

Ekspresi Protein HER-2/neu pada Berbagai Tipe Karsinoma Ovarium

Barliana, Faroeq Hoesin, Dyah Fauziah

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga
Surabaya

ABSTRAK

Latar belakang

HER-2/neu adalah famili kedua dari reseptor *epidermal growth factor receptor* (EGFR). Gen ini teramplifikasi pada beberapa karsinoma, terutama karsinoma payudara. Tingginya angka kejadian karsinoma ovarium dan buruknya prognosis oleh karena sering khemoresisten, maka diperlukan penelitian ekspresi HER-2/neu pada karsinoma ovarium.

Metode

Penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Populasi dan sampel penelitian adalah blok parafin karsinoma ovarium jenis serosum, musinosum, endometrioid dan sel jernih dari arsip Laboratorium Patologi Anatomi RSUD. Dr. Soetomo periode Januari-Desember 2012. Diperoleh 47 sampel dan dilakukan pulasan imunohistokimia dengan menggunakan antibodi HER-2/neu. Ekspresi HER-2/neu dinilai berdasarkan gradasi intensitas semikuantitatif. Perbedaan ekspresi HER-2/neu pada berbagai tipe karsinoma ovarium dianalisis dengan menggunakan uji *Chi-Square* dengan *probabilitas exact*.

Hasil

Dari 47 kasus, rerata umur penderita 48,51 tahun (rentang 19-68 tahun). Didapatkan 14 kasus (29,8%) overekspresi (skor 3+), dimana karsinoma tipe musinosum dan sel jernih lebih mengekspresi HER-2/neu dibanding tumor tipe endometrioid dan serosum ($p=0,000$; koefisien kontingensi=0,606)

Kesimpulan

Terdapat overekspresi HER-2/neu pada karsinoma ovarium, terutama pada tipe musinosum dan sel jernih.

Kata kunci: *clear cell*, endometrioid, HER-2/neu, karsinoma ovarium, musinosum, serosum.

ABSTRACT

Background

HER-2/neu is second family of epidermal growth factor receptor (EGFR). Amplification of HER-2/neu gene presented in some carcinoma, especially breast carcinoma. Due to increasing incidence of ovarian carcinoma and its poor prognosis because of chemoresistance, a study on HER-2/neu expression on ovarian carcinoma is conducted.

Methods

An observational analytic design with cross sectional approach. Population and samples were paraffin blocks of many type ovarian carcinoma from archives in the Laboratory of Anatomical Pathology of Dr. Soetomo General Hospital, during January-December 2012. Fourty seven samples were obtained and stained with HER-2/neu antibody. HER-2/neu expression assessed by semiquantitative gradation of intensity. Difference of HER-2/neu expression in many type ovarian carcinoma was analyzed with Chi-Square test by probabilitas exact .

Results

There were 47 cases with mean age 48.51 years (range 19-68 years). Fourteen cases (29.8%) showed HER-2/neu overexpression (score 3+), Statistical analysis showed significant difference of HER-2/neu expression in ovarian carcinoma ($p=0.000$; coefficient contingency = 0.606). It was showed mucinous and clear cell type had more overexpression of HER-2/neu.

Conclusion

There was HER-2/neu overexpression in ovarian carcinoma especially in mucinous and clear cell type.

Key words: *clear cell*, endometrioid, HER-2/neu, mucinous, ovarian carcinoma, serous.

