

## UJI DIAGNOSTIK SEDIAAN HISTOPATOLOGI POTONG BEKU TERHADAP GOLD STANDARD HISTOPATOLOGI BLOK PARAFIN PADA TUMOR PAYUDARA

**Anggraeni Windi Rosari**

Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Surabaya; anggraeniwindi15@gmail.com

**Dr. Anik Handayati, Dra, M.Kes**

Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Surabaya; Anik\_handayati@yahoo.co.id

**Wisnu Istanto, S.Pd, M.Pd**

Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Surabaya; wisnu@poltekkesdepkes-sby.ac.id

### ABSTRACT

*Paraffin block histopathology is gold standard method in examining the anatomical pathology of breast tumors. The disadvantage of this examination is that it takes a long time. One of the examinations that can quickly diagnose breast tumors is frozen section histopathological examination which is often used by clinicians as a guide in the middle of surgery. Diagnostic test is a test that can be used to evaluate an examination by comparing the results to a gold standard. The objective of this research is to determine the diagnostic test results of frozen section histopathology examination compared to the gold standard paraffin blocks histopathology in breast tumors. This research is a descriptive observational study which takes the secondary data from medical records of breast tumors patients that were subjected to frozen section histopathology and paraffin block histopathology examination. The data was processed by using 2x2 cross tabulation and then counted to get analyzed of sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy compared to the gold standard paraffin block histopathology. The results of frozen section histopathology compared to paraffin block histopathology diagnostic test are sensitivity is 85.71%, specificity is 100%, Positive Predictive Value (NPP) is 100%, Negative Predictive Value (NPN) is 66.67%, and Accuracy is 88.89%. Frozen Section Histopathology has good diagnostic value for diagnosing breast tumors.*

**Keywords:** Diagnostic Test; Frozen Section Histopathology; Breast Tumor

### ABSTRAK

Histopatologi blok parafin merupakan metode baku emas atau gold standard dalam pemeriksaan patologi anatomi tumor payudara. Kekurangan dari pemeriksaan ini adalah membutuhkan waktu yang lama. Salah satu pemeriksaan yang dapat mendiagnosis tumor payudara dengan cepat adalah pemeriksaan histopatologi potong beku yang sering digunakan oleh para klinisi sebagai arahan ditengah operasi. Uji diagnostik merupakan suatu uji yang dapat digunakan untuk mengevaluasi suatu pemeriksaan dengan cara membandingkan hasilnya terhadap suatu gold standard. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hasil uji diagnostik pemeriksaan histopatologi potong beku terhadap gold standard histopatologi blok parafin pada tumor payudara. Penelitian ini merupakan observasional deskriptif dengan menggunakan data sekunder dari data rekam medis penderita tumor payudara yang dilakukan pemeriksaan histopatologi potong beku dan histopatologi blok parafin. Pengolahan data dengan menggunakan cross tabulation 2x2 untuk dilakukan perhitungan uji diagnostik yang meliputi sensitifitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi terhadap gold standard. Hasil uji diagnostik histopatologi potong beku terhadap histopatologi blok parafin pada tumor payudara didapatkan sensitifitas sebesar 85,71%, spesifisitas 100%, nilai prediksi positif (NPP) 100%, nilai prediksi negatif (NPN) 66,67%, dan akurasi 88,89%. Histopatologi Potong Beku memiliki nilai diagnostik yang baik untuk mendiagnosis tumor payudara.

**Kata kunci:** Uji Diagnostik; Histopatologi Potong Beku; Tumor Payudara

### PENDAHULUAN

Histopatologi blok parafin merupakan metode baku emas atau gold standard dalam pemeriksaan patologi anatomi tumor payudara. Gold standard adalah sebuah metode yang sudah dipercaya kebenarannya dalam mendiagnosis sebuah penyakit (1). Kekurangan dari histopatologi blok parafin sebagai gold standard adalah pemeriksaan ini membutuhkan waktu yang lama (2 hari), mahal, dan kurang nyaman (2).

