

Faktor Klinis dan Histopatologi serta Hubungannya dengan Kekambuhan Pasca-operasi pada Pasien Kanker Payudara di RSUD Dr. Soetomo, Januari–Juni 2015

KEZIA EVELINE¹, HERU PURWANTO², PUDJI LESTARI³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

²Departmen Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

³Departmen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Diterima: 7 Februari 2017; Direview: 9 Maret 2017; Disetujui: 23 Juni 2017

ABSTRACT

Breast cancer recurrence occurs because of factors such as surgical problem and clinicopathological features. The present study aimed to assess the relation between clinicopathological factors to breast cancer recurrence. Cross sectional design was used to take medical documents of all patients who visited Out Patient Department Soetomo Hospital from January 2015 to June 2015. A total of 228 patients were identified. The rates of breast cancer recurrence were 30%, most of recurrence occurred in first 5 years and the peak was in the first year. There were significant correlations between breast cancer recurrence and the factors observed below: tumor size [$p=0.01$, PR(95% CI)=1.621(1.086-2.421)]; nodal status 1-3 and $\geq 4 \geq 4$ [respectively $p=0.014$, PR(95%CI)=1.281(1.030-2.593) ; $p=0.011$, PR(95%CI) =1.289(1.038-1.601)]; tumor location [$p=0.00$, PR(95%CI)=2.422(1.576-3.721)]; hospital where the operation performed [$p=0.03$, PR(95%CI)=1.207(1.026-1.421)]; adjuvant therapy [$p=0.00$, PR(95%CI)= 4.371(2.231-8.566)]. However there were no correlations of breast cancer recurrence and age, clinical stage or type of surgery. Conclusion, there are significant correlations between breast cancer recurrence and clinicopathological factors, such as tumor size, nodal status, tumor location, hospital where the operation performed and adjuvant therapy.

Keyword: breast cancer recurrence, clinicopathological factors

ABSTRAK

Kekambuhan kanker payudara terjadi karena beberapa faktor, di antaranya faktor klinis dan histopatologis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan faktor klinis dan histopatologi terhadap kekambuhan. Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* dengan mengambil data dari rekam medis pasien yang berkunjung ke Unit Rawat Jalan RSUD Dr. Soetomo periode Januari- Agustus 2015. Sebanyak 228 pasien diidentifikasi. Tingkat kekambuhan kanker payudara sebesar 30%, sebagian besar kekambuhan terjadi dalam 5 tahun pertama, dan puncaknya adalah pada tahun pertama. Ada hubungan yang signifikan antara kekambuhan kanker payudara dengan faktor-faktor yang diamati: ukuran tumor [$p=0,01$, PR (95%CI) =1,621 (1.086-2.421)]; status nodal 1-3 and $\geq 4 \geq 4$ [masing-masing $p=0,014$, PR(95%CI) = 1.281(1.030-2.593); $p=0,011$, PR (95%CI) = 1.289(1.038-1.601)]; letak tumor [$p=0,00$, PR(95%CI) = 2.422(1.576-3.721)]; rumah sakit tempat operasi dilaksanakan [$p=0,03$, PR.(95%CI)=1.207(1.026-1.421)]; terapi *adjuvant* [$p=0,00$, PR(95%CI)= 4.371(2.231-8.566)]. Namun, tidak ada korelasi antara kekambuhan kanker payudara dengan usia, stadium klinis, dan jenis operasi. Kesimpulan, terdapat hubungan yang signifikan antara kekambuhan kanker payudara dengan ukuran tumor, status nodal, lokasi tumor, rumah sakit di mana operasi dilaksanakan, dan terapi *adjuvant*.

