

KORELASI EKSPRESI Ki67 DAN INDEKS MITOSIS PASIEN KANKER PAYUDARA DI RSUD AWS

Dian Agustin Retnowati Putri*, Eko Nugroho Raharjo, Sresta Azahra

D-III Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Kalimantan Timur, Samarinda, Indonesia
email: diagstin22@gmail.com

Abstrak

Kanker payudara merupakan penyakit keganasan yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel abnormal di jaringan payudara. Protein Ki67 terdapat di inti sel dan berkaitan dengan proliferasi dan prognosis sel. Mitosis adalah pembelahan sel yang diatur oleh gen dalam sel. Indeks mitosis digunakan untuk menilai persentase sel tumor yang sedang membelah. Sebanyak 50 sampel data hasil pemeriksaan pasien kanker payudara diambil dari populasi 100 pasien RSUD Abdul Wahab Sjahranie tahun 2022 menggunakan teknik purposive sampling. Jenis penelitian observasional analitik dengan pendekatan cross sectional. Analisis data dengan uji chi square. Hasil penelitian ditemukan mayoritas sebanyak 35 pasien (70,0%) pada usia 41–60 tahun menderita kanker payudara. Terdapat 4 pasien (8,0%) memiliki ekspresi Ki67 rendah (low expression), 22 pasien (44,0%) memiliki ekspresi Ki-67 sedang (intermediate expression), dan 24 pasien (48,0%) memiliki ekspresi Ki67 tinggi (high expression). Sehubungan dengan penilaian indeks mitosis, terdapat 9 pasien (18,0%) dengan skor 1, 17 pasien (34,0%) dengan skor 2 dan 24 pasien (48,0%) dengan skor 3. Hasil analisis statistik menunjukkan hubungan yang signifikan antara ekspresi Ki67 dan indeks mitosis dengan nilai $p\text{ value } (0,014) < \alpha (0,05)$. Ki67 dan indeks mitosis berkorelasi dengan prognosis kanker payudara, ketika sel membelah protein Ki67 yang terikat mengekspresikan selnya.

Kata kunci: Ekspresi Ki67, indeks mitosis, kanker payudara

Abstract

Breast cancer is a malignant disease characterized by abnormal cell growth in breast tissue. The Ki67 protein, found in the cell nucleus, is associated with cell proliferation and prognosis. Mitosis is the regulated division of cells controlled by genes. The mitotic index is used to assess the percentage of dividing tumor cells. A total of 50 samples of breast cancer patient examination data were taken from a population of 100 patients at Abdul Wahab Sjahranie Hospital in 2022 using purposive sampling techniques. This observational research employed a cross-sectional approach and analyzed the data using the chi-square test. The findings revealed that the majority of 35 patients (70.0%) with breast cancer were aged 41-60 years. Among them, 4 patients (8.0%) exhibited low Ki67 expression, 22 patients (44.0%) had intermediate Ki67 expression, and 24 patients (48.0%) showed high Ki67 expression. Regarding the mitotic index assessment, 9 patients (18.0%) scored 1, 17 patients (34.0%) scored 2 and 24 patients (48.0%) scored 3. The results of statistical analysis showed a significant relationship between Ki67 expression and mitotic index with $p\text{ value } (0.014) < \alpha (0.05)$. Ki67 and mitotic index correlate with breast cancer prognosis, when a cell cleaves its cell-expressing bound Ki67 protein.

Keywords : Expression of KI67, mitotic index, breast cancer.

1. PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan penyakit yang dapat diderita baik perempuan maupun laki-laki. Penyakit ini terjadi dari sekelompok sel yang tumbuh secara tidak normal di jaringan payudara menyebabkan kondisi ganas yang dikenal sebagai kanker payudara. Dalam keadaan ini, sel-sel sehat berubah dan menyebar ke area tubuh lain melalui arteri darah atau pembuluh getah bening (Zhu *et al.*, 2019).

