

**PROFIL PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN
METASTASIS JAUH DI RSUP DR. MOHAMMAD
HOESIN PALEMBANG**

Skripsi

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



Oleh:

Gabrina Miranti

04011281722089

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2020**

HALAMAN PENGESAHAN

**PROFIL PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN
METASTASIS JAUH DI RSUP DR. MOHAMMAD
HOESIN PALEMBANG**

Oleh:
Gabrina Miranti
04011281722089

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana
Kedokteran

Palembang, 06 Januari 2021

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

dr. Nur Oodir, Sp.B(K)Onk
NIP. 197202052002121003

Pembimbing II

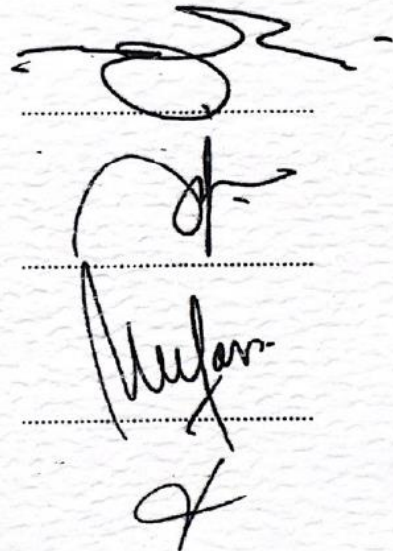
Dr. dr.Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked.
NIP. 197306131999031001

Penguji I

dr. Mulawan Umar, Sp.B(K)Onk
NIP. 197309132006041004

Penguji II

Dr. Swanny, M.Sc.
NIP. 195406241983032001



**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

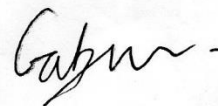
Saya yang bertanda tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa

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 dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dan sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, Desember 2020

Yang membuat pernyataan



(Gabrina Miranti)

Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Nur Qodir, Sp.B(K)Onk
NIP. 197202052002121003

Pembimbing II



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

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN
PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN
AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Gabrina Miranti
NIM : 04011181722089
Fakultas : Kedokteran
Program studi : Pendidikan Dokter
Jenis karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**PROFIL PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN METASTASIS
JAUH DI RSUP DR. MOHAMMAD HOSEIN PALEMBANG**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Dibuat di : Palembang
Pada tanggal : 06 Januari 2021
Yang menyatakan



Gabrina Miranti
(NIM. 04011181722089)

ABSTRAK

**PROFIL PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN
METASTASIS JAUH DI RSUP DR. MOHAMMAD
HOESIN PALEMBANG**

(Gabrina Miranti, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 116 halaman)

Pendahuluan: Kanker payudara adalah kanker yang paling sering didiagnosis pada wanita. Sekitar 90% kematian terkait kanker disebabkan oleh kejadian metastasis jauh. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil pasien kanker payudara dengan metastasis jauh di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

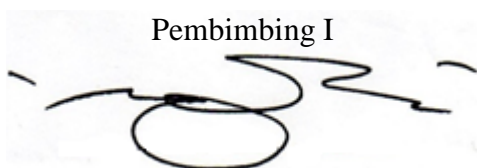
Metode: Penelitian ini adalah penelitian observasional deskriptif dengan desain *cross-sectional*. Sampel pada penelitian ini adalah pasien kanker payudara dengan metastasis jauh, baik metastasis *de novo* maupun rekuren, di RSUP Dr. Mohammad Hoesin periode Januari–Desember 2018 yang tercatat di rekam medik serta memenuhi kriteria penelitian.

Hasil: Ditemukan 93 pasien kanker payudara dengan metastasis jauh (17 pasien dengan metastasis *de novo*; 76 metastasis rekuren). Pada kelompok metastasis *de novo* dan rekuren, sebagian besar pasien berusia ≥ 40 -60 tahun (64.5%), tinggal di daerah perdesaan (48.4%), teridentifikasi dengan subtype luminal B (47.3%), tipe histopatologi IDC-NST (81.7%), tumor *grade* III (48.4%) dan LVI positif (55.9%). Lokasi metastasis tersering adalah paru-paru (34.4%) dan tulang (25.8%). Subtype luminal A dan HER2-*enriched* banyak bermetastasis ke paru-paru (45% dan 50%), luminal B ke tulang (34.1%), serta TNBC ke paru-paru (57.4%) dan hepar (28.6%).

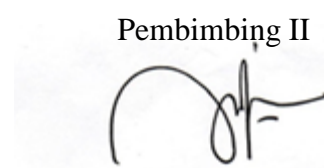
Kesimpulan: Persentase tertinggi pasien kanker payudara dengan metastasis jauh di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang ditemukan pada kelompok usia ≥ 40 –60 tahun, bertempat tinggal di perdesaan, memiliki subtype luminal B, tipe histopatologi IDC-NST, *grade* III, dan LVI positif. Lokasi metastasis tersering adalah paru-paru dan tulang. Subtype luminal A dan HER2-*enriched* banyak bermetastasis ke paru-paru, luminal B ke tulang, dan TNBC ke organ viscera.

Kata kunci: Kanker payudara, Metastasis jauh.

Mengetahui,

Pembimbing I


dr. Nur Qodir, Sp.B(K)Onk.
NIP. 197202052002121003

Pembimbing II


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

ABSTRACT

PROFILE OF DISTANT METASTASIS BREAST CANCER PATIENTS IN DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG GENERAL HOSPITAL

(Gabrina Miranti, Faculty of Medicine-Sriwijaya University, 116 pages)

Introduction: Breast cancer is the most common malignancy diagnosed in women. Distant metastasis accounts for about 90% cancer-related death. This study aims to identify profile of metastasis breast cancer (mbc) patients in Dr. Mohammad Hoesin Palembang General Hospital.

