

HUBUNGAN INFILTRASI LIMFOVASKULAR DENGAN SUBTIPE MOLEKULER PASIEN KANKER PAYUDARA INVASIF: TELAAH SISTEMATIS

Yosef Yantamajaya Simbolon¹, Pimpin Utama Pohan²

¹Program Studi S1 Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan

²Departemen Bedah Onkologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan

ABSTRAK

Korespondensi:

Yosef Yantamajaya Simbolon

Email author:

yosefyantamajaya@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 8 Maret 2021

Selesai revisi: 1 Juni 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i1.304

Pendahuluan: Kanker payudara merupakan kanker yang paling banyak terjadi pada wanita dan sering kali terdiagnosis pada stadium lanjut. Hal ini berperan dalam tingginya angka kesakitan dan angka kematian akibat kanker payudara. Prognosis kanker yang buruk dapat mempengaruhi kualitas hidup, keuangan, aktivitas, dan fungsi pasien serta keluarga, bahkan dapat menimbulkan kematian. Acuan prognosis pada pasien kanker payudara didasarkan pada penanda tumor yang mencakup *Esterogen Receptor (ER)*, *Progesteron Receptor (PR)*, *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2)* dan *Ki-67* yang diklasifikasikan menjadi 4 sub tipe kanker payudara yaitu Luminal A, Luminal B, *HER-2 overexpression*, dan *Triple Negative*.

Metode: Jenis penelitian ini menggunakan metode studi *systematic review* dengan data yang akan digunakan adalah data hasil-hasil penelitian yang telah beredar dipublikasikan. Populasi penelitian ini adalah literatur jurnal hasil pencarian mengenai infiltrasi limfovaskular terhadap sub tipe molekuler dari kanker payudara yang dipublikasikan di jurnal internasional dan dapat diakses melalui internet. Sampel penelitian ini ditentukan berdasarkan beberapa kriteria inklusi dan eksklusi yang telah dibuat.

Hasil: Dari 5 jurnal internasional yang telah dikumpulkan, kemudian data dianalisis menggunakan *forest plot*. Berdasarkan analisis data, didapatkan $p=0,21$ yang artinya tidak di dapatkan perbedaan yang bermakna antara infiltrasi limfovaskular dengan sub tipe kanker payudara secara statistik.

Pembahasan: Jenis histopatologi, *grade* tumor, sub tipe, dan infiltrasi limfovaskular merupakan faktor penting dalam menentukan prognosis suatu kanker payudara.

Simpulan: Tidak terdapat hubungan antara infiltrasi limfovaskular dengan sub tipe kanker payudara.

Kata Kunci: Infiltrasi limfovaskular, kanker payudara, sub tipe kanker payudara

ASSOCIATION OF LYMPHOVASCULAR INFILTRATION WITH MOLECULAR SUBTYPES OF INVASIVE BREAST CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Background: Breast cancer is the most common cancer in women and is often diagnosed at an advanced stage. This plays a role in the high morbidity and mortality rates from breast cancer. A poor prognosis of cancer can affect the quality of life, finances, activities, and functions of patients and their families, and can even lead to death. The prognosis benchmark in breast cancer patients is based on tumor markers which include Estrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PR), Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2) and Ki-67 which are classified into 4 subtypes of breast cancer, namely Luminal A, Luminal B, HER-2 overexpression, and Triple Negative.

Method: This type of research uses a systematic review study method with the data to be used is data from research results that have been published in circulation. The population of this study is the journal literature search results regarding lymphovascular infiltration of molecular subtypes of breast cancer which are published in international journals and can be accessed via the internet. The research sample was determined based on several inclusion and exclusion criteria that have been made.

Results: From 5 international journals that have been collected, then the data were analyzed using a forest plot. Based on data analysis, it was found that $p = 0.21$, which means there was no statistically significant difference between lymphovascular infiltration and breast cancer subtypes.

Discussion: Histopathology type, tumor grade, subtype, and lymphovascular infiltration are important factors in determining the prognosis of a breast cancer.

Conclusion: There is no association between lymphovascular infiltration and breast cancer subtypes.

