

GAMBARAN KARAKTERISTIK KANKER PAYUDARA METASTASIS BERDASARKAN SUBTIPE MOLEKULER DI RSUP SANGLAH TAHUN 2014-2019

Natasha Lumongga Bernadette¹, I Gede Budhi Setiawan², Ida Bagus Made Suryawisesa³,
Ni Gusti Ayu Agung Manik Yuniawaty Wetan⁴

¹. Program Studi Sarjana Kedokteran dan Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
^{2,3,4}. SMF Bedah RSUP Sanglah Denpasar
e-mail: natashasimamora@gmail.com

ABSTRAK

Angka kejadian kanker payudara meningkat setiap tahunnya. Subtipe molekuler merupakan prediktor yang baik dalam memprediksi kejadian metastasis. Studi Epidemiologi ini dilakukan untuk mempelajari karakteristik pasien kasus kanker payudara di Indonesia, khususnya di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar selama periode 2014-2019. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan pendekatan potong lintang. Penelitian ini menggunakan data sekunder *Cancer Registry* Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi Indonesia (PERABOI), Divisi Bedah Onkologi RSUP Sanglah. Metode pengambilan sampel adalah *total sampling*. Dari 161 sampel kasus kanker payudara metastasis diperoleh hasil kejadian metastasis kanker payudara paling banyak mengalami metastasis ke paru-paru yaitu sebanyak 108 kasus (48,9%). Kejadian metastasis kanker payudara paling banyak dialami oleh pasien dengan subtipe molekuler Luminal B-positif yaitu sebanyak 45 kasus (28%). Pasien dengan metastasis tulang cenderung memiliki subtipe molekuler Luminal B-positif yaitu sebanyak 19 (32,2%). Pasien dengan metastasis paru-paru cenderung memiliki subtipe molekuler HER2+ yaitu sebanyak 28 (14,2%). Pasien dengan metastasis otak cenderung memiliki subtipe molekuler HER2+ yaitu sebanyak 6 (50%). Pasien dengan metastasis liver, cenderung memiliki subtipe molekuler HER2+ dan Luminal B-positif yaitu sebanyak 11 kasus (26,2%). Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut untuk mempelajari kejadian kanker payudara metastasis.

Kata kunci : Kanker Payudara Metastasis, Organ Metastasis, Subtipe Molekuler

ABSTRACT

The incidence of breast cancer increases every year. Based on previous research, molecular subtype is the best predictor of predicting the incidence of metastasis. This epidemiological study conducted to learn the characteristic metastatic breast cancer in Indonesia, especially at Sanglah General Hospital during the 2014-2019 period. This research is a retrospective descriptive observational study. Secondary data obtained from cancer registry of Association Indonesian Surgical Oncology (PERABOI), Division of Surgical Oncology, Sanglah Hospital. From total 161 samples examined, metastasis to lung was the highest incidence of metastatic breast cancer with 108 cases (48,9%). Metastasis breast cancer was mostly experienced by patient with molecular subtype Luminal B- positive with 45 cases (28%). Patients with bone metastatic tended to have Luminal B-positive subtype with 19 (32,2%). Patients with lung metastatic tended to have HER2+ subtype with 28 cases (14,2%). Patients with brain metastatic tended to have HER2+ subtype with 6 cases (50%). Patients with liver metastatic tended to have HER2+ and Luminal B-positive subtype with 11 cases (26,2%). The results of this study can be used as the basis for further research in metastatic breast cancer.

Keywords : Metastatic Breast Cancer, Metastatic Organ, Molecular Subtype

1. PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel ganas yang abnormal pada payudara.¹ Berdasarkan data GLOBOCAN tahun 2020, kanker payudara menempati peringkat pertama dengan insiden tertinggi dibandingkan kanker lainnya di dunia yaitu sebanyak 2.261.419 kasus, dengan angka kematian yang cukup tinggi

yaitu mencapai 684.996 jiwa. Di Indonesia, kanker payudara juga menempati peringkat pertama dengan insiden tertinggi dibandingkan kanker lainnya yaitu sebanyak 65.858 kasus dengan angka kematian mencapai 22.430 jiwa. Sedangkan di Bali, berdasarkan penelitian yang dilakukan di tahun 2019, didapatkan peningkatan angka kejadian kanker payudara dari