Methods: This study is a descriptive-observational study with cross-sectional design. Samples obtained in this study are medical records of metastasis breast cancer (mbc) patients, both of de novo and recurrent mbc, in Dr. Mohammad Hoesin General Hospital during January–December 2018 that meet the inclusion and exclusion criteria.

Results: There are 93 distant metastasis breast cancer patients included in this study (17 de novo; 76 recurrent mbc patients). Most patients age ≥ 40 -60 years (64.5%), live in rural residency (48.4%), identified with: luminal B subtype (47.3%), IDC-NST histopathology (81.7%), grade III (48.4%) and positive LVI status (55.9%). Lungs (34.3%) and bone (25.8%) are the most common sites of mbc. Most tumors identified with luminal A and HER-2 enriched are observed to have lungs metastasis (45% and 50%), bone metastasis (34.1%) in luminal B, and lungs (57.4%) and liver metastasis (28.6%) in TNBC.

Conclusion: The highest percentages of distant mbc patients in Dr. Mohammad Hoesin Palembang General Hospital are found in age group ≥ 40 –60 years, live in rural residency, identified with: luminal B subtype, IDC-NST histopathology, grade III, and positive LVI status. The most common sites of distant metastasis are lungs and bone. Most tumors identified with luminal A and HER2-enriched are observed to have lungs metastasis, bone metastasis in luminal B, and visceral organ metastasis in TNBC subtype.

Keywords: Breast cancer, Distant metastasis.

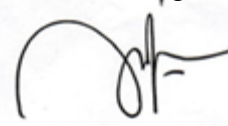
Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Nur Qodir, Sp.B(K)Onk.
NIP. 197202052002121003

Pembimbing II



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

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya sampaikan kepada Tuhan Yang Maha Esa, sebab atas rahmat dan izin-Nya saya dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Profil Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang”. Skripsi ini ditulis sebagai salah satu guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked.) di Fakultas kedokteran Universitas Sriwijaya.

Ucapan terima kasih saya hanturkan kepada dr. Nur Qodir Sp.B(K)Onk. dan Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked. sebagai dosen pembimbing atas bimbingan, arahan, dukungan, dan saran yang telah diberikan selama penyusunan skripsi ini. Rasa terima kasih juga saya sampaikan kepada dr. Mulawan Umar, Sp.B(K)Onk. dan dr. Swanny, M.Sc. sebagai dosen penguji atas kritik dan saran yang membangundalam proses penyusunan skripsi ini.

Kepada kedua orang tua saya, saya ucapkan terima kasih yang tak terhingga atas doa, kasih sayang, serta dukungan yang tidak pernah terputus. Rasa bersyukur dan terima kasih juga saya ucapkan kepada pihak-pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu atas setiap bantuannya terhadap saya selama penyusunan skripsi ini.

Saya menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan dan jauh dari kesempurnaan, oleh sebabnya setiap kritik dan saran dari seluruh pihak sangat saya harapkan guna memperbaiki skripsi ini di masa selanjutnya. Harapannya, semoga skripsi ini dapat memberi manfaat bagi para pembaca.

Palembang, 29 Desember 2020



Penulis

DAFTAR SINGKATAN

AGEs	: <i>Advanced Glycation End-Products</i>
ALND	: <i>Axillary Lymph Node Dissection</i>
AJCC	: <i>American Joint Committee on Cancer</i>
BM	: <i>Basal Membrane</i>
BMDCs	: <i>Bone Marrow-Derived Cells</i>
BMPs	: <i>Bone Morphogenetics Proteins</i>
BRCA1	: <i>Breast Cancer 1</i>
BRCA2	: <i>Breast Cancer 2</i>
COX2	: <i>Cyclooxygenase 2</i>
CSC	: <i>Cancer Stem Cell</i>
CTC	: <i>Circulating Tumor Cell</i>
DCIS	: <i>Ductal Carcinoma in Situ</i>
ECM	: <i>Extra Celullar Membrane</i>
EMT	: <i>Epithelial to mesenchymal transition</i>
ER	: <i>Estrogen Receptor</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factors</i>
HER2	: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
HR	: <i>Hormone Receptor</i>
IDC	: <i>Invasive Ductal Carcinoma</i>
IGF-1	: <i>Insuline-like Growth Factor-1</i>
KGB	: <i>Kelenjar Getah Bening</i>
LCIS	: <i>Lobular Carcinoma in Situ</i>
LOX	: <i>Lyxyl Oxidase</i>
LVI	: <i>Lymphovascular Invasion</i>
MBC	: <i>Metastasis Breast Cancer</i>
MET:	: <i>Mesenchymal to Epithelial Transition</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
OPG	: <i>Osteoprotegrin</i>

PR	: <i>Progesterone Receptor</i>
PTHrP	: <i>Parathyroid hormone-related peptide</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for Social Science</i>
TDFS	: <i>Tumor-Derived Secreted Factors</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-Beta</i>
TNBC	: <i>Triple Negative Breast Cancer</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factors-α</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World health organization</i>

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL
LEMBAR PENGESAHAN	i
LEMBAR PERNYATAAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN PUBLIKASI	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR SINGKATAN.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GRAFIK.....	xv

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	1
1.3. Tujuan Penelitian	
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	3
1.4. Manfaat Penelitian	
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis.....	4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker Payudara.....	5
2.1.1. Definisi.....	5
2.1.2. Epidemiologi.....	5
2.1.3. Faktor Risiko.....	7

