

**KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI
SERTA HUBUNGAN DERAJAT
KEGANASAN DENGAN KARSINOMA
PAYUDARA SUBTIPE MOLEKULAR
LUMINAL B**

Skripsi

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



Oleh:

**REIHAN PUTRI AWALIAH
04011181621037**

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2019
1

HALAMAN PENGESAHAN

**KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI SERTA HUBUNGAN DERAJAT
KEGANASAN DENGAN KARSINOMA PAYUDARA SUBTIPE
MOLEKULER LUMINAL B**

Oleh:

Reihan Putri Awaliah

04011181621037

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

Palembang, 18 Desember 2019

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

dr. Citra Dewi, Sp.PA(K)
NIP. 198012052010122001

Pembimbing II

dr. Riana Sari Puspita, M.Biomed
NIP. 198509172019032013

Penguji I

dr. Henny Sulastri, Sp.PA (K)
NIP. 194909101977102001

Penguji II

dr. Yan Effendi Hasvim, DAHK
NIP. 194901111976031001

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Mengetahui,

Wakil Dekan I



Dr. dr. Radiyah Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes
NIP. 197207172008012007

PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Penelitian ini telah dilaksanakan sesuai prosedur yang ditetapkan.
2. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister dan/atau doktor), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
3. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
4. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

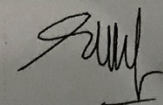
Palembang, 10 Desember 2019

Yang membuat pernyataan

(Reihan Putri Awaliah)

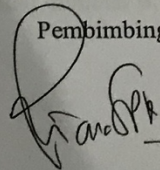
Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Citra Dewi, Sp.PA (K)
NIP. 198012052010122001

Pembimbing II



dr. Riana Sari Puspita, M.Biomed
NIP. 198509172019032013

ABSTRAK

KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI SERTA HUBUNGAN DERAJAT KEGANASAN DENGAN KARSINOMA PAYUDARA SUBTIPE MOLEKULAR LUMINAL B

(Reihan Putri A, Citra Dewi, Riana Sari Puspita, Desember 2019, 139
Halaman) Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang

Latar belakang : Karsinoma payudara merupakan penyakit tertinggi kedua yang menyebabkan kematian di Indonesia dengan jumlah 58.256 kasus baru pada tahun 2018 dan proporsi 16,7% pada seluruh kasus karsinoma. Subtipe luminal B dicatat hampir sekitar 27% dari seluruh kejadian karsinoma payudara. Subtipe luminal B memiliki perilaku klinis yang lebih agresif dan dianggap memiliki prognosis yang tidak menguntungkan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik klinikopatologi serta hubungan derajat keganasan dengan karsinoma payudara subtipe molekular luminal B.

Metode : Penelitian ini bersifat deskriptif analitik dengan metode *cross sectional* menggunakan data sekunder penderita karsinoma payudara yang terdaftar di RSUP Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Januari 2014 - 31 Desember 2016.

Hasil : Dari 903 pasien karsinoma payudara di RSUP Mohammad Hoesin Palembang, 394 pasien mengalami karsinoma payudara subtipe molekular luminal

B. Insidensi dan prevalensi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B pada tahun 2016 adalah 4.7 per 10 pasien karsinoma payudara dan 4.4 per 10 pasien karsinoma payudara. Mayoritas karsinoma payudara subtipe molekular luminal B terjadi pada kelompok penderita dengan usia ≥ 40 tahun (81,7%), berjenis kelamin perempuan (98,7%), ras Melayu (100%), status menikah (98,8%), ibu rumah tangga (68,3%), tipe histopatologi karsinoma invasif non spesifik (75,9%), dasar diagnosis dengan histologi primer (89,5%), derajat histopatologi tinggi/grade III (63,7%), dengan perluasan tumor yang terlokalisir (60,6%), tatalaksana dengan operasi (51,4%), tidak terdapat metastasis (60,0%), lateralitas tumor sisi kanan (50,8%) dan dengan status HER2- (65,2%). Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara tipe histopatologi tumor dan karsinoma payudara subtipe molekular luminal B ($p=0,499$). Terdapat hubungan yang signifikan antara derajat keganasan dan karsinoma payudara subtipe molekular luminal B ($p=0,009$).

Kesimpulan : Karsinoma payudara subtipe molekular luminal B di RSUP Mohammad Hoesin Palembang memiliki karakteristik klinikopatologi kurang baik, terutama dilihat dari derajat histopatologi, indeks Ki67 dan usia.

Kata kunci : Karsinoma payudara, subtipe molekular, luminal B, tipe histopatologi, derajat keganasan.

ABSTRACT

CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF LUMINAL B BREAST CANCER AND THE RELATIONSHIP BETWEEN HISTOLOGICAL GRADE WITH LUMINAL B BREAST CANCER

(Reihan Putri A, Citra Dewi, Riana Sari Puspita, December 2019, 139 Pages)

Faculty of Meidicine Sriwijaya University

Background: Breast carcinoma is the second highest disease to cause death in Indonesia with 58,256 new cases in 2018 and a proportion of 16.7% from all the carcinoma cases. Luminal B is known for its more aggressive clinical behavior and unfavorable prognosis. This study was designed to determine the clinicopathological characteristics and the relationship histological grade with breast carcinoma subtype molecular luminal B.

Methods : This is an descriptive analytic study with cross sectional design using secondary data of breast carcinoma patients registered at RSUP Mohammad Hoesin Palembang for the period of January 1, 2014 - December 31, 2016.

Result: From 903 breast carcinoma patients in RSUP Mohammad Hoesin Palembang, 394 patients had breast carcinoma subtype molecular luminal B. The incidence and prevalence of breast carcinoma subtype molecular luminal B in 2016 were 4.7 per 10 breast carcinoma patients and 4.4 per 10 breast carcinoma patients. The majority of breast carcinoma subtype molecular luminal B occur in the group of patients aged ≥ 40 years (81.7%), female (98.7%), Malay race (100%), marital status (98.8%) , housewives (68.3%), histopathological carcinoma invasive non-specific type (75.9%), basic diagnosis with primary histology (89.5%), high grade/grade III (63.7%), localized (60.6%), surgical management (51.4%), no metastases (60.0%), right-sided tumor laterality (50.8%) and with HER2- (65.2%). There was no significant relationship between histopathological type and breast carcinoma molecular subtype luminal B ($p = 0.499$). There was a significant relationship between the histopathology grade and breast carcinoma molecular subtype luminal B ($p = 0.009$).

Conclusion: breast carcinoma molecular subtype luminal B at RSUP Mohammad Hoesin Palembang has poor clinicopathological characteristics, especially in terms of histopathological grade, Ki67 index and age.

Key words: breast carcinoma, molecular subtype, luminal B, histopathological type, histopathological grade

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Allah SWT, karena atas rahmat dan hidayah-Nya, karya tulis yang berjudul “Karakteristik klinikopatologi serta Hubungan Derajat Keganasan dengan Karsinoma Payudara Subtipe Molekular Luminal B” dapat diselesaikan dengan baik. Karya tulis ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Terimakasih kepada dr. Citra Dewi, Sp.PA (K) dan dr. Riana Sari Pupita Rasyid, M.Biomed atas ilmu yang diberikan serta kesabaran dan kesediaan meluangkan waktu untuk membantu saya dalam penyusunan skripsi hingga selesai dibuat. Terimakasih kepada dr. Henny Sulastri, Sp.PA (K) dan dr. Yan Effendi Hasyim, DAHK sebagai penguji yang sudah memberikan banyak masukan dan saran dalam pembuatan skripsi.