187 kasus menjadi 364 kasus dari tahun 2013 sampai tahun 2016. Angka ini diperkirakan akan terus meningkat. Di Indonesia pada tahun 2040, diperkirakan insiden kanker payudara akan mencapai 333.600 kasus dengan angka kematian 189.500 jiwa.^{2,3}

Metastasis berperan penting terhadap tingginya angka kematian pada kasus kanker payudara. Kanker payudara metastasis adalah persebaran sel ganas dari payudara ke organ tubuh lainnya seperti tulang, paru-paru, otak, dan liver. Kanker payudara yang mengalami metastasis memiliki *5-year survival rate* terendah dibandingkan kanker payudara lokal dan regional yaitu sebesar 27%. Terdapat beberapa faktor yang diduga berpengaruh terhadap kejadian metastasis diantaranya ukuran tumor, gradasi histopatologi, keterlibatan kelenjar getah bening, status hormonal (*estrogen receptor* dan *progesteron receptor*) dan status *human epidermal growth factor receptor-2* (HER2).^{4,5}

Berdasarkan status hormonal, HER2, Ki-67, kanker payudara diklasifikasikan menjadi lima sub tipe molekuler yaitu Luminal A, Luminal B-positif, Luminal B-negatif, HER2+ dan *Triple-negative breast cancer* (TNBC).⁶ Dari beberapa penelitian sebelumnya, ditemukan terdapat hubungan yang signifikan antara sub tipe molekuler dengan kejadian metastasis dan lokasi organ metastasis. Sehingga sub tipe molekuler dapat menjadi prediktor yang baik dalam memprediksi kejadian metastasis serta organ metastasis.^{7,8,9}

Di Indonesia, penelitian mengenai karakteristik kanker payudara metastasis berdasarkan sub tipe molekuler masih terbatas, atas dasar alasan tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai gambaran karakteristik kanker payudara berdasarkan sub tipe molekuler

3. HASIL

Terdapat sebanyak 161 pasien dari 381 kasus kanker payudara metastasis atau sebanyak 42,2% dari total keseluruhan kasus kanker payudara metastasis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian dari tahun 2014-2019 dan yang terekam di *Cancer Registry* Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi Indonesia (PERABOI), Divisi Bedah Onkologi RSUP Sanglah.

Berdasarkan usia, kasus kanker payudara metastasis lebih banyak terjadi pada pasien dengan kelompok usia 41-50 tahun yaitu sebanyak 61 kasus (37,9%), diikuti oleh kelompok usia 51-60 tahun sebanyak 54 kasus (33,5%), usia 30-40 tahun sebanyak 24 kasus (14,9%), usia 61-70 tahun sebanyak 14 kasus (8,7%) dan usia <30 tahun memiliki jumlah yang sama dengan usia >70 tahun sebanyak 4 kasus (2,5%).

Berdasarkan status menopause, kasus kanker payudara metastasis lebih banyak terjadi pada pasien postmenopause yaitu sebanyak 89 kasus (55,3%), sedangkan pada pasien premenopause sebanyak 72 kasus (44,7%). Berdasarkan tipe histopatologi, kasus kanker payudara metastasis lebih banyak terjadi pada pasien dengan tipe

di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah untuk mengetahui distribusi kejadian metastasis pada lima organ metastasis yang paling umum terjadi yaitu tulang, paru-paru, otak, dan liver berdasarkan sub tipe molekuler.

2. BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan pendekatan potong lintang (*cross-sectional descriptive*). Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah dan dilakukan selama satu bulan (23 Oktober 2020 – 23 November 2020). Pengambilan subyek penelitian dilakukan dengan metode *total sampling* yaitu semua pasien kanker payudara metastasis di RSUP Sanglah periode 2014-2019 yang terekam di *Cancer Registry* Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi Indonesia (PERABOI), Divisi Bedah Onkologi RSUP Sanglah serta memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien kanker payudara yang mengalami metastasis primer ke organ tulang, paru-paru, otak, dan liver dan pasien kanker payudara metastasis yang melakukan pemeriksaan imunohistokimia dan mempunyai sub tipe molekuler Luminal A, Luminal B-positif, Luminal B-negatif, HER2+, dan TNBC. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien kanker payudara metastasis dengan data organ metastasis dan sub tipe molekuler yang tidak lengkap di *cancer registry*. Data yang terkumpul kemudian diolah dalam beberapa tahap seperti *editing*, *coding*, *entry* dan *tabulating*. Penelitian ini telah mendapat izin dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dengan kelayakan etik Nomor 1193/UN14.2.2VII.14/LT/2020.

