

HER2-Positive Breast Cancer: A Literature Review

Muhammad Fikri Adidaifa^{1*}

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia;

Article History

Received : November 28th, 2025

Revised : December 13th, 2025

Accepted : December 16th, 2025

*Corresponding Author:

Muhammad Fikri Adidaifa,
Program Studi Kedokteran,
Fakultas Kedokteran,
Universitas Mataram, Mataram,
Indonesia;
Email:
fkzzz081203@gmail.com

Abstract: Breast cancer remains a malignancy with high global mortality rates. Approximately 15-20% of these cases are *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) positive subtype, characterized by aggressiveness, high risk of metastasis, and poor prognosis if left untreated. This literature review aims to discuss the pathophysiology, diagnostic methods, and recent advancements in the management of HER2-positive breast cancer. The study utilized a literature review method, sourcing data from PubMed, Google Scholar, and ScienceDirect databases. A total of 23 literatures published within the last 5-10 years were selected based on inclusion criteria. Overexpression of HER2 protein triggers the activation of MAPK and PI3K/AKT/mTOR signaling pathways, stimulating uncontrolled cell proliferation. Diagnosis is established via Immunohistochemistry (IHC) and confirmed by *In Situ Hybridization* (ISH) following ASCO/CAP 2018 guidelines. Current management shows a significant shift; neoadjuvant and first-line advanced stage therapies prioritize dual blockade (Trastuzumab and Pertuzumab). Furthermore, the new generation *Antibody-Drug Conjugate* (ADC), Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd), has demonstrated superior efficacy compared to T-DM1 as a second-line therapy. Comprehensive understanding of HER2 molecular biology and advances in targeted therapy have transformed the clinical landscape, increasing survival rates and significantly improving the prognosis of HER2-positive breast cancer patients.

Keywords: Breast Cancer, Cancer, HER2.

Pendahuluan

Kanker payudara merupakan kanker dengan kejadian terbanyak kedua secara global. Menurut data GLOBOCAN, pada tahun 2022 terdapat 2,3 juta kasus baru dengan angka kematian 666.000 menjadikan kanker payudara menjadi kanker dengan angka mortalitas tertinggi ke empat secara global. Kanker payudara umumnya terdiagnosa pada wanita dan merupakan penyebab kematian tertinggi. (Bray *et al.*, 2024). Di Indonesia, menurut data dari GLOBOCAN tahun 2022, insidensi kanker payudara pada wanita mencapai 66.271 kasus, menjadikannya kanker dengan insidensi terbanyak diikuti dengan kanker paru dan serviks uteri, sedangkan angka mortalitas nya merupakan tertinggi ke tiga dengan angka

mencapai 22.598 kasus setelah kanker paru dan kanker hati (Bray *et al.*, 2024)

Berdasarkan sub tipe molekulernya, kanker payudara dapat di klasifikasikan menjadi 4 yaitu luminal A, luminal B, HER2 *breast cancer* dan *triple negative breast cancers* (TNBC). Klasifikasi ini dilihat berdasarkan analisis IHC terhadap ekspresi ER, PR, HER2 dan Ki 67, dimana HER2 *breast cancer* mengekspresikan (ER-, PR-, HER2+) (Burguin & Diorio, 2021; Roy *et al.*, 2023). HER2 adalah famili *epidermal growth factor receptor* yang merupakan protein transmembran tirosin kinase. HER2 biasanya terekspresi dalam jaringan normal termasuk sel epitel kelenjar payudara, juga terekspresi dalam banyak tipe kanker (Feng *et al.*, 2018; Zubair *et al.*, 2021). Kanker payudara dengan ekspresi HER2 positif memiliki kemampuan berproliferasi dan

bermetastasis lebih tinggi. Selain itu kanker payudara dengan HER2 positif juga sering dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk dibandingkan kanker payudara tipe luminal yang tidak mengekspresikan HER2 (Feng *et al.*, 2018; Beňačka *et al.*, 2022; Tomasello *et al.*, 2022). Oleh karena itu penting untuk memiliki pemahaman yang komperhensif terhadap kanker payudara subtype ini guna memiliki gambaran yang lebih jelas dan mendalam untuk mendukung upaya penanganan dan pengembangan terapi yang lebih efektif.

