

Eksresi C-kit dan Beberapa Faktor Klinikopatologis Karsinoma Payudara Subtipe *Basal-like*

Peter Santosa, Ahmad Ghozali, Irianiwati

Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada
Yogyakarta

ABSTRAK

Latar belakang

Prognosis karsinoma payudara ditentukan oleh beberapa faktor klinikopatologis seperti umur, ukuran tumor, status limfonodi dan derajat histopatologis. Berdasarkan profil molekular, karsinoma payudara dikelompokkan menjadi beberapa subtipe dan subtipe *basal-like* mempunyai prognosis paling buruk. Sampai saat ini belum ada terapi yang tepat dan khas untuk jenis tumor tersebut. C-kit merupakan suatu reseptor tirosin kinase transmembran yang berperan penting pada perkembangan kanker solid. C-kit dapat terekspresi pada sel epitel kelenjar payudara normal maupun pada karsinoma payudara dengan derajat histopatologis dan prognosis yang buruk. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis ekspresi c-kit dan beberapa faktor klinikopatologis karsinoma payudara subtipe *basal-like*.

Metode

Blok parafin berasal dari 301 orang pasien dengan diagnosis karsinoma payudara duktal infiltratif dari Instalasi Patologi Anatomi RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta tahun 2011-2013 diperiksa dengan pewarnaan imunohistokimia dengan antibodi monoklonal anti ER, PR, HER2, CK 5/6 dan c-kit. Analisis statistik dilakukan dengan *independent t-test*, *Fisher*, dan *Kruskal-Wallis* untuk menganalisis perbedaan dan hubungan masing-masing faktor klinikopatologis.

Hasil

Sebanyak 87 pasien (28,90%) menunjukkan subtipe *triple negative* dengan karakteristik (ER-, PR-, HER2-). Pada 42 pasien *triple negative* yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan pulasan imunohistokimia CK 5/6 untuk menentukan subtipe *basal-like*. Pada 34 pasien (81%) menunjukkan ekspresi CK 5/6 positif (subtipe *basal-like*) dan 8 pasien (19%) menunjukkan ekspresi CK 5/6 negatif (non *basal-like*). Dari kelompok subtipe *basal-like*, 25 pasien (73%) dengan ekspresi c-kit negatif dan 9 pasien (26%) dengan ekspresi c-kit positif. Analisa statistik pada subtipe *basal-like* menunjukkan perbedaan tidak bermakna antara faktor-faktor klinikopatologik, umur ($p=0,052$), ukuran tumor ($p=0,521$), status limfonodi ($p=0,243$), derajat histopatologis ($p=0,115$) dan ekspresi c-kit ($p=0,118$). Analisa statistik antara ekspresi c-kit negatif dan positif menunjukkan perbedaan tidak bermakna. Analisa statistik antara ekspresi c-kit dan umur ($p=0,544$) menunjukkan perbedaan tidak bermakna.

Kesimpulan

Eksresi c-kit tidak dapat dihubungkan dengan faktor klinikopatologik karsinoma payudara subtipe *basal-like*.

Kata kunci : c-kit, derajat histopatologis, karsinoma payudara subtipe *basal-like*, status limfonodi, ukuran tumor, umur.

ABSTRACT

Background

Prognosis of breast cancer is determined by several factors such as age, tumor size, lymph node status, and histopathological grade. Based on its molecular profile, breast cancer is divided into several subtypes and the *basal-like* subtype has the worst prognosis. Up to now, there is no appropriate and specific therapy for that tumor. C-kit is a tyrosin kinase transmembrane receptor that has important roles in solid cancers development. C-kit can be expressed in normal breast duct epithelium and in breast cancer subtype with poor histopathological grade and prognosis. To find out about c-kit expression and the correlation with some clinicopathological factors in *basal-like* subtype breast cancer.

Methods

Paraffin embedded tissue of 301 infiltrating duct breast cancer patients from Anatomical Pathology Department of Sardjito General Hospital Yogyakarta year 2011-2013 were examined with immunohistochemistry staining, using monoclonal antibody anti ER, PR, HER2, CK5/6 and c-kit. The differences and association are analyzed using Independent T-Test, Fisher, and Kruskal Wallis statistics test.