Keywords: Lymphovascular infiltration, breast cancer, breast cancer subtypes

1. PENDAHULUAN

Kanker adalah penyakit yang ditandai oleh pertumbuhan dan penyebaran sel-sel abnormal yang tidak terkendali.^[1] Kanker adalah penyebab utama kematian kedua di dunia tahun 2018, yaitu sekitar 9,6 juta atau 1 dari 6 kematian disebabkan oleh kanker. Kanker payudara merupakan satu dari lima jenis kanker penyebab kematian terbanyak, yaitu sebanyak 672 ribu selain kanker paru (1,76 juta), kolorektal (862 ribu), lambung (783 ribu), dan hati (782 ribu).^[2] Di Indonesia, kanker payudara merupakan kanker tersering dan penyebab kematian utama akibat kanker pada perempuan. Data menunjukkan bahwa pada tahun 2018 jumlah kasus baru kanker payudara di Indonesia sebanyak 58.256 kasus (16,7% dari total 348.809 kasus kanker) dengan angka kematian mencapai 22.692 (11% dari total 207.210 kasus kanker).^[3] Menurut Kemenkes, angka kejadian kanker payudara di Indonesia mencapai 42,1 orang per 100 ribu

penduduk dan rata-rata kematian akibat kanker ini mencapai 17 orang per 100 ribu penduduk yang diikuti kanker leher rahim sebesar 23,4 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 13,9 per 100.000 penduduk.^[4]

Kanker payudara seharusnya dapat ditemukan pada tahap yang lebih dini, akan tetapi kanker ini lebih sering diketahui pada stadium lanjut yang menyebabkan tingginya angka kematian.^[5] Menurut Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) di Indonesia, penanganan kanker menghadapi berbagai kendala yang menyebabkan hampir 70% penderita ditemukan dalam stadium lanjut. Berdasarkan catatan medis dari Rumah Sakit Umum Adam Malik di Medan, jumlah pasien yang datang ke rumah sakit dengan kanker stadium lanjut tercatat sebanyak 120 orang dari Juli hingga Desember 2013, dari 120 orang yang dirawat pada stadium lanjut ada 10 orang yang meninggal. Sementara itu, menurut hasil penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit

Umum Adam Malik pada April 2014, di mana ditemukan sekitar 24 orang dari 30 pasien kanker payudara datang ke rumah sakit untuk pertama kalinya dalam stadium lanjut.^[6]

Infiltrasi limfovaskular telah menjadi prediktor kelangsungan hidup yang lebih buruk pada kanker payudara. Infiltrasi limfovaskular pada kanker payudara didefinisikan sebagai keberadaan sel-sel tumor dalam ruang yang dibatasi endotel (limfatik atau pembuluh darah) di payudara yang mengelilingi karsinoma invasif. Keberadaan ini dikaitkan dengan peningkatan risiko keterlibatan kelenjar getah bening aksila dan metastasis.^[7]

Acuan prognosis pada pasien kanker payudara didasarkan pada analisa penanda tumor primer yang mencakup *Esterogen Receptor* (ER), *Progesteron Receptor* (PR), *Human Epidermal Growth Factor receptor-2* (HER-2) dan Ki-67 bersamaan dengan usia, status menopausal, ukuran tumor, *grading* histologi serta keterlibatan kelenjar getah bening. *St Gallen International Breast Cancer Conference* memberikan definisi tentang subtipe intrinsik 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 negative* (ER-, PR-, HER2-).^[8]

Penelitian mengenai hubungan infiltrasi limfovaskular dengan subtipe kanker payudara belum banyak dilakukan di Indonesia. Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan telaah sistematis untuk mengetahui hubungan infiltrasi limfovaskular dengan subtipe kanker payudara.

2. METODE

Penelitian ini menggunakan studi *systematic review*. Penelitian ini dilaksanakan dengan melakukan pencarian artikel penelitian pada beberapa *database* jurnal internasional dan website jurnal terkait. Adapun sumber jurnal penelitian adalah database jurnal internasional di internet seperti Pubmed, Cochrane, dan yang lainnya. Pelaksanaan penelitian dilakukan selama 4 (empat) bulan yaitu dari bulan Agustus sampai dengan bulan

