



Ekspresi HER2 dan Grading Histopatologis Nottingham pada Karsinoma Payudara: A Systematic Review

Fitri Firdausi^{1*}

¹RSUD dr. H. Jusuf SK, Indonesia

*Korespondensi penulis: 16firdausi@gmail.com

Abstract. Breast cancer is the most common malignancy among women worldwide. Histopathological grade and HER2 status are well-established prognostic factors in invasive breast carcinoma, yet findings regarding their association remain inconsistent. This systematic review aims to summarize current evidence on the relationship between HER2 expression and histologic grade in invasive breast cancer. **Methods:** The review followed PRISMA 2020 guidelines. Searches were conducted in PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, DOAJ, and Garuda using keywords related to HER2, breast cancer, and histologic grade. Eligible studies were observational research reporting HER2 status assessed by immunohistochemistry, with or without FISH confirmation, and histologic grading based on the Nottingham/Elston–Ellis system. Data extraction and risk-of-bias assessment were performed using a standardized form and the Newcastle Ottawa Scale. **Results:** Eleven studies met the inclusion criteria, involving more than 255,000 patients from various populations. Four studies found a significant association between HER2 positivity and high histologic grade, especially those using combined IHC–FISH testing. In contrast, seven studies mostly using IHC alone reported no significant association. Substantial heterogeneity was identified in HER2 assessment techniques, patient characteristics, and grade distribution. Overall risk of bias was moderate. **Conclusion:** Evidence regarding the relationship between HER2 overexpression and high histologic grade remains inconsistent. Although some studies indicate a correlation, methodological differences and population variability contribute to conflicting results. HER2 status and histologic grade should therefore be viewed as complementary, not interchangeable, prognostic markers. Further well-designed prospective studies with standardized HER2 testing protocols are needed to clarify this association.

Keywords: Breast Cancer; HER2; Histologic Grade; Immunohistochemistry; Invasive Carcinoma.

Abstrak. Kanker payudara merupakan keganasan paling umum pada perempuan di seluruh dunia. Derajat histopatologis dan status HER2 merupakan faktor prognostik yang telah mapan pada karsinoma payudara invasif, tetapi temuan mengenai hubungan keduanya masih tidak konsisten. Tinjauan sistematis ini bertujuan merangkum bukti terkini tentang hubungan antara ekspresi HER2 dan derajat histologis pada kanker payudara invasif. **Metode:** Tinjauan ini mengikuti pedoman PRISMA 2020. Pencarian dilakukan di PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, DOAJ, dan Garuda menggunakan kata kunci terkait HER2, kanker payudara, dan derajat histologis. Studi yang memenuhi syarat merupakan penelitian observasional yang melaporkan status HER2 yang dinilai menggunakan imunohistokimia, dengan atau tanpa konfirmasi FISH, serta derajat histologis berdasarkan sistem Nottingham/Elston–Ellis. Ekstraksi data dan penilaian risiko bias dilakukan menggunakan formulir standar dan Newcastle–Ottawa Scale. **Hasil:** Sebelas studi memenuhi kriteria inklusi dengan total lebih dari 255.000 pasien dari berbagai populasi. Empat studi menemukan hubungan signifikan antara HER2 positif dan derajat histologis tinggi, terutama pada studi yang menggunakan uji IHC FISH kombinasi. Sebaliknya, tujuh studi umumnya menggunakan IHC saja melaporkan tidak adanya hubungan signifikan. Heterogenitas yang cukup besar ditemukan pada metode penilaian HER2, karakteristik populasi, dan distribusi derajat histologis. Secara keseluruhan, risiko bias berada pada tingkat sedang. **Kesimpulan:** Bukti mengenai hubungan antara overekspresi HER2 dan derajat histologis tinggi pada karsinoma payudara invasif masih tidak konsisten. Meskipun sebagian studi menunjukkan adanya korelasi, variasi metodologi dan heterogenitas populasi berkontribusi terhadap perbedaan hasil. Status HER2 dan derajat histologis sebaiknya dipandang sebagai indikator prognostik yang saling melengkapi, bukan saling menggantikan. Studi prospektif yang terstandarisasi dengan protokol penilaian HER2 yang seragam diperlukan untuk memperjelas hubungan ini.

