

Analisis Survival Pasien Kanker Payudara Usia Muda di RSUP DR. M. Djamil Padang Tahun 2008-2017

M. Al Farisyi¹, Daan Khambri²

Abstrak

Kanker payudara (KPD) usia muda (≤ 40 tahun) merupakan kasus yang jarang. Angka kejadiannya kurang dari 7% dari semua wanita yang didiagnosa kanker payudara. KPD usia muda berhubungan dengan progresifitas yang tinggi, kecenderungan untuk rekurensi dan prognosis yang lebih buruk dibandingkan KPD usia tua. Penelitian ini bertujuan untuk menilai *outcome* dari pasien KPD usia muda yang mendapatkan pengobatan di RSUP Dr. M. Djamil Padang dari tahun 2008-2017. Desain penelitian ini adalah kohort retrospektif dengan analisis data menggunakan *Kaplan Meier* dengan *Log Rank*, pada 71 pasien yang telah didiagnosis KPD secara histopatologi dan mendapatkan terapi (bedah, kemoterapi, radioterapi, hormonal terapi ataupun *targetting* terapi). Hasil penelitian menunjukkan insiden KPD terbanyak pada *range* usia 35-40 tahun, dengan ukuran tumor T3, diferensiasi derajat sedang, histopatologi tipe duktal karsinoma dengan *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC) sebagai subtype yang terbanyak. *Disease Free Survival* (DFS) didapatkan rata-rata 87.48 bulan dan *Overall Survival* (OS) sebesar 79.13 bulan. Ukuran tumor didapatkan sebagai faktor yang berhubungan terhadap DFS ($p = 0.00$).

Kata kunci: Kanker payudara usia muda, disease free survival, overall survival.

Abstract

Breast cancer in young woman (≤ 40 years) is a rare case. The incidence represents less than 7% of women diagnosed with breast cancer. Young breast cancer case is related with high progresivity, probability of recurrency and poor prognoses, compare with the breast cancer in older age. This study aimed to know the outcome of young breast cancer patients who got therapy at M.Djamil hospital Padang in year 2008-2017. The design of this study is retrospective cohort with data processed using Kaplan Meier with Log Rank. Of 71 eligible patients in this study had been diagnosed histopathologically and received various breast cancer therapies including surgery, chemotherapy, radiotherapy, hormonal therapy or targeting therapy. The result shows the highest incident of young breast cancer is at a range of age 35-40 years, with T3 size of the tumor, moderate differentiation, ductal type carcinoma, and Triple Negative Breast Cancer (TNBC) as the highest subtype. Disease Free Survival was 87.48 months and Overall Survival was 79.13 months. This study concludes that the size of the tumor is a factor that relate to Disease Free Survival ($p = 0.00$).

Keywords: Young breast cancer, disease free survival, overall survival.

Afiliasi penulis : 1. Pendidikan Dokter Spesialis Bedah FK Unand (Fakultas Kedokteran Universitas Andalas). 2. Bagian Bedah Divisi Bedah Onkologi RSUP Dr. M Djamil, Padang.

Korespondensi : al.farisyi.86@gmail.com. Hp: 085263875975

PENDAHULUAN

Kanker payudara (KPD) merupakan kanker terbanyak kedua di dunia dan merupakan kanker yang tersering pada wanita dengan perkiraan insiden 1,67 juta pada tahun 2012. Laporan dari WHO, *The International Agency for Research on Cancer (IARC)* mengeluarkan data GLOBOCAN 2012, dimana sekitar 14,1 juta kasus kanker baru dan 8,2 juta kematian karena kanker.¹ KPD menduduki peringkat kedua terbanyak, dan dari 2008 sampai tahun 2012 tercatat sekitar 6,3 juta penderita KPD dan terjadi peningkatan insiden $>20\%$ dan mortalitas meningkat sekitar 14% .²

