

SKRIPSI

**HUBUNGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI
TERHADAP KARSINOMA PAYUDARA INVASIF
TIDAK SPESIFIK TIPE MOLEKULER
LUMINAL B**



DEVADIZA FRIANKASARI

04011282025136

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2023

SKRIPSI

HUBUNGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI TERHADAP KARSINOMA PAYUDARA INVASIF TIDAK SPESIFIK TIPE MOLEKULER LUMINAL B

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



DEVADIZA FRIANKASARI

04011282025136

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2023

HALAMAN PENGESAHAN
HUBUNGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI TERHADAP
KARSINOMA PAYUDARA INVASIF TIDAK SPESIFIK TIPE
MOLEKULAR LUMINAL B

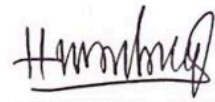
LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh :
Devadiza Friankasari
04011282025136

Palembang, 21 Desember 2023
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

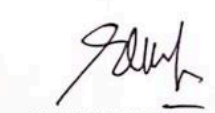
Pembimbing I
dr. Heni Maulani Sp. PA. Subsp. O.G.P (K)
NIP. 195909141986012001



Pembimbing II
Pariyana, SKM., M.Kes
NIP. 198709072015104201



Penguji I
dr. Citra Dewi Sp. PA. Subsp. O.G.P (K)
NIP. 198012052010122001



Penguji II
dr. Puji Rizki Suryani, M.Kes
NIP. 198509272010122006



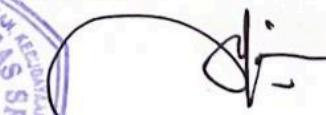
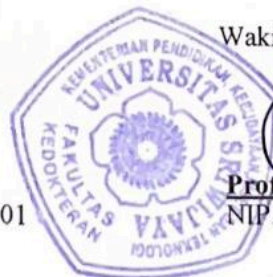
Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Mengetahui,

Wakil Dekan I



Prof.Dr.dr. Irfannuddin,Sp. KO.,M.Pd.Ked
NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Hubungan Karakteristik Klinikopatologi terhadap Karsinoma Payudara Invasif Tidak Spesifik Tipe Molekuler Luminal B” telah dipertahankan dihadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 21 Desember 2023.

Palembang, 21 Desember 2023

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

dr. Heni Maulani Sp. PA. Subsp. O.G.P (K)

NIP. 195909141986012001

Pembimbing II

Parivana, SKM., M.Kes

NIP. 198709072015104201

Penguji I

dr. Citra Dewi Sp. PA. Subsp. O.G.P (K)

NIP. 198012052010122001

Penguji II

dr. Puji Rizki Suryani, M.Kes

NIP. 198509272010122006

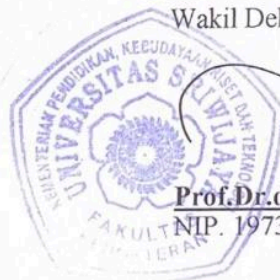
Mengetahui,

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

dr. Susilawati, M.Kes

NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I



Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp. KO., M.Pd. Ked

NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Devadiza Friankasari

NIM : 04011282025136

Judul : Hubungan Karakteristik Klinikopatologi terhadap Karsinoma
Payudara Invasif Tidak Spesifik Tipe Molekuler Luminal B

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini, saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 21 Desember 2023



Devadiza Friankasari

ABSTRAK

HUBUNGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI TERHADAP KARSINOMA PAYUDARA INVASIF TIDAK SPESIFIK TIPE MOLEKULER LUMINAL B

(Devadiza Friankasari¹, Heni Maulani², Pariyana²,
Citra Dewi², Puji Rizki Suryani²)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar belakang. Karsinoma payudara tipe molekuler luminal B merupakan karsinoma payudara dengan hasil ER+, PR+, HER2+/- dan Ki-67 positif tinggi (>20%). Karakteristik klinikopatologi pasien karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler B beragam, baik dari usia, status menopause, status paritas, dan derajat diferensiasi sehingga penelitian dilakukan untuk mengetahui hubungan karakteristik klinikopatologi terhadap karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B.

Metode Penelitian. Penelitian menggunakan desain *cross-sectional* dengan data primer berupa wawancara untuk mendapatkan status menopause dan status paritas serta data sekunder berupa pengambilan data usia dan derajat diferensiasi pada rekam medis pasien karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B. Analisis data dilakukan secara deskriptif dan analitik menggunakan *chi-square*.

Hasil. Karakteristik klinikopatologi terbanyak ditemukan pada usia 40 – 49 tahun, belum menopause, multipara, dan memiliki derajat diferensiasi 3. Terdapat hubungan signifikan status belum menopause terhadap karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B dan hubungan tidak signifikan antara usia, status nulipara, dan derajat diferensiasi terhadap karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler B.

Simpulan. Karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B berisiko terjadi pada penderita dengan status belum menopause.

Kata Kunci. Karsinoma payudara invasif tidak spesifik, tipe molekuler, luminal B, karakteristik klinikopatologi.

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS WITH LUMINAL B INVASIVE BREAST CARCINOMA OF NO SPECIAL TYPE PATIENTS

(Devadiza Friankasari¹, Heni Maulani², Pariyana²
Citra Dewi², Puji Rizki Suryani²)
Faculty of Medicine, University of Sriwijaya

Backgrounds. Luminal B molecular type breast carcinoma is characterized by ER+, PR+, HER2+/- with high Ki-67 (>20%). The clinicopathological characteristics of luminal B invasive breast carcinoma of no special type varied, from age, menopausal status, parity, and histopathology grade. The aim of this study is to determine the relationship between clinicopathological characteristics with luminal B invasive breast carcinoma of no special type patients.

Methods. This research is a cross-sectional study using primary data in the form of interviews to obtain menopausal and parity status and secondary data in the form of medical record to obtain age and histopathology grade of luminal B invasive breast carcinoma of no special type patients. Data analysis was performed descriptively and analytically using chi-square.

Results. The most clinicopathological characteristics were found in the age of 40 – 49 years, non-menopausal, multiparous, and had histopathology grade of 3. There was a significant relationship between non-menopausal status and there was a non-significant relationship between age, nulliparous status, and histopathology degree to luminal B invasive breast carcinoma of no special type.

Conclusion. Luminal B invasive breast carcinoma of no special type is at risk of occurring in patients with non-menopausal status.

Keywords. Invasive breast carcinoma of no special type, luminal B, clinicopathological characteristics.

RINGKASAN

HUBUNGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI TERHADAP KARSINOMA PAYUDARA INVASIF TIDAK SPESIFIK TIPE MOLEKULER LUMINAL B

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, Desember 2023

Devadiza Friankasari: Dibimbing oleh dr. Heni Maulani Sp. PA. Subsp. O.G.P (K) dan Pariyana, SKM., M.Kes.

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xxi + 105 halaman, 17 tabel, 14 gambar, 9 lampiran

RINGKASAN

Karsinoma payudara tipe molekuler luminal B merupakan karsinoma payudara dengan hasil ER+, PR+, HER2+/- dan Ki-67 positif tinggi (>20%). Karakteristik klinikopatologi pasien karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler B beragam, baik dari usia, status menopause, status paritas, dan derajat diferensiasi sehingga penelitian dilakukan untuk mengetahui hubungan karakteristik klinikopatologi terhadap karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B.