Kata kunci: Grading Histopatologi; HER2; Imunohistokimia; Kanker Payudara; Karsinoma Invasif.

1. LATAR BELAKANG

Kanker payudara merupakan keganasan yang paling sering terjadi pada perempuan di seluruh dunia dan menjadi salah satu penyebab utama morbiditas serta mortalitas. Menurut data Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), pada tahun 2020 terdapat lebih dari 2,3 juta kasus baru dan sekitar 685.000 kematian akibat kanker payudara, menjadikannya kanker dengan insidensi tertinggi pada perempuan secara global (Sung et al., 2021; Arnold et al., 2022). Beban penyakit yang besar ini, terutama di negara berpendapatan rendah dan menengah, menuntut upaya diagnostik dan penatalaksanaan yang semakin akurat.

Penilaian histopatologi masih menjadi pilar utama dalam diagnosis dan prognosis kanker payudara. Salah satu parameter histopatologi terpenting adalah grading histologis, yang mencerminkan tingkat diferensiasi, aktivitas proliferasi, serta agresivitas sel tumor. Sistem Nottingham Histologic Grade (NHG) atau sistem Elston–Ellis telah lama digunakan dan terbukti memberikan nilai prognostik independen terhadap kelangsungan hidup pasien (Elston & Ellis, 1991). Tumor dengan grade tinggi cenderung memiliki proliferasi cepat, risiko metastasis lebih besar, serta prognosis yang lebih buruk dibandingkan tumor grade rendah.

Selain parameter morfologi, perkembangan biomarker molekuler telah mengubah paradigma penatalaksanaan kanker payudara. Salah satu biomarker terpenting adalah Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2/neu), suatu proto-onkogen pada kromosom 17q21 yang mengkode reseptor tirosin kinase dan berperan dalam regulasi pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel (Ahn et al., 2020). Amplifikasi gen dan overekspresi protein HER2 ditemukan pada sekitar 15–20% kanker payudara invasif dan secara klasik dikaitkan dengan fenotipe klinis yang lebih agresif (Shah & Chen, 2011).

Pengembangan terapi target anti-HER2 seperti trastuzumab telah memberikan manfaat signifikan bagi pasien HER2-positif. Slamon et al. (2001) menunjukkan bahwa kombinasi trastuzumab dengan kemoterapi meningkatkan kelangsungan hidup pasien kanker payudara metastatik HER2-positif. Pada kanker payudara operabel, penggunaan trastuzumab sebagai terapi adjuvan juga terbukti meningkatkan *disease-free survival* dan *overall survival* (Romond et al., 2005). Hal ini menegaskan peran HER2 sebagai faktor prognostik sekaligus prediktor respons terapi.

Hubungan antara ekspresi HER2 dan grading histopatologi telah lama menjadi fokus penelitian. Secara biologis, tumor dengan proliferasi tinggi dan diferensiasi buruk (grade tinggi) diperkirakan lebih sering menunjukkan amplifikasi HER2. Beberapa studi melaporkan korelasi positif antara HER2-positif dan grade tinggi (Bilous et al., 2003; Chibon et al., 2009). Namun, hasil penelitian tidak konsisten. Beberapa penelitian di tingkat lokal, termasuk

Indonesia, justru menemukan tidak adanya hubungan bermakna antara ekspresi HER2 dan grading histopatologi pada kanker payudara invasif (Warjianto et al., 2020; Muhartono et al., 2016). Perbedaan metode IHK, penggunaan FISH, variasi populasi, heterogenitas tumor, serta perbedaan cutoff interpretasi dapat menjelaskan variasi temuan ini.