2.1.4.	Patofisiologi	9
2.1.5.	Klasifikasi	10
2.1.5.1.	Klasifikasi Patologis	10
2.1.5.2.	Klasifikasi Subtipe Molekuler	11
2.1.6.	Stadium	13
2.1.7.	Tatalaksana	15
2.2.	Metastasis Jauh	17
2.2.1.	Definisi.....	17
2.2.2.	Epidemiologi.....	18
2.2.3.	Patofisiologi	19
2.2.3.1.	Inisiasi Tumor	20
2.2.3.2.	Angiogenesis Tumor.....	21
2.2.3.3.	<i>Disaggregation</i> dan <i>Migration</i>	21
2.2.3.4.	Invasi Tumor	22
2.2.4.	Faktor Risiko.....	25
2.3.	Kerangka Teori	31
2.4.	Kerangka Konsep.....	37

BAB III METODE PENELITIAN

3.1.	Jenis Penelitian	34
3.2.	Waktu dan Tempat Penelitian.....	34
3.3.	Populasi dan Sampel Penelitian	
3.3.1.	Populasi Penelitian.....	34
3.3.1.1.	Populasi Target	34
3.3.1.2.	Populasi Terjangkau	34
3.3.2.	Sampel Penelitian.....	34
3.3.2.1.	Cara Pengambilan Sampel	35
3.3.2.2.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	35
3.3.2.2.1.	Kriteria Inklusi.....	35
3.3.2.2.2.	Kriteria Eksklusi	35
3.4.	Variabel Penelitian.....	36

3.5.	Definisi Operasional	37
3.6.	Cara Pengumpulan Data	42
3.7.	Cara Pengolahan Data dan Analisis Data	42
3.8.	Kerangka Operasional.....	44

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1.	Hasil	45
4.1.1.	Distribusi Frekuensi Usia Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh	45
4.1.2.	Distribusi Frekuensi Tempat Tinggal Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh	46
4.1.3.	Distribusi Frekuensi Lokasi Metastasis Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh	47
4.1.4.	Distribusi Frekuensi Subtipe Molekular Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh	48
4.1.5.	Distribusi Frekuensi Lokasi Metastasis Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh berdasarkan Subtipe Molekular	50
4.1.6.	Distribusi Frekuensi Tipe Histopatologi Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh	50
4.1.7.	Distribusi Frekuensi <i>Grade</i> Histologis Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh	50
4.1.8.	Distribusi Frekuensi Invasi Limfovaskular Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh	51
4.2.	Pembahasan	52
4.2.1.	Distribusi Frekuensi Usia Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh	52
4.2.2.	Distribusi Frekuensi Tempat Tinggal Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh	53

4.2.3. Distribusi Frekuensi Lokasi Metastasis Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh	54
4.2.4. Distribusi Frekuensi Subtipe Molekular Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh	56
4.2.5. Distribusi Frekuensi Lokasi Metastasis Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh berdasarkan Subtipe Molekular	57
4.2.6. Distribusi Frekuensi Keterlibatan Kelenjar Getah Bening Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh	59
4.2.7. Distribusi Frekuensi Tipe Histopatologi Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh	59
4.2.8. Distribusi Frekuensi <i>Grade</i> Histologis Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh	60
4.2.9. Distribusi Frekuensi Invasi Limfovaskular Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh	61
4.3. Keterbatasan Penelitian.....	61

BAB V SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan	62
5.2. Saran	63

DAFTAR PUSTAKA	64
-----------------------------	----

LAMPIRAN	76
-----------------------	----

BIODATA	100
----------------------	-----

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Klasifikasi Histologi dan Subtipe Molekular Kanker Payudara.....	12
2. Kaskade Metastasis Jauh.....	19
3. <i>Cancer Stem Cell</i> (CSC)	22
4. <i>Homing</i> dan <i>Colonization</i> Sel-Sel Kanker	24
5. Perjalanan Metastasis Tumor Primer	25

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi Stadium Kanker Payudara	15
2. Definisi Operasional.....	37
3. Distribusi Frekuensi Usia Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh	46
4. Distribusi Frekuensi Tempat Tinggal Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh	47
5. Distribusi Frekuensi Lokasi Metastasis Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh	48
6. Distribusi Frekuensi Subtipe Molekular Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh	49
7. Distribusi Frekuensi Lokasi Metastasis Jauh Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh berdasarkan Subtipe Molekular	50
8. Distribusi Frekuensi Tipe Histopatologi Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh.....	50
9. Distribusi Frekuensi <i>Grade</i> Histologis Tumor Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh	51
10. Distribusi Frekuensi Invasi limfovaskular (LVI) Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh	52

DAFTAR GRAFIK

Grafik	Halaman
1. Insiden dan Mortalitas.....	6
2. Kerangka Teori.....	31
3. Kerangka Konsep.....	33
4. Kerangka Operasional.....	46

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker payudara didefinisikan sebagai penyakit yang disebabkan oleh adanya perubahan dan pembelahan sel-sel payudara yang tidak terkontrol, sehingga akan menyebabkan timbulnya suatu massa (*lump*) pada payudara (American cancer society, 2016). Kanker payudara adalah kanker yang paling sering didiagnosis pada wanita dengan perkiraan mencapai 2.1 juta kasus baru per tahun dan tingkat kematian sebesar 15%. Secara keseluruhan, kanker payudara mencakup 24.2% dari seluruh kanker yang terjadi pada wanita (Bray *et al.*, 2018). Merujuk data yang dipublikasi Globocan, kanker payudara menjadi kanker nomor satu yang paling sering ditemukan pada wanita di Indonesia di tahun 2018, dengan keseluruhan sebesar 58.256 (16.7%) kasus dan kematian sebanyak 22.692 (11%) kasus (World health organization, 2019).