Histopatologi potong beku merupakan pemeriksaan intra-operatif yang dilakukan dengan cara membekukan jaringan pada saat pasien masih berada di meja operasi (3). Pemeriksaan ini termasuk kedalam metode cepat yang membantu menegakkan diagnosis mengenai ada atau tidaknya keganasan (4). Indikasi penting dilakukan pemeriksaan histopatologi potong beku dalam pemeriksaan tumor payudara adalah untuk

memastikan kembali diagnosis karsinoma apabila hasil FNAB masih diragukan. Histopatologi potong beku juga berguna untuk menentukan batas-batas operasi dan mengidentifikasi jaringan sehingga dapat dijadikan sebagai arahan bagi para klinisi untuk menentukan tindakan yang tepat ditengah operasi (3). Hal ini sangat penting untuk penentuan prosedur pembedahan selanjutnya (5).

Kelebihan lain dari histopatologi potong beku, yaitu : dapat memastikan bahwa jaringan yang diambil adekuat, memastikan bahwa massa dan batas disekitarnya telah diangkat, diagnosis lebih cepat dibanding histopatologi blok parafin sehingga dapat menentukan tindakan terapi lebih cepat (6). Histopatologi potong beku juga memiliki beberapa kekurangan, yaitu : merupakan prosedur yang sulit, dibutuhkan klinisi yang berpengalaman, dan kualitas sediaan preparat yang lebih rendah dari histopatologi blok parafin (4). Dokter akan tetap melakukan pemeriksaan histopatologi blok parafin meskipun pemeriksaan histopatologi potong beku sudah dilakukan karena histopatologi blok parafin merupakan gold standard dalam pemeriksaan tumor payudara. Pemeriksaan histopatologi blok parafin sangat berguna untuk menentukan kelainan neoplasma dan non-neoplasma. Ketidakcocokan hasil antara histopatologi potong beku dengan histopatologi blok parafin dapat disebabkan oleh adanya false positive dan false negative (4).

Pemeriksaan histopatologi potong beku harus selalu dievaluasi. Evaluasi suatu tes pemeriksaan dapat dilakukan melalui serangkaian uji diagnostik. Hasil pemeriksaan histopatologi potong beku akan dibandingkan terhadap histopatologi blok parafin yang sudah dipercaya sebagai gold standard dalam mendiagnosis tumor payudara. Hasil dari uji diagnostik ini berupa tingkat sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi dari histopatologi potong beku.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hasil uji diagnostik pemeriksaan histopatologi potong beku terhadap gold standard histopatologi blok parafin pada spesimen tumor payudara yang meliputi nilai sensitifitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi.

## METODE

Jenis penelitian ini adalah retrospektif dengan desain penelitian observasional deskriptif. Data yang digunakan pada penelitian ini adalah data rekam medis penderita tumor payudara yang dilakukan pemeriksaan histopatologi potong beku di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya periode Januari 2018 – Mei 2021. Penelitian ini dilakukan pada bulan April hingga Mei 2021 bertempat di Instalasi Laboratorium Patologi Anatomi RSPAL Dr. Ramelan Surabaya. Teknik pengambilan sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah *total sampling* dengan menggunakan data sekunder yang diperoleh dari data rekam medis di Instalasi RSPAL Dr. Ramelan Surabaya periode Januari 2018 – Mei 2021. Hasil pemeriksaan histopatologi potong beku dan blok parafin yang terkumpul dari data rekam medis akan dilakukan tabulasi dan klasifikasi dengan menggunakan statistik *cross tabulation 2x2*. Data kemudian dilakukan perhitungan dengan menggunakan rumus sensitifitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi. Penelitian ini sudah dinyatakan laik etik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Poltekkes Kemenkes Surabaya melalui sejumlah proses alur uji etik pada website SIM-EPK hingga diterbitkan Surat Keterangan Kelaiakan Etik Nomor EA/0380/KEPK-Poltekkes\_Sby/V/2021. Penelitian ini juga telah dinyatakan laik etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Pusat Angkatan Laut Dr. Ramelan Surabaya setelah melalui sejumlah proses pada PAM, LANTAMAL, dan BANGDIKLAT hingga diterbitkan surat laik etik No.19/EC/KERS/2021.

## HASIL

Dari data rekam medis, terdapat 27 spesimen tumor payudara yang memenuhi kriteria inklusi. Data kemudian diolah untuk mendapatkan informasi mengenai jumlah kasus, jenis kelamin, usia, dan jenis tumor.