Menurut data *Global Burden of Cancer* (GOBLOCAN) tahun 2020, jumlah kasus baru kanker payudara mencapai 2,3 juta yang setara dengan 11,7% dari total kasus kanker yang terjadi. Selain itu, tercatat bahwa kematian akibat kanker payudara mencapai 6,9%. Pada tahun 2022, RSUD Abdul Wahab Sjahranie menerima sebanyak 100 pasien yang didiagnosis kanker payudara dan menjalani pemeriksaan di Laboratorium Patologi Anatomi.

Kanker payudara dapat terjadi dikarenakan beberapa hal. Faktor risiko penyebab kasus kanker payudara dapat dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok pertama terdiri dari faktor intrinsik yang meliputi usia, jenis kelamin, ras, dan riwayat keluarga dengan penyakit neoplastik atau tumor proliferasi mammae jinak. Semua risiko tersebut merupakan parameter independen dan tidak dapat untuk diubah sedangkan rangkaian faktor risiko kedua mencakup variabel ekstrinsik, yang dapat diubah, seperti pilihan gaya hidup, makanan, penggunaan kontrasepsi hormonal oral, atau pengobatan penggantian hormon (Meylani, 2017).

Penentu seseorang terkena kanker payudara adalah dengan diagnosis dan pemeriksaan lanjutan. Pemeriksaan yang umum dilakukan meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan radiologi dan pemeriksaan patologi. Pemeriksaan fisik melibatkan palpasi payudara untuk mencari adanya benjolan atau perubahan pada bentuk atau tekstur payudara. Mamografi menggunakan sinar-X rendah dosis untuk menghasilkan gambar radiografi payudara, yang dapat mendeteksi adanya massa atau kalsifikasi yang mencurigakan. Biopsi adalah prosedur penting untuk mendapatkan sampel jaringan payudara yang dicurigai sebagai kanker. Jenis biopsi yang umum dilakukan adalah biopsi jarum halus (*fine-needle aspiration*) dan biopsi inti (*core-needle biopsy*). Sampel jaringan yang diambil kemudian diperiksa secara histopatologi untuk menentukan apakah ada keberadaan sel-sel kanker dan untuk menilai karakteristik morfologi dari tumor (Jafari et al., 2018).

Penilaian terhadap kanker payudara dilakukan dengan histopatologi, salah satunya dengan penilaian imunohistokimia. Salah satu dari reseptor imunohistokimia adalah indeks proliferasi Ki67. Indeks proliferasi Ki67 digunakan untuk menilai aktivitas proliferasi sel yang dapat mendeteksi keberadaan kanker payudara dengan kemampuan memprediksi prognosis kanker payudara berdasarkan tingkat risiko rendah dan risiko tinggi. Indeks pelabelan Ki67 memiliki kemampuan untuk mengklasifikasikan tumor sebagai tumor rendah, sedang atau sangat berkembang dengan 5% mewakili tumor ringan, <30% mewakili tumor sedang, dan >30% mewakili tumor berat (Nielsen et al., 2021).

Aktivitas proliferasi sel dapat ditentukan dengan melakukan pemeriksaan indeks

mitosis. Indeks mitosis adalah perbandingan antara jumlah total sel yang diamati dan frekuensi sel melalui fase profase, metafase, anafase dan telofase dari pembelahan sel. Indeks mitosis juga dapat digunakan untuk mengetahui berapa banyak sel dalam suatu populasi yang mengalami pembelahan (Komalasari et al., 2019).

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa proliferasi sel indeks mitosis dan Ki67 berhubungan positif dan dikaitkan dengan prognosis kanker payudara. Ketika sel membelah, protein Ki67 yang terikat, diekspresikan selama siklus sel. Protein ini dapat digunakan sebagai penanda laju proliferasi sel selama pertumbuhan sel karena ditemukan di semua sel yang membelah, termasuk sel normal dan ganas. Pada kadar Ki67 ditemukan pada fase mitosis hanya saja konsentrasinya berbeda-beda. Dimana tidak semua sel Ki67 mengekspresikan selnya ke dalam indeks mitosis. Ki67 dapat digunakan sebagai penanda prognostik tingkat mitosis berdasarkan keberadaannya selama fase mitosis (Wu et al., 2019).