Results

From January 2011-October 2013, there were 301 breast cancer patients with 87 of them (28,90%) were triple negative subtype (ER-, PR-, HER2-). Forty two triple negative cancers that match with inclusion criterias were stained with CK 5/6 to defined the *basal-like* subtype. There were 34 patients (81%) positive CK 5/6 expression (*basal-like* subtype) and 8 patients (19%) negative CK 5/6 expression (non *basal-like*). Patients with *basal-like* subtype have younger mean of age ($p=0,026$) and a bit larger tumor size but not statistically significant ($p=0,560$) compared with the non *basal-like* subtype. There were no significant correlation between *basal-like* subtype with age ($p=0,052$), tumor size ($p=0,521$), lymph node status ($p=0,243$), histopathological grade ($p=0,115$) and c-kit expression ($p=0,118$). Among the *basal-like* subtype group, 25 patients (73%) shared negative c-kit expression and 9 patients (27%) positive c-kit expression. There were no difference between positive and negative c-kit expression groups with age ($p=0,434$) and tumor size ($p=0,267$). There were no significant correlation between c-kit expression with age ($p=0,544$), tumor size ($p=0,616$), lymph node status ($p=0,560$), and histopathological grade ($p=0,955$).

Conclusion

C-kit expression could not be correlated to clinico-pathologic factor of *basal-like* subtype breast cancer.

Key words : age, *basal-like* subtype breast cancer, c-Kit, histologic grade, lymph node status, tumor size.

PENDAHULUAN

C-kit merupakan suatu reseptor tirosin kinase transmembran yang berperan penting pada penerimaan sinyal antar sel. Proliferasi sel yang berlebihan, pembentukan tumor dan peningkatan ketahanan hidup pada sel tumor dapat terjadi pada aktivitas tirosin kinase yang tidak teratur akibat ekspresi c-kit yang berlebihan, *autocrine loop* atau mutasi c-kit. Berdasarkan hal tersebut, c-kit diperkirakan berpotensi sebagai terapi target pada berbagai kanker salah satunya adalah karsinoma payudara.¹ Selama ini terapi target dengan inhibitor tirosin kinase c-kit seperti *imatinib mesylate* sudah digunakan untuk *gastrointestinal stromal tumor* (GIST). Terapi target tersebut berpotensi pada tumor-tumor lain seperti pada karsinoma payudara khususnya subtipe *basal-like*.²

Karsinoma payudara merupakan keganasan yang paling sering terjadi pada wanita. Di Indonesia karsinoma payudara menempati peringkat pertama dengan 39.831 kasus (25,5%) dan angka kematian sebesar 20,052 (19,2%).³ Karsinoma payudara di Indonesia terutama di Yogyakarta lebih sering terjadi pada usia premenopause, derajat tinggi, dan terdiagnosis pada stadium lanjut.⁴

Karsinoma payudara merupakan tumor heterogen dengan berbagai macam perilaku klinis, respon terapi dan hasil terapi. Selain berdasarkan gambaran histologisnya, karsinoma payudara dapat diklasifikasikan berdasarkan karakteristik molekulnya yaitu melalui pemeriksaan imunohistokimia dengan reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), *human epidermal growth receptor 2* (HER2), *epidermal growth factor receptor* (EGFR) dan/atau cytokeratin (CK) 5/6 menjadi subtipe berikut: luminal A (ER+ dan/atau PR+, HER2-, indeks Ki-67 rendah), luminal B (ER+ dan/atau PR+, HER2+, atau ER+ dan/atau PR+, HER2-, indeks Ki-67 tinggi), HER2 (ER-, PR-, HER2+), *triple negative* (ER-, PR-, dan HER2-), *normal breast like*, *basal-like* (EGFR+ dan/atau CK5/6+).^{5,6}

Dibandingkan dengan subtipe yang lain, subtipe *basal-like* berhubungan dengan prognosis buruk yaitu kejadian pada usia lebih muda, derajat histopatologis lebih buruk, ukuran tumor lebih besar, lebih sering bermetastasis ke limfonodi dibandingkan dengan karsinoma payudara subtipe non *basal-like*. Secara histopatologis sebagian besar dari subtipe *basal-like* adalah karsinoma duktal infiltratif NOS.⁶