KORESPONDENSI:

Kezia Eveline

Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga.

e-mail:

kezia_fb96@yahoo.co.id

Kata Kunci: Kekambuhan kanker payudara, faktor klinis, faktor histopatologis

PENDAHULUAN

Dari data GLOBOCAN (IARC) tahun 2012 diketahui bahwa kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan persentase kasus baru tertinggi di dunia, yaitu sebesar 43,3%; dan persentase kematian akibat kanker payudara sebesar 12,9%. Di Asia Tenggara, pada 2012 kasus kanker payudara mencapai 240.000 dan angka kematian mencapai 110.000.¹ Sedangkan Jawa Timur menduduki urutan kedua setelah Jawa Tengah provinsi dengan angka kanker payudara tertinggi di Indonesia, yaitu sebesar 0,5% atau sekitar 9.688 orang.²

Terapi utama pada kanker payudara adalah pembedahan. Kanker payudara dapat mengalami kekambuhan meskipun telah diterapi dan dinyatakan sembuh.³ Kekambuhan kanker didefinisikan sebagai kembalinya kanker setelah pengobatan dan setelah periode waktu di mana kanker tidak dapat dideteksi. Pada penelitian sebelumnya dilaporkan 40% pasien kanker payudara mengalami kekambuhan pasca-operasi.⁴

Faktor klinis dan histopatologi telah diteliti dapat memengaruhi risiko kekambuhan kanker payudara. Faktor klinik meliputi usia, lokasi tumor, stadium klinis, ukuran tumor klinis, status nodal, *adjuvant systemic therapy*, operator, dan tipe rumah sakit. Sedangkan faktor histologipatologi adalah hasil pemeriksaan histopatologi tumor seperti ukuran tumor dan status kelenjar getah bening.⁵

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan faktor klinis dan histopatologi terhadap kekambuhan pasca-operasi pada pasien kanker payudara.

MATERI DAN METODE

Kekambuhan kanker didefinisikan sebagai kembalinya kanker setelah pengobatan dan setelah periode waktu di mana kanker tidak dapat dideteksi. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu seluruh pasien kanker payudara pasca-operasi yang datang kontrol di POSA RSUD Dr. Soetomo pada Januari-Juni 2015, sedangkan kriteria eksklusi yaitu pasien kanker payudara pasca-operasi yang tidak memiliki catatan rekam medik yang lengkap, yang tercatat memiliki stadium 4 dan operasi paliatif, serta yang tercatat memiliki tumor multifokal.

Sampel yang digunakan pada penelitian ini merupakan rekam medis pasien kanker payudara yang datang kontrol pada Januari sampai Juni 2015. Pengumpulan sampel penelitian berlangsung pada April sampai Mei 2016.

Data yang telah terkumpul diolah dalam tabel distribusi, kemudian dianalisis dengan uji *chi square* untuk mencari hubungan antara faktor klinis dan histopatologi dengan kekambuhan pasca-operasi.

HASIL

Jumlah pasien kanker payudara pasca-operasi yang berkunjung pada periode tersebut sebesar 295 pasien. Namun, hanya 228 pasien yang memenuhi kriteria inklusi penelitian ini karena 8 pasien dengan kanker payudara stadium empat, 5 pasien dengan tumor multifokal, dan 40 pasien tidak memiliki rekam medik yang lengkap.

Tabel 1: Data deskriptif pasien kanker payudara pasca-operasi di RSUD Dr. Soetomo Januari – Juni 2015

Variabel	n (%)
Usia (tahun)	
21–30	2 (0,88)
31–40	17 (7,46)
41–50	74 (32,45)
51–60	89 (39,04)
>60	46 (20,17)
Lama observasi (tahun)	
1	42 (18,42)
2	104 (45,61)
3	33 (14,47)
4	19 (8,33)
≥5	30 (13,16)
Kekambuhan	
Kambuh	68 (29,82)
Tidak kambuh	160 (70,08)
Stadium klinis	
1	8 (3,51)
2	114 (50)
3	106 (46,49)
Ukuran tumor (cm)	
5	100 (43,86)
<5	128 (56,14)
Status nodal	
≥ 4	63 (27,63)
1–3	61 (26,75)
0	104 (45,61)
Lokasi tumor (kwadran)	
Luar & periareolar	130 (57,02)
Dalam	73 (32,98)
Jenis operasi	
BCT	7 (3,07)
Mastektomi	221 (96,92)
Tempat Operasi	
luar RSUD Dr. Soetomo	155 (67,98)
RSUD Dr. Soetomo	73 (32,02)
Terapi adjuvant	
Ya	190 (83,33)
Tidak	38 (16,67)

Didapatkan sebagian besar pasien kanker payudara adalah wanita berusia 41-50 tahun (32,45%) dan 51-60 tahun (39,04%). Dari 228 total subjek penelitian, didapatkan 68 subjek mengalami kekambuhan.

