



Artikel Penelitian

**EKSPRESI IMUNOHISTOKIMIA PZIP7 PADA *INVASIVE BREAST CARCINOMA* UNTUK
MERAMALKAN AGRESIVITAS TUMOR DAN RESISTENSI KEMOTERAPI*****IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF PZIP7 IN INVASIVE BREAST CARCINOMA TO
PREDICT TUMOR AGGRESSIVENESS AND CHEMOTHERAPY RESISTANCE***Winda Syahfitri Hasibuan^{a*}, Betty^a, Lidya Imelda Laksmi^{a,b}, Jessy Chrestella^{a,b}, Devi Nafilah Yuzar^{a,b}^aDepartment of Anatomical Pathology, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia^bProf. Dr. Chairuddin P. Lubis Hospital, Medan, Indonesia**Histori Artikel**Diterima:
10 Maret 2026Revisi:
7 April 2026Terbit:
1 Juli 2026**Kata Kunci***Invasive breast
carcinoma*, RCB,
pZIP7**Keywords***Invasive breast
carcinoma*, RCB,
pZIP7***Korespondensi**Email:
windahasibuan
@gmail.com**A B S T R A K**

Invasive breast carcinoma (IBC) bersifat hereditas dan paparan estrogen jangka panjang adalah faktor risikonya. Subtipe molekuler IBC dibagi menjadi luminal A, luminal B, HER2-positif, dan *triple negatif breast cancer* (TNBC). Subtipe molekuler adalah dasar bagi pemberian *targeting* dan *personalized therapy*. Resistensi dapat muncul dalam terapi kanker payudara. Untuk menilai resistensi sel-sel kanker payudara setelah pemberian terapi, American Joint Committee on Cancer (AJCC) ke-8 merekomendasikan penggunaan metode *Residual Cancer Burden* (RCB). Zink berfungsi untuk menstabilkan struktur global p53, selain itu gangguan pada homeostasis zink yang diperantarai oleh transporter terbukti menyebabkan proliferasi sel-sel kanker. Salah satu transporter yang berperan dalam meningkatkan konsentrasi zink di sitoplasma adalah ZIP7. pZIP7 adalah ZIP7 yang telah teraktivasi dan terfosforilasi. Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan *cross sectional* dimulai bulan Juni 2025 sampai Februari 2026 (n=64) pada sediaan histopatologi dengan pulasan *hematoxylin-eosin* (HE), sediaan imunohistokimia subtipe molekuler IBC dan telah mendapatkan kemoterapi neoadjuvant. Pada penelitian ini IBC paling banyak dijumpai pada kelompok usia 40-49 tahun, subtipe histopatologi IBC NST, subtipe molekuler tipe luminal, dan *Nottingham grading system* grade 2, ypT3 dan ypN0. RCB *class* terbanyak adalah *class* II. Ekspresi imunohistokimia pZIP7 paling banyak dijumpai pada ekspresi imunohistokimia positif di sitoplasma sel-sel tumor dan tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara ekspresi pZIP7 dan RCB (*p-value*: 0.371). Kesimpulan: Ekspresi imunohistokimia pZIP7 belum dapat meramalkan agresivitas dan resistensi terhadap kemoterapi neoadjuvan.

A B S T R A C T

Invasive breast carcinoma (IBC) is hereditary, and long-term estrogen exposure is a risk factor. Molecular subtypes of IBC are divided into luminal A, luminal B, HER2-positive, and triple-negative breast cancer (TNBC). Molecular subtypes are the basis for targeting and personalized therapy. Resistance can emerge during breast cancer therapy. To assess the resistance of breast cancer cells after therapy, the 8th American Joint Committee on Cancer (AJCC) recommended the use of the *Residual Cancer Burden* (RCB) method. Zinc functions to stabilize the global structure of p53. Furthermore, disruption of zinc homeostasis, mediated by transporters, has been shown to cause cancer cell proliferation. One transporter that plays a role in increasing zinc concentration in the cytoplasm is ZIP7. pZIP7 is activated and phosphorylated ZIP7. This study was conducted using a cross-sectional approach from June 2025 to February 2026 (n=64) on hematoxylin-eosin (HE) stained histopathology slides, immunohistochemical slides for IBC molecular subtypes, and patients who had received neoadjuvant chemotherapy. In this study, IBC was most commonly found in the 40-49 age group, with the NST histopathology subtype, luminal molecular subtype, and Nottingham grading system grades 2, ypT3, and ypN0. The most common RCB class was class II. Immunohistochemical expression of pZIP7 was most frequently found in the cytoplasm of tumor cells, and no significant relationship was found between pZIP7 expression and RCB (*p-value*: 0.371). Conclusion: Immunohistochemical expression of pZIP7 cannot predict aggressiveness and resistance to neoadjuvant chemotherapy.

DOI: <http://doi.org/10.30743/ibnusina.v25i2.1220xxxxx>

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

PENDAHULUAN

Satu perempat hingga sepertiga dari kanker payudara terjadi akibat pewarisan gen. Mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 bertanggung jawab atas 80% hingga 90% kanker payudara familial yang disebabkan oleh *single gen*, dan sekitar 3% hingga 6% dari semua kanker payudara. Kanker payudara yang terkait dengan BRCA1 sering memiliki fitur morfologis khas dan biasanya termasuk dalam subgrup TNBC (*triple-negative breast cancer*). Karsinoma payudara yang terkait dengan BRCA2 juga cenderung kurang terdiferensiasi, tetapi lebih sering positif ER (*estrogen receptor*).¹ Berbagai faktor risiko yang disebabkan oleh paparan estrogen jangka panjang juga dapat menyebabkan terjadinya kanker payudara.^{2,3}

Subtipe molekuler kanker payudara invasif (*Invasive Breast Carcinoma/IBC*) dibagi menjadi *luminal A*, *luminal B*, HER2-positif, dan *triple negatif breast cancer* (TNBC).⁴ Kanker payudara HER2 positif ditandai dengan tidak adanya tidak ada reseptor hormon, sedangkan pada *triple-negatif breast cancer* (TNBC) tidak tampak ekspresi ER, PR dan HER2. Subtipe molekuler akan menuntun pada gambaran fenotipe penyakit, prognosis, dan pilihan terapi.⁵ Proliferasi kanker payudara adalah parameter yang penting untuk mengevaluasi agresivitas penyakit dan pengambilan keputusan terapeutik terkait dengan kemoterapi. Ki-67 memiliki nilai klinis sebagai pelengkap untuk menentukan prognosis dan potensi manfaat kemoterapi.^{6,7}