Tak lupa ucapan terimakasih kepada kedua orangtua tercinta saya Papa Eldi dan Mama Rita, serta kedua adik saya Aal dan Farid. Ucapan terimakasih juga saya sampaikan kepada sahabat saya Aswin, Endik, Della, Maya, Hani, Fira, Kak Emil, Kak Supit, Kak Rida, Debby, Haiqal, Dibyo, Fathur, Biaggi, keluarga SIGAP serta semua teman-teman lainnya yang tidak bisa disebut satu persatu yang tak pernah henti memberikan dukungan dan semangat bagi saya.

Penyusunan karya tulis ini masih terdapat banyak kekurangan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun akan sangat bermanfaat untuk perbaikan di masa yang akan datang. Semoga karya tulis ini dapat bermanfaat bagi kitasemua.

Palembang, Desember 2019

Penulis

Reihan Putri Awaliah

NIM.04011181621037

DAFTAR SINGKATAN

ADH	: <i>Atypical Ductal Hyperplasia</i>
AIIs	: <i>Aromatase Inhibitors</i>
AJCC	: <i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALH	: <i>Atypical Lobular Hyperplasia</i>
BCCA	: <i>British Columbia Cancer Agency</i>
BCS	: <i>Breast Conserving Surgery</i>
BCT	: <i>Breast-Conserving Therapy</i>
BRCA 1	: <i>Breast Cancer Gene 1</i>
BRCA 2	: <i>Breast Cancer Gene 2</i>
CT-Scan	: <i>Computerized Tomography Scan</i>
CKs	: <i>Cytokeratin</i>
CDKs	: <i>Cyclin Dependent Kinase</i>
DCIS	: <i>Ductal Carcinoma In Situ</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ESMO	: <i>European Society for Medical Oncology</i>
ER	: <i>Estrogen Receptor</i>
ETD	: <i>Extralobular Terminal Duct</i>
FISH	: <i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>
FNAB	: <i>Fine Needle Aspiration Biopsi</i>
Globocan	: <i>Global Observatory Cancer</i>
HER 2	: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor</i>
IARC	: <i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICD-O	: <i>International Classification of Diseases for Oncology</i>
IDC	: <i>Invasive Ductal Carcinoma</i>
IHC	: <i>Immunohistochemistry</i>
ILC	: <i>Invasive Lobular Carcinoma</i>
ISH	: <i>In situ hybridization</i>
ITD	: <i>Intralobular Terminal Duct</i>

Kemenkes RI	: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
LCIS	: <i>Lobular Carcinoma In Situ</i>
MMP	: <i>Matrix Metaloproteinase</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NBF	: <i>Neutral Buffer Formalin</i>
PAS	: <i>Periodic Acid-Schiff</i>
PR	: <i>Progesterone Receptor</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
TDLU	: <i>Terminal Duct Lobular Unit</i>
TNM	: Tumor Nodul Metastasis
UDH	: <i>Usual Ductal Hyperplasia</i>
ULH	: <i>Usual Lobular Hyperplasia</i>
USG	: <i>Ultrasonography</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PERNYATAAN.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN PUBLIKASI.....	iii
ABSTRAK.....	iv
<i>ABSTRACT</i>.....	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR SINGKATAN	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR GRAFIK.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
 BAB I 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 Secara teoritis/akademis	4
1.5.2 Manfaat praktis/klinis	4
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	 5
2.1 Embriologi Payudara	5
2.2 Anatomi dan Histologi Payudara	5
2.3 Karsinoma Payudara	10
2.3.1 Definisi karsinoma payudara	10
2.3.2 Epidemiologi karsinoma payudara	11
2.3.3 Etiologi karsinoma payudara	11
2.3.4 Faktor resiko karsinoma payudara.....	12

2.3.5 Karsinogenesis	13
2.3.6 Gejala klinis karsinoma payudara.....	17
2.3.7 Penegakan diagnosis karsinoma payudara.....	18
2.3.8 Klasifikasi karsinoma payudara.....	22
2.3.8.1 Klasifikasi berdasarkan histopatologi tumor	22
2.3.8.2 Klasifikasi berdasarkan sub tipe molekular	33
2.3.9 Derajat keganasan.....	34
2.3.10 Stadium karsinoma payudara.....	34
2.3.11 Tatalaksana karsinoma payudara.....	36
2.3.12 Prognosis karsinoma payudara	39
2.4 Karsinoma Payudara Sub tipe Luminal B.....	39
2.5 Biologi Molekular Karsinoma Payudara	40
2.5.1 Reseptor estrogen	41
2.5.2 Reseptor progesteron	41
2.5.3 Protein Ki-67	42
2.5.4 <i>Human epidermal growth factor receptor/HER2</i>	43
2.6 Kerangka Teori	45
2.7 Kerangka Konsep.....	46
BAB III METODE PENELITIAN	47
3.1 Jenis Penelitian	47
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	47
3.3 Populasi dan Sampel.....	47
3.3.1 Populasi	47
3.3.2 Sampel	47
3.3.2.1 Besar sampel	47
3.3.2.2 Cara pengambilan sampel.....	48
3.3.3 Kriteria inklusi dan eksklusi	48
3.4 Variabel Penelitian.....	48
3.4.1 Variabel dependen	48
3.4.2 Variabel independen	49
3.4.3 Karakteristik sosiodemograf.....	49
3.4.4 Karakteristik klinikopatologis	49
3.5 Definisi Operasional	50

3.6 Cara Kerja/Pengumpulan Data	52
3.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	52
3.8 Kerangka Operasional.....	53
3.9 Jadwal Kegiatan.....	54
3.10 Anggaran.....	54
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	55
4.1 Hasil.....	55
4.1.1 Insiden dan prevalensi	55
4.1.2 Analisis univariat	49
4.1.2.1 Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok usia	56
4.1.2.2 Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok jenis kelamin	58
4.1.2.3 Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok ras.	59
4.1.2.4 Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok status pernikahan	60
4.1.2.5 Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok pekerjaan	61
4.1.2.6 Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok tipe histopatologi tumor	62
4.1.2.7 Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok dasar diagnosis.	63
4.1.2.8 Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok derajat keganasan	65
4.1.2.9 Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok stadium klinis	66
4.1.2.10 Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok ekstensi klinis	67
4.1.2.11 Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok tatalaksana	68