Tabel 2 : Gambaran kekambuhan pasca-operasi berdasarkan lama observasi

Variabel	Kambuh		Total (n)
	Ya n (%)	Tidak n (%)	
Lama observasi pasca-operasi			
tahun 1	12 (28,6)	30 (71,4)	42
2	27 (26,0)	77 (74,0)	104
3	13 (39,4)	20 (60,6)	33
4	8 (42,1)	11 (57,9)	19
≥ 5	8 (26,7)	22 (73,3)	30
Stadium klinis			
1	1 (12,5)	7 (87,5)	8
2	30 (26,3)	84 (73,3)	114
3	37 (34,9)	69 (65,1)	106

Tabel 3: Durasi antara waktu operasi dengan kekambuhan

Variabel	n (%)
Durasi kekambuhan (tahun)	
1	44 (64,70)
2	12 (17,64)
3	7 (10,29)
4	3 (4,41)
≥ 5	2 (2,94)

Didapatkan jumlah kekambuhan tertinggi pada pasien yang telah diobservasi selama dua tahun adalah 27 dan persentase kekambuhan tertinggi pada pasien yang telah diobservasi empat tahun sebesar 42,1%. Sedangkan semakin tinggi stadium klinis semakin tinggi pula persentase kekambuhan.

Durasi atau jarak waktu antara operasi dengan kambuh paling banyak terjadi pada tahun pertama dengan persentase sebesar 64,70%.

Berdasarkan analisis Chi square, didapatkan adanya hubungan antara kekambuhan dengan ukuran tumor (p=0,01), status nodal (p=0,011; p=0,014), lokasi tumor (p=0,00), tempat operasi (p=0,03), dan terapi *adjuvant* (p=0,00).

Tabel 4: Hubungan kekambuhan pasca-operasi dan beberapa faktor klinik serta histopatologi

No.	Variabel	Kambuh		Total (n)	PR (95% CI)	Nilai p
		Ya n (%)	Tidak n (%)			
1.	Usia (tahun)					
	≤ 40	8 (44,4)	10 (55,6)	18	1,556 (0,889-2,721)	0,158
	> 40	60 (28,6)	150 (71,4)	210		
2.	Ukuran tumor (cm)					
	≥ 5	38 (38)	62 (62)	100	1,621 (1,086-2,421)	0,01*
	< 5	30 (23,4)	98 (76,6)	128		
3.	Status nodal					
	≥ 4	24 (38,1)	39 (61,9)	63	1,289(1,038- ,601)	0,011*
	1-3	23 (37,7)	38 (62,3)	61	1,281(1,030-1,593)	0,014*
	0	21 (20,2)	83 (79,8)	104	1	
4.	Lokasi tumor (kwadran)					
	Luar & Periareolar	34 (21,9)	121 (78,1)	130	1	
	Dalam	34 (46,6)	39 (53,4)	73	2,123 (1,444-3,122)	0,00*
5.	Jenis operasi					
	BCT	1 (14,3)	6 (85,7)	7	0,813(0,593-1,114)	0,677
	Mastektomi	67 (30,3)	154 (69,7)	221		
6.	Tempat operasi					
	Luar RSUD Dr. Soetomo	53 (34,2)	102 (65,8)	155	1,207 (1,026-1,421)	0,03*
	RSUD Dr. Soetomo	15 (20,5)	58 (79,5)	73		
7.	Terapi adjuvant					
	Ya	37 (19,5)	153 (80,5)	190	4,371 (2,231-8,566)	0,00*
	Tidak	31 (81,6)	7 (18,4)	38		

* keterangan : uji *chi square* ; menunjukan perbedaan signifikan p<0.05
PR = *Prevalence Ratio*