Sampai saat ini asosiasi ekspresi c-kit dan beberapa faktor klinikopatologis pada karsinoma payudara subtipe *basal-like* masih kontroversial. Pada penelitian oleh Nielsen *et al* (2004) dan Kashiwagi *et al* (2012) didapatkan ekspresi c-kit lebih banyak terjadi pada karsinoma payudara subtipe *basal-like* dibanding subtipe yang lain.^{5,6} Pada penelitian oleh Simon *et al* (2004) ekspresi c-kit hanya terjadi sebesar 2,6% dari semua karsinoma payudara.⁷ Pada penelitian oleh Tsutsui *et al* (2006) didapatkan ekspresi negatif c-kit berasosiasi dengan metastasis limfonodi dan derajat histopatologis buruk.⁸ Oleh karena itu, pada penelitian ini akan dilakukan analisis ekspresi C-kit dan beberapa faktor klinikopatologis karsinoma payudara subtipe *basal-like*.

METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian adalah observatif *cross-sectional study* dengan data retrospektif penderita karsinoma payudara duktal infiltratif yang dilakukan operasi di RSUP Dr. Sardjito tahun 2011-2013.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah wanita penderita karsinoma duktal infiltratif yang dilakukan mastektomi dan dengan preparasi sediaan yang baik (dilihat dari pemeriksaan HE). Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah penderita karsinoma duktal pria, penderita wanita dengan preparasi sediaan karsinoma duktal infiltratif yang tidak baik, diagnosis selain karsinoma duktal infiltratif, paska *neo adjuvant*, blok parafin tidak ditemukan, dan sampel biopsi bukan dari mastektomi.

Semua pasien karsinoma payudara duktal infiltratif yang dioperasi di RSUP Dr. Sardjito pada tahun 2011-2013 dilakukan pewarnaan imunohistokimia dengan antibodi monoklonal anti reseptor estrogen/ER (6F11, Biocare, pengenceran 1:100), reseptor progesterone/PR (PgR636, ready to use; Biocare), *human epidermal receptor 2*/HER2 (CB11, Biocare, pengenceran 1:100). Kelompok sampel dengan ekspresi ER-, PR-, dan HER2- (*triple negative*) selanjutnya dilakukan pewarnaan imunohistokimia dengan antibodi monoklonal anti CK 5/6 (CK 5/6.007, Biocare, pengenceran 1:200;) untuk dapat dikelompokkan menjadi subtipe *basal-like* (CK5/6+) dan non *basal-like* (CK5/6-). Kelompok sampel *triple negative* selanjutnya dilakukan pewarnaan imunohistokimia dengan antibodi monoklonal anti c-kit

(Y145, Biocare, pengenceran 1:100). Kemudian dilakukan analisis faktor-faktor klinikopatologis.

Eksresi ER dan PR positif bila jumlah sel karsinoma infiltratif yang terpulsa intinya $\geq 1\%$, tanpa melihat intensitas pulasan.⁹ Eksresi HER2 positif (3+) bila lebih dari 30% tumor yang invasif menunjukkan pulasan membran yang melingkar penuh, intensitas pulasan membran kuat dan *uniform*, dapat dilihat adanya pola pulasan seperti kawat kandang ayam (*chicken wire*) yang homogen.¹⁰

Eksresi CK 5/6 negatif bila pada sitoplasma sel tidak didapatkan ekspresi sama sekali, 1+ bila $\leq 10\%$ sitoplasma sel terpulsa lemah atau tidak lengkap, 2+ bila $>10\%$ sitoplasma sel terpulsa lemah sampai sedang dan lengkap, 3+ bila $>10\%$ sitoplasma sel terpulsa kuat dan lengkap.¹¹

Intensitas ekspresi c-kit negatif (0) bila tidak didapatkan pulasan, 1+ bila membran/sitoplasma sel terpulsa lemah dan tidak lengkap, 2+ bila membran/sitoplasma sel terpulsa lemah sampai sedang dan lengkap, 3+: membran/sitoplasma sel terpulsa kuat, lengkap. Persentase sel dianggap 0 bila tidak ada sel yang positif, 1 bila $<10\%$ sel positif, 2 bila 10-50% sel positif, 3 bila 51-80% sel positif, dan 4 bila $>80\%$ sel positif. Nilai dari kedua parameter yaitu intensitas pulasan dan persentase sel yang positif kemudian dikalikan menghasilkan nilai antara 0-12 (nilai 0 : 0, nilai 1-4 : 1+, nilai 5-8 : 2+, nilai 9-12 : 3+).¹² Kontrol internal positif c-kit adalah ekspresinya pada membran/sitoplasma sel kelenjar payudara normal.¹²