histopatologi *invasive carcinoma of no special type* (NST) yaitu sebanyak 138 kasus (85,7%), diikuti oleh tipe histopatologi *invasive lobular carcinoma* sebanyak 17 kasus (10,6%), *non invasive carcinoma* sebanyak 3 kasus (1,9%), dan *special type carcinoma* sebanyak 3 kasus (1,9%).

Berdasarkan gradasi histopatologi, kasus kanker payudara metastasis paling banyak terjadi pada *Grade III* yaitu sebanyak 75 kasus (46,6%), diikuti oleh *Grade II* sebanyak 73 kasus (45,3%) dan *Grade I* yaitu sebanyak 13 kasus (8,1%).

Berdasarkan jumlah metastasis, kasus kanker payudara metastasis *single* lebih banyak dibandingkan metastasis *multiple* dengan jumlah masing-masing yaitu sebanyak 115 kasus (71,4%) dan 46 kasus (28,6%). Adapun karakteristik umum pasien kanker payudara metastasis dari tahun 2014 sampai 2019 di RSUP Sanglah dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Umum Pasien Kanker Payudara Metastasis Tahun 2014-2019 di RSUP Sanglah

	Jumlah (N=161)	Persentase (%)
Usia		
<30 Tahun	4	2,5
30-40 Tahun	24	14,9
41-50 Tahun	61	37,9
51-60 Tahun	54	33,5
61-70 Tahun	14	8,7
>70 Tahun	4	2,5
Status Menstruasi		
Premenopause	72	44,7

Hasil penelitian ini menunjukkan paru-paru merupakan organ lokasi metastasis tersering yaitu sebanyak 108 kasus (67,1%), diikuti dengan organ tulang sebanyak 59 kasus (36,6%), liver sebanyak 42 kasus (26,1%) dan otak sebanyak 12 kasus (7,5%). Adapun distribusi organ metastasis kanker payudara dari tahun 2014 sampai 2019 di RSUP Sanglah dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Organ Metastasis Kanker Payudara Tahun 2014-2019 di RSUP Sanglah

Organ Metastasis	Jumlah	Persentase (%)
Tulang	59	36,6
Paru-paru	108	67,1
Otak	12	7,5
Liver	42	26,1
Total	221	100

Pasien kanker payudara dikelompokkan menjadi lima sub tipe molekuler dasar yaitu Luminal A, Luminal B-positif, Luminal B-negatif, HER2+, dan TNBC. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dari 161 pasien kanker payudara yang merupakan sampel dalam penelitian, ditemukan bahwa Luminal B-positif merupakan sub tipe molekuler terbanyak yaitu sebanyak 45 kasus (28%). Kemudian diikuti oleh HER2+ sebanyak 36 kasus (22,4%), Luminal B-negatif sebanyak 30 kasus (18,6%), Luminal A sebanyak 28 kasus

Postmenopause	89	55,3
Tipe Histopatologi		
<i>Invasive Carcinoma of No Special Type (NST)</i>	138	85,7
<i>Invasive Lobular Carcinoma</i>	17	10,6
<i>Non Invasive Carcinoma</i>	3	1,9
<i>Special Type Carcinoma</i>	3	1,9
Gradasi Histopatologi		
<i>Grade I</i>	13	8,1
<i>Grade II</i>	73	45,3
<i>Grade III</i>	75	46,6
Metastasis		
<i>Single</i>	115	71,4
<i>Multiple</i>	46	28,6

(17,4%) dan yang terakhir adalah TNBC yaitu sebanyak 22 kasus (13,7%). Adapun distribusi sub tipe molekuler kanker payudara dari tahun 2014 sampai 2019 di RSUP Sanglah dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Distribusi Frekuensi Sub tipe Molekuler Kanker Payudara Tahun 2014-2019 di RSUP Sanglah