PENDAHULUAN

Karsinoma ovarium adalah salah satu keganasan pada wanita yang paling mematikan. Di Amerika Serikat, didapatkan 21.550 wanita menderita kanker ovarium dalam setiap tahun dan 14.600 meninggal akibat penyakit ini.¹ Karsinoma ovarium merupakan kanker tersering kedua dari seluruh tumor ganas ginekologi dan merupakan penyebab kematian nomor satu dari seluruh kematian akibat kanker ginekologi.² Dari seluruh keganasan tumor genitalia, 30% adalah karsinoma ovarium.³

Dari data laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD. Dr. Soetomo Surabaya tahun 2009-2012 didapatkan karsinoma ovarium sebanyak 207 dari 322 keganasan ovarium, tipe terbanyak adalah serosum (37,68%) dan musinosum (26,57%), kemudian endometrioid (25,57%) dan sel jernih (9,66%). Tipe tumor epitel permukaan yang lain seperti *transitional cell carcinoma* dan *malignant brenner tumor* kasusnya sangat jarang, hanya ditemukan dua kasus selama empat tahun terakhir.⁴

Kebanyakan pasien datang sudah dalam stadium lanjut, karena penderita karsinoma ovarium dini sering tidak menunjukkan gejala yang jelas dan tidak adanya test diagnostik dini untuk karsinoma ovarium, dan pada saat ditemukan dan terdiagnostik sekitar 70% kasus karsinoma ovarium sudah dalam stadium lanjut dan sudah metastasis keluar ovarium. Selain itu karsinoma ovarium mempunyai prognosis yang buruk, dan prognosis semakin diperburuk karena karsinoma ovarium sering kemosesisten.^{5,6,7}

HER-2/neu merupakan protein yang diekspresikan pada membran sel, yang berfungsi sebagai reseptor yang memiliki aktivitas tirosin kinase intrinsik. Reseptor HER-2/neu termasuk famili kedua dari *epidermal growth factor receptor* (EGFR). Gen HER-2/neu teramplifikasi pada beberapa jenis karsinoma, terutama karsinoma payudara. Beberapa tahun terakhir banyak diteliti ekspresi HER-2/neu pada karsinoma lain, misalnya karsinoma gaster, kolon, endometrium dan ovarium. Berdasarkan hasil-hasil penelitian terdahulu 20-30% karsinoma ovarium menunjukkan overekspresi HER-2/neu dengan pemeriksaan immunohistokimia^{5,8,9}.

HER-2/neu telah terbukti berperan pada karsinogenesis karsinoma payudara dan telah dikembangkan pula suatu metode terapi dengan

target HER-2/neu. Terapi anti HER-2/neu telah digunakan untuk manajemen penderita karsinoma payudara yang menunjukkan overekspresi HER-2/neu. Overekspresi HER-2/neu juga menunjukkan prognosis yang buruk pada karsinoma payudara. Pada karsinoma ovarium, peranan HER-2/neu pada karsinogenesis belum banyak diteliti. Peranan HER-2/neu terhadap prognosis juga masih kontroversi dan terapi dengan target HER-2/neu masih terus diteliti^{3,5}.

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk melihat adanya ekspresi protein HER-2/neu pada karsinoma ovarium dan menganalisis perbedaan ekspresi protein HER-2/neu pada karsinoma ovarium tipe serosum, musinosum, endometrioid dan sel jernih.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan desain *cross sectional*, dilakukan di Departemen/SMF/Instalasi Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD. Dr. Soetomo dengan menggunakan blok parafin penderita karsinoma ovarium mulai Januari-Desember 2012. Sediaan Hematoksilin dan Eosin dinilai ulang dan dari blok parafin yang mengandung cukup sel tumor dibuat sediaan dengan pulasan antibodi HER-2/neu klon CB11 (Biocare, USA).

Eksresi protein HER-2/neu dinilai secara visual dengan mikroskop cahaya binokular dan dibuat skor semikuantitatif dengan menghitung intensitas dan persentase membran sel tumor yang terpulas sempurna pada pembesaran objektif 40x (lapangan pandang besar). Penentuan skor berdasarkan *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologist Guideline Recommendation for Human EGFR 2 Testing in Breast Cancer*. Skor 0=negatif (tidak terpulas atau terpulas sangat lemah pada <10% membran sitoplasma sel tumor), skor 1+=negatif (terpulas lemah, fokal, tidak komplit pada >10% membran sitoplasma sel tumor, skor 2+=equivocal (terpulas lemah-sedang, komplit pada >10% membran sitoplasma sel tumor), skor 3+=positif (terpulas kuat dan komplit pada >10% atau 30% membran sitoplasma sel tumor).¹⁰