PEMBAHASAN

Rerata usia subjek pada penelitian ini 53 tahun dan distribusi usia terbesar pada kelompok usia 41-50 tahun. Gambaran usia ini tidak berbeda dengan penelitian yang dilakukan di Lebanon, yang mendapatkan 4,7% pada kelompok usia di bawah 30 tahun; 28,3% pada usia 40-49 tahun; 26,3% pada usia 50-59 tahun; 16,9% pada usia 60-69 tahun; 6,1% pada usia 70-79 tahun; dan 1,6% pada usia di atas 80 tahun.⁶

Pada penelitian ini didapatkan 30% pasien kambuh setelah dilakukan operasi. Hal ini tidak berbeda dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan 30% pasien kanker payudara pasca-operasi mengalami kekambuhan.⁷ Hal ini sedikit berbeda dengan penelitian yang dilakukan di *Oita Prefectural Hospital*, di mana didapatkan 25% pasien kambuh setelah operasi.⁸ Perbedaan ini disebabkan pasien kanker payudara yang datang ke RSUD Dr. Soetomo sudah dalam stadium yang tinggi mengingat RSUD Dr. Soetomo merupakan rumah sakit rujukan tersier.

Kekambuhan lebih banyak terjadi pada 5 tahun pertama dengan puncaknya pada tahun pertama. Hal ini sedikit berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya di mana didapatkan kekambuhan terbanyak terjadi pada dua tahun pertama. Perbedaan ini terjadi karena tindakan operasi yang tidak radikal atau terapi *adjuvant* yang tidak segera diberikan.⁵

Pada penelitian ini didapatkan semakin tinggi stadium pasien saat dioperasi, semakin tinggi angka kekambuhan. Penelitian Hayes, Isaacs, dan Stearns menunjukkan *survival rate* pasien pasca-operasi berhubungan dengan stadium klinis pada stadium I yang memiliki *survival rate* sebesar 87%; 78% untuk stadium IIA; 68% untuk stadium IIB; 51% untuk stadium IIIA; dan 42% untuk stadium IIIB. Meskipun belum ada penelitian yang pasti yang menggambarkan hubungan stadium klinis dengan kekambuhan, besarnya angka *survival rate* ini dapat dimungkinkan karena kekambuhan pasca-operasi yang terjadi.⁹ Pasien yang dioperasi di RSUD Dr. Soetomo rata-rata sudah dalam stadium lanjut. Hal ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa 70% pasien datang dalam stadium lanjut.¹⁰

Pada penelitian ini didapatkan tidak adanya hubungan antara kekambuhan dengan faktor usia, namun didapatkan risiko kekambuhan pada pasien dengan usia muda lebih tinggi dibandingkan dengan usia tua. Hal ini sejalan dengan penelitian Bollet *et al.*, yang menyatakan bahwa semakin muda pasien kanker payudara pasca-operasi maka akan memiliki *relative risk* kekambuhan *locoregional* yang semakin

meningkat sebesar 7%.¹¹ Sedangkan pada penelitian Kim *et al.*, didapatkan bahwa usia muda (≤ 40 tahun) berisiko 1,92 kali lebih tinggi dibandingkan dengan usia > 40 tahun untuk terjadinya kekambuhan *locoregional*.¹²