Data klinikopatologis diperoleh dari rekam medis pasien, pemeriksaan makroskopis dan pemeriksaan histopatologis dengan pewarnaan hematoxilin eosin. Faktor umur dikelompokkan menjadi 3 kelompok yaitu <39 tahun, 39-50 tahun dan >50 tahun.¹³ Ukuran tumor dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu ≤ 2 cm dan >2 cm.⁸ Status limfonodi dibedakan menjadi status limfonodi positif dan status limfonodi negatif.⁸ Derajat histopatologis ditentukan berdasarkan formasi tubular, jumlah mitosis, dan pleomorfisme inti sel menurut modifikasi sistem Scarff-Bloom-Richardson, dan dikelompokkan menjadi 3 kelompok yaitu derajat histopatologis baik, sedang dan buruk.¹⁴

Perbedaan rerata umur dan rerata ukuran tumor dianalisis dengan uji statistik *independent t-test*. Hubungan antara kelompok umur, kelompok derajat histopatologis dengan

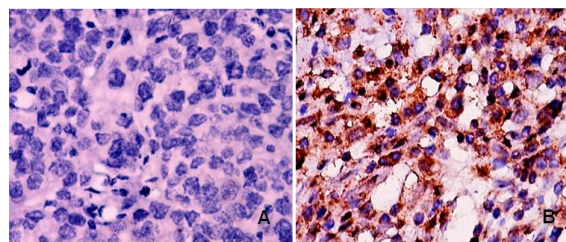
subtipe *basal-like* dan ekspresi c-kit dianalisis dengan uji statistik Kruskal-Wallis. Hubungan antara kelompok ukuran tumor, status limfonodi, ekspresi c-kit dan subtipe *basal-like* dianalisis dengan uji statistik Fisher.

HASIL

Sejak Januari 2011-Oktober 2013 didapatkan 301 pasien karsinoma payudara dengan 87 pasien (28,90%) adalah subtipe *triple negative* (ER-, PR-, HER2-). Didapatkan 42 pasien subtipe *triple negative* yang memenuhi kriteria inklusi.

Sebagian besar pasien subtipe *triple negative* terjadi pada usia premenopause (rerata usia $48,50 \pm 11,468$ tahun), mempunyai ukuran tumor yang besar (rerata $6,02 \pm 3,439$ cm), dan dengan derajat histopatologis buruk sebanyak 61,90%.

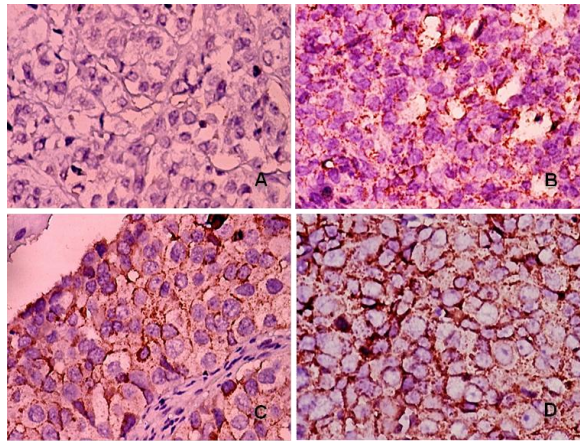
Dengan pewarnaan imunohistokimia CK 5/6 untuk menentukan subtipe *basal-like*, didapatkan 34 pasien (81%) dengan ekspresi CK5/6 positif (subtipe *basal-like*) dan 8 pasien (19%) dengan ekspresi CK 5/6 negatif (*non basal-like*). Pasien subtipe *basal-like* (CK5/6 positif) mempunyai rerata umur yang lebih muda ($p=0,026$) dan ukuran tumor sedikit lebih besar namun tidak bermakna secara statistik ($p=0,560$) dibandingkan subtipe *non basal-like*. Dengan uji statistik Kruskal-Wallis tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara subtipe *basal-like* dengan umur dan derajat histopatologis. Dengan uji statistik Fisher tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara subtipe *basal-like* dengan ukuran tumor, status limfonodi dan ekspresi c-kit.