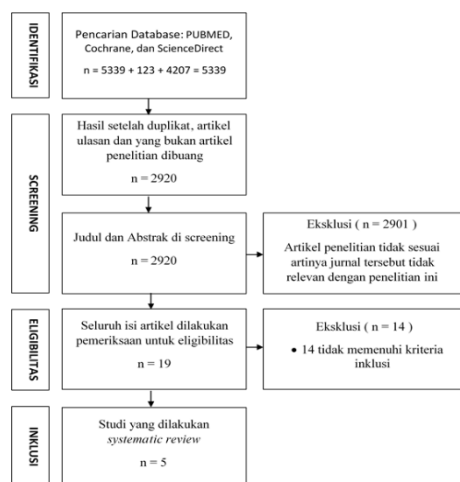
November 2020. Populasi pada penelitian ini adalah literatur jurnal berupa hasil penelitian mengenai infiltrasi limfovaskular terhadap subtipe molekuler dari kanker payudara yang dipublikasikan di jurnal internasional dan dapat diakses melalui internet terutama dalam bentuk jurnal *full text*. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu, desain penelitian adalah kohort atau kasus kontrol, jurnal publikasi yang digunakan adalah yang terbit dalam 10 tahun terakhir, dalam penelitian terdapat data hasil pemeriksaan infiltrasi limfovaskular dengan subtipe kanker Payudara, dan penelitian yang melaporkan rasio odds (OR) atau risiko relatif (RR) yang terkait infiltrasi limfovaskular terhadap subtipe molekuler kanker payudara dan interval kepercayaan 95% (CI).

Pengolahan data yang akan dilakukan pada penelitian ini adalah *editing* dan *entry*. *Editing* adalah melakukan pemeriksaan literatur yang diteliti dengan mencari variabel-variabel yang akan diteliti dari literatur tersebut. Sedangkan *entry* data adalah kegiatan memasukkan data dari literatur sampel ke dalam perangkat lunak komputer dengan program Revman 5.3 dan program Microsoft Office Word. Analisis dilakukan pengumpulan hasil dari penelitian-penelitian tersebut. Analisis selanjutnya adalah deskripsi hubungan infiltrasi limfovaskular dengan subtipe molekuler pasien kanker payudara berdasarkan hasil sintesis jurnal serta membuat distribusi frekuensi. Pada Revman 5.3 dilakukan analisis statistik. OR dan 95% CI digunakan untuk memperkirakan korelasi infiltrasi limfovaskular dengan subtipe molekuler kanker payudara invasif. Metode Mantel-Haenszel digunakan untuk menggabungkan OR demi mendapatkan hasil. Model *fixed-effect* atau *random-effect* digunakan untuk menghitung hasil yang dikumpulkan menurut heterogenitas. Setiap penelitian diberi bobot sesuai dengan ukuran sampel. Heterogenitas antara studi didefinisikan signifikan ketika $I^2 > 50\%$.

3. HASIL

Total hasil penemuan jurnal dari beberapa *database* adalah 5.339 jurnal dengan rincian Pubmed sebanyak 1.009 jurnal, Cochrane sebanyak 123 jurnal,

dan ScienceDirect sebanyak 4.207 jurnal. Penentuan jumlah sampel penelitian selanjutnya melalui penyaringan dan pemenuhan syarat dengan inklusi dan eksklusi yang sudah ditetapkan sehingga dapat ditentukan jumlah jurnal yang akan dikaji (inklusi jurnal). Dari 5.339 literatur yang ditelusuri, 5.320 literatur dieksklusikan karena 120 diantaranya mengalami duplikasi, 950 merupakan artikel ulasan, 1.349 bukan merupakan artikel penelitian, dan 2.901 literatur memiliki ketidaksesuaian judul. Sembilan belas literatur yang tersisa diteliti secara rinci, 14 diantaranya dieksklusikan karena tidak memenuhi kriteria inklusi. Dari total 5 literatur yang memenuhi seluruh kriteria inklusi, data-data yang dikumpulkan adalah data distribusi frekuensi gambaran histopatologi, *grading* histopatologi, subtype molekuler, dan infiltrasi limfovaskular.



Gambar 1. Penelusuran Literatur

Dari 5 penelitian tersebut, diambil data karakteristik pasien berupa jenis histopatologi, *grade* tumor, subtype, dan invasi limfovaskular untuk melihat frekuensi dan persentase dari setiap karakteristik. Data tersebut dikumpulkan dan didapatkan hasil seperti yang dipaparkan pada tabel 1.