Penelitian menggunakan desain *cross-sectional* dengan data primer berupa wawancara untuk mendapatkan status menopause dan status paritas serta data sekunder berupa pengambilan data usia dan derajat diferensiasi pada rekam medis pasien karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B. Analisis data dilakukan secara deskriptif dan analitik menggunakan *chi-square*.

Karakteristik klinikopatologi terbanyak ditemukan pada usia 40 – 49 tahun, belum menopause, multipara, dan memiliki derajat diferensiasi 3. Terdapat hubungan signifikan status belum menopause terhadap karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B dan hubungan tidak signifikan antara usia, status nulipara, dan derajat diferensiasi terhadap karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler B.

Karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B berisiko terjadi pada penderita dengan status belum menopause.

Kata Kunci. Karsinoma payudara invasif tidak spesifik, tipe molekuler, luminal B, karakteristik klinikopatologi.

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS WITH LUMINAL B INVASIVE BREAST CARCINOMA OF NO SPECIAL TYPE PATIENTS

Scientific writing in a form of Thesis, December 2023

Devadiza Friankasari: Supervised by dr. Heni Maulani Sp. PA. Subsp. O.G.P (K) and Pariyana, SKM., M.Kes.

Medical Science Department, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xxi + 105 pages, 17 table, 14 pictures, 9 attachment

SUMMARY

Luminal B molecular type breast carcinoma is characterized by ER+, PR+, HER2+/- with high Ki-67 (>20%). The clinicopathological characteristics of luminal B invasive breast carcinoma of no special type varied, from age, menopausal status, parity, and histopathology grade. The aim of this study is to determine the relationship between clinicopathological characteristics with luminal B invasive breast carcinoma of no special type patients.

This research is a cross-sectional study using primary data in the form of interviews to obtain menopausal and parity status and secondary data in the form of medical record to obtain age and histopathology grade of luminal B invasive breast carcinoma of no special type patients. Data analysis was performed descriptively and analytically using chi-square.

The most clinicopathological characteristics were found in the age of 40 – 49 years, non-menopausal, multiparous, and had histopathology grade of 3. There was a significant relationship between non-menopausal status and there was a non-significant relationship between age, nulliparous status, and histopathology degree to luminal B invasive breast carcinoma of no special type.

Luminal B invasive breast carcinoma of no special type is at risk of occurring in patients with non-menopausal status.

Luminal B invasive breast carcinoma of no special type is at risk of occurring in patients with non-menopausal status.

Keywords. Invasive breast carcinoma of no special type, luminal B, clinicopathological characteristics.

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Devadiza Friankasari

NIM : 04011282025136

Judul : Hubungan Karakteristik Klinikopatologi terhadap Karsinoma
Payudara Invasif Tidak Spesifik Tipe Molekuler Luminal B

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk mendapatkan Pembimbing dan Penguji sebagai penulis koresponding (*corresponding author*).

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa paksaan dari siapapun.

Palembang, 21 Desember 2023



Devadiza Friankasari

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan nikmat, taufik dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul: “Hubungan Karakteristik Klinikopatologi terhadap Karsinoma Payudara Invasif Tidak Spesifik Tipe Molekuler Luminal B”. Skripsi ini dibuat untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Sriwijaya. Selama penulisan skripsi ini, penulis juga mendapat banyak bantuan dan dukungan dari banyak pihak sehingga penulis ingin mengucapkan terima kasih, kepada:

1. Yang saya hormati, dr. Heni Maulani Sp. PA. Subsp. O.G.P (K) dan Pariyana, SKM., M.Kes selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan serta pengarahan kepada saya.
2. Yang saya hormati, dr. Citra Dewi Sp. PA. Subsp. O.G.P (K) dan dr. Puji Rizki Suryani, M.Kes selaku penguji atas segala masukan dan arahan dalam menyusun skripsi.
3. Yang terkasih dan tersayang keluarga penulis yang selalu memberikan doa dan dukungan dalam pembuatan skripsi.
4. Teman dan sahabat yang selalu memberikan semangat dan dukungan selama perkuliahan hingga pembuatan skripsi.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna dan terdapat berbagai kekurangan dan keterbatasan. Maka dari itu, Penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun dari pembaca sebagai evaluasi kedepannya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan bisa menjadi referensi di masa yang akan datang.

Palembang, 21 Desember 2023



Devadiza Friankasari

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	v
ABSTRAK.....	vi
<i>ABSTRACT</i>	vii
RINGKASAN.....	viii
<i>SUMMARY</i>	ix
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	x
KATA PENGANTAR.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xix
DAFTAR SINGKATAN.....	xx
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Hipotesis.....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.5.2 Manfaat Praktis.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Struktur Normal Payudara.....	5
2.1.1 Anatomi Payudara.....	5
2.1.2 Histologi Payudara.....	7

2.2	Karsinoma Payudara Invasif Tidak Spesifik.....	12
2.2.1	Definisi.....	12
2.2.2	Epidemiologi.....	12
2.2.3	Faktor Risiko.....	13
2.2.4	Patogenesis.....	18
2.2.5	Klasifikasi Karsinoma Payudara Invasif.....	21
2.2.6	Histopatologi.....	22
2.2.7	Gejala Klinis.....	23
2.2.8	Diagnosis.....	24
2.2.9	Tatalaksana.....	31
2.2.10	Stadium Karsinoma.....	32
2.2.11	Prognosis.....	35
2.3	Karsinoma Payudara Tipe Molekuler Luminal B.....	35
2.3.1.	Penanda Tumor.....	35
2.3.2.	Definisi.....	39
2.3.3.	Epidemiologi.....	40
2.3.4.	Faktor Risiko.....	41
2.3.5.	Stadium.....	43
2.3.6.	Derajat Diferensiasi.....	43
2.3.7.	Prognosis.....	44
2.4	Kerangka Teori.....	45
2.5	Kerangka Konsep.....	46
BAB 3 METODE PENELITIAN.....		47
3.1	Jenis Penelitian.....	47
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian.....	47
3.2.1	Waktu Penelitian.....	47
3.2.2	Tempat Penelitian.....	47
3.3	Populasi dan Sampel.....	47
3.3.1	Populasi.....	47
3.3.2	Sampel.....	47
3.3.3	Kriteria Inklusi.....	49

3.4	Variabel Penelitian	49
3.4.1	Variabel Independen	49
3.4.2	Variabel Dependen	49
3.5	Definisi Operasional	50
3.6	Cara Pengumpulan Data	52
3.7	Cara Pengolahan dan Analisis Data	52
3.8	Alur Kerja Penelitian	53
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN		54
4.1	Hasil	54
4.1.1.	Prevalensi	55
4.1.2.	Analisis Univariat	58
4.1.3.	Analisis Bivariat	60
4.2	Pembahasan	64
4.2.1.	Prevalensi Karsinoma Payudara Invasif Tidak Spesifik terhadap Karsinoma Payudara	64
4.2.2.	Prevalensi Karsinoma Payudara Invasif Tidak Spesifik Tipe Molekuler Luminal B terhadap Karsinoma Payudara Invasif Tidak Spesifik	65
4.2.3.	Distribusi Pasien berdasarkan Karakteristik Klinikopatologi Usia	65
4.2.4.	Distribusi Pasien berdasarkan Karakteristik Klinikopatologi Status Menopause	66
4.2.5.	Distribusi Pasien berdasarkan Karakteristik Klinikopatologi Status Paritas	66
4.2.6.	Distribusi Pasien berdasarkan Karakteristik Klinikopatologi Derajat Diferensiasi	67
4.2.7.	Hubungan antara Usia dan Karsinoma Payudara Invasif Tidak Spesifik Tipe Molekuler Luminal B	68
4.2.8.	Hubungan antara Status Menopause dan Karsinoma Payudara Invasif Tidak Spesifik Tipe Molekuler Luminal B	69
4.2.9.	Hubungan antara Status Paritas dan Karsinoma Payudara Invasif Tidak Spesifik Tipe Molekuler Luminal B	69