Perbedaan ekspresi HER-2/neu pada berbagai tipe karsinoma ovarium dianalisis secara statistik menggunakan perangkat lunak *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). Untuk mengetahui perbedaan ekspresi

HER-2/neu dan tipe histologis karsinoma ovarium digunakan uji *Chi-Square* dengan *probabilitas exact*. Jika signifikansinya lebih kecil atau sama dengan 0,05 ($p \leq 0,05$) maka terdapat hubungan yang bermakna antara variabel yang diteliti.

HASIL

Selama periode Januari-Desember 2012 didapatkan total 61 kasus karsinoma ovarium. Dari jumlah tersebut yang memenuhi kriteria inklusi hanya 52 sampel dan dilakukan perhitungan jumlah sampel menggunakan rumus besar sampel dengan *simple random sampling* secara proporsional didapat 47 sampel.

Tabel 1. Deskripsi sampel berdasarkan penilaian usia dan variabel.

Penilaian	Jumlah (%)
Usia (tahun)	
• <30 tahun	5 (10,6)
• 30-39 tahun	4 (8,5)
• 40-49 tahun	12 (25,5)
• 50-59 tahun	18 (38,3)
• > 60 tahun	8 (17,0)
• Rata-rata : 48,51 tahun ± 11,86 tahun	
Tipe Histologis	
• Serosum	19 (40,4)
• Musinosum	10 (21,3)
• Endometrioid	13 (27,7)
• Sel Jernih	5 (10,6)
Grading tumor	
• 1	11 (23,4)
• 2	16 (34,0)
• 3	20 (42,6)
Ekspresi HER-2/neu (kategori)	
• Negatif (skor 0, 1+)	22 (46,8)
• <i>Equivocal</i> (skor 2+)	11 (23,4)
• Positif (skor 3+)	14 (29,8)

Rerata usia penderita karsinoma ovarium adalah 48,51 tahun, rentang usia 19-68 tahun, paling banyak berada pada dekade ke enam yaitu 18 kasus (38,3%). Tipe histologis terbanyak adalah serosum (19 kasus/40,4%), *grade* terbanyak adalah *grade* 3 (20 kasus/42,6%). Ekspresi HER-2/neu positif (skor 3+) didapatkan pada 14/47 kasus (29,8%) (Tabel 1).

Tabel 2. Ekspresi HER-2/neu karsinoma ovarium berdasarkan tipe histologis.

Tipe histologis	Ekspresi HER-2/neu			Total
	Negatif	<i>Equivocal</i>	Positif	
Serosum	13(68,4%)	5(26,3%)	1(5,3%)	19(100%)
Musinosum	0(0,0%)	2(20,0%)	8(80%)	10(100%)
Endometrioid	9(69,2%)	1(7,7%)	3(23,1%)	13(100%)
Sel jernih	0(0,0%)	3(60,0%)	2(40%)	5(100%)
Total	22(46,8%)	11(23,4%)	14(29,8%)	47(100%)

$p = 0,000$, koefisien kontingensi = 0,606

Ekspresi HER-2/neu positif (skor 3+) sebagian besar terdapat pada tipe musinosum (8/10 kasus) dan tipe sel jernih (2/5 kasus). Sebaliknya ekspresi negatif sebagian besar terdapat pada karsinoma ovarium tipe serosum (13/19 kasus) dan endometrioid (9/13 kasus). Pada analisis data menggunakan uji *Chi-Square* dengan *probabilitas exact* menunjukkan adanya perbedaan ekspresi HER-2/neu antar tipe histologis karsinoma ovarium ($p=0,000$). Kuatnya hubungan ekspresi HER-2/neu dengan tipe histologis cukup kuat (koefisien kontingensi=0,606) (Tabel 2).