Zink dibutuhkan oleh semua makhluk hidup untuk mengaktivasi 300 enzim dan berbagai faktor transkripsi.^{8,9} Zink juga berperan

langsung pada p53. Struktur protein p53 terdiri dari tiga domain, yaitu, *N-terminal transactivation domain* (NTD), *the central DNA binding domain* (DBD) dan *C-terminal domain* (CTD) yang mengandung sekuens tetramerisasi dan berlokasi di inti. DBD merupakan protein dengan bentuk globular, berat 24,7 kDa yang terdiri dari inti β -sandwich, dimana *contacting* α -heliks DNA dan *loop* (L1 dan L3) terproyeksi. Ion Zn^{2+} tunggal, yang dikoordinasi oleh C238/C242 di L3 dan C176/H179 di *loop* pendek lainnya, membantu menempatkan L3 ke dalam celah minor DNA untuk mengenali urutan sekuens DNA. Tanpa zink, maka DBD bebas zink (ApoDBD) akan mengalami penurunan dan protein p53 kehilangan stabilitas termodinamik. ApoDBD secara intrinsik tidak stabil pada suhu 37°C. Selain itu, gangguan pada struktur L3 dan daerah sekitarnya menyebabkan apoDBD kehilangan kemampuan untuk membedakan DNA konsensus dan non-konsensus. Maka, zink berfungsi untuk menstabilkan struktur global p53 dan *local DNA-recognizing element* pada protein p53 dan konsentrasi ion Zn^{2+} menjadi determinan primer agar protein p53 *wildtype* tidak mengalami *folding* di intrasel.¹⁰

Gangguan pada homeostasis zink yang diperantarai oleh transporter, telah terbukti menyebabkan proliferasi sel-sel kanker. Konsentrasi zink pada berbagai jenis tumor disebabkan oleh ekspresi transporter zink yang *aberrant*, terutama *Zrt-Irt-related proteins* (ZIP).¹¹ Homeostasis zink di epitel payudara diatur oleh berbagai *zinc transporter*.^{12,11} ZIP7 adalah subfamily LIV-1 (*Zrt-Irt-related proteins* (ZIP7)). ZIP7 terletak di membran retikulum endoplasma dan golgi, diaktivasi oleh CK2

menjadi pZIP7, akan melepaskan zink dari retikulum endoplasma dan menyebabkan terjadinya aktivasi berbagai jalur tirosin kinase melalui aksi penghambatan zink terhadap protein tirosin fosfatase.¹³ Penghambatan *caspase-3*, PTP, dan PTP-1B terjadi pada konsentrasi zink yang sangat rendah. Aktivitas enzimatis *caspase-9* juga dapat di hambat secara reversibel oleh ikatan zink ke residu sistein dan histidin di situs aktif enzim.^{8,11} *Dyshomeostasis* zink yang disebabkan malfungsi transporter zink di tingkat seluler berkontribusi terhadap perkembangan dan progresi sel-sel kanker.¹¹ Konsentrasi zink yang rendah maupun tinggi memiliki peran dalam terjadinya karsinogenesis, sehingga penelitian ini bertujuan untuk mengetahui distribusi frekuensi pasien *invasive breast carcinoma* (IBC) berdasarkan kelompok usia, subtype histopatologi *invasive breast carcinoma*, *grading* histologi berdasarkan *Nottingham system*, subtype molekuler, *staging* TNM paska kemoterapi neoadjuvan, penilaian *residual cancer burden* (RCB) dan ekspresi imunohistokimia pZIP7 pada *invasive breast carcinoma*. Selain itu, penelitian ini juga bertujuan untuk menganalisis hubungan ekspresi pZIP7 terhadap resistensi kemoterapi (dinilai berdasarkan RCB). Sampel jaringan biopsi IBC dilakukan pewarnaan imunohistokimia dengan pZIP7, sedangkan penilaian RCB dilakukan pada jaringan mastektomi paska pemberian kemoterapi pada pasien sama. Penelitian sebelumnya oleh Ziliotto dkk. telah mengaitkan pZIP7 dengan resistensi tamoksifen pada IBC, namun peran pZIP7 dalam memprediksi resistensi kemoterapi neoadjuvan belum dinilai dengan skor RCB. Selain itu, peran pZIP7 pada

IBC juga belum banyak diteliti, khususnya di Indonesia.

Terapi sistemik yang dilakukan sebelum tindakan mastektomi disebut sebagai terapi neoadjuvan, meningkatkan *disease free survival* (DFS) dan *overall survival* (OS) pada IBC yang responsif.^{14,15} Terapi neoadjuvan harus dimulai segera setelah diagnosa IBC ditegakkan (dalam 2-4 minggu, sedangkan terapi adjuvan mulai diberikan setelah 4-6 minggu. Pemberian terapi sistemik setelah 12 minggu paska operasi menunjukkan penurunan efikasi terapi.¹⁵ Kemoterapi neoadjuvan diberikan sebanyak 2-4 siklus sebelum mastektomi.^{15,16}

Residual carcinoma merupakan ukuran respons terhadap terapi neoadjuvan dan dapat memberikan informasi prognostik yang berharga.^{17,7} Sel tumor residual akan menunjukkan efek morfologis spesifik paska kemoterapi berupa pleomorfisme inti yang jelas, pembesaran dan vakuolisasi sitoplasma, hal ini tidak mempengaruhi penilaian yang bergantung pada hilangnya beban tumor yang harus dibandingkan dengan biopsi sebelum pemberian terapi.¹⁸ *Residual cancer burden* adalah digunakan untuk menghitung *residual carcinoma* (efek terapi).^{19,20} Perubahan pada residu sel tumor sangat bervariasi derajatnya. Pada kanker yang resisten terhadap terapi, tidak ada perubahan morfologis yang dapat terdeteksi. Secara umum, paska kemoterapi neoadjuvan, jaringan kanker payudara akan menjadi kurang seluler dan muncul sebagai sarang kecil yang tersebar di seluruh tempat tumor. Ukuran dan selularitas fokus residu sel-sel kanker secara keseluruhan merupakan prediktor kuat untuk kelangsungan hidup jangka panjang. Dalam