Tabel 1. Distribusi Jumlah Kasus Tumor Payudara yang dilakukan Histopatologi Potong Beku Periode Januari 2018 - Mei 2021

Tahun	Jinak	Ganas	Jumlah
2018	3	4	7
2019	6	9	15
2020	0	5	5
2021	0	0	0
<b>Jumlah</b>	<b>9</b>	<b>18</b>	<b>27</b>

Jumlah penderita tumor payudara terbanyak adalah pada tahun 2019 dengan 15 kasus dan terendah pada tahun 2020 dengan 0 kasus.

Tabel 2. Distribusi Jumlah Penderita Tumor Payudara berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Frekuensi	Presentase ( % )
Perempuan	27	100,00
Laki-laki	0	0
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>100,00</b>

Penderita tumor payudara paling banyak berjenis kelamin perempuan dengan total 27 penderita.

Tabel 3. Distribusi Jumlah Penderita Tumor Payudara berdasarkan Usia

Usia ( Tahun )	Frekuensi	Presentase ( % )
30 – 35	3	11,11
36 – 40	4	14,81
41 – 45	7	25,93
46 – 50	6	22,22
51 – 55	2	7,41
56 – 60	2	7,41
61 – 65	3	11,11
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>100,00</b>

Penderita tumor payudara paling banyak berusia 41 – 45 dengan total 7 penderita tahun dan usia 46 – 50 tahun dengan 6 penderita. Usia 51 – 55 dan 56 – 60 memiliki jumlah penderita paling sedikit, yaitu 2 penderita.

Tabel 4. Distribusi Jumlah Penderita Tumor Payudara berdasarkan Usia

Tahun	Histopatologi Potong Beku	Histopatologi Blok Parafin	Jenis Tumor
2018	Jinak	Jinak	Fibrocystic Change
	Jinak	Ganas	Apocrine Carcinoma
	Jinak	Jinak	Fibroadenoma Mammae
	Ganas	Ganas	Invasive Carcinoma of No Special Type (IDC NOS)
	Ganas	Ganas	Invasive Carcinoma of No Special Type (IDC, NOS)
	Ganas	Ganas	Invasive Carcinoma of No Special Type (IDC, NOS)
	Ganas	Ganas	Invasive Lobular Carcinoma
2019	Jinak	Ganas	Ekstensive Lobular Carcinoma Insitu (LCIS)
	Jinak	Jinak	Benign Phylloides Tumor
	Ganas	Ganas	Invasive Carcinoma of No Special Type (IDC, NOS)
	Jinak	Jinak	Fibroadenoma Mamma
	Ganas	Ganas	Mixed Invasive Carcinoma of No Special Type dengan DCIS
	Ganas	Ganas	Invasive Carcinoma of No Special Type (IDC NOS)
	Ganas	Ganas	Infiltrating Lobular Carcinoma
	Ganas	Ganas	Invasive Carcinoma of No Special Type
	Ganas	Ganas	Invasive Carcinoma of No Special Type
	Ganas	Ganas	Invasive Carcinoma of No Special Type
	Ganas	Ganas	Mixed Invasive Carcinoma of No Special Type ( IDC, NOS ) dengan Invasive Lobular Carcinoma.
	Ganas	Ganas	Invasive Carcinoma of No Special Type ( IDC, NOS )
	Jinak	Jinak	Fibroadenoma Mamma
Jinak	Ganas	Invasive Carcinoma of No Special Type (IDC, NOS)	
Jinak	Jinak	Fibroadenoma Mamma	
2020	Ganas	Ganas	Mixed Invasive Carcinoma of No Special Type ( IDC, NOS) dengan Invasive Lobular Carcinoma
	Ganas	Ganas	Mixed Carcinoma of No Special Type dengan Invasive Lobular Carcinoma
	Ganas	Ganas	Invasive Carcinoma of No Special Type
	Ganas	Ganas	Mixed Invasive Carcinoma of No Special Type dengan Invasive Lobular Carcinoma

	Ganas	Ganas	Mixed Invasive Lobular Carcinoma of No Special
--	-------	-------	--

FAM atau Fibroadenoma Mammae adalah jenis tumor payudara jinak yang paling banyak diderita dengan total sebanyak 4 kasus, sedangkan tumor ganas yang paling banyak diderita adalah jenis *Invasive Carcinoma of No Special Type* dengan jumlah 11 kasus.