Menurut data Riset Kesehatan Dasar tahun 2013, KPD menempati urutan pertama pada pasien rawat inap di seluruh rumah sakit di Indonesia ($28,7\%$), disusul kanker leher rahim ($12,8\%$). Setiap tahun terdapat 40 kasus per 100.000 wanita. Pada tahun 2013 KPD merupakan penyebab terbanyak kematian akibat kanker pada wanita yang dirawat di rumah sakit.^{3,4} Sedangkan di RSUP Dr.M.Djamil Padang terdapat peningkatan angka kejadian KPD

tahun 2012 sekitar 231 kasus, dengan angka kematian sekitar $2,1\%$.⁵

KPD pada wanita remaja dan dewasa muda didefinisikan sebagai keganasan payudara pada rentang umur <40 tahun dengan jumlah insiden 18,8 per 100.000 wanita, yang menduduki 14% dari seluruh kasus kanker dan menempati 7% dari seluruh KPD semua umur.⁶

KPD jarang ditemukan pada wanita muda, jika ada dikaitkan dengan prognosis yang kurang baik. Sekitar $6,6\%$ dari semua kasus KPD didiagnosis pada wanita usia <40 tahun, $2,4\%$ pada wanita usia <35 tahun dan $0,65\%$ pada wanita usia <30 tahun.^{7,8}

Sebagian penelitian melaporkan kanker payudara usia muda memiliki karakter yang lebih agresif.⁹ Hal ini mencakup reseptor estrogen (-) yang lebih tinggi, grade histopatologi lebih tinggi, lebih banyak subtype tripel negatif (38%) dibandingkan usia tua (26%).^{10,11} *Outcome* yang rendah didapatkan pada KPD usia muda karena stadium klinis yang tinggi saat didiagnosis, dengan ukuran tumor yang lebih besar dan KGB aksila positif yang lebih banyak.^{12,13} Dari beberapa penelitian disimpulkan kanker payudara usia muda memiliki angka rekurensi lebih tinggi dengan *disease free survival* (DFS) dan *overall survival* (OS) yang lebih pendek dibandingkan kanker payudara usia lebih tua.^{14,15}

METODE

Penelitian ini menggunakan desain *cohort study retrospectif* pada pasien kanker payudara usia muda (≤ 40 tahun) yang mendapatkan terapi di RSUP Dr.M.Djamil Padang periode Januari 2008 - Desember 2017. Kriteria inklusi yaitu semua penderita kanker payudara usia muda semua stadium yang didiagnosis secara histopatologis serta mendapatkan pengobatan kanker payudara berupa operasi, kemoterapi, radioterapi, hormonal terapi dan target terapi. Data dianalisis dengan *Kaplan Meier* dan *Log Rank* untuk melihat probabilitas survival.

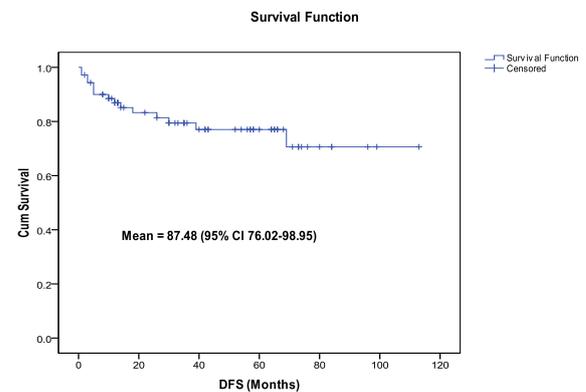
Tabel 1 Karakteristik Pasien KPD Usia Muda (n=71)