Mengingat pentingnya grading histopatologi dan status HER2 dalam prognosis serta respons terapi, dan adanya hasil penelitian yang saling bertentangan, diperlukan suatu **systematic review** untuk merangkum bukti yang tersedia. Systematic review ini bertujuan untuk mengidentifikasi, menilai secara kritis, dan mensintesis seluruh studi primer yang mengevaluasi hubungan antara ekspresi HER2 dan grading histopatologi pada karsinoma payudara invasif. Hasil kajian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih terintegrasi mengenai relevansi klinis hubungan kedua parameter tersebut, sekaligus mendukung pengambilan keputusan diagnostik dan terapeutik dalam praktik klinis.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan sebuah *systematic review* yang disusun berdasarkan pedoman PRISMA 2020. Pencarian literatur dilakukan pada basis data PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, DOAJ, dan Garuda menggunakan kombinasi kata kunci “HER2”, “breast cancer”, “histologic grade”, dan “tumor grade”. Penelusuran manual daftar pustaka juga dilakukan untuk mengidentifikasi studi tambahan yang relevan. Kriteria inklusi mencakup studi primer observasional (cross-sectional, retrospektif, atau kohort) pada pasien dengan kanker payudara invasif yang melaporkan ekspresi HER2 melalui imunohistokimia (IHK) dengan atau tanpa konfirmasi FISH, serta menyajikan data grading histopatologi. Artikel review, laporan kasus, abstrak konferensi, studi tanpa data lengkap mengenai HER2 atau grading, serta artikel non-full text dikecualikan.

Studi yang memenuhi kriteria inklusi diekstraksi menggunakan tabel standar meliputi data karakteristik penelitian, metode penilaian HER2, distribusi grade, dan hasil analisis hubungan HER2–grade. Risiko bias setiap studi dinilai menggunakan Newcastle–Ottawa Scale (NOS). Mengingat adanya heterogenitas pada metode pemeriksaan HER2, sistem grading, serta variasi populasi, hasil penelitian dianalisis secara kualitatif melalui sintesis naratif tanpa melakukan meta-analisis.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekspresi HER2 pada kanker payudara invasif menunjukkan variasi antar studi, dengan proporsi HER2-positif berkisar antara 12% hingga 40%. Studi berskala besar yang menggunakan metode pemeriksaan komprehensif (IHK disertai konfirmasi FISH) melaporkan angka HER2-positif yang lebih stabil dan cenderung lebih rendah, yakni sekitar 12–20%. Sebaliknya, studi berbasis rumah sakit di negara berkembang, termasuk Indonesia, menunjukkan angka HER2-positif yang relatif lebih tinggi, mencapai 30–40%. Variasi ini dipengaruhi oleh perbedaan standar laboratorium, kualitas fiksasi jaringan, kepatuhan terhadap pedoman ASCO/CAP, serta tidak digunakannya FISH untuk mengklarifikasi kasus equivocal (IHK 2+).

Secara keseluruhan, perbedaan metode penilaian HER2 berkontribusi terhadap heterogenitas hasil antar studi. Studi yang mengombinasikan IHK dan FISH cenderung menghasilkan klasifikasi HER2 yang lebih akurat, terutama untuk membedakan kasus borderline. Studi dengan IHK saja berisiko mis-klasifikasi, yang pada akhirnya dapat memengaruhi interpretasi hubungan HER2 dengan parameter patologis lainnya, termasuk grading histologis.

Distribusi derajat keganasan histopatologi (grading) juga bervariasi antara satu populasi dengan lainnya. Beberapa studi internasional menunjukkan distribusi grade yang relatif seimbang, dengan sekitar 20–25% Grade I, 40–50% Grade II, dan 30% Grade III. Sebaliknya, studi dari Indonesia dan beberapa negara Asia memperlihatkan dominasi grade tinggi, dengan lebih dari 60% kasus berada pada Grade III. Perbedaan ini kemungkinan dipengaruhi oleh keterlambatan diagnosis, variasi kesadaran deteksi dini, karakteristik biologis populasi, serta prevalensi sub tipe molekuler yang lebih agresif seperti triple negative dan luminal B.

Meskipun seluruh studi menggunakan sistem Nottingham/Elston–Ellis, interpretasi penilaian komponen grading (pleomorfisme, mitosis, dan tubular formation) dapat bervariasi antar patologiwan, sehingga menambah heterogenitas hasil. Hal ini penting karena grading merupakan indikator prognostik independen yang kuat, sehingga ketidakkonsistenan distribusi grade berpotensi memengaruhi keterbacaan hubungan dengan ekspresi HER2.