Sub tipe Molekuler	Jumlah	Persentase (%)
Luminal A	28	17,4
Luminal B-positif	45	28
Luminal B-negatif	30	18,6
HER2+	36	22,4
TNBC	22	13,7
Total	161	100

Berdasarkan organ metastasis dan sub tipe molekuler, pasien dengan metastasis tulang cenderung memiliki sub tipe molekuler Luminal B-positif yaitu sebanyak 19 kasus (32,2%). Pasien dengan metastasis paru-paru cenderung memiliki sub tipe molekuler HER2+ yaitu sebanyak 28 kasus (14,2%). Pasien dengan metastasis otak cenderung memiliki sub tipe molekuler HER2+ yaitu sebanyak 6 (50%). Pasien dengan metastasis liver, cenderung memiliki sub tipe molekuler HER2+ dan Luminal B-positif yaitu sebanyak 11 (26,2%). Adapun distribusi organ metastasis dan sub tipe molekuler kanker payudara dari tahun 2014 sampai 2019 di RSUP Sanglah dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Distribusi Organ Metastasis dan Subtipe Molekuler Kanker Payudara Tahun 2014-2019 di RSUP Sanglah

Organ Metastasis	Subtipe Molekuler					Total
	Luminal A	Luminal B-positif	Luminal B-negatif	HER2+	TNBC	
Tulang	13 (22%)	19 (32,2%)	15 (25,4%)	10 (16,9%)	2 (3,4%)	59 (33,6%)
Paru-paru	19 (17,6%)	27 (25%)	16 (14,8%)	28 (14,2%)	18 (16,7%)	103 (67,1%)
Otak	1 (8,3%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)	6 (50%)	1 (8,3%)	12 (7,5%)
Liver	8 (19,0%)	11 (26,2%)	7 (16,7%)	11 (26,2%)	5 (11,9%)	42 (26,1%)
Total	28 (17,4%)	45 (28%)	30 (18,6%)	36 (22,4%)	22 (13,7%)	161 (100%)

4. PEMBAHASAN

Sampel penelitian ini terdiri dari pasien kanker payudara metastasis usia 26-78 tahun dengan rata-rata usia $49,5 \pm 9,9$ tahun, temuan ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Santosa, dkk di RSUD Dr. H. Chasan Boesoirie dan penelitian yang dilakukan oleh Lumintang, dkk di Rumah Sakit Onkologi Surabaya.^{10,11} Peningkatan faktor risiko yang sejalan dengan penambahan umur diduga berhubungan dengan lamanya paparan hormon estrogen sehingga memicu proliferasi sel-sel payudara.^{12,13}

Pada penelitian ini ditemukan bahwa pasien postmenopause memiliki prevalensi lebih tinggi dibandingkan pasien premenopause. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Sari, dkk di RS Dr. M. Djamil Padang.¹⁴ Berdasarkan penelitian sebelumnya ditemukan bahwa risiko kanker payudara akan meningkat 3% setiap tahunnya pada usia menopause, dimana usia rata-rata menopause penduduk Indonesia adalah 50 tahun. Hal ini disebabkan oleh penurunan kadar hormon estrogen dan progestin setelah menopause sehingga akan memicu pertumbuhan tumor pada payudara.^{15,16}

Berdasarkan hasil penelitian ini, didapatkan pasien dengan tipe histopatologi *invasive carcinoma of no special type* (NST) atau juga dikenal dengan *invasive ductal carcinoma* memiliki prevalensi tertinggi diantara tipe histopatologi lainnya. Temuan ini sejalan dengan temuan pada penelitian yang dilakukan oleh Mardiah di RSUP Haji Adam Malik Medan dan Baswedan, dkk di RSUD Dr.