Pasien kanker payudara di negara berkembang, termasuk Indonesia, mencatatkan rasio mortalitas:insiden akibat kanker payudara yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien di negara maju (Bellanger *et al.*, 2018). Menurut Spano, 90% kematian terkait kanker disebabkan oleh kejadian metastasis jauh (Kozłowski, Kozłowska dan Kocki, 2015). Kanker payudara metastasis jauh adalah kanker yang telah menyebar ke organ tubuh yang lain, umumnya akan mengenai tulang (65%), paru-paru (31.4%), liver (26%), dan otak (8.8%) (M. T. Chen *et al.*, 2017).

Insiden kanker payudara metastasis jauh belum dilaporkan secara rutin. Diperkirakan terdapat 6-10% kasus kanker payudara metastasis jauh yang terdeteksi pada diagnosis awal kanker payudara serta 25-50% kasus metastasis rekuren (Kozłowski, Kozłowska, dan Kocki, 2015). Kejadian metastasis jauh berasosiasi dengan prognosis yang buruk. Angka ketahanan hidupnya dalam 5 tahun di Amerika hanya sebesar 27% (Howlader N *et al.*, 2019). Di Bali, 22,43% diagnosis kanker payudara berada pada stadium IV (Satya Wangsa *et al.*, 2018).

Metastasis jauh dapat terjadi melalui dua jalur, yakni jalur hematogen dan limfatogen. Status demografi, seperti usia dan tempat tinggal, ternyata berhubungan dengan kejadian kanker payudara metastasis jauh. Sulit untuk menentukan onset terjadinya metastasis jauh, namun mayoritas penderita kanker payudara metastasis jauh adalah kelompok usia >40 tahun (Frank *et al.*, 2020). Penelitian yang dilakukan di Indonesia juga mengungkapkan bahwa tinggal di daerah perdesaan berasosiasi dengan keterlambatan diagnosis kanker payudara yang menggambarkan rendahnya paparan informasi, kewaspadaan, serta partisipasi masyarakat dalam melakukan *screening* kanker payudara (Anwar *et al.*, 2020).

Terdapat beberapa faktor yang dianggap berperan dalam kejadian metastasis jauh. Keterlibatan kelenjar getah bening dan invasi limfovaskuler yang positif berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya metastasis jauh (Jamnasi *et al.*, 2018; Young Jae *et al.*, 2018). Pasien dengan *grade* histologis tinggi juga lebih berisiko mengalami metastasis jauh dibandingkan pasien dengan *grade* histologis sedang atau rendah, walaupun pernyataan ini bertolakbelakang dengan beberapa penelitian lain (Anwar *et al.*, 2020).

Tiap-tiap subtype molekular menunjukkan referensi lokasi metastasis masing-masing (Gong *et al.*, 2017). Secara signifikan, subtype TNBC disebut berkorelasi dengan kejadian metastasis jauh (Jamnasi *et al.*, 2018) dan dikatakan sebagai subtype dengan prognosis yang paling buruk (Costa dan Gradishar, 2017; Plevritis *et al.*, 2018). Pada pemeriksaan histopatologi, sebagian besar kasus kanker payudara metastasis jauh terdiagnosis dengan tipe *invasive ductal carcinoma*, yang merupakan tipe paling umum pada seluruh diagnosis kanker payudara (Satya Wangsa *et al.*, 2018).

Kejadian metastasis jauh merupakan hal yang krusial dalam menentukan kualitas dan tingkat ketahanan hidup pasien. Pengetahuan mengenai profil pasien kanker payudara dengan metastasis jauh diharapkan dapat membantu para klinisi untuk meningkatkan kecurigaan dalam mendiagnosis kejadian metastasis jauh pada pasien kanker payudara serta berperan dalam pengembangan teori dan penelitian selanjutnya di bidang onkologi.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana profil pasien kanker payudara dengan metastasis jauh di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.2. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian adalah untuk mengetahui profil pasien kanker payudara dengan metastasis jauh di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Mengetahui pola status demografi (usia dan tempat tinggal) pasien kanker payudara dengan metastasis jauh, baik *metastasis de novo* maupun rekuren.
2. Mengetahui pola lokasi metastasis pasien kanker payudara dengan metastasis jauh, baik metastasis *de novo* maupun rekuren.
3. Mengetahui pola subtipe molekular pasien kanker payudara dengan metastasis jauh, baik metastasis *de novo* maupun rekuren.
4. Mengetahui pola lokasi metastasis pasien kanker payudara dengan metastasis jauh berdasarkan subtipe molekular.
5. Mengetahui pola tipe histopatologi pasien kanker payudara dengan metastasis jauh, baik metastasis *de novo* maupun rekuren.
6. Mengetahui pola *grade* histologis tumor pasien kanker payudara metastasis jauh, baik metastasis *de novo* maupun rekuren.
7. Mengetahui pola invasi limfovaskular pasien kanker payudara dengan metastasis jauh, baik metastasis *de novo* maupun rekuren.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

1. Penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai profil pasien kanker payudara dengan metastasis jauh di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Penelitian ini dapat menjadi pemicu untuk penelitian sejenis selanjutnya serta memberikan kontribusi pengetahuan dalam perkembangan ilmu kesehatan, khususnya di bidang onkologi.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi tambahan informasi bagi para klinisi untuk mengetahui pola demografi dan klinikopatologi pada pasien kanker payudara dengan metastasis jauh di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, sehingga dapat meningkatkan kecurigaan mengenai kemungkinan telah terjadi metastasis jauh pada pasien kanker payudara.