4.2.10. Hubungan antara Derajat Diferensiasi dan Karsinoma Payudara Invasif Tidak Spesifik Tipe Molekuler Luminal B	71
4.3 Keterbatasan Penelitian	71
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	72
5.1. Kesimpulan	72
5.2. Saran.....	72
DAFTAR PUSTAKA	74
LAMPIRAN.....	85
BIODATA.....	105

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Klasifikasi karsinoma payudara invasif menurut WHO tahun 2019 ...	22
Tabel 2.2. Sistem grading Nottingham	30
Tabel 2.3. Definisi TNM stadium karsinoma	33
Tabel 2.4. Stadium karsinoma payudara	34
Tabel 2.5. Klasifikasi tipe molekuler karsinoma payudara	36
Tabel 3.1. Definisi operasional	50
Tabel 4.1. Prevalensi karsinoma payudara invasif tidak spesifik	56
Tabel 4.2. Prevalensi karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B	57
Tabel 4.3. Distribusi pasien berdasarkan karakteristik klinikopatologi usia	58
Tabel 4.4. Distribusi pasien berdasarkan karakteristik klinikopatologi status menopause	59
Tabel 4.5. Distribusi pasien berdasarkan karakteristik klinikopatologi status paritas	59
Tabel 4.6. Distribusi pasien berdasarkan karakteristik klinikopatologi derajat diferensiasi	60
Tabel 4.7. Hubungan antara usia dan karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B	60
Tabel 4.8. Hubungan antara kelompok usia ≤ 40 tahun dan >40 tahun terhadap karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B ..	61
Tabel 4.9. Hubungan antara status menopause dan karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B	62
Tabel 4.10. Hubungan antara status paritas dan karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B	63
Tabel 4. 11. Hubungan antara derajat diferensiasi dan karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B	64

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Anatomi payudara tampak sagital. Payudara tergantung oleh jaringan ikat yang kuat (<i>Ligg, suspensoria mammaria</i>) pada <i>Fascia pectoralis M. pectoralis mayor</i>	6
Gambar 2.2. Anatomi Payudara. Terdapat pembuluh darah dan saluran drainase limfatik payudara wanita	7
Gambar 2.3. Kelenjar payudara inaktif. Terdapat gambaran jaringan ikat dalam jumlah banyak dan sedikit unsur kelenjar. Pulasan: hematoksilin dan eosin. kiri pembesaran sedang; kanan pembesaran kuat.....	8
Gambar 2.4. Alveolar payudara. Perubahan yang terjadi pada unit sekretori alveoli dan sistem duktus kelenjar susu sebelum, selama, dan setelah kehamilan dan menyusui	9
Gambar 2.5. Alveolar payudara. Perkembangan alveolar pada payudara selama kehamilan. (a) kelenjar payudara dewasa tidak hamil bersifat inaktif. (b) kelenjar payudara pada saat kehamilan bersifat aktif. (c) kelenjar payudara saat laktasi	10
Gambar 2.6. Sel sekretori payudara saat laktasi. Sel lebih kolumnar dan mengandung tetesan lipid dengan berbagai ukuran, yang juga terlihat di susu (LD). Jaringan ikat (CT) mengandung pembuluh darah kecil (V). (X400)	11
Gambar 2. 7. Alveoli payudara. Terjadi regresi kelenjar payudara pasca laktasi dan sel mengalami apoptosis (X400).....	11
Gambar 2.8. Jalur utama perkembangan karsinoma payudara. Terdapat tiga jalur utama yaitu ER-positif (panah kuning), <i>triple</i> negatif (panah biru), dan HER2-overekspresi (panah hijau).....	19
Gambar 2.9. Karsinoma payudara invasif tidak spesifik dengan pola pertumbuhan ekspansif. (A) Massa poligonal (B) seluruh bagian histologis tumor. (C) Tumor terdiri dari kanker invasif yang padat dan besar. (D) Tumor memiliki derajat diferensiasi Nottingham 2.....	23

Gambar 2.10. Periksa Payudara Sendiri (SADARI). Tujuh langkah melakukan SADARI.....	25
Gambar 2. 11. Karsinoma payudara invasif tidak spesifik. (A) Nottingham <i>Grade</i> 1 (B) <i>Grade</i> 2 (C) <i>Grade</i> 3	30
Gambar 2.12. Imunohistokimia karsinoma payudara invasif luminal B. (A) reseptor estrogen positif, pewarnaan nuklir. (B) reseptor progesteron positif, pewarnaan inti. (C) HER2 1+ negatif, pewarnaan membran. (D) Ki-67 positif 30%, pewarnaan nuklir.	40
Gambar 4.1. Alur Pengambilan Sampel.....	55
Gambar 4.2. Prevalensi karsinoma payudara invasif tidak spesifik. Terjadi peningkatan prevalensi pada tahun 2021 dan prevalensi tidak terlalu berubah pada tahun 2022.	56
Gambar 4.3. Prevalensi karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B. Terjadi peningkatan prevalensi pada tahun 2021 dan penurunan prevalensi pada tahun 2022.	57

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar persetujuan (<i>informed consent</i>)	85
Lampiran 2. Struktur wawancara	89
Lampiran 3. Hasil <i>output</i> SPSS.....	90
Lampiran 4. Surat persetujuan etik	97
Lampiran 5. Surat izin penelitian	99
Lampiran 6. Surat selesai penelitian	100
Lampiran 7. Lembar konsultasi skripsi	101
Lampiran 8. Hasil pengecekan plagiarisme (turnitin).....	102
Lampiran 9. Tabel rekapan data penelitian	103

DAFTAR SINGKATAN

ATM	: Ataxia telangiectasia- <i>mutated</i>
BCS	: <i>Breast Conserving Surgery</i>
BLBC	: <i>Basal-like Breast Cancer</i>
BRCA1	: <i>Breast Cancer Gene 1</i>
BRCA2	: <i>Breast Cancer Gene 2</i>
CAF	: Cyclophosphamide, Doxorubicin, FluoroUracil
CBE	: <i>Clinical Breast Exam</i>
CCNE1	: Cyclin E1
CDH1	: Cadherin-1
CEF	: Cyclophosphamide, Epirubicin, FluoroUracil
CHEK 2	: <i>Checkpoint kinase 2</i>
CISH	: <i>Chromogenic In Situ Hybridization</i>
CMF	: Cyclophosphamide, Methotrexate, FluoroUracil
CT	: <i>Computed Tomography</i>
DCIS	: <i>Ductal Carcinoma In Situ</i>
ER	: <i>Estrogen Receptor</i>
FISH	: <i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>
HER2	: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
IARC	: International Agency for Research on Cancer
IBC-NST	: <i>Invasive breast carcinoma of no special type</i>
IDC	: <i>Invasive Ductal Carcinoma</i>
IFN- γ	: Interferon- γ
IHK	: Imunohistokimia
IL	: Interleukin
ILC	: Karsinoma Lobular Invasif
LCIS	: <i>Lobular Carcinoma In Situ</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NSEP1	: Nuclease sensitive element binding protein 1