Pada penelitian ini didapatkan hubungan antara ukuran tumor patologis dengan kekambuhan. Hal ini didukung oleh penelitian Fei *et al.*, yang mendapatkan bahwa tumor dengan ukuran tumor klinis lebih atau sama dengan 5 cm mempunyai risiko 3,62 lebih besar untuk kambuh. Sedangkan pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa ukuran tumor lebih besar atau sama dengan 5 cm memiliki risiko untuk kambuh 1,62 kali lebih besar. Namun, didapatkan perbedaan jumlah *prevalence ratio*. Perbedaan ini bisa terjadi karena Fei *et al.*, hanya mengumpulkan data dari subjek yang telah mendapatkan terapi neoadjuvant dan dinyatakan bersih secara patologis sehingga lebih spesifik. Selain itu, Fei *et al.*, menggunakan variabel ukuran tumor klinis, sedangkan peneliti menggunakan variabel ukuran tumor patologis.¹³ Dari penelitian ini didapatkan adanya hubungan antara kekambuhan dengan faktor status nodal patologis. Hal ini didukung oleh penelitian Tanabe *et al.*, yang mendapatkan hasil bahwa pasien dengan status nodal positif lebih atau sama dengan 4 memiliki risiko 8,4 kali lebih tinggi dibanding status nodal negatif.¹⁴ Selain itu, Aalders *et al.*, juga menemukan pasien dengan status nodal positif 1-3 memiliki risiko 1,85 lebih besar untuk terjadi kekambuhan lokal dibanding status nodal negatif, sedangkan pasien dengan status nodal positif lebih atau sama dengan 4 memiliki risiko 4,02 untuk terjadi kekambuhan lokal.⁵ Perbedaan penghitungan risiko dapat dikarenakan Tanabe *et al.*, hanya meneliti pasien yang dilakukan mastektomi dan mengalami kekambuhan lokal, sedangkan Aalders *et al.*, menggunakan studi cohort selama 5 tahun sehingga lebih bisa menggambarkan perjalanan kekambuhan.

Pada penelitian ini didapatkan adanya hubungan antara kekambuhan dengan faktor lokasi tumor. Carolin Lohrisch melaporkan bahwa tumor primer pada kwadran medial memiliki risiko 50% lebih tinggi untuk kambuh dibandingkan dengan kwadran luar.¹⁵ Hal ini berbeda dengan hasil penelitian Jani *et al.*, yang menyatakan bahwa lokasi tumor tidak memiliki hubungan signifikan dengan kekambuhan kanker payudara.¹⁶ Hingga saat ini belum ada penelitian pasti yang dapat menggambarkan patogenesis kekambuhan berdasarkan lokasi tumor. Namun, hal ini kemungkinan karena lokasi tumor pada kwadran

dalam lebih dekat dengan *internal mammary node* sehingga lebih mudah untuk menyebar. Selain itu, operasi pada kwadran medial payudara lebih susah karena payudara di bagian medial yang lebih tipis sehingga lebih mendekati organ-organ penting.¹⁷

Pada penelitian ini, didapatkan tidak adanya hubungan antara kekambuhan dengan faktor jenis operasi. Hal ini berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya yang mendapatkan hasil bahwa pasien hasil operasi *breast conserving therapy* memiliki 20 *year-survival rate* 50%, sedangkan pada mastektomi radikal 57,8%.¹⁸ Hal ini dikaitkan dengan kelenjar getah bening dan ukuran tumor, di mana pada tindakan mastektomi ahli bedah mengangkat seluruh payudara sehingga dimungkinkan hasilnya lebih bersih dibandingkan dengan *breast conserving therapy*. Pada *breast conserving therapy*, seorang ahli bedah harus memperkirakan status margin dengan baik sehingga seluruh sel tumor terangkat dengan baik. Perbedaan hasil penelitian ini kemungkinan terjadi karena jenis operasi subjek yang kurang bervariasi karena pasien datang sudah dalam stadium yang tinggi, mengingat bahwa RSUD Dr. Soetomo adalah rumah sakit tersier/ rujukan. Selain itu, pasien yang dilakukan tindakan non-mastektomi memang masih dalam stadium awal karena penatalaksanaan stadium awal bukan mastektomi. Perbedaan ini juga didukung oleh penelitian sebelumnya yang mendapatkan angka kematian pasien kanker payudara pasca- 20 tahun operasi antara *breast conserving therapy* maupun radikal mastektomi hampir sama, yaitu 41,7% dan 41,2%.¹⁹