4.1.2.12	Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok metastasis	69
4.1.2.13	Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok jumlah metastasi	69
4.1.2.14	Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok lateralitas	70
4.1.2.15	Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan status HER2.....	70
4.1.3	Analisis Bivariat	71
4.1.3.1	Hubungan antara derajat keganasan dan karsinoma payudara subtipe molekular luminal B.....	71
4.2	Pembahasan.....	72
4.2.2	Insiden dan prevalensi.....	72
4.2.3	Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok usia	72
4.2.4	Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok jenis kelamin	73
4.2.5	Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok ras.	74
4.2.6	Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok status pernikahan.....	75
4.2.7	Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok pekerjaan... ..	76
4.2.8	Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok tipe histopatologi tumor... ..	77
4.2.9	Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok dasar diagnosis.	77
4.2.10	Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok derajat keganasan... ..	78
4.2.11	Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok stadium klinis... ..	78
4.2.12	Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok ekstensi klinis.	79
4.2.13	Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok tatalaksana	80

4.2.14	Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok metastasis.	80
4.2.15	Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok jumlah metastasi.	81
4.2.16	Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan kelompok lateralitas. ...	81
4.2.17	Distribusi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B berdasarkan status HER2	82
4.2.18	Hubungan antara derajat keganasan dan karsinoma payudara subtipe molekular luminal B	82
4.3	Kelemahan Penelitian	84
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		85
5.1	Kesimpulan	85
5.2	Saran	85
DAFTAR PUSTAKA.....		86
LAMPIRAN		102
ARTIKEL		143
BIODATA.....		155

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Klasifikasi histologis tumor payudara	21
Tabel 2. Subtipe molekular karsinoma payudara	33
Tabel 3. Sistem grading Nottingham	34
Tabel 4. Stadium TNM untuk karsinoma payudara.....	35
Tabel 5. Stadium karsinoma payudara.....	36
Tabel 6. <i>Targeted treatment for breast cancer</i>	38
Tabel 7. Definisi operasional.....	50
Tabel 8. Jadwal kegiatan.....	54
Tabel 9. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan tahun	55
Tabel 10. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan usia	57
Tabel 11. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan jenis kelamin	58
Tabel 12. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan ras.....	59
Tabel 13. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan status pernikahan	60
Tabel 14. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan pekerjaan	61
Tabel 15. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan tipe histopatologi tumor	62
Tabel 16. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan dasar diagnosis	64
Tabel 17. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan derajat keganasan	65
Tabel 18. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan stadium klinis	66
Tabel 19. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan ekstensi klinis	68
Tabel 20. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan tatalaksana	68
Tabel 21. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan metastasis	69
Tabel 22. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan jumlah metastasis	70
Tabel 23. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan lateralitas	70
Tabel 24. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan status HER2	71
Tabel 25. Hubungan derajat keganasan dengan karsinoma payudara subtipe molekular luminal B	72

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Anatomi payudara tampak depan	6
Gambar 2. Anatomi payudara normal tampak samping.....	7
Gambar 3. Lobulus payudara normal	8
Gambar 4. <i>Terminal duct lobar unit</i>	9
Gambar 5. Sistem limfatik payudara	10
Gambar 6. Jalur perkembangan karsinoma payudara	15
Gambar 7. Pemeriksaan inspeksi payudara.....	18
Gambar 8. Teknik palpasi payudara, aksila, infraklavikula dan supraklavikula	19
Gambar 9. Karsinoma duktal in situ (DCIS) jenis komedo	24
Gambar 10. Karsinoma lobular in situ	25
Gambar 11. Karsinoma duktal invasif jenis tidak khusus	26
Gambar 12. Karsinoma lobular invasif	27
Gambar 13. Karsinoma tubular.....	27
Gambar 14. Karsinoma kribiform invasif	28
Gambar 15. Karsinoma meduler	29
Gambar 16. Karsinoma adenosquamous... ..	29
Gambar 17. Karsinoma dengan differensiasi apokrin	30
Gambar 18. Karsinoma musinis.....	31
Gambar 19. Karsinoma dengan differensiasi sel cincin signet	32
Gambar 20. Karsinoma mikropapiller invasif	33
Gambar 21. Perbedaan operasi pembedahan payudara dengan masektomi	37
Gambar 22. Kerangka teori.....	45
Gambar 23. Kerangka konsep.....	46
Gambar 24. Kerangka operasional.....	53

DAFTAR TABEL

	Halaman
Grafik 1. Insidensi dan prevalensi karsinoma payudara subtipe molekular luminal B periode 2014-2016.	56
Grafik 2. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan usia	57
Grafik 3. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan jenis kelamin	58
Grafik 4. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan ras.	59
Grafik 5. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan status pernikahan	61
Grafik 6. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan pekerjaan.	62
Grafik 7. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan tipe histopatologi tumor	63
Grafik 8. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan dasar diagnosis	64
Grafik 9. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan derajat keganasan	66
Grafik 10. Distribusi karsinoma payudara berdasarkan stadium klinis	67

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Sertifikat Etik	102
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian	103
Lampiran 3. Lembar Konsultasi Skripsi	104
Lampiran 4. Lampiran Data SPSS	105

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma payudara adalah tumor ganas yang berasal dari epitel duktus payudara (Pinder, Lee dan Ellis, 2014). Karsinoma payudara merupakan karsinoma paling umum kedua di dunia dengan data dari *Globocan* menyebutkan pada tahun 2018 terdapat 2.088.849 (11,6%) kasus baru karsinoma payudara di seluruh dunia, sedangkan di kawasan Asia Tenggara ditemukan 137.514 kasus baru karsinoma payudara dengan proporsi 4,17% dan di Indonesia terdapat 58.256 kasus baru karsinoma payudara pada tahun 2018 dengan proporsi 16,7% (*Global Observatory Cancer*, 2018). Meskipun karsinoma payudara dianggap penyakit negara maju, hampir 50% dari kasus karsinoma payudara terjadi di negara-negara berkembang (WHO, 2017). Provinsi dengan angka prevalensi tertinggi untuk kasus karsinoma payudara di Indonesia adalah Provinsi DI Yogyakarta yaitu sebesar 0,24% (Kementerian Kesehatan RI, 2016). Di Sumatra Selatan estimasi jumlah kasus payudara pada tahun 2013 adalah sebanyak 772 kasus (Kementrian Kesehatan RI, 2015).

Global Observatory Cancer (2018), menyebutkan bahwa karsinoma payudara merupakan penyakit tertinggi kedua yang menyebabkan kematian di Indonesia. Terdapat 626.679 (6.6%) kasus kematian akibat karsinoma payudara di seluruh dunia, 50.935 (1.61%) kasus kematian akibat karsinoma payudara di Asia Tenggara dan 22.692 (11%) kasus kematian akibat karsinoma payudara di Indonesia.

Insidensi karsinoma payudara pada laki-laki sangat rendah dibandingkan wanita, yaitu hanya terdapat 2.550 kasus baru karsinoma payudara invasif pada laki-laki di Amerika Serikat sedangkan pada wanita terdapat 268.670 kasus baru karsinoma payudara invasif di Amerika Serikat. Ini artinya wanita 100 kali lebih mungkin untuk mengalami karsinoma payudara. (*American Cancer Society*, 2018).

Berdasarkan *American Cancer Society* (2018), karsinoma payudara lebih mungkin terjadi pada wanita yang lebih tua, dengan insidensinya yang mulai meningkat ketika wanita berusia diatas 40 tahun dan insidensi tertinggi saat wanita berusia diatas 70 tahun. Selain faktor usia dan jenis kelamin terdapat faktor lain yang memungkinkan terjadinya karsinoma berupa riwayat keluarga, *breast density*, faktor resiko reproduktif, lingkungan dan ras (Goldman dan Schafer, 2016, Pollan M, 2013, Stopeck, 2012).