PALB2	: <i>Partner and Localizer of BRCA2</i>
PET	: <i>Positron Emission Tomography</i>
PI3K	: Phosphatidylinositol 3-Kinase
PR	: <i>Progesterone Receptor</i>
PTEN	: <i>Phosphatase and Tensin Homologue</i>
RE	: Retikulum Endoplasma
SADARI	: Periksa Payudara Sendiri
SEER	: Surveillance and Epidemiology and End Results
Src	: Protoonkogen sarcoma
STK11	: Serine/Threonine Kinase 11
TAM	: <i>Tumor-associated macrophages</i>
Th1	: T helper tipe 1
Th2	: T helper tipe 2
TIL	: <i>Tumor-infiltrating lymphocyte</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
TNBC	: <i>Triple Negative Breast Carcinoma</i>
TNM	: Tumor, Nodul, Metastasis
TP53	: Tumor Protein 53
USG	: <i>Ultrasonography</i>
WHO	: World Health Organization

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma payudara adalah keganasan pada jaringan payudara baik dari epitel duktus atau/dan asini yang menyebabkan sel-sel di payudara tumbuh secara abnormal.^{1,2} Pada tahun 2020, terdapat 19.292.789 kasus baru karsinoma di dunia dan sebanyak 2.261.419 (11.7%) merupakan karsinoma payudara.³ Penderita karsinoma payudara di Indonesia mencapai 65.858 (30.8%) dari 396.914 penderita karsinoma dan merupakan penyebab kematian tertinggi kedua akibat karsinoma sebesar 22.430 kasus (9.6%).⁴ Pada tahun 2021 terdapat 315 kasus dengan benjolan/tumor di payudara di Sumatera Selatan dengan jumlah kasus di Kota Palembang sebanyak 64 kasus dengan benjolan/tumor yang diindikasikan sebagai karsinoma payudara.^{5,6}

Karsinoma payudara invasif tidak spesifik merupakan kelompok karsinoma payudara invasif yang besar dan heterogen dan tidak dapat diklasifikasikan secara morfologis sebagai salah satu dari tipe histologi spesifik.⁷ Karsinoma payudara tipe molekuler luminal B positif terhadap *Estrogen Receptor* (ER) dan/atau *Progesterone Receptor* (PR) dan tumor tumbuh lebih cepat dengan hasil positif atau negatif terhadap *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) serta ekspresi Ki-67 yang positif tinggi sehingga jumlah sel karsinoma yang aktif membelah tinggi (lebih dari 20%).^{1,8,9}

Penelitian di India ditemukan 60% dari kasus karsinoma payudara invasif tidak spesifik adalah karsinoma tipe molekuler luminal B.¹⁰ Penelitian di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada tahun 2014 – 2016 ditemukan 43.6% kasus karsinoma payudara luminal B dan di tahun 2014 – 2015 didapatkan 52.5% kasus karsinoma payudara luminal B dari 40 kasus karsinoma payudara invasif tidak spesifik.^{11,12}

Karsinoma payudara luminal B sering terjadi pada usia muda dengan karakteristik tumor yang lebih agresif dan stadium lebih tinggi. Penelitian di Pakistan, penderita karsinoma payudara luminal B tertinggi (47%) terjadi pada kelompok usia 31 hingga 50 tahun dan merupakan tipe paling banyak di wanita usia muda.¹³ Penelitian tahun 2014 – 2016 yang dilakukan di RSUP Sanglah didapatkan tipe molekuler terbanyak pada usia muda adalah tipe molekuler luminal B.¹⁴

Selama siklus menstruasi terjadi paparan estrogen pada payudara yang dapat meningkatkan risiko karsinoma payudara pada wanita yang masih mengalami menstruasi. Studi di tahun 2020 didapatkan bukti meningkatnya karsinoma payudara pada penderita yang masih menstruasi di seluruh dunia dan berdasarkan penelitian di Libya dan Kenya luminal B terjadi paling banyak pada pasien yang masih mengalami menstruasi.¹⁵⁻¹⁷ Nulipara juga dapat meningkatkan risiko terjadinya karsinoma payudara karena peningkatan stimulasi estrogen pada sel epitel payudara.¹⁸ Pada penelitian gabungan 9 kohort didapatkan hubungan antara paritas dan karsinoma payudara luminal.¹⁹

Karsinoma luminal B cenderung berdiferensiasi buruk, dengan proliferasi Ki67 tinggi dan pada beberapa kasus memiliki HER2+ yang menyebabkan luminal B memiliki tingkat keparahan, agresivitas, derajat dan prognosis lebih buruk di antara karsinoma yang bergantung pada hormon.^{20,12,21} Penelitian di RSUP Sanglah didapatkan derajat paling banyak karsinoma luminal B adalah derajat 3.¹⁴ Derajat diferensiasi terbanyak (63,7%) luminal B di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang adalah derajat 3.¹²

Berdasarkan data dan permasalahan di atas yaitu tingginya kasus karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B, serta masih terbatasnya penelitian mengenai karsinoma payudara tipe molekuler luminal B sehingga penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan karakteristik klinikopatologi terhadap karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan karakteristik klinikopatologi terhadap karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan karakteristik klinikopatologi terhadap penderita karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui prevalensi karsinoma payudara invasif tidak spesifik di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengetahui prevalensi karsinoma payudara tipe molekuler luminal B di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengetahui karakteristik klinikopatologi berdasarkan usia, status menopause, status paritas, dan derajat diferensiasi pasien karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B.
4. Mengetahui hubungan usia terhadap karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B.
5. Mengetahui hubungan status menopause terhadap karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B.
6. Mengetahui hubungan status paritas terhadap karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B.
7. Mengetahui hubungan derajat diferensiasi terhadap karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B.

1.4 Hipotesis

1. Terdapat hubungan usia terhadap karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B.

2. Terdapat hubungan status menopause terhadap karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B.
3. Terdapat hubungan status paritas terhadap karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B.
4. Terdapat hubungan derajat diferensiasi terhadap karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai prevalensi karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang dan mengetahui faktor yang berperan dalam terbentuknya karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B, serta menjadi bahan rujukan bagi penelitian selanjutnya.