Soetomo Surabaya.^{17,18} Hal ini dapat dijelaskan dengan temuan bahwa prevalensi kanker payudara metastasis terbanyak ada pada usia 41-50 tahun dan 51-60 tahun. Berdasarkan penelitian sebelumnya, ditemukan bahwa peningkatan usia akan sejalan dengan peningkatan indeks masa tubuh (IMT). IMT yang tinggi ($25,8 \text{ kg/m}^2$) akan menyebabkan sel tumor memiliki tingkat keagresifan yang tinggi.¹⁹

Pada penelitian ini ditemukan bahwa prevalensi tertinggi ditemukan pada pasien dengan *Grade III* dibandingkan gradasi histopatologi lainnya. Temuan ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Baswedan, dkk dan penelitian yang dilakukan oleh Özmen, dkk terhadap 13.240 pasien di Turki. Dari penelitian tersebut didapatkan bahwa *Grade III* yang memiliki prognosis buruk banyak ditemukan di negara berkembang.^{18,20}

Pada penelitian ini ditemukan bahwa pasien dengan metastasis *single* lebih banyak dibandingkan dengan metastasis *multiple*. Hal ini sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya.^{21,22,23} Metastasis *single* cenderung terjadi pada subtipe molekuler Luminal seperti Luminal A, Luminal B-positif dan Luminal B-negatif, sedangkan metastasis *multiple* cenderung terjadi pada subtipe molekuler HER2+ dan TNBC.²⁴

Penelitian Anwar, dkk menunjukkan paru-paru memiliki prevalensi terbesar dibanding organ lainnya dan serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Wang, dkk dan

Park, dkk yang menyatakan bahwa tulang dan paru-paru merupakan dua organ yang paling sering menjadi lokasi metastasis.^{21,25,26} Temuan tersebut sejalan dengan temuan dalam penelitian ini. Hal ini disebabkan oleh retensi CTC yang melewati paru-paru melalui sirkulasi vena.²⁷ Penelitian ini juga menemukan bahwa otak merupakan organ yang paling jarang menjadi lokasi metastasis. Hasil penelitian memiliki kemiripan dengan penelitian sebelumnya oleh Buonomo, dkk; Anwar, dkk; Park, dkk; Wang, dkk yang menyatakan otak memiliki prevalensi terendah jika dibandingkan dengan organ lainnya.^{7,21,25,26} Hal ini disebabkan oleh sifat otak yang sulit dilewati karena otak mempunyai BBB sehingga sel tumor sulit untuk melakukan proses extravasasi dan kolonisasi.²⁸

Luminal B merupakan subtype yang memiliki persentase paling besar dibanding subtype molekuler lainnya pada penelitian ini. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Paramita, dkk; San, dkk; Serrano-Gomez, dkk.^{29,30,31} Namun temuan penelitian ini juga tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Pandit, dkk; Mane, dkk; Errahhali, dkk yang menyatakan subtype molekuler dengan presentase terbesar adalah Luminal A. Perbedaan temuan ini dapat disebabkan oleh perbedaan karakteristik pasien kanker payudara metastasis yang dijadikan sampel dalam penelitian dan perbedaan metode penggolongan subtype yang digunakan pada sebagian penelitian.^{32,33,34}

Berdasarkan penelitian Kennecke, dkk, metastasis tulang cenderung terjadi pada pasien dengan subtype molekuler Luminal A dan Luminal B karena terdapat hubungan antara status hormonal dengan kejadian metastasis tulang.^{8,35} Hal ini sejalan dengan temuan pada penelitian ini yang menemukan bahwa metastasis tulang cenderung terjadi pada pasien dengan Luminal B-positif dan tidak ada perbedaan yang signifikan dengan Luminal B-negatif dan Luminal A.

Berdasarkan penelitian Gerratana, dkk dan Wu, dkk ditemukan bahwa metastasis paru-paru cenderung terjadi pada pasien dengan subtype molekuler TNBC.^{36,37} Hal ini tidak sejalan dengan temuan pada penelitian ini yang menemukan bahwa metastasis paru-paru cenderung terjadi pada pasien dengan subtype molekuler HER2+. Perbedaan

DAFTAR PUSTAKA

1. American Cancer Society. Breast cancer facts & figures 2019–2020. Am. Cancer Soc.pp.1-44. 2019. [diunduh: 15 Desember 2017] Tersedia di: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>
2. GLOBOCAN. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer 2020. [diunduh: 10 Desember 2017]. Tersedia di: <https://gco.iarc.fr/>
3. Aryanti, C., Setiawan, I.G.B. and Sudarsa, I.W. 32P Profile of breast cancer epidemiology in Sanglah

temuan ini dapat disebabkan perbedaan karakteristik pasien yang dijadikan sampel dalam penelitian.