4. PEMBAHASAN

Dari tabel 1 dapat terlihat dari karakteristik jenis histopatologi mayoritas studi menunjukkan bahwa *invasive ductal carcinoma* merupakan jenis histopatologi yang paling sering

ditemukan pada kanker payudara invasif. *Invasive ductal carcinoma* cenderung tumbuh sebagai massa kohesif dan muncul sebagai kelainan yang berbeda pada mamogram serta sering teraba sebagai benjolan yang lebih kecil daripada *lobular cancer*. *Invasive lobular carcinoma* cenderung memasuki payudara dalam bentuk sel kecil tunggal, yang menjelaskan mengapa secara klinis tetap tersembunyi dan sering luput dari deteksi pada mamografi atau pemeriksaan fisik sampai penyakitnya meluas. *Invasive ductal carcinoma* menyumbang sekitar 80% dari keseluruhan studi pada kasus kanker payudara invasif dan diikuti *invasive lobular carcinoma* sekitar 12% dari keseluruhan studi. Ketika *invasive ductal carcinoma* memiliki ciri yang berbeda, jenis kanker dinamai sesuai dengan ciri yang ditampilkan. Jika sel yang menyusup membentuk kelenjar kecil yang dibatasi oleh epitel selapis lunak, mereka disebut *tubular carcinoma*.

Sel-sel yang menyusup yang dapat mengeluarkan musin dalam jumlah yang banyak dan tampak mengapung disebut tumor *mucinous carcinoma*. Lalu ada *medullary carcinoma* yang ditandai oleh sel invasif yang aneh dengan banyak mitosis, dan kurangnya komponen in situ. Kanker jenis seperti mereka dan jenis lainnya hanya menyumbang sekitar 7% dari keseluruhan studi.^[9]

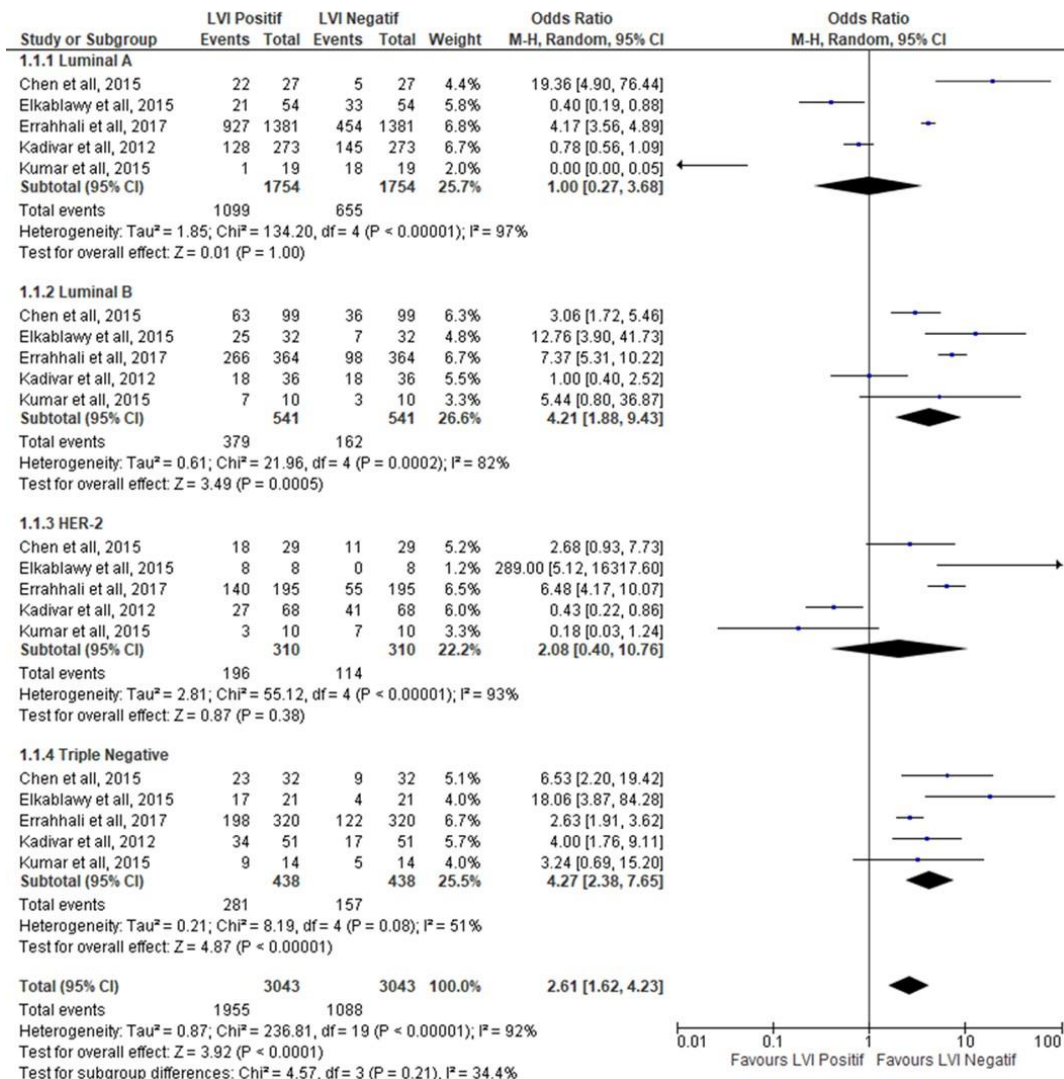
Pada tabel juga terlihat pada karakteristik lainnya menunjukkan bahwa *grade II* merupakan mayoritas *grade* tumor dari keseluruhan studi dengan persentase mencapai 63% diikuti *grade III* dan *grade I* yang masing masing sebesar 25% dan 12%. *Grade* tumor didasarkan pada derajat diferensiasi jaringan tumor. Pada kanker payudara, *grade* tumor mengacu pada evaluasi semi-kuantitatif dari karakteristik morfologi. Cara ini merupakan metode yang relatif sederhana dan berbiaya rendah karena hanya membutuhkan bagian jaringan tumor dengan pewarnaan hematoxilins-eosin. Nottingham *Grading System* didasarkan pada evaluasi tiga fitur morfologi, yaitu derajat pembentukan tubulus atau kelenjar, pleomorfisme nukleus, dan jumlah mitosis.^[10]

