

## LAPORAN KASUS

### BILATERAL BREAST CANCER ;

#### **Invasive Carcinoma of No Special Type pada mammae dextra disertai Mucinous Carcinoma pada mammae sinistra**

Yuni Prastyo K<sup>1</sup>, Meira Dewi KA<sup>2</sup>, Siti Amarwati<sup>2</sup>

Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS Dr Kariadi Semarang

Pendahuluan : Secara global terdapat peningkatan jumlah penderita kanker payudara dari 640.000 ditahun 1980 menjadi 1.643.000 penderita ditahun 2010 dengan pertumbuhan pertahun 3,1% serta jumlah kematian sebanyak 452.000 penderita. Invasive breast cancer sendiri merupakan carcinoma terbanyak pada wanita. Peningkatan angka kejadian kanker payudara, perbaikan prognosis dan harapan hidup yang berkembang di seluruh dunia, mengakibatkan peningkatan jumlah wanita yang diketahui beresiko tumbuh kanker payudara bilateral. Kanker mammae bilateral atau sering disebut sebagai *Bilateral breast cancer* (BBC) merupakan kelainan yang tidak umum dijumpai. Timbulnya tumor yang kedua biasanya karena perhatian dari si pasien itu sendiri. Insidennya sangat jarang, bervariasi antara 1 sampai 14 %., Studi mengenai BBC ini juga sangat jarang sehingga informasi mengenai BBC sangat sedikit.

Laporan Kasus : Wanita, 56 tahun, dengan keluhan benjolan pada payudara kanan yang tumbuh cepat hingga menyebuk keluar permukaan kulit. Sesudahnya muncul benjolan pada payudara kiri. Dokter bedah mendiagnosisnya sebagai carcinoma mammae bilateral. Pada pemeriksaan mikroskopis massa dan limfonodi payudara kanan didapatkan hasil kelompok-kelompok sel epitelial anaplastik berstruktur *syncytial, cribriform* dengan massa nekrotik pada bagian tengah, diantaranya tampak bentukan kelenjar <10%, inti bulat lonjong, pleiomorfik sedang, sebagian tampak sel-sel epitelial anaplastik masih viabel, nukleoli prominent, mitosis abnormal mudah didapatkan 15-20/10 LPB. Hal ini sesuai dengan gambaran *invasive carcinoma of no special type*. Sedangkan pada massa dan kelenjar getah bening payudara kiri didapatkan hasil kelompok-kelompok massa musin yang dipisahkan oleh septa-septa jaringan ikat fibrokollagen, diantaranya didapatkan kelompok-kelompok sel epitelial anaplastik inti bulat, lonjong, pleiomorfik, berkromatin kasar sebagian sel tampak degeneratif, bervacuola, sitoplasma eosinofilik, berstruktur kelenjar. Hal ini sesuai dengan *mucinous carcinoma*.

Rangkuman :. Kanker payudara bilateral sendiri terbagi menjadi synchronous bilateral breast cancer dan metachronous bilateral breast cancer. Kasus ini memperbanyak khasanah pengetahuan tentang kanker payudara bilateral.

Kata kunci : Kanker payudara bilateral- - *invasive carcinoma of no special type - mucinous carcinoma*

1. Penulis utama, PPDS Patologi Anatomi FK Universitas Diponegoro, Staf pengajar FK Universitas Muhammadiyah Surakarta
2. Staf Pengajar/ Konsulen lab Patologi Anatomi FK Universitas Diponegoro

## **CASE REPORT**

### **BILATERAL BREAST CANCER;**

#### **Invasive Carcinoma of No Special Type on the mammary dextra with Mucinous Carcinoma on the mammary sinistra**

Yuni Prastyo K<sup>1</sup>, Meira Dewi KA<sup>2</sup>, Siti Amarwati<sup>2</sup>

Laboratory of Pathology Faculty of Medicine, University of Diponegoro/ RS Dr Kariadi Semarang

Background : Globally, there is an increasing number of patients with breast cancer from 640,000 patients in 1980 to 1.643.000 in 2010 with annual growth of 3.1% and total mortality by 452,000 people. Increasing breast cancer incidence rates, improved prognosis, and growing life expectancy have resulted in increasing number of women at risk of developing a bilateral primary breast cancer. Bilateral breast cancer is often referred to as bilateral breast cancer (BBC) is uncommon disorder. The incidence varies between 1 to 14%. originating from different authors, the emergence of a second tumor is usually because the attention of the patients themselves.