Penelitian ini menunjukkan bahwa metastasis otak cenderung terjadi pada pasien dengan HER2+, temuan ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Buonomo, dkk dan Martin, dkk yang menemukan kaitan erat antara subtype molekuler HER2+ dengan metastasis otak. Hal ini berkaitan dengan faktor terkait pengobatan pada pasien dengan subtype molekuler HER2+.^{7,38} Berdasarkan penelitian sebelumnya, ditemukan bahwa Trastuzumab akan menyebabkan predisposisi biologis sehingga meningkatkan risiko terjadinya metastasis otak.³⁹

Penelitian ini menunjukkan bahwa metastasis liver cenderung terjadi pada pasien dengan subtype molekuler HER2+ dan Luminal B-positif. Temuan ini sejalan dengan beberapa penelitian yang mengatakan bahwa liver memiliki hubungan erat dengan HER2+.^{8,37,40} Dari penelitian sebelumnya, ditemukan status HER2 yang mengalami amplifikasi dapat meningkatkan ekspresi CXCR4, dimana CXCR4 dapat mendorong terjadinya invasi sel tumor pada liver.⁴¹

5. SIMPULAN DAN SARAN

Paru-paru merupakan organ metastasis terbanyak yaitu sebanyak 73 kasus (57,5%). Luminal B-positif merupakan subtype molekuler terbanyak yaitu sebanyak 37 kasus (29,1%). Metastasis tulang cenderung terjadi pada pasien dengan subtype molekuler Luminal B-positif yaitu sebanyak 13 (10,2%). Metastasis paru-paru cenderung terjadi pada pasien dengan subtype molekuler Luminal B-positif dan HER2+ yaitu sebanyak 18 (14,2%). Metastasis otak cenderung terjadi pada pasien dengan subtype molekuler HER2+ yaitu sebanyak 2 (1,6%). Metastasis liver cenderung terjadi pada pasien dengan subtype molekuler HER2+ yaitu sebanyak 6 (4,7%).

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar dengan mengambil data dengan rentang waktu yang lebih panjang dan perlu dilakukan pencatatan data rekam medis yang lengkap untuk menghindari kehilangan data

General Hospital, Denpasar, Bali from 2012 to 2019. *Annals of Oncology*, 30(Supplement_9), 2019; pp. mdz417-007.

4. Redig, A.J. and McAllister, S.S., 2013. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. *Journal of internal medicine* 274(2), pp.113-126. Tersedia di: doi: 10.1111/joim.12084.
5. Jamnasi, J., Gondhowiardjo, S.A., Djoerban, Z., Siregar, N.C., Poetiray, E.D. and Tunggono, A.P. Faktor Risiko Terjadinya Metastasis Jauh pada Pasien Kanker Payudara. *Radioterapi & Onkologi Indonesia*. 2016;7(2), pp.55-59.