beberapa kasus, sel kanker yang tersisa menjadi *bizarre*, dengan inti besar dan ireguler. Sitoplasma residu sel tumor dapat menjadi vakuolisasi (40% kasus). Penemuan residu sel-sel kanker di ruang limfatik terkait dengan kekambuhan setelah terapi neoadjuvan. Jumlah mitosis sering lebih rendah pada residu sel-sel IBC. Derajat histologis menjadi faktor prognostik setelah terapi neoadjuvan. Pada kasus *complete response* hanya dijumpai jaringan ikat fibroelastotik yang longgar, edematosa, dan vaskular dengan sel-sel inflamasi kronis dan makrofag yang mungkin menandai tempat tumor. Ketika hanya fokus kecil sel atipikal yang ada, studi imunohistokimia mungkin berguna untuk membedakan sel kanker dari sel histiositik jinak dan karsinoma invasif dari DCIS.²⁰ Kemoterapi adjuvan ataupun terapi sistemik setelah operasi telah menjadi protokol terapi utama kanker payudara, sedangkan *neoadjuvant chemotherapy* adalah terapi yang digunakan pada kanker payudara inoperable, dengan tujuan untuk menurunkan ukuran tumor, agar dapat dilakukan tindakan operasi. *Neoadjuvant chemotherapy* juga bertujuan untuk menurunkan morbiditas pasien, mengeradikasi mikrometastasis, dan mencegah rekurensi.²¹ Hasil akhir dari *Neoadjuvant chemotherapy* adalah tercapainya *complete pathological response* (pCR). pCR merupakan suatu keadaan dimana tidak ada residu karsinoma invasif di payudara (pT0). Adanya metastasis nodal, residu minimal sel-sel kanker dan residu karsinoma *in situ* merupakan gambaran *residual disease* (RD). Penilaian *residual disease* akan dihitung dengan *residual cancer burden calculator* dari MD Anderson Cancer Centre yang dapat dilihat pada

[:https://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index](https://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index).¹⁷

METODE

Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan *cross sectional* di Departemen Patologi Anatomi FK USU yang beralamat di Jalan Universitas No.1 (Gedung Abdul Hakim Lt.1) Medan, dimulai sejak bulan Juni 2025 sampai Februari 2026. Populasi penelitian adalah pasien yang didiagnosis dengan *invasive breast carcinoma* (IBC) berdasarkan histopatologi dengan pulasan *hematoxylin-eosin* (HE) dan dilakukan pemeriksaan sub tipe molekuler IBC dan telah mendapatkan kemoterapi neoadjuvan di Rumah Sakit Royal Prima Medan. Besar sampel dihitung, dengan rumus: $n = (Z^2 \times p \times (1 - p)) / d^2$ Berdasarkan rumus tersebut didapatkan 60 sampel. Pada penelitian ini peneliti mengumpulkan 65 sampel. Satu sampel tidak memenuhi kriteria inklusi, dan eksklusi satu sampel dieklusi karena massa tumor sudah habis, sehingga jumlah sampel pada penelitian ini menjadi 64 sampel. Data yang lengkap disertai slaid yang adekuat dijadikan sebagai sampel penelitian Slaid HE dan imunohistokimia diperiksa keadekuatannya untuk dievaluasi ulang, dilanjutkan dengan penentuan sub tipe histopatologi IB, penentuan *Nottingham grading system*, dan penentuan sub tipe molekuler IBC. Penentuan ypT dan ypN. ditentukan dengan mengukur diameter fokus tumor terbesar, tidak termasuk jaringan fibrosis yang ada disekitar massa tumor,²² sedangkan pengukuran RCB, dilakukan dengan mengukur residu sel-sel tumor pada pengukuran makroskopis harus berkorelasi dengan temuan

mikroskopis, apabila tidak sesuai, maka diperbaiki sesuai temuan mikroskopis pada pembesaran 40x. Pembesaran yang lebih besar dilakukan untuk mengkonfirmasi sel-sel tumor, dimana lesi yang mutipel dan dipisahkan oleh jaringan adiposa ataupun jaringan payudara normal dilaporkan sebagai lesi yang terpisah, namun pelaporan RCB dan ypT dilakukan dengan menggunakan residu tumor primer yang terbesar. Untuk lesi multipel yang dipisahkan oleh jaringan fibrosis, maka area *tumor bed* yang dilaporkan adalah seluruh area *cross sectional*. Langkah selanjutnya adalah penentuan persentase selularitas residu sel-sel tumor (%CA), persentase komponen in situ (%CIS) dan diameter metastasis KGB terbesar. Persentase residu sel-sel tumor dan karsinoma in situ diperkirakan dalam persentase 0%, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% keterlibatan KGB dinilai melalui jumlah dan diameter terbesar yang dijumpai sel-sel tumor.¹⁷ Pewarnaan imunohistokimia pZIP7 dilakukan pada *silane coated slide*, lakukan deparafinisasi, rehidrasi, heat induced epitope retrieval dengan decloaking chamber: *All-cald*, running time 95°C selama 2 menit menggunakan bahan Tris-EDTA Buffer Saline (TBS) pH 9. Ekspresi pZIP7 diamati dengan DAB yang sudah di encerkan (20µ DAB substrate + 1 ml *DAB buffer* dan inkubasikan selama 5 menit. *Counterstain* dengan hematoxylin mayer selama 5 menit. Penilaian ekspresi imunohistokimia pZIP7 dilakukan dengan *H-score*.

Pengolahan data dilakukan dengan uji statistik Kruskal-Wallis, di dimana nilai $p < 0,05$ dinyatakan bermakna secara statistik.²³

Penelitian telah mendapatkan izin dengan nomor: 1428/KEPK/USU/2025.

HASIL

Distribusi frekuensi dan analisis pasien *invasive breast carcinoma* (IBC) pada penelitian ini dapat di lihat pada tabel (Tabel 1).

Distribusi frekuensi usia pasien *invasive breast carcinoma* (Tabel 1) terbanyak pada kelompok usia 40-49 tahun sebanyak 24 kasus (37,5%), diikuti oleh kelompok usia 50-59 tahun sebanyak 21 kasus (32,8%), kelompok usia ≥ 60 tahun dan 30-39 tahun masing-masing sebanyak 14 kasus (21,9%) dan 5 kasus (7,8%), sedangkan kelompok usia < 30 tahun tidak dijumpai kasus.

Subtipe histopatologi pasien *invasive breast carcinoma* (Tabel 1) terbanyak adalah *invasive breast carcinoma of no special type* (IBC NST) sebanyak 44 kasus (68,8%), *invasive lobular carcinoma* (ILC) sebanyak 9 kasus (14,1%), diikuti subtipe lainnya (others), sebanyak 7 kasus (10,9%). Pada penelitian ini others terdiri dari *mixed invasive carcinoma*, sedangkan subtipe histopatologi pasien *invasive breast carcinoma* yang paling sedikit adalah *invasive micropapillary carcinoma* dan *mucinous carcinoma* masing-masing sebanyak 2 kasus (3,1%).