Tabel 1. Karakteristik kasus pada Kanker Payudara Invasif dalam Studi Literatur

Karakteristik Klinikopatologis	Studi					Total
	Kadivar <i>et al</i>	Errahali <i>et al</i>	Elkablawy <i>et al</i>	Kumar <i>et al</i>	Chen <i>et al</i>	
Jenis histopatologi						
<i>Invasif ductal carcinoma</i>	361	1743	109	50	187	2450
<i>Invasif lobular carcinoma</i>	29	346	2	2		379
<i>Medullary carcinoma</i>		43	2	1		46
<i>Mucinous carcinoma</i>		29		1		30
<i>Papillary carcinoma</i>		11		1		12
<i>Metaplastic carcinoma</i>			2	1		3
Lainnya	38	88				126
Grade tumor						
I	79	178	6	8	0	271
II	217	1083	58	33	62	1453
III	111	277	51	15	125	579
Subtipe molekuler						
Luminal A	273	1381	54	19	27	1754
Luminal B	36	364	32	10	99	541
HER-2	68	195	8	10	29	310
<i>Triple negative</i>	51	320	21	14	32	438
<i>Unclassified</i>				3		3
Invasi limfovaskular						
Ada invasi	207	1531	83	21	126	1968
Tidak ada invasi	221	729	32	35	61	1078

Subtipe molekuler luminal A merupakan mayoritas dari keseluruhan studi yaitu sebesar 57,5%. Subtipe jenis ini sering memiliki derajat histologis rendah, derajat pleomorfisme nukleus rendah, aktivitas mitosis rendah dan termasuk tipe histologis khusus (misalnya tubular, musinosa dan lobular) dengan prognosis yang baik. Luminal A dicirikan oleh tingkat ER yang lebih tinggi dan tingkat gen terkait proliferasi yang lebih rendah. Pasien dengan kanker payudara luminal A memiliki prognosis yang baik, tingkat kekambuhan secara signifikan lebih rendah daripada subtipe lainnya. Selanjutnya ada subtipe luminal B yang menyumbang sekitar 17,7%. Subtipe luminal B memiliki fenotipe yang lebih agresif, tingkat histologis yang lebih tinggi, indeks proliferasi dan prognosis yang lebih buruk. Subtipe ini memiliki tingkat kekambuhan yang lebih tinggi dan tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah setelah kambuh dibandingkan dengan luminal A. Lalu ada subtipe *triple negative* yang