Tabel 3. Grading karsinoma ovarium berdasarkan tipe histologis.

Tipe histologis	Grading karsinoma ovarium			Total
	1	2	3	
Serosum	7(36,8%)	5(26,3%)	7(36,8%)	19(100%)
Musinosum	3(30,0%)	7(70,0%)	0(0,0%)	10(100%)
Endometrioid	1(7,7%)	2(15,4%)	10(76,9%)	13(100%)
Sel jernih	0(0,0%)	2(40,0%)	3(60,0%)	5(100%)
Total	11(23,4%)	16(34,0%)	20(42,6%)	47(100%)

$p = 0,004$, koefisien kontingensi = 0,527

Tumor tipe endometrioid dan sel jernih sebagian besar menunjukkan diferensiasi buruk (*grade* 3), sebaliknya tumor musinosum menunjukkan diferensiasi sedang (*grade* 2) dan baik (*grade* 1), tumor serosum dalam jumlah hampir merata antara *grade*1, 2 dan 3. Pada analisis data menggunakan uji *Chi-Square* dengan *probabilitas exact* menunjukkan adanya perbedaan *grading* antar tipe histologis ($p=0,004$) dengan koefisien kontingensi 0,527 yang berarti antara tipe histologis dan *grading* mempunyai hubungan yang cukup kuat (Tabel 3).

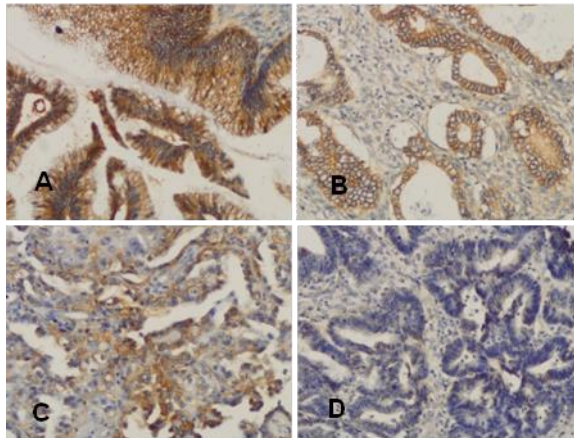
Tabel 4. Ekspresi HER-2/neu berdasarkan *grading* karsinoma ovarium.

Grading	Ekspresi HER-2/neu			Total
	Negatif	<i>Equivocal</i>	Positif	
1	5(45,5%)	1(9,1%)	5(45,5%)	11(100%)
2	4(25,0%)	4(25,0%)	8(50,0%)	16(100%)
3	13(65,0%)	6(30,0%)	1(5,0%)	20(100%)
Total	22(46,8%)	11(23,4%)	14(29,8%)	47(100%)

$p = 0,018$, Kendall's tau b = -0,310, $p = 0,019$

Ekspresi positif terbanyak pada tumor *grade* 2 dan 1, sedangkan tumor *grade* 3 terbanyak menunjukkan ekspresi negatif. Pada analisis data menggunakan uji *Chi-Square* dengan *probabilitas exact* menunjukkan adanya perbedaan ekspresi HER-2/neu antar *grading* karsinoma ovarium ($p=0,018$) dan uji korelasi Kendall's tau b menunjukkan korelasi negatif

($b=-0,310$ $p=0,019$), yang berarti semakin tinggi *grading* tumor, semakin rendah ekspresi HER-2/neu (Tabel 4).



Gambar 1. Ekspresi HER-2/neu pada karsinoma ovarium. A. Karsinoma ovarium tipe musinosum *grade* 2, ekspresi HER-2/neu positif/skor 3+; B. Karsinoma ovarium tipe endometrioid *grade* 1, ekspresi HER-2/neu positif/skor 3+; C. Karsinoma ovarium tipe sel jernih, *grade* 3, ekspresi HER-2/neu equivocal/skor 2+; D. Karsinoma ovarium tipe serosum, *grade* 1, ekspresi HER-2/neu negatif/skor 0; (Imunohistokimia, 200x).