Bahan dan Metode

Tinjauan pustaka ini dibuat menggunakan metode review jurnal dan pencarian data melalui sumber seperti, Pubmed, Google Scholar, ScienceDirect.. Pencarian menggunakan kata kunci, "Kanker Payudara", "HER2", "HER2 Positif", dan "HER2 Overexpression". Penulis memilih sumber menggunakan kriteria inklusi, seperti mencari sumber dari jurnal atau literatur terakreditasi. Sumber yang digunakan merupakan terbitan 5-10 tahun terakhir, dan berhubungan dengan topik penyakit yang dibahas. Dengan kriteria diatas, diperoleh 23 literatur yang digunakan dalam tinjauan pustaka.

Hasil dan Pembahasan

Definisi HER2

Human epidermal growth factor receptor2/HER2 (dikenal juga sebagai HER2/NEU atau c-ERBB2) adalah proto-onkogen yang mengkode reseptor faktor pertumbuhan epidermal dengan aktivitas tirosin kinase, terletak pada kromosom 17 di q21 (Ahn *et al.*, 2020). Reseptor ini ada secara alami dalam jaringan normal dan juga diekspresikan dalam berbagai jenis kanker. HER2 merupakan salah satu anggota dari kelompok EGFRs. Seperti reseptor lainnya, HER2 adalah tirosin kinase reseptor yang terdiri dari domain ekstraseluler, domain transmembran, dan domain intraseluler (Feng *et al.*, 2018). Terdapat empat jenis HER, yaitu HER1, HER2, HER3, dan HER4. Peningkatan ekspresi HER2 mengindikasikan adanya transformasi onkogenik dan pembentukan tumor pada kanker payudara (Setiawan, 2023).

Fungsi HER2

HER2 terlibat dalam transmisi sinyal seluler yang mengendalikan pertumbuhan dan diferensiasi sel normal (Rubin *et al.*, 2024). Reseptor HER pada awalnya ada sebagai monomer. Namun ketika ligan menempel pada reseptor, reseptor ini membentuk dimer. Dimer ini bisa berupa homodimer yang terdiri dari dua reseptor yang sama (misalnya, HER1-HER1) atau heterodimer yang terdiri dari dua jenis reseptor yang berbeda (misalnya, HER1-HER2). HER2 memiliki karakter unik karena tidak memiliki ligan spesifik, tetapi justru menjadi pasangan dimer yang paling disukai setelah HER1, HER3, atau HER4 diaktifkan oleh ligan. Heterodimer yang melibatkan HER2 menghasilkan sinyal pertumbuhan yang jauh lebih kuat dibandingkan kombinasi lain (Rubin *et al.*, 2024).

Kondisi normal, jumlah reseptor HER2 di permukaan sel hanya sedikit, sehingga sinyal pertumbuhan yang dihasilkan tetap terkontrol. Namun, ketika HER2 terlalu banyak diproduksi (overekspresi), ini menyebabkan terbentuknya banyak dimer HER2, yang meningkatkan sinyal pertumbuhan dan menyebabkan sel tumbuh dengan cepat, bahkan secara tidak terkendali. Inilah yang dapat menyebabkan pertumbuhan kanker. Pada tahap ini, HER2 berubah dari proto-oncogene (gen normal yang bisa menyebabkan kanker jika diaktifkan berlebihan) menjadi oncogene (gen penyebab kanker) (Rubin *et al.*, 2024).