Pada penelitian ini, ekspresi HER2 2+ (*equivocal*), tidak dilanjutkan dengan FISH sehingga subtipe molekuler pasien *invasive breast carcinoma* (Tabel 1) diklasifikasikan berdasarkan luminal, non-luminal, dan TNBC.²⁴ Subtipe terbanyak adalah tipe luminal, sebanyak 53 kasus (82,8%), diikuti tipe non-luminal sebanyak 11 kasus (17,2%). Pada penelitian ini tidak didapatkan kasus TNBC. Pada penelitian

ini juga di dapatkan 62 kasus Ki67 *high proliferation* dan 2 kasus Ki67 *low proliferation*,

Tabel 1 Distribusi frekuensi dan analisis pasien IBC berdasarkan kelompok usia, subtype histopatologi, Nottingham grading system, subtype molekuler, staging ypTNM dan RCB

No	Karakteristik	n	%
1.	Kelompok umur		
	<30 tahun	0	0
	30 – 39 tahun	5	7,8
	40 – 49 tahun	24	37,5
	50 – 59 tahun	21	32,8
	≥60 tahun	14	21,9
	Total	64	100
2.	Subtipe histopatologi		
	IBC NST	44	68,8
	<i>ILC</i>	9	14,1
	<i>Mucinous Carcinoma</i>	2	3,1
	<i>Invasive Micropapillary Carcinoma</i>	2	3,1
	<i>Others</i>	7	10,9
	Total	64	100
3.	Subtipe molekuler		
	Luminal	53	82,8
	Non-luminal	11	17,2
	TNBC	0	0
	Total	64	100
4.	Ukuran massa tumor paska kemoterapi neoadjuvan		
	ypT0	5	7,8
	ypT1	6	9,3
	ypT2	11	17,2
	ypT3	25	39,1
	ypT4a	3	4,7
	ypT4b	13	20,3
	ypT4c	1	1,6
	Total	64	100
5.	Metastasi kelenjar getah bening paska kemoterapi neoadjuvan		
	ypN0	35	54,7
	ypN1	22	34,4
	ypN2	5	7,8
	ypN3	2	3,1
	Total	64	100
6.	Nottingham grading system		
	Grade 1	4	6,2
	Grade 2	22	34,4
	Grade 3	38	59,4
	Total	64	100
7.	RCB class		
	pCR (<i>Complete Response</i>)	5	7,8
	I	12	18,8
	II	27	42,2
	III	20	31,2
	Total	64	100

Tabel 2 Distribusi frekuensi ekspresi imunohistokimia pZIP7 pada *invasive breast carcinoma*

Karakteristik	n	%
Ekspresi protein phosphor ZIP7		
Negatif	3	4,7
Lemah	24	37,5
Sedang	28	43,7
Kuat	9	14,1
Total	64	100

Berdasarkan ukuran massa tumor paska pemberian kemoterapi neoadjuvan (Tabel 1), pada penelitian ini, ypT terbanyak berukuran > 5 cm (ypT3), sebanyak 25 kasus (39,1%), diikuti ypT2 (ukuran massa tumor 2-5 cm) sebanyak 11 kasus (17,2%), ypT1 sebanyak 6 kasus (9,3%), dan ypT0 sebanyak 5 kasus (7,8%). Ekstensi tumor terbanyak terdapat di kulit ypT0 sebanyak 13 kasus (20,8%), diikuti dinding dada (*m. pectoralis*) sebanyak 3 kasus (4,7%), dan kulit serta dinding dada ypT0 sebanyak 1 kasus (1,6%).

Berdasarkan ypN (Tabel 1, pada 35 kasus (57,4%)) kelenjar getah bening tidak didapatkan sel-sel tumor paska kemoterapi neoadjuvan (ypN0). Metastasis sel tumor pada 1-3 KGB (ypN1) didapatkan sebanyak 22 kasus (34,4%). Sedangkan ypN2 sebanyak 5 kasus (7,8%) dan ypN3 sebanyak 2 kasus (3,1%).

Berdasarkan *Nottingham grading system* (Tabel 1), sebagian besar *invasive breast carcinoma* pada penelitian ini berada pada *grade* 3 sebanyak 38 kasus (59,5%), *grade* sebanyak 22 kasus (34,5%), sedangkan *grade* 1 hanya terdapat 4 kasus (6,2%).

Berdasarkan *Residual cancer burden class* (Tabel 1), pada penelitian ini terbanyak berada pada RCB *class* II sebanyak 27 kasus (42,2%) dan RCB *class* III sebanyak 20 kasus

(31,2%), diikuti RCB class I sebanyak 12 kasus (18,8%), sedangkan *pathological complete response* (pCR) hanya didapati pada 5 kasus (7,8%).

Distribusi frekuensi ekspresi imunohistokimia pZIP7 pada *invasive breast carcinoma* di sajikan dalam bentuk tabel (Tabel 2). Ekspresi imunohistokimia pZIP7 pada penelitian ini dapat dilihat pada gambar (Gambar 1), terbanyak terekspresi pada intensitas sedang sebanyak 28 kasus (43,7%) dan lemah sebanyak

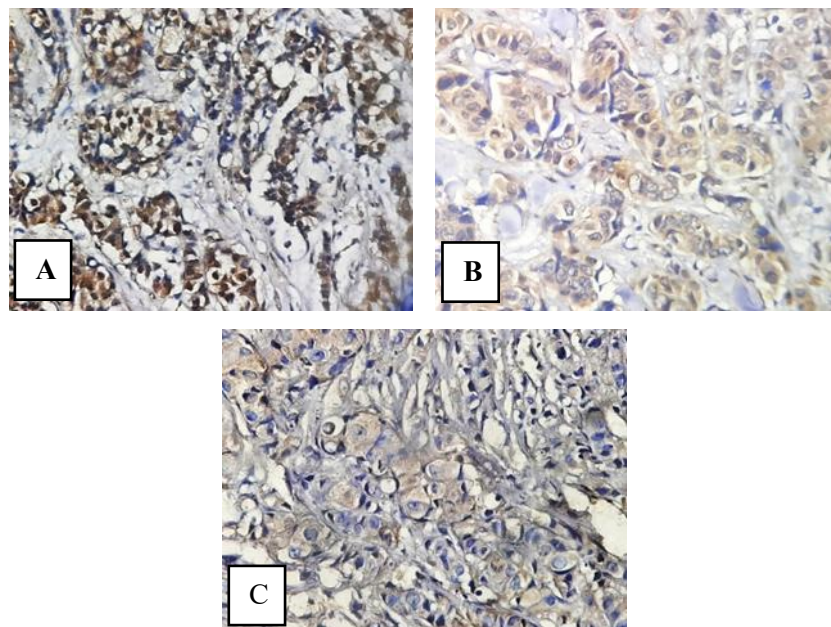
24 kasus (37,5%). Ekspresi pZIP7 yang kuat hanya didapati pada 9 kasus (14,1%) dan terdapat 3 kasus (4,7%) yang tidak mengekspresikan pZIP7.