Karsinoma payudara memiliki gambaran histologi maupun profil molekuler yang heterogen. Berdasarkan klasifikasi histologisnya, terdapat kurang lebih 20 jenis gambaran histopatologi tumor payudara (Lakhani, Ellis dan Schnitt, 2012). Sedangkan berdasarkan profil molekulernya, Falck A, *et al.*, (2013) membagi karsinoma payudara menjadi 4 sub tipe molekuler yaitu luminal A, luminal B, *HER2-overexpression* dan *basal like* atau *triple negative*.

Sub tipe luminal B dicatat sekitar 27% dari seluruh karsinoma payudara (Falck *et al.*, 2013). Tumor luminal B menunjukkan peningkatan ekspresi *growth receptor signaling genes*, meskipun hanya 10% tumor yang *HER2*-positif dari imunohistokimianya (Loi S, *et al.*, 2009). Dibanding sub tipe luminal A, sub tipe luminal B dikenal dengan perilaku klinis yang lebih agresif dan prognosis yang tidak menguntungkan (Györfy B, *et al.*, 2009), namun prognosanya lebih baik dibandingkan sub-tipe *basal-like* dan *HER2-enriched* (Baselga, 2010). Karsinoma payudara sub tipe luminal B mengekspresikan $Ki-67 > 14\%$, ekspresi *Ki-67* yang tinggi ini erat hubungannya dengan prognosis buruk pada penderita karsinoma payudara (Jeong S, *et al.*, 2011).

Sejauh ini masih sedikit sekali laporan mengenai penelitian karsinoma payudara sub tipe molekuler luminal B terutama di Sumatera Selatan. Oleh karena itu, penelitian ini dirancang untuk mengetahui karakteristik klinikopatologi serta hubungan derajat keganasan dengan karsinoma payudara sub tipe molekuler luminal B pada penderita yang dirawat di RSUP Mohammad Hoesin Palembang.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana karakteristik klinikopatologi serta hubungan derajat keganasan dengan karsinoma payudara subtype molekuler luminal B?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk mengetahui karakteristik klinikopatologi serta hubungan derajat keganasan dengan karsinoma payudara subtype molekuler luminal B di RSUP Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Januari 2014 - 31 Desember 2016.

1.3.2 Tujuan khusus

- a. Mengetahui insiden dan prevalensi karsinoma payudara subtype molekuler luminal B periode 1 Januari 2014 - 31 Desember 2016.
- b. Mengetahui distribusi frekuensi karsinoma payudara subtype molekuler luminal B berdasarkan data sosiodemografi berupa usia, jenis kelamin, ras, status pernikahan dan pekerjaan.
- c. Mengetahui distribusi frekuensi karsinoma payudara subtype molekuler luminal B berdasarkan karakteristik klinikopatologi berupa histopatologi tumor, ekstensi klinis, tatalaksana, stadium penyakit, derajat keganasan, metastasis, jumlah metastasis dan lateralitas.
- d. Mengetahui distribusi frekuensi karsinoma payudara subtype molekuler luminal B berdasarkan status HER2.

1.4 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian adalah terdapat hubungan yang signifikan antara derajat keganasan dengan karsinoma payudara subtype molekuler luminal B.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Secara teoritis/akademis

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kesehatan dan dapat dijadikan bahan rujukan bagi penelitian selanjutnya.

1.5.2 Secara praktis/klinis

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan wawasan dari ilmu yang telah didapat selama studi mengenai karsinoma payudara subtipe molekuler luminal B bagi peneliti.

DAFTAR PUSTAKA

- Adam, A., Dixon, A.K., Gillard, J.H., Schaefer-Prokop, C., Grainger, R.G. dan Allison, D.J. 2015. *Grainger & Allison's Diagnostic Radiology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, Láng I, Robidoux A, Martín M, Nortier JW, Paterson AH, Rimawi MF, Cañada JM, Thürlimann B, Murray E, Mamounas EP, et al. 2014. CALOR investigators. *Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial*. *Lancet Oncol.*; 15:156–63
- Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, Ravdin P, Bugarini R, Baehner FL, Davidson NE, Sledge GW, Winer EP, Hudis C, et al. 2010. *Breast Cancer Intergroup of North America. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial*. *Lancet Oncol.* 11:55–65.
- American Cancer Society. 2018. *Cancer Facts and Figures 2018*. Atlanta: American Cancer Society. (<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf> Di akses 25 Juni 2019)
- Amin, M.B., Edge, S.B., Greene, F.L., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershenwald, J.E., Compton, C.C., Hess, K.R., Sullivan, D.C. dan Jessup, J.M. 2017. *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer. New York.
- Anders, C. K., Johnson, R., Litton, J., Phillips, M., & Bleyer, A. (2009). Breast cancer before age 40 years. *Seminars in oncology*, 36(3), 237–249. doi:10.1053/j.seminoncol.2009.03.001
- Arpita Kabiraj et al. 2015. *Principle and Techniques of Immunohistochemistry – A Review*. *Int J Biol Med Res.* 6(3): 5204-5210

- Arvold N, Alphonse G. Taghian, Andrzej Niemierko, Rita F. Abi Raad, Meera Sreedhara, Paul L. Nguyen, Jennifer R. Bellon, Julia S. Wong, Barbara L. Smith, and Jay R. Harris. 2011. *Age, Breast Cancer Subtype Approximation, and Local Recurrence After Breast-Conserving Therapy*. American Society of Clinical. Oncology.
- Asia A, Sampepanjung D. *Correlation between Her2 Expression with the Age and Histological Grading on Female Breast Cancer in Wahidin Sudirohusodo General.*
- Astutik, R.Y., 2014. *Payudara Dan Laktasi*. Salemba Medika. Edisi 1.
- Atkins, K.A. dan Kong, C. 2013. *Practical Breast Pathology: A Diagnostic Approach E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Bagaria SP, SHamonki J, Kinnaird M, et al. 2011. *The florid subtype of lobular carcinoma in situ; marker or precursor for invasive lobular carcinoma? Ann surg oncol*. 18:1845-1851 doi: 10.1245/s10434-011-1563-0
- Baggish, M.S. dan Karram, M.M. 2016. *Atlas of Pelvic Anatomy and Gynecologic Surgery E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Baselga, J. 2010. *Treatment of HER2-overexpressing breast cancer*. Ann Oncol. 21(7), vii36–vii40 doi: 10.1093/annonc/mdq421
- Bhoo-Pathy, N., Hartman, M., Yip, C. H., Saxena, N., Taib, N. A., Lim, S. E., ... Verkooijen, H. M. 2012. *Ethnic differences in survival after breast cancer in South East Asia. PloS one*, 7(2), e30995. doi:10.1371/journal.pone.0030995
- Blick, T., Hugo, H., Widodo, E., Waltham, M., Pinto, C., Mani, S.A., Weinberg, R.A., Neve, R.M., Lenburg, M.E., Thompson, E.W. 2010. *Epithelial mesenchymal transition traits in human breast cancer cell lines parallel the CD44^{hi}/CD24^{lo}– stem cell phenotype in human breast cancer*. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 15, 235-252. doi: 10.1007/s10911-010-9175-z
- Brufsky A. M. 2011: *In Understanding the estrogen receptor signaling pathway: focus on current agents for breast cancer in postmenopausal women* (<https://mdedge-files-live.s3.us-east-2.amazonaws.com/files/s3fs-public/issues/articles/0808343.pdf> Di Akses 25 Juni 2019)