1.5.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk meningkatkan pengetahuan, wawasan dan kewaspadaan tenaga kesehatan dan masyarakat mengenai faktor yang berpengaruh terhadap kejadian karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B dan menjadi bahan evaluasi terkait tindakan preventif dan promotif karsinoma payudara invasif tidak spesifik tipe molekuler luminal B.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Lampiran Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/414/2018 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Payudara. 2018. hlm. 8–40.
2. Centers for Disease Control and Prevention. *Basic Information About Breast Cancer* [Internet]. 2023 [dikutip 9 Juli 2023]. Tersedia pada: https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/index.htm
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, dkk. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 1 Mei 2021 [dikutip 13 Juni 2023];71(3):209–49. Tersedia pada: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>
4. Ferlay J, Ervik M, Lam F. Global Cancer Observatory: *Cancer Today. Indonesia Fact Sheet*. [Internet]. World Health Organization. 2020 [dikutip 13 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
5. Irawan D, Rahayu S, Hari M, Firdaus A, Ashari E. Profil Kesehatan Provinsi Sumatera Selatan Tahun 2021 [Internet]. 2022. Tersedia pada: www.dinkes.sumselprov.go.id.
6. Dinas Kesehatan Pemerintah Kota Palembang. Profil Kesehatan Tahun 2021. 2022. Palembang; 2022.
7. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Breast Tumours: WHO Classification of Tumours* [Internet]. 5th ed. Vol. 2. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019 [dikutip 29 Agustus 2023]. 1–109 hlm. Tersedia pada: <https://publications.iarc.fr/581>.
8. Widodo I, Dwianingsih EK, Triningsih E, Utoro T, Soeripto. *Clinicopathological Features of Indonesian Breast Cancers with Different Molecular Subtypes*. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2014 [dikutip 13 Juni 2023];15(15):6109–13. Tersedia pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25124582/>
9. Mayrovitz HN. *Breast Cancer. Breast Cancer* [Internet]. 6 Agustus 2022 [dikutip 15 Juni 2023]; Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583818/>

10. Radhakrishnan N, Mathews A, Rajeev K R, Nair P S, Bhargavan R, Viswanathan AJ. *Molecular Subtypes of Invasive Breast Carcinoma of No Special Type, their Correlation with Histopathological Features, Ki 67 Index and Tumor Budding: A Retrospective Comparative Study*. Indian J Pathol Microbiol. 2022;65(4).
11. Sulastri H, Murti K. Hubungan antara Overekspresi Vascular Endothelial Growth Factor dengan ER, PR, Her-2, Ki67 pada subtipe molekular karsinoma payudara invasif tidak spesifik. Jurnal Kedokteran dan Kesehatan. 2017;4(1).
12. Awaliah RP, Dewi C, Sari R. Karakteristik Klinikopatologik serta Hubungan Derajat Keganasan dengan Subtipe Molekular Luminal B pada Pasien Karsinoma Payudara di RSUP Mohammad Hoesin Palembang. Majalah Patologi Indonesia. 2022;31(1):351–8.
13. Hashmi AA, Aijaz S, Khan SM, Mahboob R, Irfan M, Zafar NI, dkk. *Prognostic Parameters of Luminal A and Luminal B Intrinsic Breast Cancer Subtypes of Pakistani Patients*. World J Surg Oncol [Internet]. 2 Januari 2018 [dikutip 28 Agustus 2023];16(1):1–6. Tersedia pada: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-017-1299-9>
14. Partini PD, Nirvana IW, Aduputra PA. Karakteristik Kanker Payudara Usia Muda di Subbagian Bedah Onkologi Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah tahun 2014-2016. Intisari Sains Medis [Internet]. 2018;9(1):76–9. Tersedia pada: <http://isainsmedis.id/>
15. Abousahmeen A, Ahmed M, Saud B, Elrais S, Kashbour M, Abuhlaiga M, dkk. *Molecular Subtypes and Clinicopathological Features of Breast Cancer in Libya: a First Glance*. Ther Radiol Oncol [Internet]. 2023 [dikutip 28 Agustus 2023]; Tersedia pada: <https://dx.doi.org/10.21037/tro-23-1>
16. Sayed S, Fan S, Moloo Z, Wasike R, Bird P, Saleh M, dkk. *Breast Cancer Risk Factors in Relation to Molecular Subtypes in Breast Cancer Patients from Kenya*. Breast Cancer Research [Internet]. 1 Desember 2021 [dikutip 28 Agustus 2023];23(1):1–17. Tersedia pada: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-021-01446-3>
17. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. *Global Burden and Trends in Premenopausal and Postmenopausal Breast Cancer: a Population-Based Study*. Lancet Glob Health. 1 Agustus 2020;8(8):1027–37.
18. Creasmanm William T, Mannel RS, Mutch DG, Tewari K, editor. *Breast Disease*. Dalam: DiSaia and Creasman *Clinical Gynecologic Oncology*. 10th ed. Elsevier; 2023. hlm. 319–44.

19. Gaudet MM, Gierach GL, Carter BD, Luo J, Milne RL, Weiderpass E, dkk. *Pooled Analysis of Nine Cohorts Reveals Breast Cancer Risk Factors by Tumor Molecular Subtype*. *Cancer Res* [Internet]. 10 Oktober 2018 [dikutip 28 Agustus 2023];78(20):6011. Tersedia pada: [/pmc/articles/PMC6223627/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32223627/)
20. Greene FL, Edge S, Schilsky RL. *Breast*. Dalam: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer; 2018. hlm. 589–633.
21. Sugiarto Hadiyanto AV, Miranti IP, Prajoko YW, Istiadi H. *Histological and Clinical Stage Profiles of Young-aged Breast Carcinoma*. *Diponegoro International Medical Journal*. 29 Juli 2022;3(1):1–6.
22. Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, Adam W.M. Mitchell. *Breast*. Dalam: *Gray's Basic Anatomy*. 3rd Edition. Elsevier; 2023. hlm. 64–6.
23. Keith L. Moore, A. M. R. Agur, II Arthur F. Dalley. *Breast*. Dalam: *Anatomi Klinis Dasar*. 7th ed. Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2019.
24. Urban & Fischer. *Female Breast*. Dalam: Paulsen F, Waschke J, editor. *Sobotta Atlas of Anatomy: General Anatomy and Musculoskeletal System*. 16th ed. Friedrich Paulsen, Jens Waschke: Elsevier; 2019. hlm. 138–42.
25. Richard S S. Mamma. Dalam: *Anatomi Klinis Berdasarkan Sistem*. Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2019.
26. Gartner LP. *Female Reproductive System*. Dalam: *Textbook of Histology*. 4th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. hlm. 553–7.
27. Anthony L. Mescher. *The Female Reproductive System*. Dalam: *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*. 16th edition. McGraw-Hill Education; 2021. hlm. 483–7.
28. Eroschenko VP. *Sistem Reproduksi Wanita*. Dalam: *Atlas Histologi diFiore dengan Korelasi Fungsional*. 12th Editon. Lippincott Williams & Wilkins; 2013. hlm. 482–7.
29. Dabbs DJ, editor. *Invasive Ductal Carcinoma of No Special Type and Histologic Grade*. Dalam: *Breast Pathology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. hlm. 491–505.
30. Kumar V, Abbas A, Aster JC. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 10th ed. Elsevier; 2020.
31. Alkabban FM, Ferguson T. *Breast Cancer*. *StatPearls* [Internet]. 26 September 2022 [dikutip 9 Juli 2023]; Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>