| Karakteristik | f | % |
|-----------------------------|----|------|
| Usia | | |
| <35 tahun | 24 | 33.8 |
| 35-40 tahun | 47 | 66.2 |
| KGB Axilla | | |
| Negatif | 10 | 14.1 |
| Positif | 61 | 85.9 |
| Ukuran Tumor | | |
| <2 cm | 1 | 1.4 |
| 2-5 cm | 16 | 22.5 |
| 6-10 cm | 35 | 49.3 |
| >10 cm | 19 | 26.8 |
| Derajat Diferensiasi | | |
| Baik | 2 | 2.8 |
| Sedang | 63 | 88.7 |
| Buruk | 6 | 8.5 |
| Histopatologi | | |
| Ductal | 57 | 80.3 |
| Non Ductal | 14 | 19.7 |
| Hormonal Reseptor | | |
| ER(-) / PR(-) | 62 | 87.3 |
| ER(-) / PR(+) | 1 | 1.4 |
| ER(+) / PR(-) | 3 | 4.2 |
| ER(+) / PR(+) | 5 | 7.0 |
| Subtipe | | |
| Luminal A | 5 | 7 |
| Luminal B | 4 | 5.6 |
| Her2 positif | 5 | 7 |
| TNBC | 57 | 80.3 |
| Terapi Operatif | | |
| Ya | 63 | 93 |
| Tidak | 8 | 7 |
| Terapi Lainnya | | |
| Kemoterapi Adjuvan | | |
| Ya | 66 | 93 |
| Tidak | 5 | 7 |
| Hormonal Terapi | | |
| Ya | 66 | 93 |
| Tidak | 5 | 7 |
| Radioterapi | | |
| Ya | 16 | 22.5 |
| Tidak | 55 | 77.5 |
| Terapi Target | | |
| Ya | 14 | 19.7 |
| Tidak | 57 | 80.3 |
| Rekurensi | | |
| Tanpa rekurensi | 56 | 78.9 |
| Rekurensi lokal | 6 | 8.5 |
| Metastasis | 9 | 12.7 |
| Disposisi | | |
| Hidup | 49 | 69 |
| Meninggal | 22 | 31 |

HASIL PENELITIAN

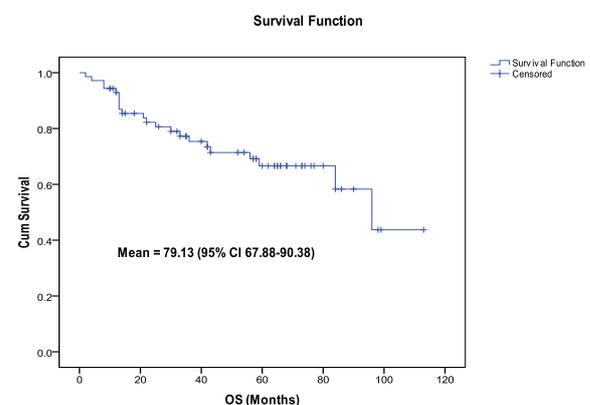
Total pasien yang dijadikan sampel penelitian serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah sebanyak 71 pasien. Karakteristik kanker payudara usia muda di RSUP Dr.M.Djamil tahun 2008-2017 dapat dilihat dari tabel 1.

Berdasarkan subjek penelitian pada tabel 1, didapatkan bahwa kelompok terbanyak berada pada rentang usia 35-40 tahun sebanyak 66,2%. Berdasarkan KGB aksila didapatkan 85.9% kasus dengan KGB positif. Berdasarkan ukuran tumor, didapatkan ukuran T3 yang terbanyak sebesar 49.3%. Gambaran histopatologi terbanyak adalah jenis Karsinoma Invasif Ductal dengan 80.3% kasus dengan derajat diferensiasi sedang sebanyak 88.7%. Berdasarkan ekspresi hormonal reseptor pada kanker payudara usia muda didapatkan terbanyak ekspresi negatif kedua hormonal reseptor (ER-/PR-) yaitu 87.3% kasus. Berdasarkan subtipe molekular terbanyak pada subtipe *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC) sebanyak 80,3% kasus. Tidak didapatkan rekurensi pada 56 pasien (78.9%).



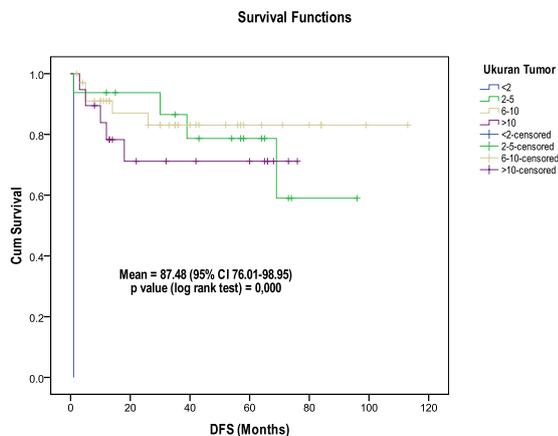
Gambar 1. Disease Free Survival

Gambar 1 menunjukkan dari total 71 pasien, didapatkan 15 pasien kanker payudara usia muda yang mengalami rekurensi (lokal dan metastasis jauh) di mana rata-rata Disease Free Survival adalah 87,48 bulan pada *Confident Interval* (CI) 95% dengan estimasi interval rata-rata antara 76.02-98,95 bulan.