- Cancello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, Montagna E, Iorfida M, Mazza M, Balduzzi A, Veronesi P. 2012. *Progesterone receptor loss identifies luminal B breast cancer subgroups at higher risk of relapse*. *Ann Oncol*. 2012;24(3):661–8.
- Chand, P., Garg, A., Singla, V., & Rani, N. 2018. *Evaluation of Immunohistochemical Profile of Breast Cancer for Prognostics and Therapeutic Use*. *Nigerian journal of surgery: official publication of the Nigerian Surgical Research Society*, 24(2), 100–106. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6158994/> Di akses 10 Juli 2019)
- Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. 2009. *Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer*. *J Natl Cancer Inst Tran and Bedard Breast Cancer Research*. 2011, 13:221 (<http://breast-cancer-research.com/content/13/6/221> Di Akses 29 Juni 2019)
- Chen AC, Paulino AC, Schwartz MR, Rodriguez AA, Bass BL, Chang JC et al. 2014. *Population-based comparison of prognostic factors in invasive micropapillary and invasive ductal carcinoma of the breast*. *Br J Cancer* 111:619–622. doi: [10.1038/bjc.2014.301](https://doi.org/10.1038/bjc.2014.301)
- Cherbal F, Gaceb H, Mehemmai C, Saiah I, Bakour R, Rouis AO, et al. 2015. *Distribution of molecular breast cancer subtypes among Algerian women and correlation with clinical and tumor characteristics: a population-based study*. *Breast Dis*. 2015;35(2):95-102. doi: [10.3233/BD-150398](https://doi.org/10.3233/BD-150398). [PubMed: [25736840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25736840/)].
- Clemons M, Danson S, Hamilton T, Goss P. 2012. *Locoregionally recurrent breast cancer: incidence, risk factors and survival*. *Cancer Treat Rev*. 2001; 27:67–82 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11319846> Di akses 2 Juli 2019)
- Cote ML, Ruterbusch JJ, Alos B, et al. *Benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer in African America*. *Cancer prev res (Phila)*. 5:1375-1380

- Cowin P, Wysolmerski J. 2010. *Molecular mechanisms guiding embryonic mammary gland development*. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20484386> Di akses 5 Juli 2019)
- Creighton, C.J., Li, X., Landis, M., Dixon, J.M., Neumeister, V.M., Sjolund, A., Rimm, D.L., Wong, H., Rodriguez, A., Herschkowitz, J.I., Fan, C., Zhang, X., He, X., Pavlick, A., Gutierrez, M.C., Renshaw, L., Larionov, A.A., Faratian, D., Hilsenbeck, S.G., Perou, C.M., Lewis, M.T., Rosen, J.M., Chang, J.C. 2009. *Residual breast cancers after conventional therapy display mesenchymal as well as tumor-initiating features*. Proc Natl Acad Sci USA. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19666588> Di akses 7 Juli 2019)
- Dabbs DJ. 2013. *Diagnostic Immunohistochemistry*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; p 1-41
- Desantis CE, Fedewa SA, Sauer AG, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. 2015. *Breast Cancer Statistics: Convergence of Incidence Rates Between Black and White Women*. 2016;66(1):31–42. doi: 10.3322/caac.21320.
- Ellis, I.O., Collins, L., Ichihara, S., MacGrogan, G. 2012. *Invasive Carcinoma of no special type*. In: Lakhani, S.R., Ellis, I.O., Schnitt, S.J. Editors. WHO Classification of tumours of the breast. IARC Press: Lyon. 34-38.
- Falck AK, Fernö M, Bendahl PO, Rydén L. 2013. *St Gallen molecular subtypes in primary breast cancer and matched lymph node metastases – aspects on distribution and prognosis with luminal A tumours: result from a prospective randomized trial*. BMC cancer. 13: 558: 1–10 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4222553/>, Di akses 29 Juni 2019)
- Fenga C. 2016. *Occupational exposure and risk of breast cancer*. Biomedical reports, vol. 4, pp. 282-29.
- Ferri, F.F. 2018. *Ferri's Clinical Advisor. E-Book: 5 Books in 1*. Elsevier Health Sciences.
- Firdaus V R, Aswiyanti Asri, Daan Khambri, Wirsma Arif Haraha. 2016. *Hubungan Grading Histopatologi dan Infiltrasi Limfovaskular dengan Subtipe Molekuler pada Kanker Payudara Invasif di Bagian Bedah RSUP*.

- Dr. M. Djamil Padang*. Jurnal Andalas. Pendidikan Dokter FK UNAND (Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang), Bagian Patologi Anatomi FK UNAND, Bagian Bedah FK UNAND/RSUP Dr. M.Djamil Padang.
- Fourati A, Hamouda Boussen, Michéle V El May, Aida Goucha, Bouthaina Dabbabi, Amor Gamoudi, Rachida Sfar, Khaled Rahal, Ahmed El May and Mansour Ben Abdallah. 2012. *Descriptive analysis of molecular subtypes in Tunisian breast cancer*. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2012 doi: 10.1111/ajco.12034
- Global Observatory Cancer. 2018. *Cancer Today: Breast Fact Sheet*. (<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf> Di akses 20 Juni 2019)
- Global Observatory Cancer. 2018. *Indonesia Fact Sheet*. (<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>, Di akses 20 Juni 2019)
- Goldman, L. dan Schafer, A.I. 2016. *Goldman's Cecil Medicine E-Book*. Elsevier Health Sciences
- Gomez R, Ossa CA, Montoya ME, Echeverri C, Angel G, Ascutar J, et al. 2015. *Impact of immunohistochemistry-based molecular subtype on chemosensitivity and survival in Hispanic breast cancer patients following neoadjuvant chemotherapy*. Ecancermedicallscience. 2015;9:1-12.
- Gray MJ, Gallick GE. 2010. *The Role of Oncogene Activation in Tumor Progression*. USA: Springer, 19-22.
- Györfy B, Schäfer R. 2009. *Meta-analysis of gene expression profiles related to relapse-free survival in 1,079 breast cancer patients*. *Breast Cancer Res Treat.* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052860> Di akses 23 Juni 2019)
- Handayani, L., Suharmiati, A. M., & Ayuningtyas, A. 2012. Menaklukkan Kanker Serviks Dan Kanker Payudara Dengan 3 Terapi Alami. AgroMedia
- Haroon, Saroona., Hashmi, Atif Ali., Khurshid, Amna., Kanpurwala, Muhammad Adnan., Mutjuba, Shafaq., Malik, Babar., et al. 2013. *Ki-67 Index in Breast*