## ANALISIS DATA

Tabel 5. Tabel *Cross Tabulation 2x2*

		Histopatologi Blok Parafin		
		Positif	Negatif	Jumlah
Histopatologi Potong Beku	Positif	(TP) 18	(FP) 0	18
	Negatif	(FN) 3	(TN) 6	9
	Jumlah	21	6	27

### Keterangan :

Positif = Ganas

Negatif = Jinak

- 1) Sensitivitas  $= \frac{TP}{TP+FN} \times 100\% = \frac{18}{18+3} \times 100\% = 85,71\%$
- 2) Spesifisitas  $= \frac{TN}{FP+TN} \times 100\% = \frac{6}{0+6} \times 100\% = 100,00\%$
- 3) Nilai Prediksi Positif  $= \frac{TP}{TP+FP} \times 100\% = \frac{18}{18+0} \times 100\% = 100,00\%$
- 4) Nilai Prediksi Negatif  $= \frac{TN}{FN+TN} \times 100\% = \frac{6}{3+6} \times 100\% = 66,67\%$
- 5) Akurasi Diagnostik  $= \frac{TP+TN}{Total} \times 100\% = \frac{18+6}{27} \times 100\% = 88,89\%$

## PEMBAHASAN

Sensitifitas menilai seberapa baik kemampuan histopatologi potong beku dalam mengidentifikasi pasien dengan tumor payudara ganas pada orang-orang yang sakit. Nilai sensitifitas dipengaruhi oleh *false negative* dan *true positive*. Pada penelitian ini, terdapat 3 spesimen *false negative* dimana patolog mengidentifikasi spesimen ganas pada sediaan histopatologi potong beku sebagai jinak sehingga sensitifitas menurun. Kasus yang pertama yaitu *Invasive Carcinoma of No Special Type* yang teridentifikasi sebagai *Fibrocystic Change*. *Fibrocystic Change* memiliki ciri-ciri berbentuk gumpalan besar pada *slide*. Preparat histopatologi potong beku rentan membentuk gelembung udara dengan inti sel yang terlihat lebih besar (4), sehingga penampakan yang terlihat menyerupai *Fibrocystic Change* dan terjadi kesalahan diagnosis. Kasus *false negative* lainnya terjadi karena sediaan histopatologi potong beku terlipat dan menyulitkan pembacaan sehingga patolog mengidentifikasi jaringan sebagai jinak untuk menghindari mastectomy. Spesifisitas pada penelitian ini mencapai 100% dikarenakan tidak terdapat kasus *false positive* sehingga dapat dikatakan bahwa kemampuan pemeriksaan histopatologi potong beku dalam mengidentifikasi pasien dengan tumor payudara jinak sangat baik.

Nilai Prediksi Positif dalam penelitian ini mencapai 100%. Nilai NPP dipengaruhi oleh hasil spesifisitasnya sehingga nilai yang didapat sama-sama tinggi. Nilai Prediksi Negatif atau NPN pada penelitian ini hanya sebesar 66,67% . Hal ini menunjukkan bahwa nilai diagnostik histopatologi potong beku belum dapat dijadikan sebagai landasan diagnosis dalam kasus tumor payudara yang dinyatakan jinak.

Akurasi dari penelitian ini adalah sebesar 88,98% sehingga bisa dikategorikan baik meskipun masih harus ada evaluasi untuk mengurangi jumlah *false negative*. Nilai akurasi yang baik adalah yang mendekati 100% (7).

Dibandingkan peneliti lainnya, Asri & Winarko (4) melaporkan dalam penelitian mereka bahwa sensitivitas potong beku tumor payudara mencapai 100%, spesifisitas 95,65%, nilai prediksi positif 98%, nilai prediksi negatif 100%, dan akurasi 98,6%. Nilai ini lebih tinggi dari penelitian yang dilakukan karena sampel

yang digunakan ada sebanyak 72 dan hanya dilaporkan 1 kasus *false positive*, yaitu kasus mastitis atau peradangan yang dianggap sebagai keganasan.