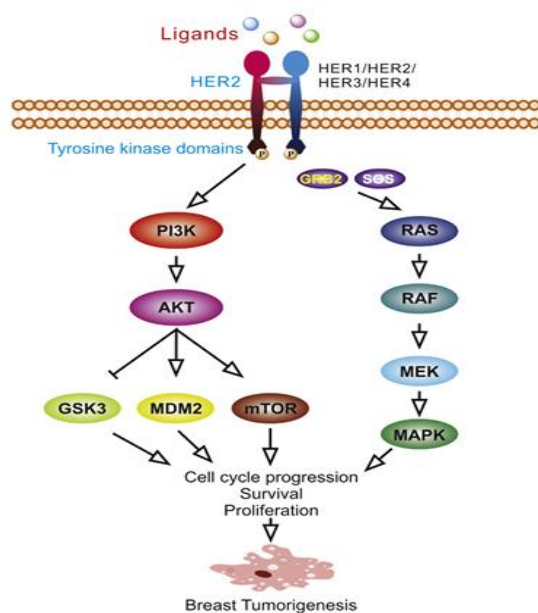
Epidemiologi Kanker Payudara

Kanker payudara dengan Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), mengalami over-ekspresi dan/atau amplifikasi pada sekitar 15%-20% kasus kanker payudara (Lawrenti, 2023). Menurut data dari National Cancer Institute, kanker payudara HER2 positif memiliki angka kejadian sebesar 5,1% kasus per 100.000 perempuan (National Cancer Institute, 2025). Hasil penelitian terhadap 1.260 kasus kanker payudara yang menjalani pemeriksaan imunohistokimia (IHK) di Indonesia selama periode 2014–2019, diketahui bahwa kanker payudara dengan ekspresi HER2 positif (ditandai oleh pewarnaan membran secara sirkumferensial yang lengkap, intens, dan tampak pada lebih dari 10% sel tumor) berjumlah sebanyak 475 kasus atau setara

dengan 37,7%. Hal ini menunjukkan bahwa HER2 positif merupakan sub tipe yang signifikan pada populasi pasien kanker payudara di Indonesia. Dari 475 kasus yang mengekspresikan HER2 positif tersebut, kanker payudara dengan sub tipe overekspresi HER2 (ER-, PR-, HER2+) di Indonesia ditemukan pada 214 pasien (17%) (Widiana & Irawan, 2020).

Patofisiologi Kanker Payudara terkait HER2

Ligand binding (pengikatan molekul sinyal) pada reseptor HER2 menyebabkan dimerisasi (dua molekul HER2 bergabung), yang kemudian memicu fosforilasi (penambahan gugus fosfat) pada residu tirosin di dalam domain intraseluler HER2. Proses ini mengaktifkan beberapa jalur sinyal penting di dalam sel, seperti jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan *phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase* (PI3K) (Gambar 1). Jalur-jalur sinyal ini terlibat dalam mengatur pertumbuhan dan pembelahan sel (Feng *et al.*, 2018).



Gambar 1. Persinyalan HER2 (Feng *et al.*, 2018)

PI3K yang teraktivasi mengaktifkan mediator penting di hilir, yaitu AKT dan mTOR. Aktivasi ini mengarah pada peningkatan pertumbuhan sel, pencegahan kematian sel (anti-apoptosis), progresi siklus sel, dan proses translasi protein (Feng *et al.*, 2018). Selain itu

AKT yang teraktivasi memfosforilasi FoxO1 yang berada di sitosol. FoxO1 memiliki peran penting dalam ketahanan terhadap stres oksidatif, proliferasi sel, apoptosis, dan diferensiasi (Maiese, 2017). Aktivasi AKT juga dapat menyebabkan penghambatan GSK-3 oleh faktor pertumbuhan, melalui aktivasi AKT. Penghambatan ini dapat mencegah kematian sel (anti-apoptosis). Selain itu, GSK-3 memiliki lebih dari 100 substrat, yang mencakup protein yang terlibat dalam transduksi sinyal, protein struktural, dan faktor transkripsi yang berperan dalam metabolisme (Miricescu *et al.*, 2021). Akibatnya, ketika HER2 diekspresikan secara berlebihan atau amplifikasi terjadi, hal ini merangsang pertumbuhan kanker, meningkatkan kemampuan invasi, serta memperpanjang kelangsungan hidup sel kanker (Gagliato *et al.*, 2016).