Riset mengenai ekspresi Ki67 dan indeks mitosis masih sangat sedikit dalam literatur. Kondisi ini menjadi dasar untuk melakukan penelitian yang berkaitan dengan hubungan antara ekspresi Ki67 dan indeks mitosis pada kasus kanker payudara. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi korelasi antara ekspresi Ki67 dan indeks mitosis pada pasien yang menderita kanker payudara.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan sebuah studi analitik observasional yang menggunakan metode *cross-sectional*. Data yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari catatan medis Instalasi Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda pada bulan Januari 2022. Terdapat jumlah keseluruhan 100 pasien dalam populasi penelitian ini. Populasi tersebut terdiri dari pasien yang mengidap kanker payudara dan telah menerima diagnosis IDC-NOS (*Invasive Ductal Carcinoma Not Otherwise Specified*) serta menjalani pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia pada periode tahun 2022.

Teknik sampling dengan *purposive sampling* dan diperoleh 50 pasien kanker payudara yang memenuhi syarat-syarat inklusi dan eksklusi yang ditetapkan oleh peneliti. Pemilihan sampel dilakukan secara

mikroskopik yang memenuhi kriteria serta perhitungan Ki67 dan indeks mitosis pada 10 lapang pandang. Penilaian terhadap preparat sampel dilakukan oleh 2 observer (peneliti dan pembimbing yang merupakan dokter spesialis Patologi Anatomi).

Penilaian aktivitas Ki67 pada preparat sampel dapat dilihat dari sel yang terpulas dengan warna coklat pada inti sel sedangkan pewarnaan negatif dinilai ketika sel kanker invasive hanya menunjukkan nukleus berwarna biru. Ekspresi Ki67 dinilai dalam bentuk aktivitas proliferasi yang diberi skor sebagai berikut: negatif, +1 (<5%), +2 (5-30%), +3 (>30%). Indeks mitosis dapat dilakukan penilaian dengan menilai sel yang terpulas dengan warna merah gelap dengan penilaian skoring sebagai berikut: +1 (3-5 sel), +2 (6-7 sel), +3 (8-9 sel).

Pemahaman mengenai korelasi antara ekspresi Ki67 dan indeks mitosis, dilakukan analisis menggunakan uji *chi square* dengan tingkat signifikansi $\alpha=0,05$. Penelitian ini telah dinyatakan layak etik yang telah dilakukan pengujian di RSUD Abdul Wahab Sjahranie dengan nomor sertifikat 11/KEPK-AWS/I/2023.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian meliputi karakteristik pasien berdasarkan usia, persentase Ki67 dan persentase indeks mitosis pada pasien kanker payudara.

Tabel 1 Karakteristik Usia pada Pasien Karsinoma Mammar

Usia	Frekuensi (n)	Persentase (%)
≤ 40 tahun	8	16,0
41–60 tahun	35	70,0
≥ 61 tahun	7	14,0
Jumlah	50	100

Tabel 4 Hubungan Ekspresi Ki67 terhadap Indeks Mitosis

Skoring Ki67	Indeks Mitosis						P value
	Skor 1		Skor 2		Skor 3		
	N	%	N	%	N	%	
Low	1	25,0	3	75,0	0	0	0,014
Intermediate	7	31,8	5	22,7	10	45,5	
High	1	4,2	9	37,5	14	58,3	
Jumlah	9	18,0	17	34,0	24	48,0	

Berdasarkan tabel 4 dan melalui analisis menggunakan metode *chi square*, ditemukan nilai p value sebesar 0,014

Berdasarkan tabel 1 dapat diketahui bahwa karakteristik usia pada pasien penderita kanker payudara paling banyak terjadi pada usia 41-60 tahun yaitu sebanyak 35 pasien (70,0%).