Faktor-faktor yang mempengaruhi sediaan histopatologi potong beku dibagi menjadi 3, yaitu Pra-analitik, Analitik, dan Pasca Analitik. Pada penelitian ini, penyebab terjadinya *false negative* adalah karena adanya kesalahan pada tahap analitik, yaitu munculnya gelembung udara dan sediaan yang menekuk. Munculnya gelembung udara bisa disebabkan karena cairan pada jaringan edema membeku dan mengembang sehingga membentuk kristal es bulat dan menekan jaringan disekitarnya. Gelembung udara juga bisa terjadi karena kurang melekatnya *cover glass* pada jaringan sehingga memberikan ruang dan terisi gelembung udara. Faktor lain yang dapat mempengaruhi proses analitik, yaitu : pembekuan jaringan, pewarnaan, dan interpretasi hasil. Suhu cryostat harus stabil agar jaringan memiliki konsistensi yang sesuai. *Over freezing* akan menyebabkan jaringan sulit dipotong sedangkan pembekuan jaringan yang lambat akan membentuk artefak pembekuan yang dapat mengganggu proses pembacaan. Pada proses pewarnaan, pH larutan eosin harus tetap berada pada suasana asam (pH 5) agar bagian sitoplasma dapat terwarnai dengan jelas. Larutan Hematoksilin Eosin juga harus rutin diganti agar tidak muncul pengotor pada *slide*. Kesalahan interpretasi, dapat disebabkan karena adanya penyulit pada histopatologi potong beku, seperti inti yang terlihat lebih besar dan gelembung udara. Sedangkan faktor yang mempengaruhi pada pra-analitik, yaitu : kelengkapan formulir pemeriksaan, pemilihan, dan pengiriman jaringan. Sampel yang digunakan untuk histopatologi potong beku harus jaringan segar dan tidak boleh di fiksasi. Area jaringan yang dipilih harus tepat mengenai sel-sel tumor agar hasil pembacaan valid. Hindari pengambilan sampel pada area yang keras seperti tulang dan banyak lemak.

Jumlah kasus penderita tumor payudara yang di histopatologi potong beku dan blok parafin paling banyak berada pada tahun 2019 dengan total 15 kasus sedangkan terendahnya berada pada tahun 2021 dengan jumlah 0 kasus. Berdasarkan data yang didapat, jumlah penderita tumor payudara yang melakukan histopatologi potong beku mulai menurun sejak Maret 2020. Adanya Pandemi Covid-19 membuat orang-orang cenderung mengisolasi diri dirumah dan menjauhi tempat-tempat infeksius seperti rumah sakit sehingga jumlah pasien yang terdiagnosis tumor payudara menurun dan jumlah pemeriksaan histopatologi potong beku juga semakin menurun (8).

Ditinjau dari jenis kelamin, semua penderita tumor payudara yang di histopatologi potong beku di RSPAL dr. Ramelan Surabaya adalah perempuan dengan jumlah 27 penderita. Tidak ada kasus dengan jenis kelamin laki-laki yang dilaporkan. Perbedaan peluang ini bisa dipengaruhi oleh adanya perbedaan hormonal. Hormon seks utama pada laki-laki adalah testosteron sehingga peluang laki-laki terkena tumor payudara menjadi lebih kecil karena hormon estrogen pada laki-laki juga sedikit (10).

Berdasarkan analisis usia, tumor payudara paling banyak menyerang wanita dengan rentang usia 40 – 50 tahun. Jika dibandingkan dengan Inggris dan Amerika dimana rata-rata penderita tumor payudara berada pada usia diatas 65 dan 70 tahun, maka mayoritas penderita tumor payudara di Indonesia berada pada rentang usia yang lebih muda (11). Beberapa kemungkinan terjadinya tumor payudara pada usia yang lebih muda adalah karena adanya mutasi gen BRCA 1/2. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Kim tahun 2015, distribusi mutasi gen BRCA 1/2 pada wanita Asia lebih tinggi jika dibandingkan dengan wanita ras kaukasian (12). Faktor lain yang mungkin dapat menyebabkan terjadinya tumor payudara pada usia lebih muda yaitu lingkungan.