Ekspresi HER2

Kadar protein HER2 bisa diukur melalui metode imunohistokimia (IHC) atau dengan melihat amplifikasi gen HER2 melalui teknik hibridisasi in situ (ISH). Pedoman saat ini merekomendasikan penggunaan IHC atau ISH untuk menilai status HER2 pada semua pasien kanker payudara (Vyberg *et al.*, 2015). Pemeriksaan imunohistokimia adalah metode untuk mendeteksi antigen pada jaringan dengan menggunakan reaksi antara antibodi dan antigen yang terdapat dalam jaringan (Setiawan, 2023). Meskipun status HER2 dapat diuji langsung melalui hibridisasi in situ (ISH), banyak laboratorium telah menggunakan IHC sebagai tes skrining, dan FISH sebagai tes konfirmasi untuk kasus IHC HER2 yang ekuivokal. Hal ini disebabkan oleh tingkat kegagalan yang lebih tinggi, waktu prosedur yang lebih lama, dan biaya reagen ISH yang lebih mahal dibandingkan dengan IHC (Ahn *et al.*, 2020).

Tabel 1. Interpretasi IHC dari HER 2

Status IHC HER2	Pedoman ASCO/CAP 2018
Positif (+3)	Pewarnaan membran sirkumferensial yang lengkap, intens, dan >10% sel tumor
Ekuivokal (+2)	Pewarnaan membran lemah hingga sedang, lengkap atau tidak lengkap, diamati pada >10% sel tumor (kasus khusus)*

Negatif (+1)	Pewarnaan membran yang tidak lengkap, lemah atau hampir tidak terlihat pada >10% sel tumor invasif
Negatif (0)	Tidak ada pewarnaan atau pewarnaan membran yang tidak lengkap dan hampir tidak terlihat pada <10% sel tumor

Menurut pedoman pengujian HER2 dari ASCO dan College of American Pathologists tahun (CAP) tahun 2018 (Tabel 1), kanker payudara dianggap positif HER2 jika terdapat bukti ekspresi berlebihan HER2 pada uji imunohistokimia (IHC) (skor 3+) (Tarantino *et al.*, 2020). Untuk kasus dengan IHC HER2 skor 2+, seorang pengamat tambahan yang tidak mengetahui hasil sebelumnya akan menghitung ulang ISH (Tabel 2). Jika hasil IHC menunjukkan 0 atau 1+, kanker payudara dianggap HER2 negatif dan tidak direkomendasikan untuk terapi yang menargetkan HER2 (Ahn *et al.*, 2020).

Tabel 2. Interpretasi ISH dari HER 2

Status ISH HER2	Pedoman ASCo/CAP 2018
ISH Positif	- Rasio HER2/CEP17 $\geq 2,0$ dan jumlah salinan rata-rata HER2 $\geq 4,0$ (grup 1) - Rasio HER2/CEP17 $\geq 2,0$ dan jumlah salinan rata-rata HER2 $< 4,0$ (grup 2) dengan IHC 3+ bersamaan - Rasio HER2/CEP17 $< 2,0$ dan jumlah salinan rata-rata HER2 $\geq 6,0$ (grup 3) dengan IHC 2+ bersamaan - Rasio HER2/CEP17 $< 2,0$ dan jumlah salinan rata-rata HER2 $\geq 6,0$ (grup 3) dengan IHC 3+ bersamaan - Rasio HER2/CEP17 $< 2,0$ dengan jumlah salinan rata-rata HER2 $\geq 4,0$ dan $< 6,0$ (grup 4) dengan IHC 3+ bersamaan
ISH Equivocal	Tidak ada kategori equivocal
ISH Negatif	- Rasio HER2/CEP17 $< 2,0$ dengan jumlah salinan rata-rata HER2 $< 4,0$ (grup 5) - Rasio HER2/CEP17 $\geq 2,0$ dan jumlah salinan rata-rata HER2 $< 4,0$ (grup 2) dengan IHC 2+ bersamaan - Rasio HER2/CEP17 $< 2,0$ dengan jumlah salinan rata-rata HER2 $\geq 4,0$ dan $< 6,0$ (grup 4) dengan IHC 2+ bersamaan - Grup 2, 3, dan 4 dengan IHC 0 atau 1+ bersamaan