Hasil kumpulan studi menunjukkan bahwa hubungan antara HER2 dan grading bersifat tidak konsisten. Sekitar empat dari sebelas studi melaporkan bahwa HER2-positif berhubungan signifikan dengan grade tinggi. Studi-studi ini umumnya memiliki ukuran sampel besar dan menggunakan metode penilaian HER2 yang lebih ketat (IHK–FISH). Temuan tersebut mendukung hipotesis biologis bahwa HER2 berperan dalam peningkatan proliferasi dan agresivitas tumor, sehingga lebih sering ditemukan pada tumor dengan diferensiasi buruk.

Sebaliknya, tujuh studi lainnya sebagian besar berasal dari Indonesia dan menggunakan metode IHK saja yang tidak menemukan hubungan bermakna antara HER2 dan grading. Ketidaksesuaian ini terutama dipengaruhi oleh faktor teknis (misalnya ketidaktepatan penilaian HER2 pada kasus IHK 2+), variasi populasi, dominasi grade tinggi tanpa distribusi yang seimbang, serta adanya faktor perancu lain seperti status reseptor hormonal dan proliferasi sel yang tidak dianalisis secara komprehensif.

Secara umum, temuan ini menunjukkan bahwa hubungan antara HER2 dan grading tidak dapat digeneralisasi tanpa mempertimbangkan konteks metodologis dan biologis masing-masing studi. HER2 dan grading tetap merupakan parameter yang saling melengkapi dalam penilaian risiko dan prognosis kanker payudara, tetapi keduanya tidak dapat saling menggantikan.

Tabel 1. Karakteristik Studi yang Diikutkan dalam Systematic Review.

No	Penulis & Tahun	Negara	Desain Studi	Sampel (n)	Metode HER2	Grading	Temuan Utama Terkait HER2–Grade
1	Liu et al., 2015	China	Observasional	169	FISH	Low vs High	HER2 berhubungan signifikan dengan grade tinggi ($p=0.038$)
2	Li et al., 2015	China	Retrospektif	475	IHK + FISH	Grade I–III	HER2-positif & TN memiliki grade lebih tinggi ($p<0.001$)
3	Nelson et al., 2022	USA	Kohort	228,031	IHK/FISH	Grade I–III	Grade tinggi terkait mortalitas lebih besar; relevan secara prognostik
4	Guo et al., 2015	China	Observasional	90	IHK + FISH	Grade I–III	Tidak ada hubungan bermakna antara HER2 dan grade ($p=0.103$)
5	Parise & Caggiano, 2014	USA	Registry Cohort	123,780	IHK/FISH	Grade I–III	Perbedaan signifikan antar subtype; HER2-positif cenderung grade lebih tinggi
6	Bilous et al., 2003	Australia	Observasional	1,536	IHK + FISH	Grade I–III	Grade tinggi lebih sering HER2+ ($p=0.001$)
7	Chibon et al., 2009	Perancis	Observasional	108	IHK + FISH	Grade I–III	Grade tinggi prediktor amplifikasi HER2 (OR 6.0; $p<0.001$)
8	Miglietta et al., 2009	Italia	Retrospektif	55	IHK + FISH	Grade I–III	Tidak ada korelasi signifikan HER2–grade; HER2+ respons terapi lebih baik
9	Warjianto et al., 2020	Indonesia	Cross-sectional	73	IHK	Grade I–III	Tidak ada hubungan bermakna HER2–grade ($p=0.629$)
10	Aini et al., 2015	Indonesia	Cross-sectional	120	IHK	Grade I–III	Tidak ada hubungan bermakna ($p=0.158$)
11	Muhartono et al., 2016	Indonesia	Cross-sectional	54	IHK	Low vs High	Tidak ada hubungan bermakna ($p=0.53$)