Gambar 1. (A) Ekspresi CK 5/6 negatif, (B) Ekspresi CK 5/6 positif.

Hasil pemeriksaan ekspresi c-kit pada semua sampel *triple negative* adalah sebagai berikut :

- Nilai 0 (ekspresi C-Kit negatif) :16 sampel (38%)
- Nilai 1+ (ekspresi C-Kit negatif):17 sampel (40%)
- Nilai 2+ (ekspresi C-Kit positif) : 5 sampel (12%)
- Nilai 3+ (ekspresi C-Kit positif) : 4 sampel (9%)



Gambar 2. (A) Ekspresi c-kit negatif, (B) c-kit 1+, (C) c-kit 2+, (D) c-kit 3+.

Tabel 1. Beberapa faktor klinikopatologis dan ekspresi c-kit pada pasien karsinoma payudara subtipe *triple negative*, dan subtipe *basal-like*.

Variabel	Triple negative		CK 5/6 - 8 (%)	CK 5/6 + 34 (%)	p
	42 (%)				
Umur: Rerata ± SD (tahun)	48,50±11,468	56,50±9,055	46,62±11,263	0,026	
Kelompok umur				0,052	
< 39 tahun	7 (16,66)	0 (0)	7 (16,66)		
39-50 tahun	19 (45,23)	2 (4,76)	17 (40,47)		
>50 tahun	16 (38,09)	6 (14,28)	10 (23,8)		
Ukuran tumor				0,560	
Rerata ± SD (cm)	6,02±3,439	5,38±3,02	6,18±3,55		
Kelompok ukuran tumor				0,521	
≤ 2 cm	3 (7,14)	0 (0)	3 (7,1)		
> 2,0 cm	39 (92,86)	8 (19,1)	31 (73,8)		
Status limfonodi				0,243	
Negatif	23 (54,76)	3 (7,14)	20 (47,61)		
Positif	19 (45,23)	5 (11,90)	14 (33,33)		
Derajat histopatologis				0,115	
Derajat baik	1 (2,38)	1 (2,38)	0 (0)		
Derajat sedang	10 (23,80)	2 (4,76)	9 (21,42)		
Derajat buruk	31 (73,80)	5 (11,90)	2 (661,90)		
C-Kit				0,118	
Negatif	33 (78,57)	8 (19,04)	25 (59,52)		
Positif	9 (21,42)	0 (0)	9 (21,42)		

Pada kelompok pasien subtipe *basal-like* (CK 5/6 positif) dengan pewarnaan imunohistokimia c-kit dibagi menjadi kelompok dengan ekspresi c-kit negatif dan c-kit positif. Dengan uji statistik *independent T-Test* tidak didapatkan perbedaan umur dan ukuran tumor antara kelompok ekspresi c-kit negatif dengan kelompok ekspresi c-kit positif. Dengan uji statistik *Kruskal-Wallis* tidak terdapat hubungan bermakna antara ekspresi c-kit dengan umur dan derajat histopatologis. Dengan uji statistik *Fisher* tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara ekspresi c-kit dengan ukuran tumor dan status limfonodi.

Tabel 2. Hubungan antara ekspresi c-kit dengan umur, ukuran tumor, status limfonodi dan derajat histopatologis pada pasien karsinoma payudara subtipe *basal-like*.

Variabel	c-kit -	c-kit +	P
	25 (73%)	9 (26%)	
Umur: Rerata ± SD (tahun)	47,64 ± 12,024	44,11 ± 9,506	0,434
Kelompok umur			0,544
< 39 tahun	4 (11,76%)	3 (8,82%)	
39-50 tahun	13 (38,23%)	4 (11,76%)	
> 50 tahun	8 (23,52%)	2 (5,88%)	
Ukuran tumor			0,267
Rerata ±SD	6,64 ± 3,74	5,11 ± 2,57	
Kelompok ukuran tumor			0,616
≤ 2 cm	2 (5,88%)	1 (2,94%)	
> 2 cm	23 (67,64%)	8 (23,52%)	
Status limfonodi			0,560
Negatif	15 (44,11%)	5 (14,7%)	
Positif	10 (29,41%)	4 (11,76%)	
Derajat histopatologis			0,955
Derajat baik	0 (0%)	0 (0%)	
Derajat sedang	6 (17,64%)	3 (8,82%)	
Derajat buruk	19 (55,88%)	6 (17,64%)	