Gambar 2. Overall Survival

Gambar 2 menunjukkan dari total 71 pasien kanker payudara usia muda (≤ 40 tahun) didapatkan 22 pasien meninggal dunia, dimana rata-rata Overall Survival adalah 79.13 bulan pada CI 95% dengan estimasi interval rata-rata antara 67.88-90.38 bulan.



Gambar 3. Hubungan Antara Ukuran Tumor terhadap DFS

Gambar 3 menunjukkan terdapat hubungan antara ukuran tumor dengan DFS dimana p value=0.000 dan rata-rata rekurensi didapatkan 87.48 bulan pada CI 95% dengan estimasi interval rata-rata antara 76.01-98.95 bulan.

PEMBAHASAN

Kanker payudara merupakan kanker terbanyak kedua di dunia dan merupakan kanker yang paling sering pada wanita dengan perkiraan jumlah kasus baru 1,67 juta didiagnosa pada tahun 2012.¹²

Prognosis kanker payudara dipengaruhi banyak faktor yaitu usia, status menopausal, ukuran tumor, grading histologi, keterlibatan kelenjar getah bening analisa penanda biologis tumor primer yaitu reseptor Estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), *Human Epidermal Growth Factor Receptor* (HER2) dan Ki67.¹⁶ *Perou* memberikan klasifikasi tentang subtipe intrinsic kanker payudara yaitu luminal A (ER+, PR+, HER2- dan Ki67 rendah), luminal B (ER+, PR+, HER2-, Ki67 tinggi), HER2 *overexpression* (ER-, PR-, HER2+) dan basal like atau triple negatif (ER-, PR-, HER2-). Kelompok luminal merupakan jenis yang paling sering dijumpai yaitu 70%, sedangkan HER2 (+) 15-20 % dan triple negatif 10-15 %.¹⁷

Usia penderita terbanyak didapatkan pada kelompok usia 35-40 tahun. Perbedaan kanker payudara berdasarkan umur, dibedakan berdasarkan status menopause saat pertama didiagnosis sebagai kanker payudara. Perbedaan ini bukan hanya karena relevan terhadap perbedaan umur premenopause dan postmenopause, tapi juga karena perbedaan status hormonal pada pre- dan postmenopause. Pada premenopause, perempuan masih terpapar dengan siklus hormon yang dihasilkan oleh ovarium, berbeda pada postmenopause yang sumber utama dari estrogen endogen berasal dari jaringan lemak. Kanker payudara pada premenopausal berhubungan dengan tumor yang lebih agresif dibandingkan dengan kanker payudara pada postmenopausal.^{9,11}

Pada penelitian ini frekuensi ukuran tumor tertinggi ada pada T3 dan T4 sebanyak 54 orang

(76,1%), dan yang paling rendah T1 sebanyak 1 orang (1,4%). Ukuran tumor dan metastasis kelenjar limfe menentukan stadium dari penderita. Rata-rata subyek datang berobat pada stadium lokal lanjut. Besarnya ukuran tumor dan adanya KGB aksila yang positif pada penelitian ini disebabkan karena deteksi dini yang belum berjalan dengan baik dibandingkan negara barat.¹⁸

Keterlambatan diagnosis perlu mendapat perhatian khusus karena penatalaksanaan kanker payudara stadium lanjut memberikan hasil yang tidak optimal dan membutuhkan biaya yang lebih besar dibanding kanker payudara stadium dini. Usaha yang dapat dilakukan untuk menanggulangi hal ini, yaitu pemberian informasi bagi masyarakat luas, pendidikan atau pelatihan bagi tenaga kesehatan ditunjang ketersediaan prasarana, sarana dan sumber daya manusia.