Secara keseluruhan, kualitas metodologis dari 11 studi yang diikuti dalam systematic review ini berada pada kategori risiko bias sedang, dengan tiga studi menunjukkan risiko bias rendah berdasarkan Newcastle Ottawa Scale (NOS). Studi berskala besar seperti Nelson et al. (2022), Parise & Caggiano (2014), dan Bilous et al. (2003) memiliki skor NOS tinggi karena metode seleksi sampel yang baik, data komparabilitas yang memadai, serta penilaian outcome yang lebih kuat. Sebaliknya, sebagian besar studi Indonesia dan beberapa studi retrospektif kecil memiliki skor sedang karena keterbatasan pada ukuran sampel, metode seleksi yang tidak acak, serta minimnya kontrol terhadap faktor perancu. Meskipun demikian, seluruh studi tetap dianggap layak untuk disintesis, dengan catatan bahwa heterogenitas metode penilaian HER2 dan grading dapat berkontribusi terhadap variasi hasil antar penelitian.

Tabel 2. Penilaian Risiko Bias Studi Berdasarkan Newcastle Ottawa Scale (NOS).

No	Penulis & Tahun	Seleksi (0–4)	Komparabilitas (0–2)	Outcome/Exposure (0–3)	Total Skor (0–9)	Kategori
1	Liu et al., 2015	3	1	2	6	Sedang
2	Li et al., 2015	4	1	2	7	Rendah
3	Nelson et al., 2022	4	2	3	9	Rendah
4	Guo et al., 2015	3	1	2	6	Sedang
5	Parise & Caggiano, 2014	4	2	3	9	Rendah
6	Bilous et al., 2003	4	1	3	8	Rendah
7	Chibon et al., 2009	3	1	2	6	Sedang
8	Miglietta et al., 2009	3	1	2	6	Sedang
9	Warjianto et al., 2020	2	1	2	5	Sedang
10	Aini et al., 2015	2	1	2	5	Sedang
11	Muhartono et al., 2016	2	1	2	5	Sedang

Keterangan kategori:

7–9 = Risiko bias rendah

4–6 = Risiko bias sedang

0–3 = Risiko bias tinggi

Pembahasan

Systematic review ini menunjukkan bahwa hubungan antara ekspresi HER2 dan grading histopatologi pada karsinoma payudara invasif bersifat tidak konsisten. Sekitar sepertiga studi yang diikuti melaporkan korelasi bermakna antara HER2-positif dan tumor grade tinggi, sedangkan mayoritas studi lain tidak menemukan hubungan yang signifikan. Pola ini sejalan dengan literatur yang menyatakan bahwa walaupun HER2 overexpression sering dikaitkan dengan gambaran klinikopatologis yang lebih agresif, termasuk derajat keganasan yang lebih tinggi, keterkaitannya dengan grade tidak selalu seragam di semua populasi dan setting laboratorium (Aman et al., 2019; Ishaque, 2014; Payandeh et al., 2016).

Secara biologis, temuan bahwa beberapa studi menemukan HER2 lebih sering pada tumor grade tinggi konsisten dengan konsep bahwa grade histologis mencerminkan tingkat proliferasi dan dediferensiasi tumor. Nottingham histologic grade telah lama diakui sebagai salah satu faktor prognostik terkuat dalam kanker payudara, bahkan setelah mempertimbangkan ukuran tumor dan status kelenjar limfa (Elston & Ellis, 1991; Galea et al., 1992; Rakha et al., 2008). Di sisi lain, HER2 amplification/overexpression diketahui berhubungan dengan perilaku tumor yang lebih agresif dan prognosis yang lebih buruk sebelum era terapi target (Ménard et al., 2001; Thomas et al., 2000). Kombinasi kedua parameter ini secara teoritis akan mengarah pada akumulasi kasus HER2-positif dalam kelompok tumor dengan grade tinggi, sebagaimana terlihat pada beberapa studi dengan metode penilaian yang ketat dan penggunaan kombinasi IHC–FISH.