DISKUSI

Pada penelitian ini wanita usia <30 tahun kejadian karsinoma ovarium lebih jarang dibanding usia >30 tahun, tertinggi usia 50-59 tahun, sedangkan usia rerata pada sampel penelitian ini 48,51 tahun ± 11,86 tahun. Berdasarkan kepustakaan, insidens karsinoma ovarium meningkat sesuai peningkatan umur. Di Amerika Serikat, resiko karsinoma ovarium kurang dari 3 per 100.000 wanita dibawah usia 30 tahun, usia diatas 30 tahun insidennya terus meningkat dan menjadi 54 per 100.000 wanita pada kelompok usia 75-79 tahun. Rerata umur wanita dengan karsinoma ovarium sekitar 60 tahun. Pada wanita usia reproduktif (<45 tahun) kejadian karsinoma ovarium jarang.⁵

Berdasarkan kepustakaan, dari semua tumor epitel permukaan, tipe histologis yang paling sering adalah tipe serosum (50,6%), kemudian tipe endometrioid 17,5%, musinosum 11%, tipe sel jernih 7,4%.^{5,6} Sesuai kepustakaan, tipe histologis karsinoma ovarium pada penelitian ini yang paling banyak adalah tipe serosum, kemudian tipe endometrioid, tipe musinosum dan paling sedikit tipe sel jernih.

Grading histologik dihubungkan dengan sub tipe histologik pada penelitian ini menunjukkan karsinoma *grade* 3 paling banyak ditemukan pada tipe endometrioid dan sel jernih. Data ini tidak bertentangan dengan penelitian sebelumnya, dimana tipe sel jernih sangat jarang pada tumor dengan *grade* 1, yang paling banyak adalah *grade* tinggi (*grade* 3 dan 2).³

Dari hasil penelitian terdahulu pada karsinoma ovarium, ekspresi protein HER-2/neu menunjukkan hasil yang bervariasi. Beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa 20-30% karsinoma ovarium menunjukkan overekspresi protein HER-2/neu.⁷ Pada penelitian ini 29,8% karsinoma ovarium menunjukkan hasil overekspresi (skor 3+). Overekspresi yang tertinggi pada tipe musinosum, kemudian tipe sel jernih, sedangkan tipe endometrioid dan tipe serosum kurang mengekspresi.

Hasil penelitian ini agak berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Fujimura *et al* (2002) maupun Sriwidyani (2009) dimana overekspresi protein HER-2/neu terutama ditemukan pada 42,9% kasus karsinoma ovarium tipe sel jernih (42,9% dan 60%) kasus. Demikian pula halnya dengan ekspresi HER-2/neu pada tipe musinosum (30% dan 42,9%).^{11,13} Pada penelitian ini tipe musinosum lebih tinggi dibanding penelitian Fujimura dan Sriwidyani dimana tipe musinosum mengekspresi pada 80% kasus dan tipe sel jernih mengekspresi pada 40% kasus, sedangkan tipe endometrioid dan serosum lebih sedikit mengekspresikan HER-2/neu.

Penelitian oleh McAlpine *et al* (2009) menunjukkan bahwa amplifikasi HER-2 relatif sering pada karsinoma ovarium tipe musinosum (6/33 kasus) dan terapi trastuzumab adalah pilihan untuk karsinoma ovarium tipe musinosum yang overekspresi HER-2/neu.¹⁴

Dari hasil penelitian ini dapat dijelaskan bahwa karsinoma ovarium tipe musinosum dan sel jernih mempunyai kemungkinan besar dapat diterapi dengan anti HER-2/neu. Sebagaimana kita ketahui dari kepustakaan, karsinoma ovarium tipe sel jernih biasanya kemoresisten, Dari hasil penelitian ini cukup memberi harapan untuk alternatif terapi khususnya untuk karsinoma tipe sel jernih.