Berdasarkan jenis tumor yang diderita, jenis FAM atau Fibroadenoma Mammae adalah jenis tumor payudara jinak yang paling banyak diderita. Tumor ini merupakan salah satu dari lima jenis tumor payudara dengan jumlah penderita terbanyak, berbentuk seperti benjolan dengan konsistensi padat kenyal dan tidak terasa nyeri. Meskipun angka kejadiannya tinggi, FAM mudah diangkat dengan *local surgery* (13). Sedangkan tumor ganas yang paling banyak diderita adalah jenis *Invasive Carcinoma of No Special Type*. Sebanyak 75% dari kanker payudara invasif merupakan jenis *Invasive Carcinoma of No Special Type*. Jenis tumor ganas ini juga sering disebut dengan *Invasive Ductal Carcinoma Not Otherwise Specified* (IDC-NOS) karena banyak kasusnya yang berasal dari epitel duktus (14).

## KESIMPULAN

Hasil uji diagnostik yang dilakukan di Instalasi Patologi Anatomi RSPAL dr. Ramelan periode Januari 2018 hingga Mei 2021 menunjukkan bahwa pemeriksaan histopatologi potong beku memiliki nilai sensitifitas 85,71%, spesifisitas 100%, nilai prediksi positif (NPP) 100%, nilai prediksi negatif (NPN) 66,67%, dan akurasi 88,89%. Histopatologi Potong Beku memiliki nilai diagnostik yang baik untuk mendiagnosis tumor payudara.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Putra, IWG. Sutarga, IM. Kardiwinata, MP. Suariyani, NLP. Septarini, NW. Subrata I. Uji Diagnostik dan Skrining. Modul Penelit Uji Diagnostik dan Skrining [Internet]. 2016; Available from: [https://simdos.unud.ac.id/uploads/file\\_pondidikan\\_1\\_dir/d204d4a5ad0870a0965416e671a38791.pdf](https://simdos.unud.ac.id/uploads/file_pondidikan_1_dir/d204d4a5ad0870a0965416e671a38791.pdf)

2. Siswosudarmo R. Tes diagnostik (Diagnostic test). *J Metodol Penelit* [Internet]. 2017; Available from: <http://obgin-ugm.com/wp-content/uploads/2017/09/HRS-Kuliah-Tes-Diagnostik.pdf>
3. Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia (IAPI). *Buku Pedoman Pelayanan Patologi Anatomi Indonesia*. 2015;1–10.
4. Asri A, Winarko S. Uji Diagnostik Sediaan Potong Beku Tumor Payudara Di Laboratorium Patologi Anatomi Padang. *Maj Kedokt Andalas*. 2015;38(1):7.
5. Hellyanti T, Tjahjadi H. Penilaian Akurasi Diagnosis Potong Beku pada Tumor Ovarium Jenis Epitelial di Departemen Patologi Anatomi FKUI / RSCM Tahun 2009-2011. 2012;21(2):37–43.
6. Patil P, Shukla S, Bhake A, Hiwale K. Accuracy of frozen section analysis in correlation with surgical pathology diagnosis. *Int J Res Med Sci*. 2015;3(2):399.
7. Syah SMM M. Studi uji diagnostik pemeriksaan FNAB dibandingkan pemeriksaan histopatologi pada karsinoma payudara. 2012.
8. Moh M. Moh . Muslim : Manajemen Stress pada Masa Pandemi Covid-19 ” 193. *J Manaj Bisnis*. 2020;23(2):192–201.
9. GLOBOCAN 2018. Indonesia - Global Cancer Observatory. WHO; International Agency for Research on Cancer, 2018. Who [Internet]. 2020;256:1–2. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
10. Shah R, Rosso K, Nathanson SD. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. 2014;(October 2015).
11. Bagus I, Wibawa T. Prevalensi dan gambaran karakteristik penderita kanker payudara di poliklinik bedah onkologi RSUP Sanglah , Bali , Indonesia tahun 2016. 2020;11(1):183–9.
12. Kim Y, Yoo K, Goodman MT. Differences in Incidence , Mortality and Survival of Breast Cancer by Regions and Countries in Asia and Contributing Factors. 2015;16:2857–70.
13. Alini, Widya L. Faktor-Faktor Yang Menyebabkan Kejadian Fibroadenoma Poliklinik Spesialis Bedah Umum RSUD Bengkalis. *J Ners Univ Pahlawan*. 2018;2(1):1–10.
14. Avryna P, Wahid I, Fauzar F. Invasive Carcinoma Mammae dengan Metastasis Orbita, Tulang, dan Paru. *J Kesehat Andalas*. 2019;8(1S):89.