Case Report : Woman, 56 years old , with complaints of a lump in the right breast that grew rapidly until cameout the skin 's surface .Afterwards appeared lump in the left breast. The surgeon diagnosed as Bilateral mammary carcinoma. On microscopic examination in the mass of the right breast and lymph node groups showed anaplastic epithelial cells, syncytial structure , cribiform with necrotic mass at the center , the glands of which seem formed < 10 % , oval nuclei , pleiomorfik , most seem anaplastic epithelial cells still viable , prominent nucleoli , abnormal mitotic easily obtained 15-20/10 LPB . This is in keeping with invasive carcinoma of no special type. While the masses and lymph nodes of the left breast showed mucin mass groups are separated by connective fibrouscolagen tissue, including obtained anaplastic epithelial cell, nuclei round to oval, pleiomorfik, rough chromatin, some cells appear degenerative, vacuolated, eosinophilic cytoplasm, structured glands. This is consistent with mucinous carcinoma.

Summary:. Bilateral breast cancer is divided into synchronous and metachronous bilateral breast cancer. This case reproduce the repertoire of knowledge about bilateral breast cancer.

Keywords: Bilateral breast cancer - invasive carcinoma of no special type - mucinous carcinoma

## LAPORAN KASUS

### BILATERAL BREAST CANCER ;

#### **Invasive Carcinoma of No Special Type pada mammae dextra disertai Mucinous Carcinoma pada mammae sinistra**

##### **I. LATAR BELAKANG**

Secara global terdapat peningkatan jumlah penderita kanker payudara dari 640.000 ditahun 1980 menjadi 1.643.000 penderita ditahun 2010 dengan pertumbuhan pertahun 3,1% serta jumlah kematian sebanyak 452.000 penderita (12). Kanker payudara merupakan kanker yang paling sering dijumpai pada wanita dan sebagai penyebab kematian kedua akibat kanker di Amerika utara, juga di Denmark. Di Belanda, wanita yang didiagnosis kanker payudara meningkat dari 11.500 pada tahun 2003 menjadi 119.000 penderita pada tahun 2005 (8).

Di Indonesia secara umum kanker merupakan penyebab kematian kedua dari kelompok penyakit non infeksi. Tumor ganas sendiri menduduki peringkat ke-4 penyebab kematian secara nasional. (10). Propinsi Jawa Tengah (8,1%) menduduki peringkat kedua setelah Daerah Istimewa Yogyakarta (9,6%). Di Jawa Tengah jumlah penderita kanker payudara menduduki peringkat pertama dengan jumlah sebanyak 12.281 kasus (50,74%), dengan populasi penderita tertinggi di Surakarta (11). .

Peningkatan angka kejadian kanker payudara, perbaikan prognosis, dan harapan hidup yang berkembang diseluruh dunia, mengakibatkan peningkatan jumlah wanita yang diketahui beresiko tumbuh kanker payudara bilateral (16). Kanker mammae bilateral atau sering disebut sebagai *Bilateral breast cancer* (BBC) merupakan kelainan yang tidak umum dijumpai. Kanker payudara bilateral sangat jarang. Insidennya bervariasi antara 1 sampai 14 %. yang berasal dari penulis yang berbeda-beda, Timbulnya tumor yang kedua biasanya karena perhatian dari si pasien itu sendiri. Studi mengenai BBC ini masih sangat jarang sehingga informasi mengenai BBC sangat sedikit (2).