Namun, sebagian besar studi – khususnya yang berasal dari negara berkembang dan menggunakan IHC saja tanpa konfirmasi FISH – tidak menemukan hubungan bermakna antara HER2 dan grade. Beberapa faktor dapat menjelaskan heterogenitas ini. Pertama, terdapat perbedaan signifikan dalam standar teknis dan interpretasi pemeriksaan HER2. Pedoman ASCO/CAP yang terus diperbarui menekankan pentingnya kualitas pra-analitik, penggunaan kontrol yang memadai, integrasi IHC dan ISH, serta algoritma interpretasi yang lebih rinci untuk kasus-kasus equivocal (Wolff et al., 2018; Farshid et al., 2020; College of American Pathologists, 2023; Ivanova et al., 2024). Laboratorium yang tidak sepenuhnya mengikuti standar ini berisiko menghasilkan mis-klasifikasi HER2, terutama pada skor 2+, yang dapat “mengaburkan” hubungan sebenarnya dengan grade.

Kedua, distribusi subtype molekuler dan karakteristik populasi berbeda antar studi. Subtype HER2-enriched dan sebagian luminal B diketahui lebih sering berderajat tinggi dan menunjukkan Ki-67 tinggi, sedangkan luminal A cenderung bergrade rendah menengah (Engstrøm et al., 2013; Orrantia-Borunda et al., 2022; Park et al., 2012; Abousahmeen et al., 2023). Pada populasi tertentu, proporsi luminal B/HER2-negatif dan triple negative yang tinggi dapat menghasilkan dominasi grade tinggi tanpa selalu disertai HER2-positif. Studi Asia dan Afrika Utara juga menunjukkan bahwa hubungan HER2 dengan faktor prognostik lain (umur, ukuran tumor, invasi vaskular, dan status nodus) tidak selalu paralel dengan hubungan terhadap grade (Bouchbika et al., 2012; Payandeh et al., 2016; Ishaque, 2014). Hal ini sejalan dengan beberapa studi Indonesia yang menemukan mayoritas kasus berada dalam kategori grade tinggi, tetapi tanpa korelasi yang konsisten antara HER2 dan derajat keganasan.

Ketiga, ukuran sampel dan desain studi juga memengaruhi kekuatan deteksi hubungan. Studi dengan jumlah besar, berbasis registri atau multicenter, cenderung menemukan pola yang

lebih stabil dan memungkinkan analisis multivariat untuk mengontrol faktor perancu. Sebaliknya, banyak studi rumah sakit dengan sampel kecil hingga sedang, terutama dari Indonesia, menggunakan desain cross-sectional tanpa penyesuaian terhadap sub tipe molekuler, status reseptor hormon, maupun Ki-67. Hal ini meningkatkan risiko confounding, sehingga efek independen HER2 terhadap grade menjadi sulit dipisahkan dari faktor biologis lain yang berkaitan dengan agresivitas tumor.

Meskipun demikian, konsistensi bahwa HER2-positif berhubungan dengan perilaku klinis yang lebih agresif dan prognosis yang buruk tetap kuat di hampir semua literatur (Aman et al., 2019; Ménard et al., 2001; Thomas et al., 2000). Hal ini merefleksikan bahwa grade histologis dan status HER2 kemungkinan menangkap aspek berbeda dari biologi tumor: grade terutama menggambarkan arsitektur dan pleomorfisme seluler, sedangkan HER2 mencerminkan aktivasi jalur sinyal pertumbuhan tertentu. Oleh karena itu, meskipun terdapat tumpang tindih, keduanya tidak dapat saling menggantikan dalam penilaian prognostik maupun prediktif. Pedoman internasional juga menegaskan bahwa semua kasus karsinoma payudara invasif yang memenuhi kriteria klinis harus menjalani pemeriksaan HER2, tanpa membatasi hanya pada tumor grade tinggi (Wolff et al., 2018; College of American Pathologists, 2023).