- Cancer: Correlation with Other Prognostic Markers and Potential in Pakistani Patients. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992002> Di akses 27 Juni 2019)
- Hartaningsih D, Sudarsa. 2014. *Kanker Payudara Pada Pasien Wanita Usia Muda di Bagian Bedah Onkologi Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Tahun 2002-2012*. Jurnal Medika Udayana.
- Hicks David G., Lester Susan Carole. 2016. *Diagnostic Pathology: Breast*. Second edition. | Salt Lake City, UT: Elsevier, Inc., ISBN 978-0-323-37712-1
- Hospital. *The Indonesian Journal of Medical Science*. 2010;2(1);8-15
- Hyo Jung Ahn, Soo Jin Jung, Tae Hyun Kim, Min Kyung Oh, Hye-Kyoung Yoon. 2015. *Differences in Clinical Outcomes between Luminal A and B Type Breast Cancers according to the St. Gallen Consensus 2013*. J Breast Cancer 2015 June; 18(2): 149-159 <http://dx.doi.org/10.4048/jbc.2015.18.2.149>
- I Gede Made Satya Wangsa, I Wayan Nirvana, Putu Anda Tusta Adiputra, Ni Putu Ayu Pande Arista Dewi. 2018. *Gambaran stadium dan jenis histopatologi kanker payudara di Subbagian Bedah Onkologi RSUP Sanglah Denpasar tahun 2015-2016*. Intisari Sains Medis 2018, Volume 9. (<https://isainsmedis.id/index.php/ism/article/viewFile/165/177> Di akses 23 Juni 2019)
- Ikeda, D. dan Miyake, K.K. 2016. *Breast Imaging: The Requisites E-Book*. Elsevier Health Sciences
- Inwald, EC., Klinkhammer-Schalke, M., Hofstadter, F., Zeman, F., Koller, M., Gertstenhauer, M., et al. 2013. *Ki-67 Is A Prognostic Parameter In Breast Cancer Patients: Results of A Large Population-Based Cohort of A Cancer Registry*. Breast Cancer Res Treat 139: 539-552. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23674192> Di akses 22 Juni 2019)
- Jeong S, et al. 2011. *Hormone Receptor Status Rather Than HER2 Status is Significantly Associated with Increased Ki-67 and p53 Expression in Triple-negative Breast Carcinomas, and High Expression of Ki-67 but Not p53 is Significantly Associated with Axillary Nodal Metastasis in Triple-negative and High-Grade Non-Triple-Negative Breast Carcinomas*. Am J ClinPathol.

135:230-237. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21228363> Di akses 21 Juni 2019)

Judistira J. 2011. *Hubungan Antara Subtipe Imunohistokimia Karsinoma Payudara Dengan Karakteristik Klinikopatologisnya di Rsup Dr. Sardjito Yogyakarta Tahun 2010-2011*. [Thesis]. Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2016. Pekan Deteksi Dini Kanker pada Perempuan di DKI Jakarta. (<http://www.depkes.go.id/article/view/16101100001/pekan-deteksi-di-kanker-pada-perempuan-di-dki-jakarta-.html> Di akses 20 Juni 2019)

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2016. Panduan penatalaksanaan kanker payudara. Komite penanggulangan kanker nasional. (<http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPKPayudara.pdf> Di akses 23 Juni 2019)

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2015. Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan Edisi Semester I Tahun 2015. (<file:///C:/Users/user/Downloads/buletin-kanker.pdf> Di akses 23 Juni 2019)

Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor HK.01.07/MENKES/414/2018 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Payudara

Kondov, B., Milenkovicj, Z., Kondov, G., Petrushevska, G., Basheska, N., Bogdanovska-Todorovska, M., Ivkovski, L. 2018. *Presentation of the Molecular Subtypes of Breast Cancer Detected by Immunohistochemistry in Surgically Treated Patients. Open access Macedonian journal of medical sciences*, 6(6), 961–967. doi:10.3889/oamjms.2018.231 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6026408/> Di akses 23 Juli 2019)

Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, et al. (2010) *Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations*. J Clin Oncol 2010; 28:2114-2112.

- Kosir, M. A. .2018. 'Breast Cancer', *Mercks Manual*, (<https://www.merckmanuals.com/home/women-shealth-issues/breast-disorders/breast-cancer> Di akses 29 Juni 2019)
- Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N. dan Aster, J.C. 2013. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition E-Book*. Ninth Ed. Elsevier health sciences
- Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N. dan Aster, J.C. 2015. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition E-Book*. Elsevier health sciences
- Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N. dan Aster, J.C. 2018. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition E-Book*. Tenth Ed. Elsevier health sciences
- Kurniawaty NF, 2019. *Hubungan ekspresi IL-17 dengan gambaran klinikopatologi pasien karsinoma payudara di Bagian/Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, periode 1 Januari 2017 - 30 September 2018*. Tesis pada program studi Spesialis Patologi Anatomi Unsri yang tidak dipublikasikan. Hal 14-21.
- Kwok TC, Rakha EA, Lee AHS, Grainge M, Green AR, Ellis IO, et al. 2010. *Histological grading of breast cancer on needle core biopsy: The role of immunohistochemical assessment of proliferation*. *Histopathology*. 57(2):212–9. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3564399/> Di akses 6 Juli 2019)
- Lakhani, S.R. Ellis I, Schnitt S, et al. 2012. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 4th ed International Agency for Research on Cancer.
- Lal P, Tan LK, Chen B. *Correlation of HER-2 Status with Estrogen and Progesterone Receptors and Histologic Features in 3,655 Invasive Breast Carcinomas*. *American Journal Clinic Pathology*. 2005;123;541-546
- Lari SA and Kuerer HM. 2011. *Review: Biological Markers in DCIS and Risk of Breast Recurrence: A Systemetic Review*. *Journal of Cancer* 2; 232-61 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552384> Di akses 9 Juli 2019)

- Liana L. K., Lirauka F. 2012. *Karakteristik pasien kanker payudara dan penanganannya di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru periode januari 2010desember 2012*. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha, accessed 15 November 2019, Available at: repository.maranatha.edu>1010154_Journal
- Lim GCC, Halimah Y. 2004. *Cancer Incidence in Malaysia 2003*. National Cancer Registry Kuala Lumpur.
- Lincoln, J dan Wilensky. 2008. *Kanker payudara diagnosis dan solusinya*, Jakarta: Prestasi Pustakaraya.
- Loi S, Sotiriou C, Haibe-Kains B, Lallemand F, Conus NM, Piccart MJ, Speed TP, McArthur GA. 2009. *Gene expression profile identifying activated growth factor signaling in poor prognosis (Luminal-B) estrogen receptor positive breast cancer*. BMC Med Genomics. 2:37. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19552798> Di akses 27 Juni 2019)
- Maggie C. U. Cheang, Stephen K. Chia, David Voduc, Dongxia Gao, Samuel Leung, Jacqueline Snider, Mark Watson, Sherri Davies, Philip S. Bernard, Joel S. Parker, Charles M. Perou, Matthew J. Ellis, Torsten O. Nielsen. 2009. *Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients with Luminal B Breast Cancer. Vol 1*. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2684553/> Di akses 2 Juli 2019)
- Marjolein D., Mensink, M., & Zwart, W. (2016). The Estrogen Receptor α -Cistrome Beyond Breast Cancer. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 30(10), 1046–1058. doi:10.1210/me.2016-1062
- Metzger-filho O, Sun Z, Viale G, Price KN, Crivellari D, Snyder RD, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Goldhirsch A, Cardoso F. 2013. *Patterns of Recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX*. J Clin Oncol. 31:3083–90 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897954> Di akses 6 Juli 2019)
- Muchlis R. 2015. *Update Breast Cancer Management Diagnostic and Treatment*. Majalah Kedokteran Andalas, Vol. 38, No. Supl. 1, Agustus 2015.