Hubungan ekspresi imunohistokimia pZIP7 dengan RCB di sajikan dalam bentuk tabel (Tabel 3). Berdasarkan hasil uji stastistik tidak ada hubungan antara ekspresi imunohistokimia pZIP7 dengan residual cancer burden (RCB) pada *invasive breast carcinoma* dengan nilai p-value 0,371.

Tabel 3 Distribusi frekuensi ekspresi imunohistokimia pZIP7 dengan Residual cancer burden (RCB)

No	RCB Class	Ekspresi Protein phosphoZIP7								p-value*
		Negatif		Lemah		Sedang		Kuat		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
1.	pCR	0	0	2	50,0	3	50,0	0	0	0,371
2.	I	1	8,3	6	50,0	3	25,0	2	16,7	
3.	II	2	7,4	6	22,2	13	48,2	6	22,2	
4.	III	0	0	10	50,0	9	45,0	1	5	
Total		3		24		28		9		

* Uji Kruskal-Wallis



Gambar 1. A. Ekspresi imunohistokimia pZIP7 di sitoplasma sel tumor dengan intensitas kuat, B. Intensitas sedang, C. Intensitas lemah. (Pembesaran 400x).

DISKUSI

Pada penelitian ini usia pasien *invasive breast carcinoma* (Tabel 4.1.1) terbanyak pada kelompok usia 40-49 tahun sebanyak 24 kasus (37,5%). Hal ini sesuai dengan penelitian Kurnianingrum dan Tjahjadi di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (PA-FKUI/RSCM) pada tahun 2019 bahwa *invasive breast carcinoma* paling sering terjadi pada usia 40-59 tahun.²⁵ Penelitian oleh Suanjaya et al. di Kota Mataram tahun 2015-2020, juga mendapatkan *invasive breast carcinoma* paling sering terjadi pada usia 41-50 tahun.²⁶ Pada penelitian ini di temukan hanya 1 pasien berusia <35 tahun dan 3 pasien berusia <40 tahun. Usia 40-49 tahun menjadi usia terbanyak ditemukannya kasus IBC terkait dengan paparan estrogen jangka panjang. Pada usia ini paparan estrogen sering di kaitkan dengan penggunaan kontrasepsi oral, *nullipara*, usia>30 saat kelahiran anak pertama, densitas jaringan payudara, alkohol dan merokok. Riwayat keluarga dengan IBC meningkatkan risiko hingga 2 kali lipat, sedangkan obesitas akan meningkatkan estrogen di jaringan payudara.²⁷ Estradiol adalah estrogen dalam bentuk aktif yang akan berikatan dengan reseptor estrogen di inti sel. Estradiol akan mengaktifkan *G-protein*, yang pada akhirnya akan mengaktivasi MAPK famili PI3K, menyebabkan proliferasi sel. Selain itu, estrogen akan di metabolisme oleh sitokrom P-4501B1 di jaringan payudara, ovarium, adrenal dan uterus menjadi estrogen 3,4-quinon yang tidak stabil dan dapat mengikat adenin dan guanin menyebabkan kerusakan DNA. Reduksi estrogen quinon menjadi hidroquinon juga akan melepas *reactive oxygen species*, sehingga

estrogen memerlukan enzim detoksifikasi (*gluthathione S-transferase*) dalam metabolismenya, sehingga estrogen sangat berperan dalam menyebabkan karsinogenesis.^{28,29}

Pada penelitian ini sub tipe histopatologi yang terbanyak adalah IBC NST, sebanyak 44 kasus (68,8%), hal ini sejalan dengan penelitian Rahmanti et al. yang mendapatkan kasus IBC NST sebanyak 54 kasus (79,4%) dan Utomo et al. juga mendapatkan IBC NST sebagai sub tipe histopatologi yang terbanyak ditemukan pada penelitiannya (24 kasus (80%)).^{30,31} *Invasive breast carcinoma* dibagi berdasarkan tipe histologi spesifik, dan setiap tumor yang tidak memiliki morfologi spesifik akan di klasifikasikan ke dalam *invasive breast carcinoma of no special type* (IBC NST),³² sehingga 60-70% IBC adalah IBC NST.³³

Pada penelitian ini sub tipe molekuler yang terbanyak di dapatkan adalah sub tipe luminal sebanyak 52 kasus (82,8%), yang terdiri dari jaringan tumor yang memiliki ekspresi positif terhadap reseptor hormon, dan atau HER positif, dan atau *ki67 high proliferation*. Hal ini sejalan dengan penelitian Rahmanti et al. (sebanyak 46 kasus (67,6%)), dan Utomo et al., (sebanyak 17 kasus (56,6%)) dan Valente et al. (294 kasus), yang juga mendapatkan tipe luminal (luminal B) sebagai sub tipe molekuler yang paling sering dijumpai.^{31,34,35} Hal ini sesuai dengan patogenesis yang mendasari terjadinya kanker payudara melalui aktivasi jalur proliferasi sel oleh estrogen.²⁸ *Invasive breast carcinoma* penyakit heterogen pada tingkat morfologi, imunohistologi, dan molekuler. Status ER membedakan sub tipe luminal dari

fenotipe lainnya, sekitar 70% hingga 75% kanker payudara adalah ER+. Heterogenitas intratumor dapat terjadi, ILC dengan mutasi CDH1 dapat mengalami berbagai mutasi lainnya, antara lain, TBX3, FOXA1, ERBB2, PIK3CA dan PTEN.^{36,37}