Pada penelitian ini, didapatkan adanya hubungan antara kekambuhan dengan faktor tempat operasi. Hasil ini tidak berbeda dengan penelitian Markar *et al.*, di Inggris, yang menyatakan bahwa ada hubungan antara kekambuhan dengan tempat operasi. Dalam hipotesisnya, Markar *et al.*, mengatakan bahwa prognosis kekambuhan suatu kanker dapat dipengaruhi oleh tempat rumah sakit. Markar *et al.*, meneliti hubungan antara status rumah sakit pendidikan dengan prognosis pasien kanker esofagus setelah dilakukan operasi. Markar *et al.*, mendapatkan hasil bahwa pasien yang dioperasi di rumah sakit pendidikan memiliki angka kekambuhan yang lebih kecil.²⁰ Brusselaers, Mattsson, F., dan Lagergren, J., juga mengatakan bahwa ada hubungan antara rumah sakit dan jumlah ahli bedah dengan *long-term survival* setelah dilakukan *oesophagectomy*. Lagergren, J., mendapatkan hasil bahwa *high volume hospital* dan *high volume surgeons* dapat meningkatkan *long-term survival*.²¹ Hasil-hasil penelitian ini serupa

dengan penelitian yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo ini di mana RSUD Dr. Soetomo merupakan rumah sakit pendidikan serta rujukan, memiliki jumlah staf yang tinggi, ahli bedah yang banyak, fasilitas yang lengkap, inovasi terapi yang lebih luas, serta sering mengerjakan percobaan klinik sehingga pasien mendapatkan keuntungan dapat memonitor keadaannya pasca-operasi.

Pada penelitian ini didapatkan adanya hubungan antara kekambuhan dengan faktor pemberian terapi *adjuvant*, baik kemoterapi, radioterapi, maupun terapi hormonal. Hasil ini tidak berbeda dengan penelitian Xuan *et al.*, yang mengatakan bahwa pemberian terapi *adjuvant* dapat menurunkan risiko kekambuhan dan dapat meningkatkan *survival rate* pasien.²² Sedangkan Aalders *et al.*, mendapatkan bahwa kemoterapi dapat menurunkan risiko kambuh sebesar 0,45 kali pada kekambuhan lokal dan 0,42 pada kekambuhan regional. Sedangkan terapi hormonal dapat menurunkan risiko sebesar 0,37 kali pada kekambuhan lokal serta 0,52 kali pada kekambuhan regional.⁵ Sedangkan penelitian Olmi *et al.*, membandingkan kekambuhan pada pasien dengan pemberian radioterapi dan tanpa pemberian radioterapi, didapatkan pada pasien dengan kelompok usia 50-59 tahun dengan pemberian radioterapi memiliki angka kekambuhan sebesar 6,8% dan tanpa pemberian radioterapi memiliki angka kekambuhan 22,7%.²³ Peneliti beranggapan walaupun terapi *adjuvant* tidak selalu diberikan dan tergantung pada stadium, gambaran histopatologi, serta keadaan tiap pasien, pemberian terapi *adjuvant* tetap perlu diperhatikan. Contohnya dengan kontrol rutin, mengingat pasien yang datang ke rumah sakit biasanya telah dalam stadium yang tinggi. Parshad *et al.*, meneliti efek dari menunggu jadwal radioterapi pasca-mastektomi di Kanada dan didapatkan hasil bahwa ada hubungan antara waktu menunggu radioterapi dengan kekambuhan. Parshad *et al.*, mendapatkan bahwa *relative risk* kekambuhan lokal pada pasien yang menunggu jadwal radioterapi tiap bulannya adalah 1,08.¹⁵ Dari penelitian-penelitian di atas dapat disimpulkan bahwa ada hubungan antara kekambuhan dengan terapi *adjuvant*.

KESIMPULAN

Pada Januari-Juni 2015, kekambuhan pasca-operasi pada pasien kanker payudara di Unit Rawat Jalan RSUD Dr. Soetomo banyak terjadi pada 5 tahun pertama dengan puncaknya pada tahun pertama. Ada hubungan antara faktor ukuran tumor, status