Pada penelitian ini tipe karsinoma dibagi menjadi 2 kelompok besar yakni: 1) Karsinoma ductal, yang terdiri atas: invasif karsinoma ductal, invasif karsinoma NST, *infiltrating ductal karsinoma*, *glycogen rich cell carcinoma*, metaplastik karsinoma dimana kelompok ini merupakan karsinoma payudara dengan prognosis buruk. 2) Karsinoma non ductal, yang memiliki prognosis baik diantaranya: invasif lobular karsinoma, karsinoma musinosum, papillary karsinoma dan adenokarsinoma payudara. Keadaan ini akan mempengaruhi prognosis kanker payudara usia muda.¹⁹ Pada penelitian ini, pemeriksaan histopatologi terbanyak adalah jenis ductal karsinoma sebanyak 80,3%.

Dari pemeriksaan diferensiasi histopatologi kanker payudara usia muda didapatkan diferensiasi sedang 88,7%. Sedangkan diferensiasi buruk sebanyak 8,5%, dan yang diferensiasi baik 2,8%.

Histopatologi merupakan salah satu factor prognostik yang penting. Dilihat dari jenis histopatologi maka kanker payudara dibagi menurut 4 kelompok yaitu prognosis sangat baik, prognosis baik, prognosis buruk dan prognosis sangat buruk. Termasuk prognosis sangat baik adalah *cribriform*, *tubular*, *tubulolobular* dan *musinus* dengan survival 10 tahun >80%; prognosis baik adalah *mixed tubular*, *mixed ductal*, *medular atipik*, *lobular alveolar* dengan prognosis 60-80% dalam 10 tahun; prognosis buruk adalah *ductal*, *campuran ductal* dan *lobular* serta lobular dengan survival 10 tahun dibawah 50% dan terakhir adalah prognosis sangat buruk yaitu karsinoma payudara inflamatoar dengan survival 10 tahun dibawah 30%.²⁰

Berdasarkan variasi hormonal reseptor didapatkan terbanyak kombinasi ER (-) dan PR (-) sebanyak 87,3%. Pemeriksaan reseptor estrogen dan progesteron sudah merupakan prosedur baku dalam penanganan rutin kanker payudara, terutama sebagai faktor prognosis dan prediktif terhadap respons terapi hormonal.²¹

Hasil penelitian berdasarkan subtipe molekular didapatkan berurutan mulai dari terbanyak *Triple Negatif Breast Cancer/TNBC* (80,3%), Luminal A dan HER2 (+) 7%, dan luminal B (5,6%). Perbedaan sebaran subtipe kanker payudara menggambarkan heterogenitas onkogenesis yang mendasari strategi pengobatan, evaluasi respon pengobatan, dan memprediksi *survival outcome*.^{10,12}

Hasil penelitian berdasarkan modalitas terapi sebagian besar pasien dilakukan operasi sebanyak 93%. Jenis operasi terbanyak adalah MRM. Terapi

lainnya adalah kemoterapi dan hormonal terapi dilakukan pada 93% pasien, target terapi diberikan pada 19,7% pasien dan radioterapi diberikan pada 22,5% pasien.

Modalitas terapi yang diberikan berkaitan dengan stadium pada saat diagnosis dan ketersediaan berbagai modalitas terapi. Pembedahan merupakan modalitas utama pada penatalaksanaan kanker payudara, apabila dikaitkan dengan karakteristik data penelitian, kebanyakan pasien datang pada stadium 3 dan 4. Dengan demikian, MRM menjadi pilihan terapi bedah yang diikuti dengan kemoterapi adjuvan. Sebagian pasien mendapatkan terapi paliatif karena stadium yang telah lanjut dan *inoperable*.^{18,21}

Pada penelitian ini didapatkan bahwa *disease free survival* pada kanker payudara usia muda dengan rata-rata *mean survival* 87,48 bulan, sedangkan *overall survival* kanker payudara usia muda *mean survival* 79,13 bulan. Analisis statistik menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara DFS dengan ukuran tumor ($p=0.000$).