- Munjal K, Ambaye A, Evans MF, Mitchell J, Nandedkari S, Cooper K. 2009. *Immunohistochemical Analysis of ER, PR, Her2 and CK5/6 in Infiltrative Breast Carcinomas in Indian Patients*. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2009;10;773-778
- Nahabedian, M.Y. dan Neligan P.C. 2018. *Plastic Surgery: Volume 5: Breast E Book*. Elsevier Helath Sciences.
- National Cancer Institute. 2019. *Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer*. (<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> Di akses 22 Juni 2019)
- Nigam M, Nigam B. 2013. *Triple Assessment of Breast – Gold Standard in Mass Screening for Breast Cancer Diagnosis*. Iosr-Jdms.7(3):1–7 (<http://www.iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol7-issue3/A0730107.pdf> Di akses 6 Juli 2019)
- Nomundelger Gankhuyag, Kang-Hoon Lee, Je-Yoel Cho. 2017. *The Role of Nitrosamine (NNK) in Breast Cancer Carcinogenesis*. J Mammary Gland Biol Neoplasia (2017) 22:159–170 DOI 10.1007/s10911-017-9381-z
- Noviana H. *Race against breast cancer*. Geneflash; 2011. Desember. KalGen Laboratory. 1-4
- Omar Hameed, Shi Wei, Mohammed Mokhtar D, Heidi Umphrey. 2015. *Advances in surgical pathology Breast Cancer*. 218-220
- Partini P D O, Nirvana I W, Adiputra P A T. 2018. *Karakteristik kanker payudara usia muda di Subbagian Bedah Onkologi Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah tahun 2014-2016*. Intisari Sains Medis 2018, Volume 9, Number 1: 76-79 P-ISSN: 2503-3638, E-ISSN: 2089-9084
- Paulsen F, Waschke J. 2011. *Sobotta Atlas Human Anatomy*. Vol 1. Elsevier. P114-116
- Perez AA, Rocha RM, Balabram D, Souza Ada S, Gobbi H. 2013. *Immunohistochemical profile of high-grade ductal carcinoma in situ of the breast*. Clinics (Sao Paulo). 2013;68(5):674-8. doi: [10.6061/clinics/2013\(05\)15](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(05)15). [PubMed: [23778408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23778408/)]. [PubMed Central: [PMC3654337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3654337/)].

- Pratama N P, Yunita E dan Tyas D R. 2011. *Ekstrak Kulit Pisang Kepok (Mlisaparadisiilca L.) Sebagai Fitoestrogen Pada perkembangan kelenjar payudara Tikus terovarietomi melalui Peningkatan ekspresi C-Myc*. Jurnal Saintifika, Volume III No.1 (<http://i-lib.ugm.ac.id/jurnal/download.php?dataId=11481> Di akses 23 Juli 2019)
- Pinamonti M, Zanconati F. 2018. *Breast Cytopathology. Assessing the Value of FNAC in the Diagnosis of Breast Lesions*. Monogr Clin Cytol. Basel, Karger, 2018, vol 24, pp 20-24.
- Pinder SE, Lee AHS, Ellis IO. 2014. *The Breasts*. In: Herrington CS ed. Muir's Textbook of Pathology, 15th ed. Boca Raton: Taylor and Francis Group. pp. 451-60
- Pollan M, Ascunce N, Ederra M, et al. 2013. *Mammographic density and risk of breast cancer according to tumor characteristic and mode on detection: A Spanish population-based case-control study*. Breast Cancer Res 2013;15; R9 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23360535> Di akses 6 Juli 2019)
- Porth, Carol., Matfin, Glenn., 2009. *Pathophysiology: Concepts of Altered Health States, Eighth Edition*. Philadelphia: Wolter Kluwers Health / Lippincott Williams & Wilkins.
- Prat A, Cheang MCU, Mart'in M, et al. 2013. *Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer*. J Clin Oncol 31:203-209, 2013 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233704> Di akses 28 Juni 2019)
- Putri EB. 2011. *Karakteristik penderita karsinoma nasofaring di departemen ilmu kesehatan THT-KL FKUP/RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung Periode Tahun 2006 - 2010 [skripsi]*. Bandung: Universitas Padjadjaran
- Rahman G. A. 2011. *Breast Conserving Therapy: A surgical Technique where Little Can Mean More. Journal of surgical technique and case report*. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3192521/>, Di akses 3 Juli 2019)
- Rahmawati, Y., Setyawati, Y., Widodo, I., Ghazali, A., & Purnomosari, D. 2018. *Molecular Subtypes of Indonesian Breast Carcinomas - Lack of Association*

- with Patient Age and Tumor Size. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 19(1).(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5844611/#!po=30.5556>, Di akse 10 Juli 2019)
- RnCeus Interactive. *Breast Anatomy*. (<http://www.rnceus.com/dcis/anat.html> Di akses 23 Juli 2019)
- Rondonuwu R G, Rompas S, Bataha Y. 2016. Hubungan Antara Perilaku Olahraga Dengan Kadar Gula Darahpenderita Diabetes Mellitus Di Wilayah Kerja Puskesmaswolaang Kecamatan Langowan Timur. Vol 4, No 1 (2016)
- Rubina Gulzar, Ruqaiya Shahid and Omema Saleem. 2018. *Molecular Subtypes of Breast Cancer by Immunohistochemical Profiling*. Dow International Medical College, Dow University of Health Sciences, Karachi, Pakista. Int.j.pathol.2018;16(2)
- Rustamdji dan Marisca S. 2017. *Karakteristik Histopatologik dan Imunofenotipik Kanker Payudara di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta, Indonesia*. Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine Universitas Pelita Harapan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia / Rumah Sakit Ciptomangunkusumo.
- Satria A, J., Hairani, S.R., Damanik, 2014 *Hubungan dukungan keluarga dengan tingkat kecemasan pasien yang menjalani kemoterapi di ruang anyelir*.
- SEER PROGRAM. 1975. *Self instructional Manual for Tumor Registrars*. Book 6. US Department health, education and welfare. National Institute of Health.
- Senkus E., Kyriakides S., Ohno S., Penault-Liorca F., Poortmans P., Rutgers E., Zackrisson S., Cardoso F. 2015. *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up*. Annals of Oncology, vol. 26 (Supplement 5), pp. 8-30. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26314782> Di akses 4 Juli 2019)
- Sjamsuhidajat, R., & de Jong, W. 2010. *Buku Ajar Ilmu Bedah*. Jakarta: EGC.
- Smith, R.P. 2018. *Netter's Obstetrics and Gynecology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Sobri Farida Briani, Azhar Yoana, Wibisana Gunawan IGN, Rachman Abdul. 2017. *Manajemen terkini kanker payudara*. Edisi 1. Jakarta: Media Aesculapsius.