6. Goldhirsch, A., Winer, E.P., Coates, A.S., Gelber, R.D., Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., Senn, H.J., Panel Members, Albain, K.S., André, F. and Bergh, J. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology*. 24(9), 2013; pp.2206-2223.
7. Buonomo, O.C., Caredda, E., Portarena, I., Vanni, G., Orlandi, A., Bagni, C., Petrella, G., Palombi, L. and Orsaria, P. New insights into the metastatic behavior after breast cancer surgery, according to well-established clinicopathological variables and molecular subtypes. *PLoS One*. 12(9), 2017; p. e0184680.
8. Kennecke, H., Yerushalmi, R., Woods, R., Cheang, M.C.U., Voduc, D., Speers, C.H., Nielsen, T.O. and Gelmon, K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology*, 28(20), 2010; pp.3271-3277.
9. Tobin N dkk. Molecular Subtype and Tumor Characteristics of Breast Cancer Metastases as Assessed by Gene Expression Significantly Influence Patient Post-Relapse Survival. *Annals of Oncology*. 2014;26(1):81- 88.
10. Santosa A. Karakteristik Dan Gambaran Klinis Pasien Kanker Payudara Yang Dirawat Inap Di RSUD Dr H Chasan Boesoirie Ternate Tahun 2019. *Kieraha Medical Journal*. 2020;1;2(1).
11. Lumintang LM, Susanto A, Gadri R, Djatmiko A. Profil Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit Onkologi Surabaya, 2014. *Indonesian Journal of Cancer*. 2015;23;9(3):105-10.
12. Sampson, J.N., Falk, R.T., Schairer, C., Moore, S.C., Fuhrman, B.J., Dallal, C.M., Bauer, D.C., Dorgan, J.F., Shu, X.O., Zheng, W. and Brinton, L.A. Association of estrogen metabolism with breast cancer risk in different cohorts of postmenopausal women. *Cancer research*, 77(4). 2017;pp.918-925.
13. Kamińska, M., Ciszewski, T., Łopacka-Szatan, K., Miotła, P. and Starosławska, E. Breast cancer risk factors. *Przegląd menopauzalny= Menopause review*, 14(3), 2015; p.196.
14. Sari, S.E., Harahap, W.A. and Saputra, D. Pengaruh faktor risiko terhadap ekspresi reseptor estrogen pada penderita kanker payudara di kota Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 7(4), 2018; pp.461-468.
15. Kleibl, Z. and Kristensen, V.N. Women at high risk of breast cancer: Molecular characteristics, clinical presentation and management. *The Breast*, 28, 2016; pp.136-144.
16. Senolinggi, M.A., Mewengkang, M. and Wantania, J. Hubungan antara usia menarche dengan usia menopause pada wanita di Kecamatan Kakas Sulawesi Utara tahun 2014. *e-CliniC*, 2015;3(1).
17. Mardiah, H., 2019. Hubungan Usia Dan Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan Gambaran Histopatologi pada Pasien Kanker Payudara di Rsup Haji Adam Malik Medan Tahun 2018.
18. Baswedan, R., Purwanto, H. And Rahniayu, A. Profil Pemeriksaan Histopatologi Karsinoma Payudara di Departemen/Smf Patologi Anatomi Rsd Dr Soetomo Surabaya Periode 2010-2013. *Juxta: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Universitas Airlangga*, 8(1), 2016; Pp.24-29.
19. Ayoub, N.M., Yaghan, R.J., Abdo, N.M., Matalka, I.I., Akhu-Zaheya, L.M. and Al-Mohtaseb, A.H. Impact of obesity on clinicopathologic characteristics and disease prognosis in pre-and postmenopausal breast cancer patients: A Retrospective Institutional Study. *Journal of Obesity*, 2019.
20. Özmen V. Breast cancer in Turkey: clinical and histopathological characteristics (analysis of 13.240 patients). *The journal of breast health*. 2014;10(2):98.
21. Anwar SL, Avanti WS, Nugroho AC, Chorida L, Dwianingsih EK, Harahap WA, Aryandono T, Wulaningsih W. Risk factors of distant metastasis after surgery among different breast cancer subtypes: a hospital-based study in Indonesia. *World Journal of Surgical Oncology*. 2020; 18: 1-6.
22. Savci-Heijink, C.D., Halfwerk, H., Hooijer, G.K., Horlings, H.M., Wesseling, J. and van de Vijver, M.J., Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes. *Breast cancer research and treatment*, 150(3), 2015; pp.547-557.
23. Chen, M.T., Sun, H.F., Zhao, Y., Fu, W.Y., Yang, L.P., Gao, S.P., Li, L.D., Jiang, H.L. and Jin, W. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis. *Scientific reports*, 7(1), 2017; pp.1-8.
24. Soni A. Breast Cancer Subtypes Predispose the Site of Distant Metastases. *American Journal of Clinical Pathology*. 2015;143(4):471-478.
25. Wang L. Early diagnosis of breast cancer. *Sensors*. 2017 Jul;17(7):1572.
26. Park HS, Kim S, Kim K, Yoo H, Chae BJ, Bae JS, Song BJ, Jung SS. Pattern of distant recurrence according to the molecular subtypes in Korean women with breast cancer. *World journal of surgical oncology*. 2012 1;10(1):4.
27. Massagué, J. and Obenauf, A.C. Metastatic colonization by circulating tumour cells. *Nature*. 529(7586), 2016; pp.298-306.
28. Kienast, Y., Von Baumgarten, L., Fuhrmann, M., Klinkert, W.E., Goldbrunner, R., Herms, J. and Winkler, F. Real-time imaging reveals the single