Prognosis Kanker Payudara HER2

Gen HER2 mengalami amplifikasi (peningkatan jumlah) pada 15%–20% dari kanker payudara invasif. Peningkatan jumlah ini berkaitan erat dengan produksi berlebihan protein HER2 (Ahn *et al.*, 2020). Kanker payudara jenis HER2 memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan kanker luminal, dan membutuhkan obat khusus yang ditargetkan pada protein HER2/neu (Mayrovitz, 2022). Selain itu sel kanker payudara yang mengekspresikan HER2 lebih mungkin berkembang menjadi metastasis atau penyebaran kanker ke bagian tubuh lain (Feng *et al.*, 2018).

Terapi Kanker Payudara HER2

Stadium Awal

Kanker payudara stadium awal dengan HER2 positif, penggunaan trastuzumab sebagai terapi neoadjuvan merupakan langkah yang wajib dilakukan. Pendekatan terapi ganda (*dual HER2-targeted therapy*) yang mengombinasikan pertuzumab dan trastuzumab bersama kemoterapi direkomendasikan karena memberikan hasil efikasi yang lebih baik. Regimen pilihan utamanya adalah TCbHP (taxane + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab) selama enam siklus. Namun, pada pasien dengan usia di atas 60 tahun, beban tumor yang kecil, atau yang tidak toleran terhadap regimen berbasis platinum, dapat dipertimbangkan penggunaan THP (taxane + trastuzumab + pertuzumab) sebagai alternatif yang lebih ringan namun tetap efektif. Selain itu, kombinasi trastuzumab dan pyrotinib dapat dipertimbangkan sebagai alternatif neoadjuvan sesuai indikasi dan ketersediaan obat, namun pertuzumab dan trastuzumab (HP) tetap menjadi pilihan utama karena bukti klinisnya lebih kuat (Li *et al.*, 2023).

Pada pasien yang mencapai pCR, terapi adjuvan sebaiknya dilanjutkan dengan regimen yang sama; jika sebelumnya hanya menggunakan trastuzumab, dapat diteruskan monoterapi atau ditingkatkan menjadi dual therapy sesuai pertimbangan klinis. Sebaliknya, pada pasien yang tidak mencapai pCR, strategi terapi adjuvan disesuaikan dengan regimen yang digunakan sebelumnya. Bila pasien hanya menggunakan trastuzumab sebelum operasi, maka disarankan untuk menggantinya dengan

dual HER2-targeted therapy (trastuzumab + pertuzumab) atau trastuzumab emtansine (T-DM1). Namun, apabila pasien telah menggunakan dual HER2-targeted therapy sebelum operasi, maka T-DM1 menjadi pilihan utama sebagai terapi adjuvan (Li *et al.*, 2023).