menyumbang sekitar 14,3% dari keseluruhan studi. Subtipe *triple negative* dikaitkan dengan tingkat histologis dan nukleus yang tinggi, pembentukan tubulus yang buruk dan adanya zona nekrotik atau fibrotik sentral, mendorong batas, infiltrat limfositik yang mencolok dan ciri meduler dengan indeks mitosis dan proliferasi yang sangat tinggi. Sebagian besar tumor ini adalah tumor duktus yang menginfiltrasi dengan pola pertumbuhan yang solid, perilaku klinis yang agresif dan tingkat metastasis yang tinggi ke otak dan paru. Subtipe yang terakhir adalah HER-2 yang menyumbang sekitar 10,1%. Subtipe HER2 menghasilkan perilaku biologis dan klinis yang lebih agresif. Tumor ini ditandai dengan ekspresi tinggi dari gen HER2 dan gen lain yang terkait dengan jalur HER2 dan / atau ampikon HER2 yang terletak di kromosom 17q12. Secara morfologis, 75 % memiliki tingkat histologis dan nukleus yang tinggi dan lebih dari 40% memiliki mutasi p53.^[11]



Gambar 1. Forest Plot Hubungan Infiltrasi Limfovaskular dengan Subtipe Molekuler Kanker Payudara

Pada kejadian infiltrasi limfovaskular didapatkan hasil sebesar 64,6% dibanding yang tidak mengalami kejadian infiltrasi limfovaskular (45,4%). Infiltrasi limfovaskular adalah salah satu parameter penting dalam diagnostik dan prognostik pada semua kanker. Banyak penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara infiltrasi limfovaskular dengan hasil klinis yang buruk termasuk metastasis, kekambuhan, dan usia harapan hidup.^[12]

Hubungan Invasi limfovaskular dengan subtipe Kanker Payudara Invasif berdasarkan gambaran *forest plot* (gambar 2) dapat diketahui bahwa subtipe molekuler luminal A, luminal B, HER2, dan *triple negative* dibandingkan antara kelompok LVI negatif dan

kelompok LVI positif pada kanker payudara invasif dalam 5 penelitian.

Terdapat heterogenitas yang signifikan secara keseluruhan ($I^2 = 92\%$, $p < 0.0001$), maka model *random-effect* diadopsi, terdapat perbedaan statistik antara kelompok LVI negatif dan LVI positif (OR = 2,61, CI 95% : 1,62-4,23, $p < 0,0001$) (Gambar 4.1), yang menegaskan bahwa tingkat seluruh subtipe molekuler rendah pada kelompok LVI negatif. Jika dilihat secara rinci dapat dilihat bahwa subgrup luminal A memiliki nilai OR individu dari 5 studi berkisar antara 0,27 hingga 3,68 yang menunjukkan bahwa studi tersebut tidak konsisten tentang hubungan antara LVI dan subtipe luminal A. Interval Kepercayaan 95% pada *forest plot* memotong angka 1 dengan nilai $p > 0.05$.

Hal ini menyimpulkan bahwa tidak ada pengaruh signifikan kejadian infiltrasi limfovaskular pada subtipe luminal A. Sama dengan subgrup HER2 yang memiliki nilai OR individu berkisar 0,40-10,76 yang juga menunjukkan bahwa studi tersebut tidak konsisten tentang hubungan antara LVI dan subtipe HER2. Interval Kepercayaan 95% pada *forest plot* memotong angka 1 dengan nilai $p > 0,05$. Hal ini menyimpulkan bahwa tidak ada pengaruh signifikan kejadian infiltrasi limfovaskular pada subtipe HER2. Sedangkan pada subgrup luminal B memiliki nilai OR berkisar 1,88 hingga 9,43, yang menandakan adanya konsistensi tentang hubungan LVI dengan subtipe luminal B. *Forest plot* mengkonfirmasi subtipe luminal B secara signifikan lebih rendah pada kelompok LVI negatif dibandingkan pada kelompok LVI positif secara statistik ($p < 0,05$). Begitu juga halnya dengan subtipe *triple negative* yang memiliki nilai OR berkisar 2,38 hingga 7,65 yang menunjukkan adanya konsistensi hubungan LVI dengan subtipe *triple negative*. *Forest plot* mengkonfirmasi subtipe *triple negative* secara signifikan lebih rendah pada kelompok LVI negatif dibandingkan pada kelompok LVI positif secara statistik ($p < 0,05$).