Tabel 2 Persentase Ekspresi Ki67 Pada Pasien Karsinoma Mammar

Skoring Ki67	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Low	4	8,0
Intermediate	22	44,0
High	24	48,0
Jumlah	50	100,0

Berdasarkan hasil pada tabel 2 dapat diketahui bahwa persentase pasien kanker payudara yang melakukan pemeriksaan Ki67 terbanyak adalah pasien *high* sebanyak 24 pasien (48,0%).

Tabel 3 Persentase Indeks Mitosis pada Pasien Karsinoma Mammar

Indeks Mitosis	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Skor 1	9	18,0
Skor 2	17	34,0
Skor 3	24	48,0
Jumlah	50	100,0

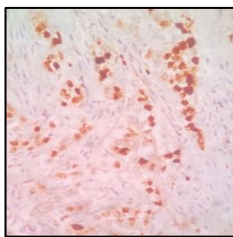
Berdasarkan hasil pada tabel 3 dapat diketahui bahwa persentase indeks mitosis pada pasien kanker payudara paling banyak terjadi pada skor 3 yaitu 24 pasien (48,0 %), sedangkan pada skor 2 sebanyak 17 pasien (34,0%) dan pada skor 1 sebanyak 9 pasien (18,0%).

Berikut disajikan tabel hubungan ekspresi Ki67 terhadap indeks mitosis.

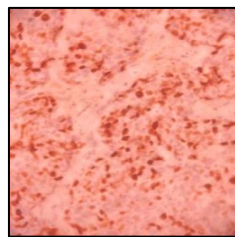
($p<0,05$). Hal ini mengindikasikan bahwa terdapat hubungan antara ekspresi Ki67 dan indeks mitosis pada pasien kanker payudara.

Penelitian ini hampir serupa dengan penelitian Firman (2022), bahwa usia 41–60 tahun dengan jumlah kasus 39 pasien (78%), sedangkan usia >60 tahun dengan jumlah kasus 4 pasien (8%) dan sisanya menempati usia <40 tahun (2%). Secara tidak langsung usia dapat mempengaruhi beberapa faktor lain seperti stadium serta kesehatan umum pasien. Hal ini dikarenakan menurunnya fungsi sistem tubuh dan meningkatnya asupan yang mengandung bahan karsinogenik (Firman *et al.*, 2022).

Bukan hanya itu saja, pada usia 50 tahun ke atas sering dijumpai pasien dengan kasus kanker payudara. Penelitian ini mendukung hasil penelitian sebelumnya, bahwa wanita yang belum mengalami menopause dapat terkena kanker payudara setelah usia 50 tahun. Hal itu dapat berakibat dari paparan hormon yang tinggi, terutama hormon estrogen. Setelah menopause, ovarium berhenti memproduksi hormon estrogen dan produksi estrogen endogen terjadi di jaringan adipose. Akibatnya, kadar estrogen yang tinggi ditemukan pada wanita pascamenopause. Selain itu, risiko terjadinya kanker payudara dapat dipengaruhi oleh kelebihan berat badan dan BMI (*Body Mass Index*). Setiap satu tahun bertambahnya usia saat menopause, risiko kanker payudara meningkat sekitar 3% (Suparman *et al.*, 2014).



Gambar 1
Ekspresi Ki67 positif
dengan intensitas
intermediate



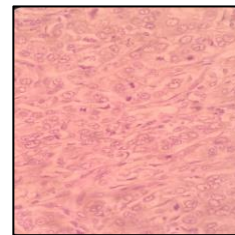
Gambar 2
Ekspresi Ki67 positif
dengan intensitas
high

Penelitian ini mengindikasikan rerata hasil bahwa ekspresi Ki67 berdasarkan gambar 1 dan 2 menunjukkan bahwa sel yang mengekspresikan Ki67 tampak berwarna coklat pada inti sel. Penilaian aktivitas proliferasi Ki67 dibuat berdasarkan analisis persentase sel tumor yang terpulas positif. Sedangkan pewarnaan negatif dinilai ketika sel kanker invasif hanya menunjukkan nukleus berwarna biru. Perhitungan dilaksanakan pada sepuluh bidang

pengamatan yang menunjukkan pewarnaan dengan kepadatan terbesar (*hot spot*) menggunakan mikroskop (Darmayani, 2016). Ekspresi Ki67 dinilai dalam bentuk aktivitas proliferasi (indeks) yang diberi skor sebagai berikut: negatif +1 (<5%), +2 (5–30%), +3 (>30%).