Stadium Lanjut

Kombinasi trastuzumab dan pertuzumab serta kemoterapi docetaxel merupakan terapi standar lini pertama pasien kanker payudara stadium lanjut HER2 positif (Swain *et al.*, 2020). Trastuzumab adalah antibodi monoklonal yang menghambat dimerisasi protein HER2 (Cheng, 2024). Kombinasi ini didasarkan pada uji klinis cleopatra dimana pasien yang menerima kombinasi trastuzumab, pertuzumab, dan docetaxel menunjukkan PFS lebih lama dibanding kelompok plasebo (18,7 vs 12,4 bulan; $p < 0,001$) serta ORR lebih tinggi (80,2% vs 69,3%). Setelah tindak lanjut sekitar 100 bulan, median OS juga lebih panjang pada kelompok kombinasi tersebut (57,1 vs 40,8 bulan; $p < 0,001$) (Swain *et al.*, 2020).

Pada sebagian besar pasien yang progresif dengan kemoterapi berbasis *trastuzumab* atau *pertuzumab* pada lini pertama, monoterapi T-DM1 dipertimbangkan menjadi terapi standar lini kedua. Sebelum T-DM1 dikembangkan, *lapatinib* kombinasi dengan *capecitabine* merupakan terapi standar lini kedua. Namun, dengan perkembangan terapi dan efikasi yang lebih baik, berdasarkan hasil uji klinik DESTINY-Breast03, *guideline* terkini menjadikan *trastuzumab deruxtecan* (T-DXd) sebagai lini kedua (Lawrenti, 2023).

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) baru-baru ini disetujui sebagai terapi lini kedua setelah menunjukkan hasil yang sangat baik pada uji klinis fase III DESTINY-Breast03. Sebagai antibody-drug conjugate (ADC) generasi kedua, T-DXd terbukti lebih efektif dibandingkan T-DM1, yang sebelumnya menjadi standar pengobatan pada lini ini. T-DXd memberikan median progression-free survival (PFS) sebesar 28,8 bulan (95% CI: 22,4–37,9) dibandingkan 6,8 bulan (95% CI: 5,6–8,2) pada T-DM1, dengan overall survival (OS) yang juga lebih baik meski median OS belum tercapai pada kedua kelompok. Selain itu, T-DXd juga terbukti lebih efektif daripada kombinasi trastuzumab atau lapatinib dengan capecitabine,

menghasilkan median PFS 17,8 bulan vs 6,9 bulan dan median OS 39,2 bulan vs 26,5 bulan (Agostinnetto *et al.*, 2024).

Trastuzumab biasanya diberikan kepada pasien kanker payudara dengan ekspresi HER2 tinggi (skor imunohistokimia +3), sedangkan trastuzumab deruxtecan menjadi pilihan terapi yang menjanjikan karena dapat digunakan juga pada pasien dengan ekspresi HER2 rendah (skor imunohistokimia +1 atau +2 dengan hasil *in situ hybridization* negatif) (Lawrenti, 2023). Berdasarkan hasil menjanjikan dari DESTINY-Breast03, T-DXd berpotensi menjadi standar baru terapi lini pertama di masa depan. Uji klinis fase III DESTINY-Breast09 (NCT04784715) sedang membandingkan kombinasi T-DXd dengan atau tanpa pertuzumab terhadap regimen CLEOPATRA sebagai terapi lini pertama pada pasien HER2-positif stadium lanjut (Agostinnetto *et al.*, 2024).

Strategi ketiga, yang terutama digunakan pada lini kedua atau ketiga untuk pasien dengan progresi metastasis otak, adalah kombinasi tucatinib, trastuzumab, dan capecitabine (Agostinnetto *et al.*, 2024). Metastasis otak dapat terjadi selama pengobatan kanker payudara stadium lanjut HER2-positif. Jika lesi di luar otak (ekstrakranial) tidak menunjukkan perkembangan (tidak memburuk), maka terapi target yang semula dapat dilanjutkan setelah dilakukan terapi lokal yang efektif terhadap metastasis otak. Namun, jika diperlukan, dapat dipertimbangkan penggantian terapi ke obat golongan *tyrosine kinase inhibitor* (Li *et al.*, 2023). Pada tahun 2020, US FDA menyetujui tucatinib untuk terapi kanker payudara HER2 positif metastatik, termasuk dengan metastasis otak, setelah terapi anti-HER2 sebelumnya (Lawrenti, 2023).