DAFTAR PUSTAKA

- Abiltayeva, A., Moore, M. A., Myssayev, A., Adylkhanov, T., Baissalbayeva, A., Zhabagin, K., & Beysebayev, E. (2016). Clinical, Histopathological and Molecular Characteristics of Metastatic Breast Cancer in North-Eastern Kazakhstan: a 10 Year Retrospective Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. <https://doi.org/10.22034/apjcp.2016.17.10.4797>
- AJCC (American Joint Committee on Cancer). (2017). AJCC CANCER STAGING MANUAL Eight Edition. In *Epidemiologia e prevenzione*.
- American Cancer Society. (2019). Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. *American Cancer Society*.
- Anwar, S. L., Avanti, W. S., Nugroho, A. C., Choridah, L., Dwianingsih, E. K., Harahap, W. A., Aryandono, T., & Wulaningsih, W. (2020). Risk factors of distant metastasis after surgery among different breast cancer subtypes: A hospital-based study in Indonesia. *World Journal of Surgical Oncology*. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01893-w>
- Aquino, R. G. F. DE, Vasques, P. H. D., Cavalcante., D. I. M., Oliveira., A. L. D. S., Oliveira, B. M. K. DE, dan Pinheiro, L. G. P. (2017). Invasive ductal carcinoma: relationship between pathological characteristics and the presence of axillary metastasis in 220 cases. *Revista Do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. <https://doi.org/10.1590/0100-69912017002010>
- Ayob, A. Z., & Ramasamy, T. S. (2018). Cancer stem cells as key drivers of tumour progression. In *Journal of Biomedical Science*. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0426-4>
- Bellanger, M., Zeinomar, N., Tehranifar, P., & Terry, M. B. (2018). Are Global Breast Cancer Incidence and Mortality Patterns Related to Country-Specific Economic Development and Prevention Strategies? *Journal of Global Oncology*. <https://doi.org/10.1200/jgo.17.00207>

- Blackburn, H. L., Ellsworth, D. L., Shriver, C. D., & Ellsworth, R. E. (2017). Breast cancer metastasis to the axillary lymph nodes: Are changes to the lymph node “Soil” localized or systemic? *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*. <https://doi.org/10.1177/1178223417691246>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Brewer, H. R., Jones, M. E., Schoemaker, M. J., Ashworth, A., & Swerdlow, A. J. (2017). Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Research and Treatment*. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4325-2>
- Buonomo, O. C., Caredda, E., Portarena, I., Vanni, G., Orlandi, A., Bagni, C., Petrella, G., Palombi, L., & Orsaria, P. (2017). New insights into the metastatic behavior after breast cancer surgery, according to well-established clinicopathological variables and molecular subtypes. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184680>
- Chaffer, C. L., & Weinberg, R. A. (2011). A perspective on cancer cell metastasis. In *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1203543>
- Chen, M. T., Sun, H. F., Zhao, Y., Fu, W. Y., Yang, L. P., Gao, S. P., Li, L. D., Jiang, H. L., & Jin, W. (2017). Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: A SEER population-based analysis. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10166-8>
- Chen, W., Hoffmann, A. D., Liu, H., & Liu, X. (2018). Organotropism: new insights into molecular mechanisms of breast cancer metastasis. *Npj Precision Oncology*. <https://doi.org/10.1038/s41698-018-0047-0>
- Christiansen, A., & Detmar, M. (2011). Lymphangiogenesis and Cancer. In *Genes and Cancer*. <https://doi.org/10.1177/1947601911423028>
- Costa, R. L. B., & Gradishar, W. J. (2017). Triple-Negative Breast Cancer:

- Current Practice and Future Directions. *Journal of Oncology Practice*.
<https://doi.org/10.1200/jop.2017.023333>
- Cox, T. R., & Ertler, J. T. (2011). Remodeling and homeostasis of the extracellular matrix: Implications for fibrotic diseases and cancer. In *DMM Disease Models and Mechanisms*. <https://doi.org/10.1242/dmm.004077>
- Encyclopedia of Cardiovascular Research and Medicine. (2018). In *Encyclopedia of Cardiovascular Research and Medicine*. <https://doi.org/10.1016/c2011-1-07109-6>
- Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., Ji, X., Liu, W., Huang, B., Luo, W., Liu, B., Lei, Y., Du, S., Vuppalapati, A., Luu, H. H., Haydon, R. C., He, T. C., & Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. In *Genes and Diseases*. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>
- Francies, F. Z., Hull, R., Khanyile, R., & Dlamini, Z. (2020). Breast cancer in low-middle income countries: abnormality in splicing and lack of targeted treatment options. *AMERICAN JOURNAL OF CANCER RESEARCH*.
- Frank, S., Carton, M., Dubot, C., Campone, M., Pistilli, B., Dalenc, F., Mailliez, A., Levy, C., D'Hondt, V., Debled, M., Vermeulin, T., Coudert, B., Perrin, C., Gonçalves, A., Uwer, L., Ferrero, J. M., Eymard, J. C., Petit, T., Mouret-Reynier, M. A., ... Cottu, P. (2020). Impact of age at diagnosis of metastatic breast cancer on overall survival in the real-life ESME metastatic breast cancer cohort. *Breast*, 52, 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.04.009>
- Gao, Y., Bado, I., Wang, H., Zhang, W., Rosen, J. M., & Zhang, X. H. F. (2019). Metastasis Organotropism: Redefining the Congenial Soil. In *Developmental Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.04.012>
- Gong, Y., Liu, Y. R., Ji, P., Hu, X., & Shao, Z. M. (2017). Impact of molecular subtypes on metastatic breast cancer patients: A SEER population-based study. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/srep45411>
- Güth, U., Magaton, I., Huang, D. J., Fisher, R., Schötzau, A., & Vetter, M. (2014).