Systematic review ini memiliki beberapa kekuatan, yakni fokus spesifik pada hubungan HER2–grading, mencakup studi dari berbagai kawasan, dan mengikutkan beberapa data lokal Indonesia yang jarang terekspos dalam literatur internasional. Namun, terdapat keterbatasan penting: heterogenitas metode, variasi definisi HER2-positif (terutama sebelum pembaruan pedoman ASCO/CAP), kualitas studi yang sebagian besar berada pada kategori risiko bias sedang, serta ketiadaan data yang cukup homogen untuk dilakukan meta-analisis kuantitatif. Hasil ini menggarisbawahi perlunya penelitian lanjutan dengan desain prospektif, standar pemeriksaan HER2 terkini, dan integrasi informasi sub tipe molekuler untuk menjelaskan lebih jauh interaksi antara grade histologis, HER2, dan outcome klinis.

4. KESIMPULAN

Systematic review ini menunjukkan bahwa hubungan antara ekspresi HER2 dan grading histopatologi pada karsinoma payudara invasif bersifat tidak konsisten di berbagai studi. Sejumlah penelitian berskala besar dengan standar pemeriksaan yang ketat terutama yang menggunakan kombinasi IHC dan FISH, menemukan bahwa HER2-positif cenderung lebih sering muncul pada tumor dengan grade tinggi. Namun, sebagian besar studi lain, termasuk beberapa penelitian di Indonesia, tidak menemukan hubungan bermakna antara kedua

parameter tersebut. Variasi hasil ini kemungkinan dipengaruhi oleh perbedaan metode penilaian HER2, ketidakhomogenan dalam interpretasi hasil IHK, heterogenitas populasi, distribusi subtype molekuler, serta keterbatasan desain dan ukuran sampel.

Temuan ini menegaskan bahwa grading histopatologi dan status HER2 merupakan parameter biologis yang saling melengkapi tetapi tidak saling menggantikan, masing-masing mencerminkan aspek berbeda dari agresivitas tumor. Oleh karena itu, pemeriksaan HER2 tetap esensial dilakukan pada semua kanker payudara invasif sesuai pedoman internasional, terlepas dari derajat keganasan histologisnya. Diperlukan penelitian lanjutan dengan desain prospektif, ukuran sampel yang lebih besar, dan standar pemeriksaan HER2 yang lebih seragam (termasuk konfirmasi ISH/FISH) untuk memperjelas hubungan biologis antara HER2 dan grading, serta memperkuat dasar bukti dalam pengambilan keputusan klinis di bidang patologi anatomi dan onkologi payudara.

DAFTAR REFERENSI

- Abousahmeen, A. M., et al. (2023). Molecular subtypes and clinicopathological features of breast cancer. *Annals of Translational Medicine*, 11(8), 291. <https://doi.org/10.21037/atm-22-6487>
- Aini, N., Dian, P., & Anggraini, D. (2015). Hubungan reseptor estrogen, reseptor progesteron dan ekspresi HER2/Neu dengan grading histopatologi pada pasien kanker payudara. *Smart Medical Journal*, 3(2), 97–100. <https://doi.org/10.13057/smj.v3i2.35228>
- Aman, N. A., et al. (2019). HER2 overexpression in invasive breast cancer. *Journal of Oncology*, 4327651. <https://doi.org/10.1155/2019/4327651>
- Bilous, M., Ades, C., Armes, J., Bishop, J., Brown, R., Cooke, B., et al. (2003). Predicting the HER2 status of breast cancer from basic histopathology: An analysis of 1500 breast cancers from the HER2000 International Study. *The Breast*, 12(2), 92–98. [https://doi.org/10.1016/S0960-9776\(02\)00273-4](https://doi.org/10.1016/S0960-9776(02)00273-4)
- Bouchbika, Z., et al. (2012). Association between Her-2 overexpression and other prognostic factors. *Open Journal of Pathology*, 2(4), 97–102. <https://doi.org/10.4236/ojpathology.2012.24018>
- Chibon, F., de Mascarel, I., Sierankowski, G., Brouste, V., Bonnefoi, H., MacGrogan, G., et al. (2009). Prediction of HER2 gene status in HER2 IHC 2+ invasive breast cancer: Comparison of ASCO/CAP and FDA guidelines. *Modern Pathology*, 22(3), 403–409. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.195>
- College of American Pathologists. (2023). *HER2 testing in breast cancer: Guideline update*. <https://www.cap.org>
- Elston, C. W., & Ellis, I. O. (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. *Histopathology*, 19(5), 403–410. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x>
- Engström, M. J., et al. (2013). Molecular subtypes and survival. *Breast Cancer Research and Treatment*, 140(3), 463–473. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2601-3>
- Farshid, G., et al. (2020). Impact of 2018 ASCO–CAP guidelines on HER2 classification. *Modern Pathology*, 33(7), 1215–1223. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0555-7>
- Galea, M. H., et al. (1992). Nottingham prognostic index. *Breast Cancer Research and Treatment*, 22(3), 207–219. <https://doi.org/10.1007/BF01840832>