Kesimpulan

Kanker payudara HER2 positif merupakan subtype agresif yang mencakup sekitar 15-20% dari seluruh kasus kanker payudara, yang ditandai dengan kemampuan proliferasi dan metastasis yang tinggi akibat overekspresi protein transmembran tirosin kinase HER2. Secara patofisiologis, kondisi ini memicu aktivasi jalur sinyal intraseluler, khususnya jalur MAPK dan PI3K/AKT/mTOR, yang menstimulasi pertumbuhan tumor serta

menghambat kematian sel. Diagnosis yang akurat sangat bergantung pada pemeriksaan Imunohistokimia (IHC) sebagai metode skrining utama dan *In Situ Hybridization* (ISH) sebagai uji konfirmasi untuk kasus ekuivokal, dengan mengacu pada pedoman standar ASCO/CAP 2018. Stadium awal, penggunaan terapi neoadjuvan ganda (kombinasi Trastuzumab dan Pertuzumab) direkomendasikan untuk meningkatkan efikasi. Sedangkan untuk stadium lanjut, meskipun regimen CLEOPATRA (Trastuzumab, Pertuzumab, dan Docetaxel) tetap menjadi standar lini pertama, inovasi *Antibody-Drug Conjugate* (ADC) generasi kedua, yaitu Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd), kini menjadi pilihan unggulan di lini kedua karena terbukti lebih efektif dibandingkan T-DM1 dalam memperpanjang *Progression-Free Survival* (PFS).

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada semua pihak yang berkontribusi pada penulisan artikel ini, baik secara langsung maupun tidak langsung, sehingga artikel ini dapat terselesaikan.

Referensi

- Agostinetto, E., Curigliano, G., & Piccart, M. (2024). Emerging treatments in HER2-positive advanced breast cancer: Keep raising the bar. *Cell Reports Medicine*, 5(6), 101575. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101575>
- Ahn, S., Woo, J. W., Lee, K., & Park, S. Y. (2020). HER2 status in breast cancer: Changes in guidelines and complicating factors for interpretation. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, 54(1), 34–44. <https://doi.org/10.4132/jptm.2019.11.03>
- Benacka, R., Szabóová, D., Gul'ašov, Z., Hertelyová, Z., & Radonák, J. (2022). *Classic and New Markers in Diagnostics and Classification of Breast Cancer*. 70(8), 515–517. 10.3390/cancers14215444
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Burguin, A., Diorio, C., Durocher, F., 2021. Breast Cancer Treatments: Updates and New Challenges. *J. Pers. Med.* 11. <https://doi.org/10.3390/jpm11080808>
- Cheng, X. (2024). A Comprehensive Review of HER2 in Cancer Biology and Therapeutics. *Genes*, 15(7). <https://doi.org/10.3390/genes15070903>
- Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., Ji, X., Liu, W., Huang, B., Luo, W., Liu, B., Lei, Y., Du, S., Vuppapapati, A., Luu, H. H., Haydon, R. C., He, T. C., & Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes and Diseases*, 5(2), 77–106. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>
- Gagliato, D. D. M., Leonardo, D., Jardim, F., Pereira, M. S., & Hortobagyi, G. N. (2016). Mechanisms of resistance and sensitivity to anti-HER2 therapies in HER2 + breast cancer Introduction: Pathways to Trastuzumab. *Oncotarget*, 7(39). 10.18632/oncotarget.7043
- Harvey N. Mayrovitz, P. (2022). Chapter 3: Subtypes of Breast Cancer. In *Breast Cancer*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36122153/>
- Lawrenti, H. (2023). Terapi Kanker Payudara Stadium Lanjut HER2 (+). *Cermin Dunia Kedokteran*, 50(10), 565–569. <https://doi.org/10.55175/cdk.v50i10.915>
- Li, J., Wang, X., Wang, S., Wang, S., Wang, T., Liu, Y., & Geng, C. (2023). *Expert consensus on the clinical diagnosis and targeted therapy of HER2 breast cancer (2023 edition)*. 1–10. <https://doi.org/10.21037/tbcr-22-48>
- Maiese, K. (2017). Forkhead Transcription Factors: Formulating a FOXO Target for Cognitive Loss. In *Current Neurovascular Research* (Vol. 14, Issue 4, pp. 415–420). <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2174/15>

