321	0.412
VEGF	0.237	0.056-2.039	0.337
VWF	0.743	0.096-5.336	0.714
Status ER	0.115	0.045-1.399	0.250



Gambar 1. Kurve Kaplan-Meier hubungan antara ekspresi VEGF rendah dan tinggi dengan ketahanan hidup karsinoma payudara



Gambar 2. Kurve Kaplan-Meier hubungan antara ekspresi VWF rendah dan tinggi dengan ketahanan hidup karsinoma payudara

DISKUSI

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara ekspresi VEGF dan kepadatan mikrovaskular dengan ukuran tumor, status kelenjar getah bening, metastasis, serta derajat histopatologis pada karsinoma payudara dengan ER positif dan ER negatif. Hasil yang sama didapatkan oleh Britto *et al.*, dimana *lymphatic microvascular density* (LVD) dan ekspresi protein VEGF-A dengan status kelenjar getah bening sentinel dan gambaran klinikopatologik¹⁶. Penelitian Marinho, *et al.*, mendapatkan bahwa invasi tumor ke pembuluh darah, *blood vessel invasion* (BVI), tidak berhubungan dengan status kelenjar getah bening dan metastasis²².

Pada penelitian ini ekspresi VEGF dan kepadatan mikrovaskular tidak berhubungan dengan usia, ukuran tumor, status limfodi, derajat histopatologis, dan status ER, namun ekspresi VEGF memiliki hubungan bermakna dengan metastasis karsinoma payudara. Hasil yang sama didapatkan oleh Nathanson *et al.*, yaitu adanya hubungan antara jumlah *microvessel density* (MVD) dengan ekspresi VEGFR-3, dan metastasis kelenjar getah bening aksila pada karsinoma payudara. Nampaknya peningkatan jumlah pembuluh darah akan memperbesar kesempatan sel tumor untuk menyebar ke sirkulasi sistemik²³.

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara ekspresi VEGF dan kepadatan mikrovaskular dengan ketahanan hidup pada karsinoma payudara dengan ER positif dan negatif. Hal ini sesuai dengan Saimura *et al.*, yang menyatakan bahwa status reseptor hormon bukan merupakan faktor prognostik tetapi sebagai prediktor sensitivitas terapi endokrin²⁴. Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara berbagai parameter klinikopatologis dan ekspresi VEGF serta kepadatan mikrovaskular terhadap ketahanan hidup, namun didapatkan hubungan antara status keterlibatan kelenjar getah bening dengan ketahanan hidup penderita. Penelitian sebelumnya dengan analisis multivarian mendapatkan bahwa VEGF dan p53 tidak berhubungan dengan *overall survival* (OS), walaupun secara analisis univarian VEGF memiliki nilai prognostik untuk OS. Status ER, jumlah kelenjar getah bening positif, ukuran tumor merupakan prediktor independen untuk risiko kekambuhan¹¹.

Perbedaan berbagai hasil penelitian ini mungkin disebabkan karena perbedaan tehnik pemeriksaan, metode penelitian, interpretasi

hasil, serta respon protokol manajemen klinis pasien. Jumlah sampel berperan penting karena merupakan kekuatan dari suatu penelitian. Sampel penelitian ini yaitu 50 sampel, yang kemungkinan menjadi salah satu kelemahan penelitian ini. Banyaknya faktor yang mempengaruhi angiogenesis, tidak hanya ER, serta ada beberapa penelitian yang saling bertentangan tentang hubungan estrogen dan angiogenesis, ada yang mengatakan memiliki hubungan negatif, seperti penelitian Ali *et al.*, yang menyatakan karsinoma payudara ER positif, khususnya dengan ER alpha tinggi, terdapat pengurangan ekspresi VEGF¹⁵. Tetapi penelitian lain menyatakan bahwa hubungan estrogen dan angiogenesis memiliki hubungan yang positif, seperti penelitian Hyder *et al.*, yang mengatakan bahwa *Estrogene responsive element* (ERE) diidentifikasi sebagai gen promotor VEGF²⁵. Hormon sex steroid meningkatkan ekspresi VEGF di payudara normal dan karsinoma payudara, dan VEGF berperan sebagai mediator hormon sex steroid dalam pertumbuhan dan perkembangan karsinoma payudara. Kemungkinan lain adalah sebagian besar penderita datang ke rumah sakit dalam kondisi stadium lanjut, sehingga akan mempengaruhi respon terapi terhadap ketahanan hidup pasien.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan bermakna antara ekspresi VEGF dan kepadatan mikrovaskular dengan ukuran, kelenjar getah bening, metastasis, derajat histopatologis, dan ketahanan hidup pada karsinoma payudara ER positif dan negatif. Didapatkan hubungan bermakna antara ekspresi VEGF dengan status metastasis karsinoma payudara, dan status kelenjar getah bening dengan ketahanan hidup.