32. Kumar V, Abbas A, Aster JC. Breast. Dalam: *Robbins Basic Pathology*. 10th ed. Elsevier; 2018. hlm. 736–47.
33. Ervina R, Norahmawati E, Angelina A. Profil Klinikopatologi Karsinoma Payudara di Instalasi Patologi Anatomi RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. *Jurnal Klinik dan Riset Kesehatan*. 2022;1(1):12–21.
34. Sapino A, Kulka J, editor. *Invasive Carcinoma NST*. Dalam: *Breast Pathology*. Springer; 2020. hlm. 185–94.
35. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, dkk. *Breast Cancer Development and Progression: Risk Factors, Cancer Stem Cells, Signaling Pathways, Genomics, and Molecular Pathogenesis*. *Genes Dis*. 1 Juni 2018;5(2):77–106.
36. Anstey EH, Kincaid G. *Breastfeeding for Cancer Prevention [Internet]*. *Centers for Disease Control and Prevention*. 2019 [dikutip 27 Agustus 2023]. Tersedia pada: <https://blogs.cdc.gov/cancer/2019/08/01/breastfeeding-for-cancer-prevention/>
37. Dixon JM, editor. *Breast Cancer: Epidemiology, Risk Factors and Genetics*. Dalam: *ABC of Breast Diseases*. 4th ed. BMJ Books; 2012. hlm. 41–68.
38. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Deteksi Dini Kanker Payudara. Dalam: *Pedoman Teknis Pengendalian Kanker Payudara dan Kanker Leher Rahim*. Jakarta: Direktorat Pengendalian Penyakit Tidak Menular; 2013. hlm. 11–41.
39. Hiatt RA, Brody JG. *Environmental Determinants of Breast Cancer. The Annual Review of Public Health [Internet]*. 2 April 2018 [dikutip 9 Juli 2023];39:113–33. Tersedia pada: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-publhealth-040617-014101>
40. Bose SM, Sharma SC, Mazumdar A, Kaushik R, editor. *Classification of Breast Cancer*. Dalam: *Breast Cancer Comprehensive Management*. Springer; 2022. hlm. 71–87.
41. Fitzgibbons PL, Connolly JL, Bose S, Chen YY, De Baca ME, Edgerton M, dkk. *Standardized Pathology Report for Breast Cancer*. *J Breast Cancer [Internet]*. 2021 [dikutip 13 Juli 2023];24(1):1. Tersedia pada: [/pmc/articles/PMC7920867/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37920867/)
42. Kementerian Kesehatan Indonesia. 7 langkah melakukan SADARI [Internet]. Direktorat P2PTM. 2019 [dikutip 12 Juli 2023]. Tersedia pada: <https://p2ptm.kemkes.go.id/infographic-p2ptm/penyakit-kanker-dan%20kelainan%20darah/page/3/7-langkah-melakukan-sadari-bagian-1>

43. College of American Pathologists. *Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast*. 2018 [dikutip 12 Juli 2023]; Tersedia pada: www.cap.org/cancerprotocols.
44. Lamb CA, Vanzulli SI, Lanari C. *Hormone Receptors in Breast Cancer: More Than Estrogen Receptors*. *MEDICINA* (Buenos Aires). 2019;79(6):540–5.
45. Gomes Do Nascimento R, Otoni KM. *Histological and Molecular Classification of Breast Cancer: What Do We Know?* *Mastology*. 2020;30.
46. Tsang JYS, Tse GM. *Molecular Classification of Breast Cancer*. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2019;27(1):27–35. Tersedia pada: www.anatomicpathology.com
47. Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nuñez P, Acuña-Aguilar LE, Gómez-Valles FO, Ramírez-Valdespino CA. *Subtypes of Breast Cancer*. *Breast Cancer* [Internet]. 6 Agustus 2022 [dikutip 12 Juli 2023];31–42. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/>
48. Li Z, Wei H, Li S, Wu P, Mao X. *The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer*. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2022 [dikutip 10 Juli 2023];16:305–14. Tersedia pada: [/pmc/articles/PMC8801368/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8801368/)
49. Davey MG, Hynes SO, Kerin MJ, Miller N, Lowery AJ. *Ki-67 as a Prognostic Biomarker in Invasive Breast Cancer*. *Cancers* (Basel) [Internet]. 1 September 2021 [dikutip 10 Juli 2023];13(17). Tersedia pada: [/pmc/articles/PMC8430879/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8430879/)
50. Erber R, Hartmann A. *Histology of Luminal Breast Cancer*. *Breast Care* [Internet]. 21 Agustus 2020 [dikutip 13 Juli 2023];15(4):327–36. Tersedia pada: <https://dx.doi.org/10.1159/000509025>
51. Acheampong T, Kehm RD, Terry MB, Argov EL, Tehranifar P. *Incidence Trends of Breast Cancer Molecular Subtypes by Age and Race/Ethnicity in the US From 2010 to 2016*. *JAMA Netw Open*. 3 Agustus 2020;3(8):5–9.
52. Paramita S, Raharjo EN, Niasari M, Azizah F, Hanifah NA. *Luminal B is the Most Common Intrinsic Molecular Subtypes of Invasive Ductal Breast Carcinoma Patients in East Kalimantan, Indonesia*. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2019 [dikutip 13 Juli 2023];20(8):2247. Tersedia pada: [/pmc/articles/PMC6852838/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6852838/)
53. Shahid R, Gulzar R, Saleem O. *Molecular Subtypes of Breast Cancer by Immunohistochemical Profiling*. *International Journal of Pathology* [Internet]. 2018 [dikutip 28 Agustus 2023];16(2). Tersedia pada:

https://www.researchgate.net/publication/328744478_Molecular_Subtypes_of_Breast_Cancer_by_Immunohistochemical_Profiling

54. Subiyanto D, Kadi TA, Ismayiah I, Abdurrahman N, Utomo YP, Alifiansyah AR, dkk. Subtipe Molekuler Kanker Payudara di RSUD Madiun dan Hubungannya dengan Grading Histopatologi. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. 13 Desember 2021;31(3):193–202.
55. Li H, Sun X, Miller E, Wang Q, Tao P, Liu L, dkk. *BMI, Reproductive Factors, and Breast Cancer Molecular Subtypes: A Case-control Study and Meta-analysis*. *J Epidemiol* [Internet]. 2017 [dikutip 28 Agustus 2023];27(4):143–51. Tersedia pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28142040/>
56. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL, dkk. *Associations of Breast Cancer Risk Factors with Tumor Subtypes: a Pooled Analysis From the Breast Cancer Association Consortium studies*. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2 Februari 2011 [dikutip 28 Agustus 2023];103(3):250–63. Tersedia pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21191117/>
57. Purwanto H, Handojo D, Haryono SJ, Harahap WA, editor. *Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara*. Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi; 2014.
58. Surakasula A, Nagarjunapu GC, Raghavaiah K V. *A Comparative Study of Pre- and Post-Menopausal Breast Cancer: Risk Factors, Presentation, Characteristics and Management*. *J Res Pharm Pract* [Internet]. 2014 [dikutip 28 Agustus 2023];3(1):12. Tersedia pada: </pmc/articles/PMC4078652/>
59. Ntirenganya F, Twagirumukiza JD, Bucyibaruta G, Rugwizangoga B, Rulisa S. *Premenopausal Breast Cancer Risk Factors and Associations with Molecular Subtypes: A Case-Control Study*. *Int J Breast Cancer*. 2021;2021(5560559).
60. Islam T, Matsuo K, Ito H, Hosono S, Watanabe M, Iwata H, dkk. *Reproductive and Hormonal Risk Factors for Luminal, HER2-overexpressing, and Triple-negative Breast Cancer in Japanese Women*. *Annals of Oncology* [Internet]. 1 September 2012 [dikutip 28 Agustus 2023];23(9):2435–41. Tersedia pada: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419351841/fulltext>
61. Bennis S, Abbass F, Akasbi Y, Znati K, Joutei KA, El Mesbahi O, dkk. *Prevalence of Molecular Subtypes and Prognosis of Invasive Breast Cancer in North-East of Morocco: Retrospective study*. *BMC Res Notes* [Internet].