- Primary and secondary distant metastatic breast cancer: Two sides of the same coin. *Breast*. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.10.007>
- Hamajima, N., Hirose, K., Tajima, K., Rohan, T., Friedenreich, C. M., Calle, E. E., Gapstur, S. M., Patel, A. V., Coates, R. J., Liff, J. M., Talamini, R., Chantarakul, N., Koetsawang, S., Rachawat, D., Marcou, Y., Kakouri, E., Duffy, S. W., Morabia, A., Schuman, L., ... Fukao, A. (2012). Menarche, menopause, and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The Lancet Oncology*. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70425-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70425-4)
- Howlader, N., Cronin, K. A., Kurian, A. W., & Andridge, R. (2018). Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0627>
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, & Cronin KA. (2019). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. In *National Cancer Institute*.
- Hutchinson, L. (2015). Understanding metastasis. In *Nature Reviews Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.71>
- Jamnasi, J., Gondhowiardjo, S. A., Djoerban, Z., Siregar, N. C., Poetiray, E. D. ., & Tunggono, A. P. (2018). Faktor Risiko Terjadinya Metastasis Jauh pada Pasien Kanker Payudara. *Radioterapi & Onkologi Indonesia*. <https://doi.org/10.32532/jori.v7i2.46>
- Jung, S., Wang, M., Anderson, K., Baglietto, L., Bergkvist, L., Bernstein, L., van den Brandt, P. A., Brinton, L., Buring, J. E., Heather Eliassen, A., Falk, R., Gapstur, S. M., Giles, G. G., Goodman, G., Hoffman-Bolton, J., Horn-Ross, P. L., Inoue, M., Kolonel, L. N., Krogh, V., ... Smith-Warner, S. A. (2016). Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: In a pooled analysis of 20 studies. *International Journal of Epidemiology*. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv156>

- Kamińska, M., Ciszewski, T., Łopacka-Szatan, K., Miotła, P., & Starosławska, E. (2015). Breast cancer risk factors. In *Przegląd Menopauzalny*. <https://doi.org/10.5114/pm.2015.54346>
- Kast, K., Link, T., Friedrich, K., Petzold, A., Niedostatek, A., Schoffer, O., Werner, C., Klug, S. J., Werner, A., Gatzweiler, A., Richter, B., Baretton, G., & Wimberger, P. (2015). Impact of breast cancer subtypes and patterns of metastasis on outcome. *Breast Cancer Research and Treatment*. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3341-3>
- Kemenkes. (2013). Riset Kesehatan Dasar (National Health Survey) Tahun 2013. In *Ministry of Health Republic of Indonesia*. <https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- Kemenkes RI. (2019). Artikel Hari Kanker Sedunia 2019. *Kemenkes RI*.
- Kennecke, H., Yerushalmi, R., Woods, R., Cheang, M. C. U., Voduc, D., Speers, C. H., Nielsen, T. O., & Gelmon, K. (2010). Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9820>
- Khandani, B. K., Tavakkoli, L., & Khanjani, N. (2017). Metastasis and its related factors in female breast cancer patients in Kerman, Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.6.1567>
- Kim, J., Choi, W. J., & Jeong, S. H. (2013). The Effects of Physical Activity on Breast Cancer Survivors after Diagnosis. *Journal of Cancer Prevention*. <https://doi.org/10.15430/jcp.2013.18.3.193>
- Komite Penanggulangan Kanker Nasional. (2015). Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara. *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*. <https://doi.org/10.1111/evo.12990>
- Kozłowski, J., Kozłowska, A., & Kocki, J. (2015). Breast cancer metastasis - Insight into selected molecular mechanisms of the phenomenon. In *Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczałnej*. <https://doi.org/10.5604/17322693.1148710>
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2018). Robbins Basic Pathology, Tenth

Edition. In *Elsevier*.