Penelitian ini serupa dengan temuan dari penelitian yang dilakukan oleh (Nuratifah, 2022), yang menyimpulkan bahwa dari 25 pasien (41%) yang terdiagnosis dengan kanker payudara invasif NST, sebanyak 15–29% dari mereka berada dalam kategori sedang. Sementara itu, 21 pasien (34,4%) termasuk dalam kategori rendah dengan persentase 15%. Kelompok dengan jumlah pasien paling sedikit adalah yang memiliki tingkat ekspresi Ki67 yang tinggi (<30%) yang terdiri dari 15 pasien (24,6%).

Penilaian tersebut dapat dijelaskan bahwa Ekspresi protein Ki67 meningkat seiring dengan laju pertumbuhan sel tumor yang menghasilkan pertumbuhan tumor lebih agresif. Sebagian besar kanker stadium awal berkembang secara bertahap. Sedangkan pada kanker stadium lanjut pertumbuhan sel berkembang dengan cepat dan akhirnya menyebar secara lokal dan bermetastasis. Oleh karena itu, tingkat proliferasi lebih tinggi pada sel kanker yang tumbuh secara agresif. Laju pertumbuhan kanker ini terkait dengan peningkatan ekspresi protein Ki67 (Darmayani, 2016).



Gambar 3
Pemeriksaan Indeks Mitosis. Mitosis
berwarna kemerahan lebih gelap yang
ditunjuk oleh tanda panah

Berdasarkan gambar 3, terlihat jelas dengan menggunakan mikroskop bahwa jaringan kanker payudara memiliki karakteristik histologis yang berbeda sehingga dapat digunakan untuk menilai sel mitosis. Setelah itu, lapisan sel epitel kuboid menebal yang tebalnya lebih dari empat lapis dan tampak kasar karena adanya kromatin

nuklir yang mengelilingi *duktus laktiferus*. Indikasi tambahan bahwa sel-sel tersebut memiliki kanker termasuk volume sel yang berbeda dan warna ungu tua (Amini et al., 2021). Dalam proses mitosis, terdapat suatu karakteristik khas dimana lapisan atom sel menghilang sementara DNA berkumpul. Akibatnya, sel tersebut akan memiliki warna merah kehitaman yang lebih gelap. Sitoplasma yang mengelilingi sel mitosis juga menyebabkan sel menjadi berwarna merah muda atau kemerahan.

Pada penelitian Gustav (2016), menyebutkan jumlah pada skor 1 sebesar 86 pasien, skor 2 mencapai 60 pasien dan disusul skor 3 yaitu 48 pasien. Berdasarkan hasil penelitian Gustav (2016), penilaian mitosis dengan pewarnaan imunohistokimia dengan PHH3 secara teoritis dapat dilakukan membedakan mitosis dari inti *apoptosis*. Hal ini berbeda dengan pewarnaan untuk Ki67 yang dapat positif pada semua tahap aktif siklus sel dan bahkan pada sel yang sedang menuju *apoptosis*.

Hasil penelitian terhadap analisis data menggunakan metode *chi square* SPSS menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara ekspresi Ki67 dan indeks mitosis pada pasien kanker payudara. Dalam tabel 4 menggunakan uji statistik *chi square*, analisis *bivariate* menunjukkan bahwa nilai p sebesar 0,014 memenuhi syarat uji statistik dengan nilai p value $p \leq 0,05$. Hal ini menunjukkan penolakan hipotesis nol (H_0) dan mengindikasikan adanya hubungan antara indeks mitosis *karsinoma mammae* dan ekspresi Ki67.