- Sotiriou C, Pusztai L. 2009. *Gene-expression signatures in breast cancer*. N Engl J Med 2009. (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228622 Di akses 3 Juli 2019)
- Spitale A, P. Mazzola1, D. Soldini, L. Mazzucchelli & A. Bordoni1. (2009). *Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland*. Annals of Oncology 20: 628–635, 2009 doi:10.1093/annonc/mdn675.
- Stevens A, Lowe J, Scott I, editor (penyunting).2009. *Core Pathology*. Edisi ke-3. United Kingdom: Elsevier; 2009.
- Strehl, J. D., Wachter, D. L., Fasching, P. A., Beckmann, M. W., & Hartmann, A. 2011. Invasive Breast Cancer: Recognition of Molecular Subtypes. Breast care (Basel, Switzerland), 6(4), 258–264. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225209/> Di akses 23 Juli 2019)
- Stopeck AT, Downey L, Lang J, Thompson PA, Harris J, Gohel MS, et al. 2012. Breast cancer. 2012
- Suparman Erna dan Suparman Eddy. 2014. Peran Estrogen dan Progesteron Terhadap Kanker Payudara. Jurnal Biomedik (JBM), Volume 6, Nomor 3. ([file:///C:/Users/user/Downloads/6319-12310-2-PB%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/user/Downloads/6319-12310-2-PB%20(1).pdf) Di akses 23 Juli 2019)
- Suryaningsih, E.K., dan B.E. Sukaca, 2009. Kupas Tuntas Kanker Payudara. Paradigma Indonesia. Yogyakarta: 1-146.
- Suyatno dan Pasaribu, E.T. 2014. Bedah Onkologi: Diagnosis dan Terapi. Edisi ke-2. Jakarta: Sagung Seto
- Syafri M, Rachmawati M, Istuti RDI. 2015. *Karakteristik Penderita Kanker Payudara Berdasarkan Gambaran Histopatologi di RSUD Al-Ihsan 45 Bandung Periode 2011-2015*. Prosiding Penelitian Sivitas Akademika Unisba (Kesehatan). 821-828.
- Taneja P, Maglic D, Kai F, Zhu S, Kendig RD, Fry EA, Inoue K. 2010. *Classical and Novel Prognostic Markers for Breast Cancer and their Clinical*

Significance. Clinical Medicine Insights.

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567632> Di akses 6 Juli 2019)

The Royal Marsden NHS Foundation Trust. 2013. *A Beginner's Guide to BRCA1 and BRCA2*. The Royal Marsden NHS Foundation Trust Fulham Road London SW3 6JJ

Townsend, C.M., Beauchamp, R.D., Evers, B.M. dan Mattox, K.L. 2017. *Sabiston textbook of surgery E-book*. Elsevier Health Sciences.

Uden, D.J.P., Maaren, M.C., Strobbe, L.J.A. *et al.* 2019. *Metastatic behavior and overall survival according to breast cancer subtypes in stage IV inflammatory breast cancer*. *Breast Cancer Res* **21**, 113 (2019) doi:10.1186/s13058-019-1201-5

Verdial, F. C., Etzioni, R., Duggan, C., & Anderson, B. O. 2017. *Demographic changes in breast cancer incidence, stage at diagnosis and age associated with population-based mammographic screening*. *Journal of surgical oncology*, 115(5), 517–522. doi:10.1002/jso.24579

Waugh, A., & Grant, A. 2010. *Ross and Wilson Anatomy and Physiology in Health and Illness* (11th ed.). UK: Elsevier

Weigel MT, Dowsett M. 2010. *Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction*. *Endocr Relat Cancer*. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20647302> Di akses 30 Juni 2019)

Weisner, F.G., Magener, A., Fasching, P.A. 2009. *KI 67 As a Prognostic Molecular Marker in Routine Clinical Use in Breast Cancer Patients*. *The Breast*,. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19342238> Di akses 3 Juli 2019)

Williams, S. L., Birdsong, G. G., Cohen, C., & Siddiqui, M. T. 2009. *Immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptor and HER2 expression in breast carcinomas: comparison of cell block and tissue block preparations*. *International journal of clinical and experimental pathology*. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19551847> Di akses 2 Juli 2019)

- WHO. 2017. *Breast Cancer: Prevention and Control*. (<http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html> Di akses 27 Juni 2019)
- Widodo I, Ery Kus Dwianingsih, Ediati Triningsih, Totok Utoro, Soeripto. 2014. *Clinicopathological Features of Indonesian Breast Cancers with Different Molecular Subtypes*. Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia.
- Wijaya, I.L., Yani, J.A., 2016. *Gambaran Skrining Dini Kanker Payudara Pada Wanita Usia Dewasa Di Wilayah Kerja Puskesmas Pandak I Bantul Yogyakarta*.
- Wolin KY, Carson K, Colditz GA. 2010. *Obesity and cancer*. *Oncologist*; 15 (6):556–565. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20507889> Di akses 26 Juni 2019)
- World Cancer Research Fund Internasional. 2016. *Breast Cancer Statistic*. (<http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specificcancers/breastcancer-statistics> Di akses 27 Juni 2019)
- Yerushalmi, R., Woods, R., Ravdin, PM., Hayes, MM. and Gelmon, KA. 2010. *Ki67 in Breast Cancer: Prognostic and Predictive Potential*. *Lancet Oncol*, 11: 174-183. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20152769> Di akses 29 Juni 2019)
- Yan Sun, Gang Nie, Zhimin Wei, Zhidong Lv, Xiaoyi Liu, Haibo Wan. 2014. *Luminal breast cancer classification according to proliferative indices: clinicopathological characteristics and short-term survival analysis*. *Med Oncol* (2014) 31:55 DOI 10.1007/s12032-014-0055-z
- Yushamien. 2009. *Buku Saku Pencegahan Kanker Leher Rahim dan Kanker Payudara*. Jakarta: Depkes RI.
- Zaha D. C. 2014. *Significance of immunohistochemistry in breast cancer*. *World journal of clinical oncology*. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4127609/> Di Akses 12 Juli 2019)

- Zavyalova M, S. Vtorushin, N. Telegina, N. Krakhmal, O. Savelieva, L. Tashireva¹, *et al.* 2016. *Clinicopathological Features of Nonspecific Invasive Breast Cancer According to Its Molecular Subtypes*. *Exp Oncol* 2016 38, 2, 122–127
- Zhang MH, Man HT, Zhao, Dong N and Ma SL. 2013. *Estrogen receptor-positive breast cancer molecular signatures and therapeutic potentials (Review)*. *Biomedical Reports*; 2:4152 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24649067> Di akses 5 Juli 2019)
- Zhi-hua Li¹, Ping-hua Hu, Jian-hong Tu, Ni-si Yu. 2016. *Luminal B breast cancer: patterns of recurrence and clinical outcome*. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5323135/> Di akses 4 Juli 2019)