- 67202614666171116102911
- Miricescu, D., Totan, A., Stanescu-Spinu, I. I., Badoiu, S. C., Stefani, C., & Greabu, M. (2021). PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: From molecular landscape to clinical aspects. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 1–24. <https://doi.org/10.3390/ijms22010173>
- National Cancer Institute. (2025). *Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes*. National Cancer Institute (NCI). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
- Roy, M., Fowler, A. M., Ulaner, G. A., & Mahajan, A. (2023). Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clinics*, 18(4), 441–458. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2023.04.002>
- Rubin, E., Shan, K. S., Dalal, S., Thaw Dar, N. N., McLish, O., Salzberg, M., & Pico, B. A. (2024). Molecular Targeting of the Fibroblast Growth Factor Receptor Pathway across Various Cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2). <https://doi.org/10.3390/ijms25020849>
- Setiawan, I. M. A. (2023). Peran Pemeriksaan Imunohistokimia dalam Diagnosis dan Prognosis Kanker Payudara. *Cermin Dunia Kedokteran*, 50(8), 443–446. <https://doi.org/10.55175/cdk.v50i8.667>
- Swain, S. M., Miles, D., Kim, S. B., Im, Y. H., Im, S. A., Semiglazov, V., Ciruelos, E., Schneeweiss, A., Loi, S., Monturus, E., Clark, E., Knott, A., Restuccia, E., Benyunes, M. C., Cortés, J., Agajanian, R., Ahmad, R., Aktas, B., Alencar, V. H., Youn Oh, D. (2020). Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 21(4), 519–530. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0)
- Tarantino, P., Hamilton, E., Tolaney, S. M., Cortes, J., Morganti, S., Ferraro, E., Marra, A., Viale, G., Trapani, D., Cardoso, F., Penault-Llorca, F., Viale, G., André, F., & Curigliano, G. (2020). HER2-Low breast cancer: Pathological and clinical landscape. *Journal of Clinical Oncology*, 38(17), 1951–1962. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02488>
- Tomasello, G., Gambini, D., Petrelli, F., Azzollini, J., Arcanà, C., Ghidini, M., Peissel, B., Manoukian, S., & Garrone, O. (2022). Characterization of the HER2 status in BRCA-mutated breast cancer: a single institutional series and systematic review with pooled analysis. *ESMO Open*, 7(4), 100531. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100531>
- Vyberg, M., Nielsen, S., Røge, R., Sheppard, B., Ranger-Moore, J., Walk, E., Gartemann, J., Rohr, U. P., & Teichgräber, V. (2015). Immunohistochemical expression of HER2 in breast cancer: Socioeconomic impact of inaccurate tests. *BMC Health Services Research*, 15(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12913-015-1018-6>
- Widiana, I. K., & Irawan, H. (2020). Clinical and Subtypes of Breast Cancer in Indonesia. *Asian Pacific Journal of Cancer Care*, 5(4), 281–285. <https://doi.org/10.31557/apjcc.2020.5.4.281-285>
- Zubair, M., Wang, S., & Ali, N. (2021). Advanced Approaches to Breast Cancer Classification and Diagnosis. *Frontiers in Pharmacology*, 11(February), 1–24. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.632079>