Adanya perbedaan angka hasil ekspresi HER-2/neu dari berbagai penelitian kemungkinan disebabkan oleh ketidakseragaman pada fase pre-analitik, analitik dan post analitik. Perbedaan pre-analitik adalah fase yang dimulai

sejak jaringan dikeluarkan dari tubuh penderita sampai jaringan diterima di laboratorium Patologi Anatomi. Fiksasi jaringan yang digunakan, lama-nya fiksasi, konsentrasi larutan fiksasi dan cara fiksasi akan mempengaruhi hasil pemeriksaan imunohistokimia. Demikian pula fase analitik, fase dimana jaringan mulai diproses sampai menjadi sediaan yang siap diinterpretasi oleh ahli patologi. Metode yang digunakan dan antibodi primer yang digunakan akan mempengaruhi hasil interpretasi. Kriteria interpretasi dan subyektifitas dapat juga mempengaruhi hasil interpretasi. Oleh karena itu kasus dengan hasil skor 2+ (*equivocal*) harus dilanjutkan dengan pemeriksaan FISH (*fluorescence in situ hybridisation*) karena teknik ini memiliki akurasi yang lebih dapat dipercaya.⁵

Distribusi hasil ekspresi protein HER-2/neu berdasarkan *grading* tumor juga dianalisa pada penelitian ini. Tumor dengan *grade* 3 sebagian besar menunjukkan hasil negatif (skor 0 dan 1+), sedangkan ekspresi positif (skor 3+) sebagian besar pada *grade* 2 dan *grade* 1. Analisis secara statistik menunjukkan adanya perbedaan ekspresi HER-2/neu antar *grading* karsinoma ovarium, dan uji korelasi Kendall's tau b menunjukkan korelasi negatif yang berarti tingginya *grading* berkorelasi negatif dengan tingginya ekspresi HER-2/neu.

Dari penelitian terdahulu tentang hubungan ekspresi HER-2/neu terhadap *grading* dan faktor prognostik masih kontroversi. Penelitian oleh Brozek et al (2006), amplifikasi HER-2/neu tidak mempunyai nilai prognostik pada karsinoma ovarium, tidak seperti karsinoma payudara, hal ini mungkin karena peran biologis yang berbeda antara amplifikasi HER-2/neu pada karsinoma ovarium dan karsinoma payudara.¹⁵ Demikian juga penelitian yang dilakukan oleh Meden H et al (1992), tidak terdapat korelasi antara overekspresi protein HER-2/neu dengan staging dan *grading* secara histologis. Dari *follow-up* data menunjukkan hubungan signifikan antara overekspresi protein HER-2/neu dengan prognosis yang buruk. Penelitian oleh Crisano dan Karlan (1996), menunjukkan bahwa overekspresi protein HER-2/neu berhubungan dengan prognosis yang buruk dan *survival* terutama pada karsinoma ovarium stadium lanjut. Hal ini diduga karena walaupun HER-2/neu tidak mempunyai ligand spesifik, tapi bisa membentuk homodimer dan heterodimer dengan reseptor protein lain. Peneliti menyim-

ulkan bahwa HER-2/neu mempunyai peran penting dalam *biologic behavior* karsinoma ovarium dan mempunyai potensi sebagai target terapi.