DISKUSI

Pada penelitian ini sebagian besar karsinoma payudara *triple negative* adalah subtipe *basal-like* (81%). Dibandingkan dengan subtipe non *basal-like*, subtipe *basal-like* mempunyai rerata umur lebih muda, rerata ukuran tumor sedikit lebih besar, dengan derajat histopatologik buruk (61,90%), namun tidak berhubungan dengan status limfonodi. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian *Rakha et al* (2008) yaitu subtipe *basal-like* merupakan penanda prognosis yang buruk pada karsinoma payudara dengan status limfonodi positif dan status limfonodi negatif.¹⁵

Pada penelitian ini ekspresi c-kit jarang ditemukan (21,42%). Hasil ini mendukung penelitian-penelitian sebelumnya seperti *Tsuura et al* (2002) yang mendapatkan ekspresi c-kit sebesar 1% dari seluruh karsinoma payudara, dan penelitian *Simon et al* (2004) yang mendapatkan ekspresi c-kit sebesar 2,6% dari seluruh karsinoma payudara.^{7,16} Pada gastrointestinal stromal tumor (GIST), 95% dari GIST mempunyai ekspresi c-kit positif, sekitar 80 persen nya mempunyai mutasi pada reseptor tirosin kinase, serta didapatkan 5 mutasi exon c-kit yang berbeda pada GIST yaitu : exon 11(67%), exon 9 (10%), dan exon 8, 13, dan 17 (3%).¹⁷ Berbeda dengan GIST, penelitian *Simon et al* (2004) pada 10 karsinoma payudara dengan ekspresi c-kit positif tidak mendapatkan mutasi pada exon 2, 8, 9, 11, 13 dan 17. C-kit secara fisiologis diekspresikan pada kelenjar payudara normal, tidak adanya mutasi pada exon 2, 8, 9, 11, 13 dan 17 kemungkinan sebagai penyebab

terjadinya penurunan frekuensi ekspresi c-kit pada karsinoma payudara.⁷

Pada penelitian ini ekspresi c-kit tidak berhubungan dengan karsinoma payudara *basal-like* ($p=0,118$), berbeda dengan penelitian Kashiwagi *et al* (2013) & Nalwoga *et al* (2008) yang mendapatkan ekspresi c-kit berhubungan dengan karsinoma payudara subtipe *basal-like* dan lebih sering terjadi pada karsinoma payudara subtipe *basal-like* dibanding subtipe non *basal-like*.^{6,18} Penelitian Nalwoga *et al* (2008) menggunakan antibodi poliklonal anti c-kit (RA, *Dako*, pengenceran 1:200) dan penelitian Kashiwagi *et al* (2013) menggunakan antibodi monoklonal anti c-kit (A4502, *Dako*, pengenceran 1:300) yang berbeda dengan penelitian ini.^{6,18} Penelitian ini menggunakan antibodi monoklonal anti c-kit (Y145, *Biocare*). Terdapat variabilitas hasil pemeriksaan imunohistokimia ekspresi c-kit disebabkan juga karena belum ada metode resmi untuk pewarnaan dan penilaian ekspresi c-kit.⁷ Pada penelitian Tsuura *et al* (2002) lesi dengan >10 sel positif dianggap positif, lesi dengan <10 sel positif dianggap negatif.¹⁶ Pada penelitian Simon *et al* (2004) intensitas pulasan 1+ dan 2+ pada <50% tumor dianggap positif lemah, intensitas pulasan 2+ pada >50% tumor dan intensitas pulasan 3+ dianggap positif kuat.⁷

Pada penelitian ini ekspresi c-kit tidak berhubungan dengan usia, ukuran tumor, status limfonodi, dan derajat histopatologis. Hasil yang sama didapatkan oleh Chui *et al* (1996) yaitu ekspresi c-kit tidak berhubungan dengan faktor-faktor klinikopatologis seperti umur, ukuran tumor, derajat histopatologis, metastasis limfonodi, dan metastasis jauh.¹⁸ Penelitian Tsutsui *et al* (2006) juga mendapatkan ekspresi c-kit tidak berhubungan bermakna dengan ukuran tumor dan derajat inti.⁸

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi c-kit tidak bisa digunakan untuk menentukan prognosis karsinoma payudara subtipe *basal-like* secara lebih tepat. Penelitian ini bisa dijadikan sebagai dasar penelitian lebih lanjut tentang terapi target pada karsinoma payudara subtipe *basal-like* dan sebagai masukan dalam membuat kesepakatan internasional mengenai pewarnaan imunohistokimia dan penilaian ekspresi c-kit.