nodal, lokasi tumor, dan tempat operasi dengan kekambuhan pasca-operasi pada pasien kanker payudara di Unit Rawat Jalan RSUD Dr. Soetomo, Januari-Juni 2015.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2014;136(5):E359-E386.
2. Infodatin [Internet]. www.depkes.go.id. 2015 [cited 24 May 2016]. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-kanker.pdf>
3. Purwanto, H., Handoyo, D., Haryono, S. and Harahap, W. Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara. Jakarta. *PERABOI*. 2015;15-21:40-45.
4. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet* 2013;381(9869):805-816.
5. Aalders K, van Bommel A, van Dalen T, Sonke G, van Diest P, Boersma L et al. Contemporary risks of local and regional recurrence and contralateral breast cancer in patients treated for primary breast cancer. *European Journal of Cancer* 2016;63:118-126.
6. El Saghir N. Increased age adjusted incidence rates in younger-aged groups at presentation. In Lebanon and Arab countries. Implications for screening and for Europeans, Australians and Americans of Arabic origins. *European Journal of Cancer Supplements* 2004;2(3):187-188.
7. O'Shaughnessy J. Extending Survival with Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer. *The Oncologist*. 2005;10(suppl_3):20-29.
8. Takeuchi H, Muto Y, Tashiro H. Clinicopathological characteristics of recurrence more than 10 years after surgery in patients with breast carcinoma. *International Institute of Anticancer Research* 2009;29(8):3445-3448.
9. Isaacs C, Stearns V, Hayes D. New prognostic factors for breast cancer recurrence. *Seminars in Oncology* 2001;28(1):53-67.
10. Omieati R, Rahajeg R, Kristanto A. Prevalensi tumor dan beberapa faktor yang mempengaruhinya di Indonesia. *Buletin Peneliti Kesehatan* 2011;39(4):190-204.
11. Bollet M, Sigal-Zafrani B, Mazeau V, Savignoni A, de la Rochefordière A, Vincent-Salomon A et al. Age remains the first prognostic factor for loco-regional breast cancer recurrence in young (<40 years) women treated with breast conserving surgery first. *Radiotherapy and Oncology* 2007;82(3):272-280.
12. Kim S, Chun M, Han S, Jung Y, Choi J, Kang S et al. Young Age is Associated with Increased Locoregional Recurrence in Node-Positive Breast Cancer with Luminal Subtypes. *Cancer Research and Treatment*. 2016
13. Fei F, Messina C, Slaets L, Chakiba C, Cameron D, Bogaerts J et al. Tumour size is the only predictive factor of distant recurrence after pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with large operable or locally advanced breast cancers: A sub-study of EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *European Journal of Cancer*. 2015;51(3):301-309.
14. Tanabe M, Iwase T, Okumura Y, Yoshida A, Masuda N, Nakatsukasa K et al. Local recurrence risk after previous salvage mastectomy. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2016;42(7):980-985.
15. Lohrisch C, Jackson J, Jones A, Mates D, Olivoto I. Relationship Between Tumor Location and Relapse in 6,781 Women With Early Invasive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(15):2828-2835.
16. Janni W, Rack B, Sommer H, Schmidt M, Strobl B, Rjosk D et al. Intra-mammary tumor location does not influence prognosis but influences the prevalence of axillary lymph-node metastases. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2003;129(9):503-510.
17. Parshad R, Hazrah P, Dhir M, Gupta S, Deo V. Prognostic significance of location of the primary tumor in operable breast cancers. *Indian Journal of Cancer* 2009;46(2):139.
18. Blichert-Toft M, Nielsen M, Düring M, Møller S, Rank F, Overgaard M et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncologica* 2008;47(4):672-681.
19. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2002;347(16):1227-1232.
20. Markar S, Wahlin K, Lagergren P, Lagergren J. University hospital status and prognosis following surgery for esophageal cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2016;42(8):1191-1195.
21. Brusselaers N, Mattsson F, Lagergren J. Hospital and surgeon volume in relation to long-term survival after oesophagectomy: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2013;63(9):1393-1400.
22. Xuan Q, Gao K, Song Y, Zhao S, Dong L, Zhang Z et al. Adherence to Needed Adjuvant Therapy Could Decrease Recurrence Rates for Rural Patients With Early Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer* 2016;16(6):e165-e173.
23. Olmi P, Fallai C, Cerrotta A, Lozza L, Badii D. Breast cancer in the elderly: the role of adjuvant radiation therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2003;48(2):165-178.