Pada penelitian ini *Nottingham grading system* yang terbanyak *grade 3* sebanyak 38 kasus (59,5%). Hal ini sejalan dengan penelitian Irmaya et al. yang juga mendapat *grade 3* sebagai kasus yang terbanyak pada penelitiannya.³⁸ Hal ini tidak sejalan dengan penelitian Lee et al., Rahmanti et al., Utomo et al., dan Valente et al., yang mendapat *histological grade* terbanyak pada *grade 2*.^{3,31,34,35} Berdasarkan penelitian Takahashi et al, histopatologi *grade 3* sering kali berkaitan dengan indeks proliferasi yang tinggi dan memiliki sub tipe HER2 positif ataupun *basal-like* (TNBC),³⁹ hal ini sesuai dengan penelitian ini dimana sebagian besar pasien memiliki Ki67 dengan *high proliferation* sebanyak 62 kasus dan 2 kasus *low proliferation*. Selain itu keterlambatan penemuan pasien juga menjadi salah satu faktor seringnya di temukan histologi *grade 3* di Indonesia yang diakibatkan masih kurangnya wawasan dan kesadaran akan pentingnya pemeriksaan payudara sendiri (SADARI), hambatan budaya, dan keterbatasan akses terhadap layanan mamografi di masyarakat.^{40,41}

Pada penelitian ini *staging* patologis setelah NAC yang paling banyak dijumpai adalah ypT3 sebanyak 29 kasus (39,1%) dan ypN0 35 kasus (54,7%). *Staging ypT* yang ditemukan pada penelitian ini sejalan dengan penelitian Luen et al. sebanyak 230 kasus (61%) dan Valente et al yang menemukan masih

banyak kasus ypT2 dan ypT3 paska NAC.^{35,42} Adanya *residual disease* setelah pemberian NAC menjadi salah satu preditor diperlukannya terapi sistemik yang lebih efektif.⁴³ Pada penelitian ini RCB class pasien yang didapatkan terbanyak adalah RCB *class II* sebanyak 27 kasus (42,2%), sejalan dengan penelitian Valente et al. dan Luen et al. yang juga mendapat RCB *class II*, sebagai kelas RCB terbanyak pada penelitiannya.^{35,42} Berdasarkan penelitian Symmans et al. prognosis pasien RCB-I lebih baik dari pada pasien RCB-III dan estimasi insiden kekambuhan dalam 5 tahun adalah 5,4% untuk kelompok pCR kelompok dengan RD ekstensif (RCB-III) adalah 53,6%.¹⁷ Neoadjuvan kemoterapi berbasis *anthracycline taxane* sesuai untuk pasien dengan penyakit luminal B/HER2-negatif, HER2-positif (non-luminal), dan TNBC, tetapi tidak untuk pasien dengan tumor luminal B/HER2-positif atau luminal A, sehingga seringkali dapati residu tumor paska NAC pada tipe luminal B-like HER2 positif.^{41,43} Sesuai dengan penelitian ini dimana 53 kasus (82,8%) adalah tipe luminal yang memiliki respon buruk terhadap kemoterapi neoadjuvan.¹⁷ Pada penelitian Symmans et al. pemberian NAC pada pasien dengan RCB-0 atau RCB-I memiliki prognosis bebas kekambuhan 5 tahun yang sangat baik, terlepas dari apakah pasien menerima pengobatan hormon adjuvan atau tidak. Pada penelitian Symmans et al. juga disebutkan bahwa 9 pasien dengan IBC reseptor hormon negatif dan RCB-III akan mengalami kekambuhan dalam waktu 27 bulan setelah kemoterapi neoadjuvan, sedangkan pasien dengan RCB-II memiliki prognosis yang lebih

baik dengan pemberian terapi hormon adjuvan. Kemungkinan kekambuhan 5 tahun pada pasien yang menerima pengobatan hormon lebih rendah untuk seluruh rentang nilai RCB. Pasien dengan RCB-III setelah NAC yang tidak menerima terapi hormon adjuvan, akan mengalami kekambuhan jauh dalam waktu 3 tahun, namun 13% pasien dengan reseptor hormon positif dan RCB-III paska NAC (21 dari 160) tetap mengalami kekambuhan walaupun telah menerima terapi hormonal.¹⁷ HR+/HER2- menunjukkan respons yang buruk terhadap kemoterapi dan mencapai tingkat pCR yang lebih rendah, salah satu faktor yang terkait adalah indeks proliferasi Ki-67 yang tinggi.³ Hal ini sesuai dengan penelitian ini, bahwa hampir seluruh sampel memiliki indeks Ki67 *high proliferation* (sebanyak 62 kasus) dan 53 kasus (82,8%) kasus tipe luminal, sehingga sebagian besar pasien dalam penelitian ini tidak mencapai *complete response* (hanya terdapat 3 kasus pCR). Selain Ki67 dan tipe molekuler, respon terhadap NAC juga dipengaruhi oleh beberapa faktor lainnya.

Pada penelitian ini ekspresi imunohistokimia pZIP7 pada *invasive breast carcinoma* 61 kasus (95,3%) terwarnai positif di sitoplasma dengan intensitas lemah sebanyak 3 kasus (4,7%), intensitas sedang sebanyak 24 kasus (37,5%), dan intensitas kuat sebanyak 9 kasus (14,1%), hal ini sesuai dengan penelitian Zilliotto et al. dan Jones et al. yang menyebutkan bahwa pZIP7 terwarnai pada 80-100% sel-sel tumor IBC resisten tamoksifen.^{44,45} pZIP7 menyebabkan peningkatan konsentrasi zink, yang pada akhirnya akan menyebabkan aktivasi jalur proliferasi sel dan menyebabkan

varian IBC yang lebih agresif, *high grade* dan memiliki karakteristik yang menyerupai kanker payudara hormonal negatif.^{13,44,46} Pada penelitian ini juga terdapat beberapa kasus dengan fenotif tumor yang *high grade* (*grade 3*) tetapi memiliki ekspresi pZIP7 yang rendah (sebanyak 20 kasus) dan 1 kasus *intermediate grade* (*grade 2*) dengan ekspresi imunohistokimia pZIP7 yang negatif.

Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan yang signifikan pada hubungan ekspresi protein pZIP7 pada jaringan biopsi *invasive breast carcinoma* dengan Residual Cancer Burden (RCB) pada jaringan mastektomi paska pemberian kemoterapi dengan *p-value*: 0,371. Seluruh sampel memiliki ekspresi pZIP7 yang bervariasi, terdapat 3 sampel dengan ekspresi pZIP7 yang negatif, walaupun memiliki indeks Ki67 yang > 20% (*high proliferation*), selain itu juga terdapat 2 sampel dengan indeks Ki67 yang < 20% (*low proliferation*) dengan ekspresi pZIP7 yang sedang, hal ini dapat terjadi karena karsinogenesis disebabkan oleh *dyshomeostasis* konsentrasi zink. Peningkatan konsentrasi zink di sitoplasma yang diakibatkan peningkatan ekspresi pZIP7 hanya salah satu *pathway* aktivasi jalur proliferasi sel. Rendahnya konsentrasi zink juga mengakibatkan hilangnya stabilitas termodinamik p53, sehingga dapat mengakibatkan *misfolding* protein p53.^{9,10,47} Pada penelitian ini terdapat 3 sampel pCR, ketiga sampel ini menunjukkan ekspresi pZIP7 lemah hingga sedang, hal ini dapat mengindikasikan bahwa ekspresi pZIP7 juga tidak dapat memprediksi respon terhadap efektivitas kemoterapi neoadjuvan. Selain itu, resistensi terhadap kemoterapi juga dipengaruhi

oleh berbagai faktor, antara lain seperti ras, genetik, usia, obesitas, kadar lipid, vitamin D dan fibrinogen darah serta jenis, kombinasi dan dosis regimen NAC yang berikan kepada pasien.⁴⁸ Keterbatasan dalam penelitian ini adalah penulis tidak membuat nilai *cut-off* dalam penilaian H-score ekspresi imunohistokimia pZIP7.

KESIMPULAN

Invasive breast carcinoma adalah penyakit yang heterogen dengan berbagai beban mutasi yang akan mengaktifkan berbagai jalur sinyal proliferasi sel.^{16,92} pZIP7 hanya salah satu dari berbagai protein yang peningkatan ekspresinya berperan dalam aktivasi jalur proliferasi sel, terdapat berbagai protein dan mutasi lainnya yang dapat mengaktifkan jalur proliferasi sel, Sebagian besar sampel pada penelitian ini adalah sub tipe luminal dengan RCB kelas II dan III. Ekspresi pZIP7 ditemukan bervariasi dari lemah hingga kuat pada sebagian besar sampel. Namun, secara statistik, tingkat ekspresi pZIP7 tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan RCB *class*, sehingga ekspresi imunohistokimia pZIP7 belum dapat digunakan untuk meramalkan agresivitas tumor dan resistensi terhadap kemoterapi neoadjuvan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis ucapkan terima kasih kepada Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara dan Rumah Sakit Royal Prima Medan.

DAFTAR REFERENSI

1. Lester SC. Robbins and Cotrans. Basic Pathology 10th ed. Philadelphia: Elsevier. 2021. p.1046-50.

2. Senkus E, Kyriades SO, Zackrisson S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Cardoso F, *et al.* Clinical Practice Guidelines Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up clinical practice guidelines. *ESMO Updat Clin Pract Guidel.* 2015;26(Supplement 5): v8-v20. doi:10.1093/annonc/mdv298
3. Lee S young, Yoo T kyung, Lee SB, Kim J, Chung IY, Ko BS, *et al.* Prognostic value of residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a comprehensive subtype-specific analysis American Joint Committee on Cancer. Published online 2025:1-11. p.1-9
4. Fitzgibbons PL and Connolly JL. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens from Patients with Carcinoma of the Breast. *College of American Pathologist.* 2023;(March). p. 1-19.
5. Carvalho E, Canberk S, Schmitt F, Vale N. Molecular Subtypes and Mechanisms of Breast Cancer: Precision Medicine Approaches for Targeted Therapies. *Cancers (Basel).* 2025;17(7). p.1102. Published 2025 Mar 25. doi:10.3390/cancers17071102
6. Allison KH, Ellis IO, Penault-Llorca F, Salomon AV, Masuda S, Tsuda H, *et al.* Invasive breast carcinoma: General Overview. In: WHO Classification of Tumour Editorial Board. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2). <https://publications.iarc.fr/581>
7. Davey MG, Hynes SO, Kerin MJ, Miller N, Lowery AJ. Ki-67 as a Prognostic Biomarker in Invasive Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(17).p. 5. Published 2021 Sep 3. doi:10.3390/cancers13174455
8. Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Isumura N. The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. *Physiol Rev.* 2015;95(3). p.749-784. doi:10.1152/physrev.00035.2014

9. Chen R, Yang Y, Miao X, Qin Z, Ni C. Zinc dyshomeostasis: an emerging hallmark of cancer. 2025;(May). p. 1-3. doi:10.1097/ot9.0000000000000087
10. Ha JH, Prael O, Carpizo DR, Loh SN. p53 and Zinc: A Malleable Relationship. *Front Mol Biosci.* 2022;9:895887. Published 2022 Apr 13. doi:10.3389/fmolb.2022.895887
11. Wang J, Zhao H, Xu Z, Cheng X. Zinc dysregulation in cancers and its potential as a therapeutic target Zinc signaling Regulation of zinc homeostasis. Published online 2020. p. 615. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0106
12. Qu Z, Liu Q, Kong X, Wang X, Wang Z, Wang J. *et al.* A Systematic Study on Zinc-Related Metabolism in Breast Cancer. *Nutrients.* 2023;15(7). p. 1703. Published 2023 Mar 31. doi:10.3390/nu15071703
13. Nimmanon T, Ziliotto S, Morris S, Flanagan L, Taylor KM. Phosphorylation of zinc channel ZIP7 drives MAPK, PI3K and mTOR growth and proliferation signalling. *Metallomics.* 2017;9(5). p. 471-481. doi:10.1039/c6mt00286b
14. Corti C, Batra-sharma H, Kelsten M, Shatsky RA, Garrido-castro AC, Gradishar WJ. Systemic Therapy in Breast Cancer. *American Society of Clinical Oncology.* 2024;44(3).
15. Loibl S, Andre F, Bachelot T, Bergh J, Burstein HJ, Cardoso MJ, *et al.* Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis. 2024;2. p. 35. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016
16. Ashriati A, Sedana MP, Bintoro UY, Diansyah MN, Amrita PNA, Savitri M, *et al.* Manajemen Kanker Payudara. Divisi Hematologi dan Onkologi, Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Unair. Surabaya. 2019. p. 1-30
17. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, *et al.* Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(28). p. 4414-4422. doi:10.1200/JCO.2007.10.6823
18. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, *et al.* A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast.* 2003;12(5). p. 320-327. doi:10.1016/s0960-9776(03)00106-1
19. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkret C, *et al.* Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. 2015;(December 2014). p.1185-1201. doi:10.1038/modpathol.2015.74
20. Allison KH, Ellis IO, Penault-Llorca F, Salomon AV, Schnitt S, Masuda S, *et al.* Invasive breast carcinoma: Of No Special Type. In: WHO Classification of Tumour Editorial Board. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2). <https://publications.iarc.fr/581>
21. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang AS, *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021;39(13). p. 1485. doi:10.1200/JCO.20.03399
22. Guide HR. Invasive Carcinoma of the Breast in the Setting of Neoadjuvant Therapy Histopathology Reporting Guide.; 2022.
23. Dahlan MS. Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan. Epidemiologi Indonesia. 2020. p. 164
24. Holm J, Yu NY lin, Johansson A, Ploner A, Lindstro LS, Czene K, *et al.* Concordance of Immunohistochemistry Based and Gene Expression Based Subtyping in Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectrum.* 2020;5(September):9. doi:10.1093/jncics/pkaa087
25. Kurnianingrum LL and Tjahjadi H. Profil Klinikopatologik Karsinoma Payudara Invasif Metastasis Jauh di Departemen Patologi Anatomi FKUI / RSCM Tahun 2019 Clinicopathological Profile of Invasive Breast Cancer with Distant