Hasil serupa pada penelitian Natria (2015), bahwa kriteria inklusi dan eksklusi dipenuhi oleh 81 sampel. Ada total 25 pasien (30,9%) yang menunjukkan ekspresi Ki67 yang rendah dan indeks mitosis yang rendah (low medium), 22 pasien (27,2%) yang menunjukkan ekspresi Ki67 yang rendah dan indeks mitosis yang tinggi (high), 10 pasien (12,3%) yang menunjukkan ekspresi Ki67 yang tinggi dan indeks mitosis yang rendah, serta 24 pasien (29,6%) dengan ekspresi Ki67 yang tinggi dan indeks mitosis yang tinggi. Hasil analisis *chi-square* menunjukkan nilai $p = 0,033$ dengan syarat bahwa nilai $p \leq 0,05$.

Penelitian Wei menemukan bahwa jumlah/indeks mitosis berkorelasi positif dengan Ki67 indeks keseluruhan ($p < 0,01$). Tumor dengan indeks Ki67 tinggi kurang dari

30%. Pada daerah hotspot tumor, rasio jumlah mitosis terhadap sel yang berkembang biak ditentukan oleh Ki67 deteksi rata-rata 0,04. Pada penelitian ini juga menemukan bahwa antibodi PHH3 dapat meningkatkan efisiensi dan akurasi kuantifikasi mitosis (Huang et al., 2020).

Kedua studi menunjukkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara indeks mitosis dan Ki67. Fakta bahwa proliferasi sel indeks mitosis dan Ki67 berkorelasi positif dengan prognosis kanker payudara mendukung teori ini. Ketika sel membelah, protein Ki67 yang terikat, diekspresikan selama siklus sel. Protein ini bisa dipergunakan sebagai indikator tingkat perkembangan sel-sel selama pertumbuhan sel karena terdapat di semua sel yang mengalami pembelahan, termasuk sel-sel yang normal dan sel-sel yang bersifat ganas.

Ki67 mempengaruhi seberapa cepat sel-sel dalam tubuh berkembang biak melalui proses pembelahan sel dan hal ini akan berdampak pada prognosis tumor ganas seperti kanker payudara. Indeks mitosis sering digantikan dengan pemeriksaan imunohistokimia sel yang berproliferasi dengan dengan antibodi Ki67 dalam menilai proliferasi sel tumor. Namun beberapa sel yang berproliferasi dideteksi dengan antibodi Ki67 dapat melalui eliminasi *apoptosis* sebelum mencapai bagian mitosis dari siklus sel. Pada kadar Ki67 ditemukan pada fase mitosis hanya konsentrasinya berbeda-beda. Tidak semua sel Ki67 mengekspresikan selnya kedalam indeks mitosis (Wu et al., 2019).

4. KESIMPULAN DAN SARAN

Karakteristik usia pada penderita kanker payudara dengan distribusi terbanyak pada usia 41-60 tahun, sedangkan distribusi terhadap presentase ekspresi Ki67 dengan kategori *high* sebanyak 24 pasien dan berdasarkan distribusi presentase indeks mitosis kategori skor 3 memiliki jumlah tertinggi mencapai 24 pasien. Terdapat hubungan antara ekspresi Ki67 terhadap indeks mitosis di RSUD Abdul Wahab Sjahranie dengan melalui nilai p value $< \alpha(0,05)$ yaitu 0,014

Saran bagi peneliti selanjutnya diharapkan untuk melakukan penelitian lebih lanjut dan spesifik mengenai kanker payudara berdasarkan pemeriksaannya, baik pemeriksaan HER 2, ER,PR dan lainnya.