Hasil penelitian didapatkan tidak terdapat hubungan bermakna antara histopatologi dengan DFS ($p=0.351$) dan OS ($p=0.571$). Pada penelitian ini menunjukkan makin buruk derajat diferensiasi histologis, makin besar kemungkinan kekambuhan dan metastasis penderita kanker payudara, serta kematian pasien. Tidak bermaknanya hubungan antara histopatologi dengan ketahanan hidup disebabkan oleh adanya faktor lain seperti efek samping dari adjuvan terapi. Faktor subjektivitas dalam pemeriksaan derajat diferensiasi kemungkinan menyebabkan tidak konstannya penghitungan skor, terutama dalam penentuan pleomorfisme inti, yang menunjukkan reproduktibilitas yang rendah maupun teknik pemeriksaan sampel yang tidak seragam.²³

Hasil penelitian didapatkan tidak terdapat hubungan bermakna antara *hormonal receptors* dengan DFS dan OS. Namun pasien dengan kombinasi ER-/PR- memiliki angka kekambuhan paling tinggi dibanding kombinasi yang lain. Penderita dengan ER positif ternyata mempunyai perbedaan angka bebas kekambuhan lebih lama dibanding penderita dengan ER negatif, sebesar 10% dalam lima tahun. PR merupakan indikator adanya *estrogen-receptor pathway* yang lengkap karena PR diproduksi dengan stimulasi estrogen. ER sering disebut sebagai prediktor kuat bebas kekambuhan, sedangkan PR lebih berhubungan dengan ketahanan hidup. PR lebih baik dari ER dalam meramal angka bebas kekambuhan, ini mungkin karena merupakan indikator yang lebih baik dari respons terhadap terapi hormonal sesudah terjadi kekambuhan. Ekspresi negatif dari ER dan atau PR pada kanker payudara juga didapatkan *outcome* yang buruk dikarenakan resistennya terhadap terapi hormonal.¹³

Dari penelitian tidak didapatkan hubungan bermakna antara subtipe molekuler dengan DFS ($P=0,132$) maupun OS ($P=0,386$). Berdasarkan ekspresi gen, karsinoma payudara setidaknya memiliki 4 subtipe yaitu luminal A, luminal B, HER2, *Basal Like*. Subtipe ini berbeda dalam hal ekspresi gen, gambaran klinis, respon terhadap terapi dan prognosinya. Prognosis yang paling baik adalah luminal A dan yang paling buruk adalah tipe *basal like* (TNBC).¹⁷

Dari penelitian tidak didapatkan hubungan bermakna antara tindakan operasi dengan DFS ($p=0,855$) dan OS ($p=0,051$). Walaupun demikian didapatkan DFS yang lebih baik pada pasien yang

dioperasi (87,48 bulan) dibandingkan yang tidak dioperasi (74,12 bulan). Demikian pula halnya dengan OS (86,34 bulan pada pasien yang dioperasi vs. 57 bulan pada yang tidak dioperasi).

Kemoterapi pada penelitian ini tidak memiliki hubungan bermakna dengan DFS ($p=0.859$). DFS pada pasien yang mendapatkan kemoterapi lebih baik dari yang tidak mendapatkan kemoterapi (87,17 bulan banding 69,5 bulan). Pada wanita Indonesia dengan *locally advanced breast cancer* mempunyai respon yang lebih baik terhadap kemoterapi adjuvant. Kemoterapi meningkatkan *survival rate* secara bermakna dan *survival rate* lebih baik pada pasien yang dilakukan pembedahan dan kemoterapi.²²

Terapi hormonal juga tidak memiliki hubungan bermakna dengan DFS ($p=0.990$) dan OS ($p=0.542$). Hormonal terapi bertujuan untuk menghilangkan atau mengurangi estrogen dan progesteron pada tumor yang memiliki reseptor. Terapi hormonal bisa diberikan pada stadium I sampai IV. Terapi Hormonal dapat diberikan berupa *tamoxifen* dan *aromatase inhibitor*.¹⁸

Radioterapi juga tidak terdapat hubungan bermakna dengan DFS ($p=0,719$) dan OS ($p=0,271$). DFS pada pasien yang mendapatkan radioterapi (88,51 bulan) lebih baik dari yang tidak mendapatkan radioterapi (63,66 bulan). Begitupun halnya dengan OS (93,34 bulan vs. 63,78 bulan).