- Lee, E. S., Jung, S. Y., Kim, J. Y., Kim, J. J., Yoo, T. K., Kim, Y. G., Lee, K. S., Lee, E. S., Kim, E. K., Min, J. W., Han, W., Noh, D. Y., & Moon, H. G. (2016). Identifying the potential long-term survivors among breast cancer patients with distant metastasis. *Annals of Oncology*. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw036>
- Lee, S. J., Park, S., Ahn, H. K., Yi, J. H., Cho, E. Y., Sun, J. M., Lee, J. E., Nam, S. J., Yang, J. H., Park, Y. H., Ahn, J. S., & Im, Y. H. (2011). Implications of bone-only metastases in breast cancer: Favorable preference with excellent outcomes of hormone receptor positive breast cancer. *Cancer Research and Treatment*. <https://doi.org/10.4143/crt.2011.43.2.89>
- Liu, Y., Nguyen, N., & Colditz, G. A. (2015). Links between alcohol consumption and breast cancer: A look at the evidence. In *Women's Health*. <https://doi.org/10.2217/whe.14.62>
- Macacu, A., Autier, P., Boniol, M., & Boyle, P. (2015). Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. In *Breast Cancer Research and Treatment*. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3628-4>
- Makarem, N., Chandran, U., Bandera, E. V., & Parekh, N. (2013). Dietary Fat in Breast Cancer Survival. *Annual Review of Nutrition*. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-112912-095300>
- Mariotto, A. B., Etzioni, R., Hurlbert, M., Penberthy, L., & Mayer, M. (2017). Estimation of the number of women living with metastatic breast cancer in the United States. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0889>
- Medeiros, B., & Allan, A. L. (2019). Molecular mechanisms of breast cancer metastasis to the lung: Clinical and experimental perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. <https://doi.org/10.3390/ijms20092272>
- Metzger-Filho, O., Sun, Z., Viale, G., Price, K. N., Crivellari, D., Snyder, R. D., Gelber, R. D., Castiglione-Gertsch, M., Coates, A. S., 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. *Journal of Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.1574>
- Mørch, L. S., Skovlund, C. W., Hannaford, P. C., Iversen, L., Fielding, S., & Lidegaard, Ø. (2017). Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700732>
- Nindrea, R. D., Aryandono, T., & Lazuardi, L. (2017). Breast cancer risk from modifiable and non-modifiable risk factors among women in Southeast Asia: A meta-analysis. In *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.12.3201>
- Oeffinger, K. C., Fontham, E. T. H., Etzioni, R., Herzig, A., Michaelson, J. S., Shih, Y. C. T., Walter, L. C., Church, T. R., Flowers, C. R., LaMonte, S. J., Wolf, A. M. D., DeSantis, C., Lortet-Tieulent, J., Andrews, K., Manassaram-Baptiste, D., Saslow, D., Smith, R. A., Brawley, O. W., & Wender, R. (2015). Breast cancer screening for women at average risk: 2015 Guideline update from the American cancer society. In *JAMA - Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12783>
- Ording, A. G., Heide-Jørgensen, U., Christiansen, C. F., Nørgaard, M., Acquavella, J., & Sørensen, H. T. (2017). Site of metastasis and breast cancer mortality: a Danish nationwide registry-based cohort study. *Clinical and Experimental Metastasis*. <https://doi.org/10.1007/s10585-016-9824-8>
- Paget, S. (1889). THE DISTRIBUTION OF SECONDARY GROWTHS IN CANCER OF THE BREAST. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)49915-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)49915-0)
- Parise, C. A., & Caggiano, V. (2017). Risk of mortality of node-negative, ER/PR/HER2 breast cancer subtypes in T1, T2, and T3 tumors. *Breast Cancer Research and Treatment*. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4383-5>
- Pastushenko, I., & Blanpain, C. (2019). EMT Transition States during Tumor Progression and Metastasis. In *Trends in Cell Biology*.

<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.12.001>

- Phillip, J. M., Aifuwa, I., Walston, J., & Wirtz, D. (2015). The Mechanobiology of Aging. In *Annual Review of Biomedical Engineering*. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071114-040829>
- Pizot, C., Boniol, M., Mullie, P., Koechlin, A., Boniol, M., Boyle, P., & Autier, P. (2016). Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Cancer*. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.10.063>
- Plevritis, S. K., Munoz, D., Kurian, A. W., Stout, N. K., Alagoz, O., Near, A. M., Lee, S. J., Van Den Broek, J. J., Huang, X., Schechter, C. B., Sprague, B. L., Song, J., De Koning, H. J., Trentham-Dietz, A., Van Ravesteyn, N. T., Gangnon, R., Chandler, Y., Li, Y., Xu, C., ... Mandelblatt, J. S. (2018). Association of screening and treatment with breast cancer mortality by molecular subtype in US women, 2000-2012. In *JAMA - Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19130>
- Porter, G. J. R., Evans, A. J., Pinder, S. E., James, J. J., Cornford, E. C., Burrell, H. C., Chan, S. Y., Cheung, K. L., & Robertson, J. F. R. (2004). Patterns of metastatic breast carcinoma: Influence of tumour histological grade. *Clinical Radiology*. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2004.05.001>
- Pulido, C., Vendrell, I., Ferreira, A. R., Casimiro, S., Mansinho, A., Alho, I., & Costa, L. (2017). Bone metastasis risk factors in breast cancer. In *ecancermedicalscience*. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2017.715>
- Purushotham, A., Shamil, E., Cariati, M., Agbaje, O., Muhidin, A., Gillett, C., Mera, A., Sivanadiyan, K., Harries, M., Sullivan, R., Pinder, S. E., Garmo, H., & Holmberg, L. (2014). Age at diagnosis and distant metastasis in breast cancer - A surprising inverse relationship. *European Journal of Cancer*. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.04.002>
- Rakha, E. A., Reis-Filho, J. S., Baehner, F., Dabbs, D. J., Decker, T., Eusebi, V., Fox, S. B., Ichihara, S., Jacquemier, J., Lakhani, S. R., Palacios, J., Richardson, A. L., Schnitt, S. J., Schmitt, F. C., Tan, P. H., Tse, G. M., Badve, S., & Ellis, I. O. (2010). Breast cancer prognostic classification in the

- molecular era: The role of histological grade. In *Breast Cancer Research*.
<https://doi.org/10.1186/bcr2607>
- Redondo, C. M., Gago-Domínguez, M., Ponte, S. M., Castelo, M. E., Jiang, X.,
 García, A. A., Fernández, M. P., Tomé, M. A., Fraga, M., Gude, F.,
 Martínez, M. E., Garzón, V. M., Carracedo, Á., & Castelao, J. E. (2012).
 Breast feeding, parity and breast cancer subtypes in a Spanish cohort. *PLoS
 ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040543>
- Reynolds, P., Hurley, S., Goldberg, D. E., Anton-Culver, H., Bernstein, L.,
 Deapen, D., Horn-Ross, P. L., Peel, D., Pinder, R., Ross, R. K., West, D.,
 Wright, W. E., & Ziogas, A. (2004). Active smoking household passive
 smoking, and breast cancer: Evidence from the California Teachers Study.
Journal of the National Cancer Institute. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh002>
- Russo, J., Tay, L. K., & Russo, I. H. (1982). Differentiation of the mammary
 gland and susceptibility to carcinogenesis. In *Breast Cancer Research and
 Treatment*. <https://doi.org/10.1007/BF01805718>
- Ryu, Y. J., Kang, S. J., Cho, J. S., Yoon, J. H., & Park, M. H. (2018).
 Lymphovascular invasion can be better than pathologic complete response to
 predict prognosis in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy.
Medicine (United States), 97(30).
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011647>
- Satya Wangsa, I. G. M. S. W., Niryana, I. W., Anda Tusta Adiputra, P. A. T. A.,
 & Pande Arista Dewi, N. P. A. (2018). Gambaran stadium dan jenis
 histopatologi kanker payudara di Subbagian Bedah Onkologi RSUP Sanglah
 Denpasar tahun 2015-2016. *Intisari Sains Medis*, 9(1).
<https://doi.org/10.15562/ism.v9i1.165>
- Savci-Heijink, C. D., Halfwerk, H., Hooijer, G. K. J., Horlings, H. M., Wesseling,
 J., & van de Vijver, M. J. (2015). Retrospective analysis of metastatic
 behaviour of breast cancer subtypes. *Breast Cancer Research and Treatment*.
<https://doi.org/10.1007/s10549-015-3352-0>
- Sharma, P. (2016). Biology and Management of Patients With Triple-Negative
 Breast Cancer. *The Oncologist*.