- 13 Agustus 2012 [dikutip 28 Agustus 2023];5(1):1–8. Tersedia pada: <https://bmcresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-5-436>
62. Pereira C, Martis M, D’Souza R, Tauro LF. *Correlation of Clinicopathological Features of Breast Cancer with Molecular Subtypes Taking Ki-67 into Consideration: Single Institution Experience Over 5 Years*. *Curr Health Sci J* [Internet]. Januari 2021 [dikutip 28 Agustus 2023];47(3):348. Tersedia pada: </pmc/articles/PMC8679147/>
 63. Li J, Chen Z, Su K, Zeng J. *Clinicopathological Classification and Traditional Prognostic Indicators of Breast Cancer*. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2015 [dikutip 28 Agustus 2023];8(7):8500. Tersedia pada: </pmc/articles/PMC4555752/>
 64. Kaur Somal P, Sancheti S, Sharma A, Pramod Sali A, Chaudhary D, Goel A, dkk. *A Clinicopathological Analysis of Molecular Subtypes of Breast Cancer using Immunohistochemical Surrogates: A 6-Year Institutional Experience from a Tertiary Cancer Center in North India*. *South Asian J Cancer* [Internet]. 2023 [dikutip 28 Agustus 2023];12(2):104–11. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1761942>
 65. Hashmi AA, Aijaz S, Khan SM, Mahboob R, Irfan M, Zafar NI, dkk. *Prognostic Parameters of Luminal A and Luminal B Intrinsic Breast Cancer Subtypes of Pakistani Patients*. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2 Januari 2018 [dikutip 13 Juli 2023];16(1):1–6. Tersedia pada: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-017-1299-9>
 66. National Center for Health Statistics. *Age* [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 [dikutip 29 Agustus 2023]. Tersedia pada: <https://www.cdc.gov/nchs/hus/sources-definitions/age.htm>
 67. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, dkk. *Breast Cancer Statistics, 2022*. *CA Cancer J Clin*. November 2022;72(6):524–41.
 68. World Health Organization. *Menopause* [Internet]. 2022 [dikutip 15 Juni 2023]. Tersedia pada: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>
 69. Chambers GM, Venetis CA, Jorm LR, Stavrou EP, Vajdic CM. *Parity: A key measure of confounding in data-linkage studies of outcomes after medically assisted reproduction*. *Int J Popul Data Sci* [Internet]. 30 Januari 2020 [dikutip 15 Juni 2023];5(1). Tersedia pada: </pmc/articles/PMC7473264/>
 70. World Health Organization. *Robson Classification: Implementation Manual*. Geneva: World Health Organization; 2017. 12 hlm.

71. Taris Pasaribu E, Issakh B, Maritska Z. Trend Kanker Payudara di Semarang: Analisis Tipe Histologi dan Molekuler. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan : Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya*. 12 Desember 2018 [dikutip 8 Desember 2023];5(3):108–13. Tersedia pada: <https://ejournal.unsri.ac.id/index.php/jkk/article/view/6649>
72. Wahyudin GG, Sugiarto S, Marindawati M. Karakteristik Reseptor Estrogen, Reseptor Progesteron dan Reseptor Epidermal Manusia – 2 Uji pada Grading Histologi Karsinoma Payudara RS Pusat Pertamina Jakarta Tahun 2015 - 2020. *Muhammadiyah Journal of Midwifery*. 31 Desember 2022;3(2):44.
73. American Cancer Society. *Invasive Breast Cancer (IDC/ILC)* [Internet]. 2021 [dikutip 8 Desember 2023]. Tersedia pada: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/invasive-breast-cancer.html>
74. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pemeriksaan Aspirasi Jarum Halus [Internet]. 2022 [dikutip 2 Januari 2024]. Tersedia pada: https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/114/pemeriksaan-aspirasi-jarum-halus#
75. Cosar R, Sut N, Topaloglu S, Tastekin E, Nurlu D, Ozler T, dkk. *Classifying Invasive Lobular Carcinoma as Special Type Breast Cancer may be Reducing its Treatment Success: A Comparison of Survival Among Invasive Lobular Carcinoma, Invasive Ductal Carcinoma, and No-lobular Special Type Breast Cancer*. *PLoS One* [Internet]. 1 Juli 2023 [dikutip 17 Desember 2023];18(7). Tersedia pada: [/pmc/articles/PMC10332623/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3610332623/)
76. Pandit P, Patil R, Palwe V, Gandhe S, Patil R, Nagarkar R. *Prevalence of Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Single Institutional Experience of 2062 Patients*. *Eur J Breast Health* [Internet]. 1 Januari 2020 [dikutip 8 Desember 2023];16(1):39. Tersedia pada: [/pmc/articles/PMC6939714/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36939714/)
77. Shah A, Haider G, Abro N, Bhutto S, Baqai TI, Akhtar S, dkk. *Correlation Between Age and Hormone Receptor Status in Women With Breast Cancer*. *Cureus* [Internet]. 26 Januari 2022 [dikutip 8 Desember 2023];14(1). Tersedia pada: <https://www.cureus.com/articles/76633-correlation-between-age-and-hormone-receptor-status-in-women-with-breast-cancer>
78. Jenkins EO, Deal AM, Anders CK, Prat A, Perou CM, Carey LA, dkk. *Age-Specific Changes in Intrinsic Breast Cancer Subtypes: A Focus on Older Women*. *Oncologist* [Internet]. 1 Oktober 2014 [dikutip 8 Desember 2023];19(10):1076. Tersedia pada: [/pmc/articles/PMC4200998/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24200998/)
79. Centers for Disease Control and Prevention. *Risk Factors for Early Breast Cancer* [Internet]. 2023 [dikutip 22 Desember 2023]. Tersedia pada:

https://www.cdc.gov/cancer/breast/young_women/bringyourbrave/breast_cancer_young_women/risk_factors.htm