5. REFERENSI

- Amini, R., Muhimmah, I., & Fidianingsih, I. (2021). Analisis Fitur untuk Grading Abnormal Sel Mitosis Pada Kasus Kanker Payudara. *Automata*, Vol 2, No, 3–7.
- Darmayani, P. R. (2016). Indeks Mitosis dan Indeks Proliferasi Protein Ki67 Lebih Tinggi Pada Karsinoma Sel Basal Tipe Agresif Dibandingkan Tipe Non Agresif. *Majalah Patologi*, 27(1), 1–90.
- Firman, N., Syahril, Ke., Abdi, D. A., Nulanda, M., & Dewi, A. S. (2022). Gambaran Faktor Risiko Pasien Kanker Payudara Di RS Ibnu Sina Makassar Tahun 2019. *Fakumi Medical Journal*, 2(2), 109–115.
- Huang, W., Nebiolo, C., Esbona, K., Hu, R., & Lloyd, R. (2020). Ki67 Index and Mitotic Count: Correlation and Variables Affecting The Accuracy of The Quantification in Endocrine/Neuroendocrine Tumors. *Annals of Diagnostic Pathology*, 48, 151586. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151586>.
- Jafari, S. H., Saadatpour, Z., Salmaninejad, A., Momeni, F., Mokhtari, M., Nahand, J. S., Rahmati, M., Mirzaei, H., & Kianmehr, M. (2018). Breast Cancer Diagnosis: Imaging Techniques and Biochemical Markers. *Journal of Cellular Physiology*, 233(7), 5200–5213. <https://doi.org/10.1002/jcp.26379>.
- Komalasari, T., Hernawan, E., & Putra, R. R. (2019). Pengaruh Konsentration Kolkhisin Terhadap Indeks Mitosis Bawang Merah (*Allium ascalonicum* var. Bima Brebes). *Bioleuser*, 1(3), 86–91.
- Meylani, I. T. (2017). *Hubungan Faktor Risiko Dengan Ekspresi ER, PR, HER2 Pada Pasien Kanker Payudara Di RSUD DR. Wahidin Sudirohusodo*.
- Napitupulu, N. L. (2015). *Hubungan Ekspresi Ki67 dengan Indeks Mitosis pada Pasien Kanker Payudara di RSUD H. Adam Malik Tahun 2015*.
- Nielsen, T. O., Leung, S. C. Y., Rimm, D. L., Dodson, A., Acs, B., Badve, S., Denkert, C., Ellis, M. J., Fineberg, S., Flowers, M., Kreipe, H. H., Laenkholm, A. V., Pan, H., Penault-Llorca, F. M., Polley, M. Y., Salgado, R., Smith, I. E., Sugie, T., Bartlett, J. M. S., McShane, L. M., Dowsett, M., & Hayes, D. F. (2021). Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *Journal of the National Cancer Institute*, 113(7), 808–819. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa201>.
- Nuratifah, A. P., Irawiraman, H., & ... (2022). Derajat Histopatologi Berhubungan Dengan Ekspresi Ki67 Pada Kanker Payudara Invasif No Special Type Di RSUD Abdul Wahab. *Verdure: Health Science*, 4(1), 50–55.
- Stålhammar, G., & Hartman, J. (2016). Digital image analysis of Ki67 in hot spots is superior to both manual Ki67 and mitotic counts in breast cancer. *International Journal of Laboratory Hematology*, 38(1), 42–49. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12426>.
- Suparman, E., & Suparman, E. (2014). Peran Estrogen Dan Progesteron Terhadap Kanker Payudara. *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 6(3), 141–148. <https://doi.org/10.35790/jbm.6.3.2014.6319>
- Wu, Q., Ma, G., Deng, Y., Luo, W., Zhao, Y., Li, W., & Zhou, Q. (2019). Prognostic Value of Ki67 in Patients with Resected Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, 9(OCT), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01068>.
- Zhu, C., Song, F., Wang, Y., Dong, H., Guo, Y., & Liu, J. (2019). Breast Cancer Histopathology Image Classification Through Assembling Multiple Compact CNNs. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 19(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s12911-019-0913-x>.