KESIMPULAN

Eksresi c-kit tidak dapat dihubungkan dengan faktor klinikopatologik karsinoma payudara subtipe *basal-like*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lennartsson J, Ronnstrand L. The stem cell factor receptor/c-Kit as a drug target in cancer. *Curr Cancer Drug Target*. 2006; 6: 561-71.
2. Miettinen M, Lasota J. Kit (Cd117): a review on expression in normal and neoplastic tissues and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2005; 13: 205-20.
3. Tjindarbumi D, Mangunkusumo R. Cancer in Indonesia, present and future. *Japan J Clin Oncol*. 2002; 32: Suppl S17-21.
4. Aryandono T, Harijadi, Ghozali A. Correlation of clinical, pathological status, hormone receptor and C-erbB-2 oncoprotein in breast cancer patients. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2000; 27 Suppl 2: 600-6.
5. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z *et al*. Immunohistochemical and clinical characterization of the *basal-like* subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 5367-74.
6. Kashiwagi S, Yashiro M, Takashima T, Aomatsu N, Kawajiri H, Ogawa Y, *et al*. C-kit expression as a prognostic molecular marker in patients with *basal-like* breast cancer. *British J Surg*. 2013; 100: 490-6.
7. Simon R, Panussis S, Maurer R, Spichtin H, Glatz K, Tapin C, *et al*. KIT (CD117)-positive breast cancers are infrequent and lack KIT gene mutations. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 178-83.
8. Tsutsui S, Yasuda K, Suzuki K, Takeuchi H, Nishizaki T, Higashi H *et al*. A loss of c-kit expression is associated with an advanced stage and poor prognosis in breast cancer. *British J Cancer*. 2006; 94: 1874-8.
9. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, *et al*. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 2784-95.

10. Wolf AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, *et al.* American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 118-45.
11. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT *et al.* Phenotypic evaluation of the *basal-like* subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol.* 2006; 19: 264 -71.
12. Ozer H, Yenicesu G, Anci S, Cetin M, Tuncer E, Cetin A. Immunohistochemistry with apoptotic- antiapoptotic proteins (p53, p21, bax, bcl-2), c-kit, telomerase, and metallothionein as a diagnostic aid in benign, borderline, and malignant serous and mucinous ovarian tumors. *Diag Pathol.* 2012; 7: 124.
13. Green M & Raina V. Epidemiology, screening and diagnosis of breast cancer in the Asia Pasific region ; current perspective and important consideration. *As Pac J Clin Oncol.* 2008; 4 (suppl 3) : S5-S13.
14. Ellis IO & Elston CW. Histologic grade, in: O'Malley FP, Pinder SE, ed. *Breast Pathology.* Philadelphia: Elsevier; 2006.
15. Rakha EA, Reis-Filho JS & Ellis IO. *Basal-like* breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2568-81.
16. Tsuura Y, Suzuki T, Honma K, Sano M. Expression of c-kit protein in proliferative lesions of human breast. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002; 128: 239-46.
17. Corless CL, Heinrich ML. Molecular pathobiology of gastrointestinal stroma tumor sarcoma. *Ann Rev Pathol.* 2008; 3: 557-86.
18. Nalwoga N, Arnes JB, Wabinga H, Akslen LA. Expression of EGFR and c-kit is associated with the *basal-like* phenotype in breast carcinoma of African women. *Act Pathol Microbiol Immunol Scand.* 2008; 116: 515-25.
19. Chui X, Egami H, Yamashita J, Kurizaki T, Ohmachi H, Yamamoto S, Ogawa M. Immunohistochemical expression of the c-kit proto-oncogene product in human malignant and non malignant breast tissue. *Bri J Cancer.* 1996; 73: 1233-6.