DAFTAR PUSTAKA

1. Direktorat Jendral Pelayanan Medik Departemen Kesehatan R.I., Kanker di Indonesia data histopatologik, Badan Registrasi Kanker, Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia, *Yayasan Kanker Indonesia*, 2002.
2. Aryandono T., Harijadi, Soeripto, Survival from operable breast cancer : prognostic factor in Yogyakarta, Indonesia, *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2006, 6, 455-9.
3. Clark G.M., Prognostic and predictive factors. In: *Harris JR, Lippmann ME, Morrow*

4. Fisher ER., Anderson S., Redmon C., Fisher B., Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project Protocol B-06: 10-year pathologic and clinical prognostic discriminant, *Cancer*.1993;71:2507-14.
5. Boris J.C., Greger J.G., Nagpal S., Freedman L.P., Signaling by estrogens, *J. Cell. Physiol.*, 2007, 213:610-7.
6. Donegan W.L., Tumor-related prognostic factor for breast cancer, *CA Cancer J Clin*, 1997, 47:28-51.
7. Kumar V., Abbas A., Fausto N., *Robbins and Cotran: pathologic basis of disease*, 7th.ed, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005;1120-53.
8. Heer K., Kumar H., Read J.R., Fox J.N., Monson R.T., Kerin M.J., Serum vascular endothelial growth factor in breast cancer: its relation with cancer type and estrogen receptor status, *Clinical Cancer Research*, 2001;7:3491-4.
9. Jiang W.G., Watkins G., Jones A.D., Holmgren L., Mansel R.E., Angiomotin and angiomotin like proteins, their expression and correlation with angiogenesis and clinical outcome in human breast cancer, *BMC Cancer*, 2006;6:16.
10. Ferrara N., Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications, *Seminars in Oncology*, 2002;29:10-4.
11. Gasparini G., Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer, *the Oncologist*, 2000, 5(suppl. 1):37-44.
12. Papetti M., Herman I.M., Mechanism of normal and tumor-derived angiogenesis, *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002;282:C947-70.
13. Erdem O., Ays_e Dursun, Ug_ur Cos_kun, and G_ünel N., The prognostic value of p53 and c-erbB-2 expression, proliferative activity and angiogenesis in node negative breast carcinoma, *Tumori*, 2005;91:46-52.
14. Kuru B., Camlibel M., Dinc S., Gulcelik M.A., Gonullu D., Alagol H., Prognostic factors for survival in breast cancer patients who developed distant metastasis subsequent to definitive surgery, *Singapore Med J*, 2008; 49:904-11.
15. Ali S., O'Donnell A., Balu D., Pohl B., Seyler J., Mohamed J., Mousa S., Dandona P.,

- Estrogen receptor alpha in the inhibition of cancer growth and angiogenesis, *Cancer Res*, 2000;60:7094-8.
16. Britto A.V., Schenka A., Moraes N.G., *et al.*, Immunostaining with D2-40 improves evaluation of lymphovascular invasion, but may not predict sentinel lymph node status in early breast cancer, *BMC Cancer*, 2009;9:109.
 17. Augustin H.G., Antiangiogenic tumor therapy: will it work?, *Trends Pharmacol Sci*, 1998;19:216-22.
 18. Polat A., Hazar B., Colak T., *et al.*, Expression of basic fibroblastic growth factor (bFGF) in invasive ductal carcinoma of breast and its relation to angiogenesis and other prognostic parameters, *APJ*, 2005;2: 131-6.
 19. El-Moneim N.A., Ebid S.A., Kazem A., *et al.*, The role of angiogenesis assessment in the prognosis of breast carcinoma and in the evaluation of the therapeutic effect of "shark care" drug as an angiogenesis inhibitor, *TJC*, 2008;38:No.3.
 20. Axelsson K., Ljung B.E., Moore D., *et al.*, Tumor angiogenesis as a prognostic assay for invasive ductal breast carcinoma, *J Natl Cancer Inst*, 1995;87:997-1008.
 21. Vujasinovic T., Buta M., Markicevic M., Nikolic D., Angiogenesis: bFGF and VEGF in breast carcinoma, *Arch Oncol*, 2006; 14:126-30.
 22. Marinho, V.F., Metze K., Sanches S.F., *et al.*, Lymph vascular invasion in invasive mammary carcinomas identified by the endothelial lymphatic marker D2-40 is associated with other indicators of poor prognosis, *BMC Cancer*, 2008;8:64.
 23. Nathanson S.D., Zarbo R.J., Wachna D.L., Microvessels that predict axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer, *Arch Surg.*, 2000;135:586-94.
 24. Saimura M., Fukutomi T., Tsuda H., Sato H., Miyamoto K., Akashi S., Nanasawa T., Prognosis of series of 763 consecutive node-negative invasive breast cancer patients without adjuvant therapy: analysis of clinicopathological prognostic factor, *J Surg Oncol*, 1999;71:101-5.
 25. Hyder S.M., Murthy L., Stancel G.M., Progesterone regulation of vascular endothelial growth factor in human breast cancer cells, *Cancer Res*, 1998;58:392-251.