KESIMPULAN

Hasil dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa distribusi frekuensi kanker payudara usia muda terbanyak pada usia 35-40 tahun dengan nodul KGB aksila positif dan ukuran tumor T3 dan T4, dan derajat diferensiasi terbanyak adalah derajat sedang, histopatologi tipe duktal karsinoma, hormonal terbanyak kombinasi ER-/PR- dengan subtipe terbanyak TNBC. *Disease Free Survival* kanker payudara usia muda di RSUP Dr.M.Djamil Padang tahun 2008-2017 didapatkan 87,48 bulan dan *Overall Survival* sebesar 79,13 bulan.

Terdapat hubungan antara ukuran tumor dengan *Disease Free Survival* kanker payudara usia muda di RSUP Dr.M.Djamil Padang tahun 2008–2017.

DAFTAR PUSTAKA

1. International Agency for Research on Cancer WHO. GLOBOCAN 2012; Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012.
2. World Health Organization. International Agency Research for Research on Cancer. Latest world cancer statistics Global cancer burden rises to 14.1 million new cases in 2012: Marked increase in breast cancers must be addressed. IARC. 2013.
3. Data Riset Kesehatan Dasar. Badan Litbangkes Kementerian Kesehatan RI dan Data Penduduk Sasaran. Pusdatin Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013:2-3.
4. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Situasi Penyakit Kanker. Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan. 2015.
5. Rekam Medis Rumah Sakit M Djamil Padang. Data Pasien Kanker payudara tahun 2012. Padang. 2015.

6. Ni Made DH, I Wayan S. Kanker Payudara Pada Wanita Usia Muda Di Bagian Bedah Onkologi Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Tahun 2002 – 2012. 2012.
7. Fredholm H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *Public Library of Science One*. 2009; 4: 7695.
8. Anders CK, Johnson R, Liton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer before age 40 years. *Seminars in Oncology*. 2009; 36: 237- 249.
9. Jmor S. Breast cancer in women aged 35 and under: Prognosis and survival. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*. 2002;47, 693-699.
10. Anders CK. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared pattern of gene expression. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26: 3324-3330.
11. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Bodian C, Brower ST. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *Journal of American College of Surgeon*. 2000; 190: 523-529.
12. Carvalho FM, Bacchi LM, Santos PP, Bacchi CE. Triple negative breast carcinoma are heterogenous entity that differs between young and old patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010; 65: 1033-1036.
13. Morrison DH, Rahardja D, King E, Peng Y, Sarode VR. Tumour biomarker expression relative to age and molecular subtypes of invasive breast cancer. *British Journal of Cancer*. 2012; 107: 382-387.
14. Partridge AH, Goldhirsch A, Gelber S, Gelber RD. Breast Cancer in Younger Women. *Diseases of The Breast*, 5th Ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins. 2014; p 1101-1102.
15. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome : are there age differentials? *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 1994; 16: 35-42.
16. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlight of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology*. 2013; 00: 1-1
17. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular Portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406(6797):747-52.
18. Grosclaude P, Colonna M, Hedelin G, Tretarre B, Arveux P, Leseq'h ML, et al. Survival of women with breastcancer in France: variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Research and Treatment* . 2001; 70:137-143.
19. Lakhani SR. WHO classification of tumours. Ed 4th. International Agency for Research on Cancer. 2012.
20. Soerjomataram I, Louwman MWJ, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JWW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008; 107:309–330
21. Bacchi LM, Corpa M, Santos PP, Bachi CE, Carvalho Fm. Estrogen reseptor- positive breast carcinomas in younger women are different from those of older women: a pathological and immunohistochemical study. *Breast*. 2010; 19: 137-141.
22. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, Geyer Jr CE, Jeong JH, Tan-Chiu E, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumour recurrence in five national surgical adjuvant breast and bowel project node-positive adjuvant breast cancer trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2006; 24: 2028-2037.
23. Aryandono T. Faktor prognosis kanker payudara operable di Yogyakarta. Yogyakarta: Disertasi, Universitas Gajah Mada; 2006:188