80. Cathcart-Rake EJ, Ruddy KJ, Bleyer A, Johnson RH. *Breast Cancer in Adolescent and Young Adult Women Under the Age of 40 Years*. JCO Oncol Pract. 15 Juni 2021;17(6):305–13.
81. Lope V, Martín M, Castelló A, Casla S, Ruiz A, Baena-Cañada JM, dkk. *Physical activity and breast cancer risk by pathological subtype*. Gynecol Oncol. 1 Maret 2017;144(3):577–85.
82. Gago-Dominguez M, Castelao JE, Gude F, Fernandez MP, Aguado-Barrera ME, Ponte SM, dkk. *Alcohol and breast cancer tumor subtypes in a Spanish Cohort*. Springerplus [Internet]. 1 Desember 2016 [dikutip 2 Januari 2024];5(1):1–9. Tersedia pada: /pmc/articles/PMC4715100/
83. Atashgaran V, Wrin J, Barry SC, Dasari P, Ingman W V. *Dissecting the Biology of Menstrual Cycle-associated Breast Cancer Risk*. Front Oncol. 26 Desember 2016;6(267).
84. Abubakar M, Sung H, Bcr D, Guida J, Tang TS, Pfeiffer RM, dkk. *Breast Cancer Risk Factors, Survival and Recurrence, and Tumor Molecular Subtype: Analysis of 3012 Women from an Indigenous Asian Population*. Breast Cancer Res [Internet]. 18 September 2018 [dikutip 8 Desember 2023];20(1). Tersedia pada: /pmc/articles/PMC6145192/
85. Paltiel O, Tajuddin SM, Polanker Y, Yazdgerdi S, Manor O, Friedlander Y, dkk. *Grand Multiparity and Reproductive Cancer in the Jerusalem Perinatal Study Cohort*. Cancer Causes and Control. 1 Februari 2016;27(2):237–47.
86. Horn J, Opdahl S, Engstrøm MJ, Romundstad PR, Tretli S, Haugen OA, dkk. *Reproductive history and the risk of molecular breast cancer subtypes in a prospective study of Norwegian women*. Cancer Causes and Control [Internet]. 1 Mei 2014 [dikutip 2 Januari 2024];25(7):881–9. Tersedia pada: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10552-014-0388-0>
87. Giudici F, Scaggiante B, Scomersi S, Bortul M, Tonutti M, Zanconati F. *Breastfeeding: A reproductive factor able to reduce the risk of luminal B breast cancer in premenopausal White women*. European Journal of Cancer Prevention [Internet]. 2017 [dikutip 2 Januari 2024];26(3):217–24. Tersedia pada: https://journals.lww.com/eurjcancerprev/fulltext/2017/05000/breast_feeding__a_reproductive_factor_able_to.6.aspx
88. Van Herck Y, Feyaerts A, Alibhai S, Papamichael D, Decoster L, Lambrechts Y, dkk. *Is cancer biology different in older patients?* Lancet Healthy Longev [Internet]. 1 Oktober 2021 [dikutip 22 Desember

- 2023];2(10):e663–77. Tersedia pada:
<http://www.thelancet.com/article/S2666756821001793/fulltext>
89. Nuratifah AP, Irawiraman H, Hasanah N. Derajat Histopatologi Berhubungan dengan Ekspresi Ki-67 pada Kanker Payudara Invasif No Special Type di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Jurnal Verdure*. 2022;4(1):50–5.
 90. Aini N, Basuki R. Hubungan antara Ekspresi Protein HER-2/Neu dengan Derajat Diferensiasi Penderita Karsinoma Payudara Jenis Duktus Invasif. *Jurnal Kedokteran Muhammadiyah*. 2015;2(1).
 91. Aman NA, Doukoure B, Koffi KD, Kouï BS, Traore ZC, Kouyate M, dkk. *HER2 overexpression and correlation with other significant clinicopathologic parameters in Ivorian breast cancer women*. *BMC Clin Pathol* [Internet]. 17 Januari 2019 [dikutip 22 Desember 2023];19(1). Tersedia pada: [/pmc/articles/PMC6335844/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3335844/)
 92. Zhu YC, Zhang Y, Deng SH, Jiang Q, Wang DS. *Correlation between histopathological grading and shear-wave elastography in evaluating invasive carcinoma of no special type*. *Exp Ther Med* [Internet]. 1 Desember 2018 [dikutip 22 Desember 2023];16(6):4700–6. Tersedia pada: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2018.6790/abstract>
 93. Satyananda V, Oshi M, Endo I, Takabe K. *High BRCA2 Gene Expression is Associated with Aggressive and Highly Proliferative Breast Cancer*. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 1 November 2021 [dikutip 22 Desember 2023];28(12):7356–65. Tersedia pada: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-021-10063-5>
 94. Stucci LS, Internò V, Tucci M, Perrone M, Mannavola F, Palmirotta R, dkk. *The ATM Gene in Breast Cancer: Its Relevance in Clinical Practice*. *Genes (Basel)* [Internet]. 2021 [dikutip 22 Desember 2023];12(5). Tersedia pada: [/pmc/articles/PMC8152746/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38152746/)
 95. Jayadi T, Rustam BM, Kristi P, Dewi NC, Probowati W, Hariatmoko H, dkk. *The Association Between Age Groups with Clinicopathologic and Molecular Subtypes of Breast Cancer Patients*. *Smart Medical Journal*. 20 September 2022;5(2):93.
 96. Lee MK, Varzi LA, Chung DU, Cao MA, Gornbein J, Apple SK, dkk. *The Effect of Young Age in Hormone Receptor Positive Breast Cancer*. *Biomed Res Int*. 2015;2015(325715).
 97. Alzaman AS, Mughal SA, Alzaman YS, Alzaman ES. *Correlation between Hormone Receptor Status and Age, and its Prognostic Implications in Breast*

- Cancer Patients in Bahrain*. Saudi Med J [Internet]. 1 Januari 2016 [dikutip 8 Desember 2023];37(1):37. Tersedia pada: [/pmc/articles/PMC4724677/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801411/)
98. Zagami P, Fernandez-Martinez A, Rashid NU, Hoadley KA, Spears PA, Curigliano G, dkk. *Association of PIK3CA Mutation With Pathologic Complete Response and Outcome by Hormone Receptor Status and Intrinsic Subtype in Early-Stage ERBB2/HER2-Positive Breast Cancer*. JAMA Netw Open [Internet]. 1 Desember 2023 [dikutip 2 Januari 2024];6(12):e2348814–e2348814. Tersedia pada: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetwopen/fullarticle/2813160>
 99. Reinhardt K, Stückrath K, Hartung C, Kaufhold S, Uleer C, Hanf V, dkk. *PIK3CA-mutations in breast cancer*. Breast Cancer Res Treat [Internet]. 1 Desember 2022 [dikutip 2 Januari 2024];196(3):483. Tersedia pada: [/pmc/articles/PMC9633529/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801411/)
 100. Menikdiwela KR, Kahathuduwa C, Bolner ML, Rahman RL, Moustaid-Moussa N. *Association between Obesity, Race or Ethnicity, and Luminal Subtypes of Breast Cancer*. Biomedicines 2022, Vol 10, Page 2931 [Internet]. 15 November 2022 [dikutip 2 Januari 2024];10(11):2931. Tersedia pada: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/11/2931/htm>
 101. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Friedenreich CM, Calle EE, dkk. *Menarche, Menopause, and Breast Cancer Risk: Individual Participant Meta-analysis, including 118 964 Women with Breast Cancer from 117 Epidemiological Studies*. Lancet Oncol [Internet]. 1 November 2012 [dikutip 8 Desember 2023];13(11):1141. Tersedia pada: [/pmc/articles/PMC3488186/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801411/)
 102. Qiu SQ, Waaijer SJH, Zwager MC, de Vries EGE, van der Vegt B, Schröder CP. *Tumor-associated macrophages in breast cancer: Innocent bystander or important player?* Cancer Treat Rev. 1 November 2018;70:178–89.
 103. Puspasari D, Istiadi H, Amarwati S. Hubungan Ekspresi Tumor-Associated Macrophages (TAM)/CD68 dengan Status Ekspresi HER2 pada Karsinoma Payudara Invasif. Media Medika Muda. Mei 2017;2(2).
 104. Setyawati Y, Rahmawati Y, Widodo I, Ghozali A, Purnomosari D. *The Association between Molecular Subtypes of Breast Cancer with Histological Grade and Lymph Node Metastases in Indonesian Woman*. Asian Pac J Cancer Prev [Internet]. 1 Mei 2018 [dikutip 8 Desember 2023];19(5):1263–8. Tersedia pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801411/>