Kasus ini diawali dengan seorang wanita, umur 56 tahun, datang dengan keluhan benjolan pada payudara kanan yang mulanya kecil, namun beberapa bulan kemudian benjolan tersebut tumbuh cepat hingga tumbuh menyebuk keluar dari permukaan kulit diikuti munculnya benjolan pada payudara kiri. Dokter bedah mendiagnosisnya sebagai carcinoma

mammae bilateral. Dalam perjalanan selanjutnya dilakukan bilateral mastektomi radikal dan pemeriksaan histopathologi.

## II. LAPORAN KASUS :

Identitas pasien :

Nama : Ny S, 56 tahun.

Alamat : Dworowati, Gondang manis.

Dilakukan 3x operasi pada tanggal 26 November 2013, 5 Maret 2014 dan 1 Mei 2014

Makroskopis :

Diterima 2 sediaan dengan keterangan

A. Payudara kanan :

1 potongan jaringan berat 690 gr, ukuran 21x17x7 cm, disertai kulit ukuran 17x14cm, papilla tidak terlihat karena tumor sudah tembus keluar kulit. Ukuran tumor 17x10x3,5cm, warna putih, padat kenyal, ditemukan 5 KGB ukuran diameter 0,5cm sampai dengan ukuran 3x2x2 cm, warna putih, padat kenyal.

B. Payudara kiri :

1 potongan jaringan berat 380gr, ukuran 20x14x4 cm, disertai papila dan kulit ukuran 13x8,5. Pada potongan tampak massa warna putih ukuran 2x2x1 cm, ditemukan 10 KGB, ukuran diameter 0,8 cm sampai dengan ukuran 3x1,5x1 cm, warna putih kehitaman, padat kenyal.

Mikroskopis :

A. Tumor mammae dextra

Tumor : potongan jaringan terdiri atas jaringan ikat desmoplastik dengan daerah-daerah nekrotik, diantaranya didapatkan kelompok-kelompok sel epitelial anaplastik berstruktur *syncytial*, *cribiform* dengan massa nekrotik pada bagian tengah, diantaranya tampak bentukan kelenjar <10%, inti bulat lonjong, pleiomorfik sedang, sebagian tampak sel-sel epitelial anaplastik masih viabel, nukleoli prominent, mitosis abnormal mudah didapatkan 15-20/10 LPB.

KGB :

KGB dengan stroma desmoplastik, nekrotik luas dan sel-sel lymphoid yang terdesak ke tepi oleh kelompok sel-sel epitelial anaplastik seperti pada sediaan tumor.

Batas dasar sayatan :

Potongan jaringan terdiri atas sel-sel otot, sel-sel lemak dengan stroma sembab, hiperemik, bersebukan sel-sel radang kronik, diantaranya sel-sel seperti pada sediaan tumor.

#### B. Mammae sinistra

Papilla mammae :

Potongan jaringan dilapisi epitel squamous kompleks berkeratin, hiperpigmentasi, pada dermis tampak stroma jaringan ikat fibrokolagen yang sembab, hiperemik, bersebukan sel-sel radang kronik diantaranya didapatkan asinus dan duktus yang dilapisi epitel kuboid selapis sampai berlapis yang sebagian mengalami metaplasia skuamosa.

Massa Putih :

Potongan jaringan terdiri atas sel-sel pleimorfik dengan inti berkromatin kasar banyak mitosis, tersusun dalam bentuk kelenjar, bersekresi mucin, tumbuh papilifer .

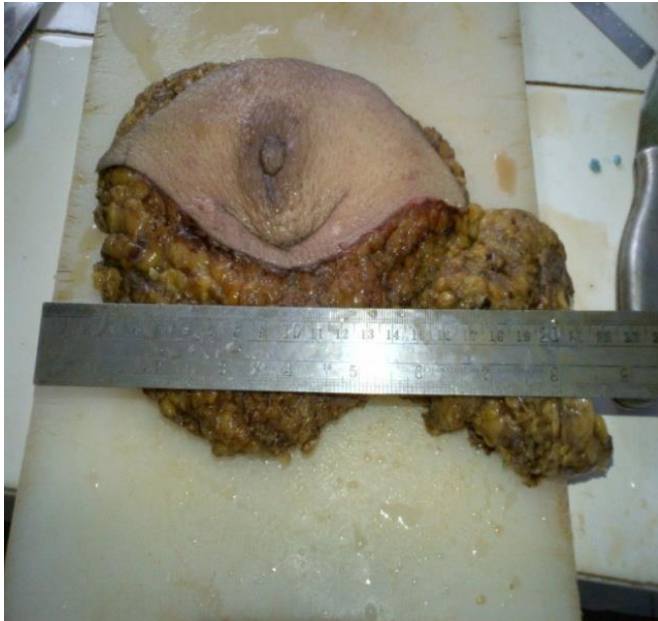
KGB :