Pada analisis subkelompok yang artinya keseluruhan subtipe molekuler didapatkan hasil $p = 0,21$ yang artinya uji perbedaan subkelompok menunjukkan bahwa tidak ada efek subkelompok yang signifikan terjadi secara statistik. Artinya tidak terdapat hubungan antara infiltrasi limfovaskular dengan subtipe molekuler kanker payudara invasif

5. SIMPULAN

Berdasarkan analisis data dan pembahasan yang telah dilakukan pada penelitian ini, maka dapat disimpulkan bahwa jenis histopatologi yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini adalah *Invasive Ductal Carcinoma* yaitu sebanyak 2.450 orang dengan persentase 80 %, *grade* tumor yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini adalah *grade 2* yaitu sebanyak 1.453 orang dengan persentase 63%, subtipe kanker payudara yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini adalah Luminal A yaitu sebanyak 1.754 orang

dengan persentase 57,5%, mayoritas pasien kanker payudara pada penelitian ini mengalami infiltrasi limfovaskular yaitu sebanyak 1.968 orang dengan persentase 64,6%, dan tidak terdapat hubungan antara infiltrasi limfovaskular dengan subtipe kanker payudara dengan p -value ($p = 0,21$).

6. SARAN

Perlu dilakukan lebih banyak penelitian dan multicenter mengenai hubungan kejadian infiltrasi limfovaskular terhadap subtipe kanker payudara di Indonesia agar data yang dihasilkan dari penelitian lebih sistematis dan lebih relevan diterapkan di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2020*, Atlanta: American Cancer Society. 2020.
2. World Health Organization. Cancer, 2018 [online] Available at : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> [Accessed 13 April 2019].
3. International Agency for Research on Cancer. WHO. Indonesia. Gco.iarc.fr. 2019, [online] Available at : <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-factsheets.pdf> [Accessed 20 April 2020].
4. Kementerian Kesehatan RI, 2019. Accessed at January 2019, <http://www.depkes.go.id/article/view/19020100003/hari-kanker-sedunia-2019>.
5. Kementerian Kesehatan RI. *Profil Kesehatan Indonesia 2018*. [online] Pusdatin.kemkes.go.id. Available at : https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/PROFIL_KESEHATAN_2018_1.pdf [Accessed 24 April 2020].
6. Deliana, M., Suza, DE., & Tarigan, R. Advanced Stage Cancer Patients Experience in Seeking Treatment in Medan, Indonesia. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019; 7(13):2194-2203.
7. Ryu, YJ., Kang, SJ., Cho, JS., Yoon, JH., & Park, MH. Lymphovascular invasion can be better than pathologic complete response to predict prognosis in breast cancer treated

- with neoadjuvant chemotherapy, *Medicine*. 2018; vol. 97, no. 30, pp. 11647.
8. Irwan, I., Azamris, A., & Bachtiar, H. Perbandingan Prognosis Subtipe Molekuler Kanker Payudara Antara Pasien Kanker Payudara Wanita Usia Muda dan Tua di RSUP DR. M. DJAMIL PADANG. *Majalah Kedokteran Andalas*. 2016; vol. 38, no. 3, pp. 208-217.
 9. Alkabban FM., Ferguson T. 2019. Cancer, Breast, In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286>
 10. Rakha, EA., Reis-Filho, JS., Baehner, F., Dabbs, DJ., Decker, T., Eusebi, V., Fox, SB., Ichihara, S., Jacquemier, J., Lakhani, SR., Palacios, J., Richardson, AL., Schnitt, SJ., Schmitt, FC., Tan, PH., Tse, GM., Badve, S., and Ellis, IO. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *BCR*. 2010; vol. 12, no. 4, pp. 207.
 11. Yersal, O., & Barutca, S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications, *World journal of clinical oncology*. 2014; vol. 5, no. 3, pp. 412-424.
 12. Firdaus, V. R. P., Asri, A., Khambri, D., & Harahap, W. A., 2016, Hubungan Grading Histopatologi dan Infiltrasi Limfovaskular dengan Subtipe Molekuler pada Kanker Payudara Invasif di Bagian Bedah RSUP. Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2016; vol. 5, no. 1.