0067

- Shen, T., Gao, C., Zhang, K., Siegal, G. P., & Wei, S. (2017). Prognostic outcomes in advanced breast cancer: the metastasis-free interval is important. *Human Pathology*. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.10.002>
- Smid, M., Wang, Y., Zhang, Y., Sieuwerts, A. M., Yu, J., Klijn, J. G. M., Foekens, J. A., & Martens, J. W. M. (2008). Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Research*. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-5644>
- Society, A. C. (2016). Breast Cancer What is breast cancer? *American Cancer Society. Cancer Facts and Figures Atlanta, Ga: American Cancer Society*.
- Soni, A., Ren, Z., Hameed, O., Chanda, D., Morgan, C. J., Siegal, G. P., & Wei, S. (2015). Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases. *American Journal of Clinical Pathology*. <https://doi.org/10.1309/AJCPYO5FSV3UPEXS>
- Sun, L., Zhu, Y., Qian, Q., & Tang, L. (2018). Body mass index and prognosis of breast cancer: An analysis by menstruation status when breast cancer diagnosis. *Medicine*. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011220>
- Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N., Xu, F., Lu, H. J., Zhu, Z. Y., Shi, W., Jiang, J., Yao, P. P., & Zhu, H. P. (2017). Risk factors and preventions of breast cancer. In *International Journal of Biological Sciences*. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>
- Sundquist, M., Brudin, L., & Tejler, G. (2017). Improved survival in metastatic breast cancer 1985–2016. *Breast*. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.10.005>
- Tang, C., Wang, P., Li, X., Zhao, B., Yang, H., Yu, H., & Li, C. (2017). Lymph node status have a prognostic impact in breast cancer patients with distant metastasis. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182953>
- Vaz-Luis, I., Winer, E. P., & Lin, N. U. (2013). Human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer: Does estrogen receptor status define two distinct subtypes? In *Annals of Oncology*. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds286>

- Wahidin, M., Djuwita, R., & Adisasmita, A. (2018). Oral contraceptive and breast cancer risks: A case control study in six referral hospitals in Indonesia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.8.2199>
- Wang, R., Zhu, Y., Liu, X., Liao, X., He, J., & Niu, L. (2019). The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC Cancer*. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6311-z>
- Washbrook, E. (2006). Risk factors and epidemiology of breast cancer. *Women's Health Medicine*. <https://doi.org/10.1383/wohm.2006.3.1.8>
- Weidner, N., Folkman, J., Pozza, F., Bevilacqua, P., Allred, E. N., Moore, D. H., Meli, S., & Gasparini, G. (1992). Tumor angiogenesis: A new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. <https://doi.org/10.1093/jnci/84.24.1875>
- WHO. (2018). Latest global cancer data. In *International Agency for Research on Cancer*.
- Witzel, I., Oliveira-Ferrer, L., Pantel, K., Müller, V., & Wikman, H. (2016). Breast cancer brain metastases: Biology and new clinical perspectives. In *Breast Cancer Research*. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0665-1>
- Wolff, A. C., Tung, N. M., & Carey, L. A. (2019). Implications of neoadjuvant therapy in human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer. In *Journal of Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01159>
- World Health Organization. (2019). Indonesia Source GLOBOCAN 2018. *International Agency for Research on Cancer*.
- Wu, Q., Li, J., Zhu, S., Wu, J., Chen, C., Liu, Q., Wei, W., Zhang, Y., & Sun, S. (2017). Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: A SEER based study. *Oncotarget*. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15856>
- Xiao, W., Zheng, S., Yang, A., Zhang, X., Zou, Y., Tang, H., & Xie, X. (2018). Breast cancer subtypes and the risk of distant metastasis at initial diagnosis: A population-based study. *Cancer Management and Research*.

<https://doi.org/10.2147/CMAR.S176763>

Youlten, D. R., Cramb, S. M., Yip, C. H., & Baade, P. D. (2014). Incidence and mortality of female breast cancer in the Asia-Pacific region. *Cancer Biology and Medicine*. <https://doi.org/10.7497/j.issn.2095-3941.2014.02.005>

Zhang, L., Li, Z., Zhang, J., Wu, Y., Zhu, Y., & Tong, Z. (2020). De novo metastatic breast cancer: Subgroup analysis of molecular subtypes and prognosis. *Oncology Letters*. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11359>

Zhou, Y., Chen, J., Li, Q., Huang, W., Lan, H., & Jiang, H. (2015). Association between breastfeeding and breast cancer risk: Evidence from a meta-analysis. *Breastfeeding Medicine*. <https://doi.org/10.1089/bfm.2014.0141>