- Metastases in Anatomical Pathology Department FKUI / RSCM 2019. 2022;31(1):360.
26. Suanjaya MA, Utami S. Jurnal Aisyah : Jurnal Ilmu Kesehatan Prevalence and Characteristics of Breast Cancer Patients in Mataram City for the 2015-2020 Period. 2021;6(2):403. doi:10.30604/jika.v6i2.958
 27. Cavelier E and Rogan E. Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer. Published online 2006:270-282.
 28. Yager JD and Davidson NE. Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer. Published online 2006:270-282.
 29. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Kerlikowske K, Van Ravesteyn NT, Trentham- A, et al. NIH Public Access. 2013;156(9):635-648. doi: 10.1059/0003-4819-156-9-201205010-00006.Risk
 30. Setyawati Y, Rahmawati Y, Widodo I, Ghozali A, Purnomosari D. The Association between Molecular Subtypes of Breast Cancer with Histological Grade and Lymph. 2018.p.1265. doi:10.22034/APJCP.2018.19.5.1263
 31. Utomo HS, Gede D, Suprabawati A, Ali I. The relationship between residual cancer burden and disease-free survival in locally advanced post-neoadjuvant chemotherapy breast cancer at Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya. 2024;13(2):925 doi:10.15562/bmj.v13i2.5050
 32. Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. Published online 2020:25-41. doi:10.32074/1591-951X-1-20
 33. Rakha EA, Reis-filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Eusebi V, Fox Sb, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. Published online 2010.
 34. Rahmanti FA, Sandhika W, Tjandra L. Pathological and molecular parameters show no significant association with residual Cancer Burden, Pathological and Molecular Parameters. Folia Medica Indonesiana. 2025;61(2).p.225-231.
 35. Narciso E, Valente A, Bergman A, Bello MA, Thuler LCS. Prognostic Performance of the Residual Cancer Burden Index With Respect to Molecular Breast Cancer Subtypes. Eur J Breast Health. 2025;21(4):307-325. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2025.2025-5-6
 36. Landmann A, Farrugia DJ, Zhu L, Diego EJ, Johnson RR, Soran A, et al. Low Estrogen Receptor (ER)-Positive Breast Cancer and Neoadjuvant Systemic Chemotherapy Is Response Similar to Typical ER-Positive or ER-Negative Disease? AJCP. Published online 2018:35. doi:10.1093/AJCP/AQY028
 37. Ross DS, Pareja F. Molecular Pathology of Breast Tumors: Diagnostic and Actionable Genetic Alterations. 2022;14(3):455-7. doi: 10.1016/j.path.2021.05.009.Molecular
 38. Irmaya D, Hernowo BS, Dewayani BM, Medicine F, Padjadjaran U. Relationship between Histopathology Grading (Nottingham System) and Expression of HER2 / Subtype Luminal B in Breast Carcinoma with Lymph Node Metastases. 2025;34(3):983. doi:10.55816/mpi.v34i3.650
 39. Takahashi H, Oshi M, Asaoka M, Yan L, Takabe K. HHS Public Access. 2021;27(11):4475-4485. doi: 10.1245/s10434-020-08608-1.Molecular
 40. Osborne A, Adnani QES, Ahinkorah BO. Breast cancer incidence in Indonesia: a sex-disaggregated analysis using WHO health equity assessment toolkit data. BMC Cancer. 2025;25(1). p. 3-4. Published 2025 Jun 2. doi:10.1186/s12885-025-14332-4
 41. Nindito RA, Isnaeni E, Fauziah N, Anugraheni CY. Profil dan Karakteristik Pasien Kanker Payudara di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten. 2025;2(2):110-11.
 42. Luen SJ, Salgado R, Dieci M V, Vingiani A, Curigliano, G, Gaould RE, et al. Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy Original

- article. 2019;30(2):236-242.
doi:10.1093/annonc/mdy547
43. Chew H and Traina TA Invasive Carcinoma of the Breast in the Setting of Neoadjuvant Therapy Histopathology Reporting Guide In: ASCO SEP 2025. Lacy J (editors).2025. p.18.
 44. Ziliotto S, Gee JMW, Ellis IO, Green AR, Finlay P, Gobatto A, *et al.* Activated zinc transporter ZIP7 as an indicator of anti-hormone resistance in breast cancer. *Metallomics*. 2019;11. p. 1579-1592. doi:10.1039/C9MT00136K
 45. Jones S, Farr G, Nimmanon T, Ziliotto S, Gee JMW, Taylor KM, *et al.* The importance of targeting signalling mechanisms of the SLC39A family of zinc transporters to inhibit endocrine resistant breast cancer. *Explor Target Antitumor Ther*. 2022;3(2). p. 224-239. doi:10.37349/etat.2022.00080
 46. Nimmanon T, Ziliotto S, Morris S, Flanagan L, Taylor KM. Phosphorylation of zinc channel ZIP7 drives MAPK, PI3K and mTOR growth and proliferation signalling. *Metallomics*. 2017;9(5). p. 471-481. doi:10.1039/c6mt00286b
 47. Marvalim C, Datta A, Lee SC. Theranostics Role of p53 in breast cancer progression: An insight into p53 targeted therapy. 2023;13(4). doi:10.7150/thno.81847
 48. Alamoodi M. Factors Affecting Pathological Complete Response in Locally Advanced Breast Cancer Cases Receiving Neoadjuvant Therapy: A Comprehensive Literature Review. 2024;20(1):8-14. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2023.2023-11-2