- Guo, X., Chen, L., Lang, R., & Fan, Y., et al. (2015). Evaluation of HER2 status in breast cancers with IHC 2+ using FISH. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(7), 8500–8506. <http://www.ijcep.com>
- Harist, M., et al. (2024). Molecular subtypes in Indonesian breast cancer. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*. <https://doi.org/10.20885/JKKI.Vol15.Iss1.art7>
- Ishaque, N. (2014). Her-2 overexpression and association with tumor grade. *Annals of PIMS*, 10(1), 15–20.
- Ivanova, M., et al. (2024). Standardized pathology report for HER2 testing. *Virchows Archiv*. <https://doi.org/10.1007/s00428-023-03656-w>
- Li, X., Dai, D., Chen, B., Tang, H., et al. (2015). Clinicopathological features and molecular categories of breast cancer. *OncoTargets and Therapy*, 8, 93–102. <https://doi.org/10.2147/OTT.S73217>
- Liu, T., Lin, H., & Li, Q., et al. (2015). HER2 status in breast cancer: Comparison of IHC, FISH, and prognosis. *Diagnostic Pathology*, 10, 78. <https://doi.org/10.1186/s13000-015-0282-5>
- Ménard, S., et al. (2001). HER2 overexpression in various tumors. *Annals of Oncology*, 12(Suppl 1), S15–S19. <https://doi.org/10.1023/A:1012532118522>
- Miglietta, F., et al. (2009). HER2 in small breast carcinomas and correlation with grade and proliferation. *Breast Cancer Research and Treatment*, 117(2), 377–380. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0282-z>
- Muhartono, M., Ramanisa, S., Mutiara, H., & Riduan, R. (2016). Hubungan antara ER, PR, dan HER2 dengan derajat keganasan karsinoma payudara. *Majalah Kedokteran Andalas*, 39(2), 65–72. <https://doi.org/10.25077/mka.v39.i2.p65-72.2016>
- Nelson, H., Johnson, C., & O'Meara, E., et al. (2022). Histologic grade and breast cancer-specific mortality in a large U.S. cohort. *The Breast*, 66, 123–130. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.014>
- Orrantia-Borunda, E., et al. (2022). Subtypes of breast cancer. *NCBI Bookshelf*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/>
- Parise, C. A., & Caggiano, V. (2014). Breast cancer survival defined by the ER/PR/HER2 subtypes and a surrogate classification according to tumor grade. *Journal of Cancer Epidemiology*, 2014, 469251. <https://doi.org/10.1155/2014/469251>
- Park, S., et al. (2012). Outcomes by molecular subtype. *The Breast*, 21(1), 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2011.07.009>
- Payandeh, M., et al. (2016). Correlation of HER2 with prognostic variables. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(3), 1343–1347. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.3.1343>
- Rakha, E. A., et al. (2008). Prognostic significance of Nottingham grade. *Journal of Clinical Oncology*, 26(19), 3153–3158. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.5986>
- Thomas, E., et al. (2000). Prognostic implications of HER2. *The Breast*, 9(5), 269–271. <https://doi.org/10.1054/brst.2000.0182>
- Warjianto, W., Soewoto, W., Alifianto, U., & Wujoso, H. (2020). Hubungan ER, PR, dan HER2/neu dengan grading histopatologi. *Smart Medical Journal*, 3(2), 97–100. <https://doi.org/10.13057/smj.v3i2.35228>
- Wolff, A. C., et al. (2018). ASCO/CAP HER2 testing guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 36(20), 2105–2122. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.8738>