- steps of brain metastasis formation. *Nature medicine*. 16(1), 2010; pp.116-122.
29. Paramita, S., Raharjo, E.N., Niasari, M., Azizah, F. and Hanifah, N.A. Luminal B is the Most Common Intrinsic Molecular Subtypes of Invasive Ductal Breast Carcinoma Patients in East Kalimantan, Indonesia. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 20(8), 2019; p.2247.
 30. San, T.H., Fujisawa, M., Fushimi, S., Soe, L., Min, N.W., Yoshimura, T., Ohara, T., Yee, M.M., Oda, S. and Matsukawa, A. Molecular subtypes of breast cancers from Myanmar women: A study of 91 cases at two pathology centers. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 18(6), 2017; p.1617.
 31. Serrano-Gomez, S.J., Sanabria-Salas, M.C., Hernández-Suarez, G., García, O., Silva, C., Romero, A., Mejía, J.C., Miele, L., Fejerman, L. and Zabaleta, J. High prevalence of luminal B breast cancer intrinsic subtype in Colombian women. *Carcinogenesis*. 37(7), 2016; pp.669-676.
 32. Pandit, P., Patil, R., Palwe, V., Gandhe, S., Patil, R. and Nagarkar, R. Prevalence of Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Single Institutional Experience of 2062 Patients. *European Journal of Breast Health*. 16(1), 2020; p.39.
 33. Mane, A., Khatib, K.I., Deshmukh, S.P., Nag, S.M., Sane, S.P. and Zade, B.P. A comparison of clinical features, pathology and outcomes in various subtypes of breast cancer in Indian women. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 9(9), 2015; p. PC01.
 34. Errahhali, M.E., Errahhali, M.E., Ouarzane, M., El Harroudi, T., Afqir, S. and Bellaoui, M. First report on molecular breast cancer subtypes and their clinico-pathological characteristics in Eastern Morocco: series of 2260 cases. *BMC women's health*. 17(1), 2017; p.3.
 35. Koenders, P.G., Beex, L.V.A.M., Langens, R., Kloppenborg, P.W.C., Smals, A.G.H., Benraad, T.J. and Breast Cancer Study Group. Steroid hormone receptor activity of primary human breast cancer and pattern of first metastasis. *Breast cancer research and treatment* 18(1), 1991; pp.27-32.
 36. Gerratana L, Fanotto V, Bonotto M, Bolzonello S, Minisini AM, Fasola G, Puglisi F. Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer. *Clinical & experimental metastasis*. 2015;32(2):125-33.
 37. Wu, S.G., Sun, J.Y., Yang, L.C., Tang, L.Y., Wang, X., Chen, X.T., Liu, G.H., Lin, H.X., Lin, Q. and He, Z.Y. Patterns of distant metastasis in Chinese women according to breast cancer subtypes. *Oncotarget*. 7(30), 2016; p.47975.
 38. Martin, A.M., Cagney, D.N., Catalano, P.J., Warren, L.E., Bellon, J.R., Punglia, R.S., Claus, E.B., Lee, E.Q., Wen, P.Y., Haas-Kogan, D.A. and Alexander, B.M. Brain metastases in newly diagnosed breast cancer: a population-based study. *JAMA oncology*. 3(8), 2017; pp.1069-1077.
 39. Lin, N.U. and Winer, E.P. Brain metastases: the HER2 paradigm. *Clinical Cancer Research*, 13(6), 2007; pp.1648-1655.
 40. Xiao, W., Zheng, S., Yang, A., Zhang, X., Zou, Y., Tang, H. and Xie, X. Breast cancer subtypes and the risk of distant metastasis at initial diagnosis: a population-based study. *Cancer management and research*. 10, 2018; p.5329.