Pada kanker payudara telah terbukti bahwa tumor yang positif HER-2 cenderung lebih agresif sehingga *disease-free survival rate* dan *overall survival rate* memendek dengan signifikan. Selain itu juga dipengaruhi oleh beberapa karakter yang buruk, meliputi ukuran tumor yang besar, KGB yang positif, *grade* inti yang tinggi dan indeks proliferasi yang lebih tinggi.¹² Seperti telah kita ketahui, HER-2/neu telah terbukti berperan pada karsinogenesis karsinoma payudara dan telah dikembangkan pula suatu metode terapi dengan target HER-2/neu. Terapi anti HER-2/neu telah dikembangkan untuk manajemen penderita karsinoma payudara yang menunjukkan overekspresi protein HER-2/neu. Overekspresi protein HER-2/neu juga menunjukkan prognosis yang buruk pada karsinoma payudara.^{3,5}

Pada karsinoma ovarium, peran HER-2/neu pada karsinogenesis belum banyak diteliti. Peran HER-2/neu terhadap prognosis juga masih kontroversi. Untuk dapat diaplikasikan terapi dengan target HER-2/neu masih terus diteliti.^{3,5} Ditemukannya overekspresi HER-2/neu pada tipe musinosum dan tipe sel jernih membuka peluang penelitian lebih lanjut agar karsinoma ovarium tipe tersebut dapat diberikan "targeted" terapi.

KESIMPULAN

Terdapat overekspresi protein HER-2/neu pada karsinoma ovarium. Ekspresi protein HER-2/neu lebih tinggi secara bermakna pada tipe musinosum dan sel jernih dibanding tipe endometrioid dan serosum.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kurman RJ, Le-Ming Shih. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*. 2010; 3: 433-43.
2. Sahil MF. Penatalaksanaan kanker ovarium pada wanita usia muda dengan mempertahankan fungsi reproduksi. *Repository USU*. 2007: 2-15.
3. Tavassoli FA, Devilee P. *Pathologic and Genetic of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press Lyon. 2003.

4. Data Arsip Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Univ. Airlangga, RSUD Dr. Soetomo Surabaya, tahun 2009-2012. Tidak dipublikasi.
5. Sriwidayanti NP. Korelasi Ekspresi HER-2/neu dengan Tipe Histologi dan Derajat Differensiasi Karsinoma Ovarium. *Maj Patol Indon.* 2009; 1: 24-30.
6. Fletcher CDM (Editor). Tumor of the female genital tract part A: in *Diagnostic Histopathology of Tumors* 3rd ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2007.
7. Longacre TA, Gilks CB. Surface Epithelial Stromal Tumors of the Ovary: in *Gynecologic Pathology*. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2007.
8. Reese DM, Slamon DJ. HER-2/neu signal transduction in human breast and ovarian cancer. *Stem Cell* 1997; 15: 1-8.
9. Kamarlis RK. Tampilan imunohistokimia her-2/neu pada biopsi aspirasi jarum halus penderita kanker payudara. *USU Repository* 2008: 31-57.
10. Wolf AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologist guideline recommendation for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;25:118-45.
11. Rosai J. Female reproductive system-Ovary: in *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Vol. 2. 10th ed. Mosby Elsevier. 2011.
12. Susanto E, Rustamadji P. Peran ErbB2/HER-2/neu pada kanker payudara. *Pratika Patol.* 2012; 1: 92-100.
13. Fujimura M, Katsumata N, Tsuda H, Uchi N, Miyazaki S, Hidako T *et al.* HER-2 is frequently over-expressed in ovarian clear cell adenocarcinoma: possible novel treatment modality using monoclonal antibody against HER-2, trastuzumab. *Jpn J Cancer Res.* 2002; 11: 1250-7.
14. McAlpine JN, Wiegand KC, Vang R, Ronnnett BM, Adamiak A, Kobel M, *et al.* HER-2 overexpression and amplification is present in subset of ovarian mucinous carcinomas and can be targeted with trastuzumab therapy. *BMC Cancer* 2009; 9: 1-12.
15. Brozek I, Kardas I, Ochman K, Debniok J, Stukan M, Ratasjska M, *et al.* HER-2 amplification has no prognostic value in sporadic and hereditary ovarian tumours. *Heredit Cancer Clin Pract.* 2006; 4 :39-42.