Potongan jaringan lymphoid yang terdesak oleh kelompok-kelompok massa musin yang dipisahkan oleh septa-septa jaringan ikat fibrokolagen, diantaranya didapatkan kelompok-kelompok sel epithelial anaplastik inti bulat, lonjong, pleiomorfik, berkromatin kasar sebagian sel tampak degeneratif, bervacuola, sitoplasma eosinofilik, berstruktur kelenjar.

Dasar sayatan :

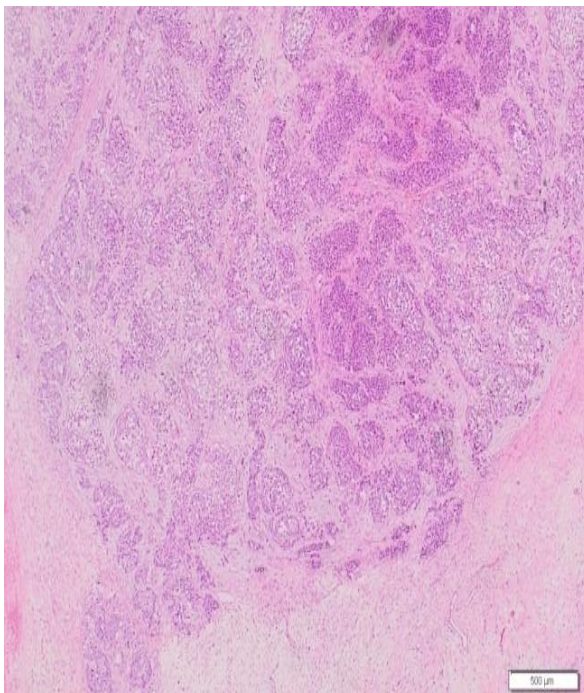
Potongan jaringan terdiri atas sel-sel otot, sel-sel lemak matur, stroma jaringan ikat yang sembab, hiperemik bersebukan sel-sel radang kronik. Tidak tampak tanda ganas.

### **III. Gambar Makroskopis mammae sinistra dan dextra**

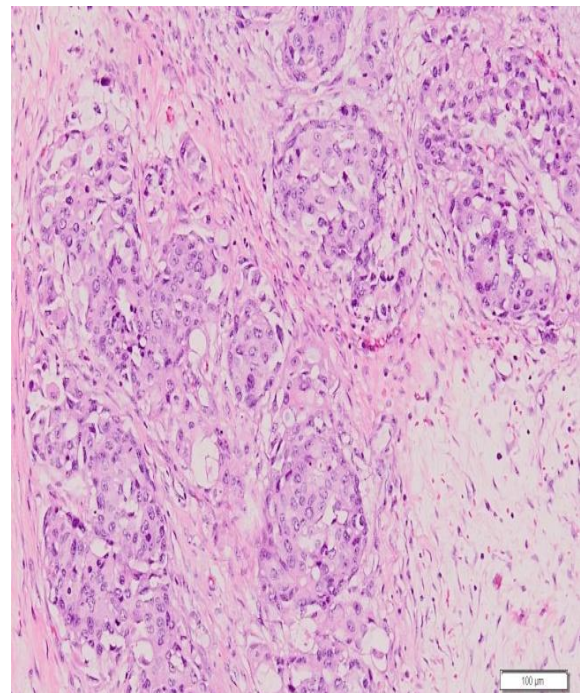


#### IV. Gambar Mikroskopis Mammae Dextra

Pembesaran 20x

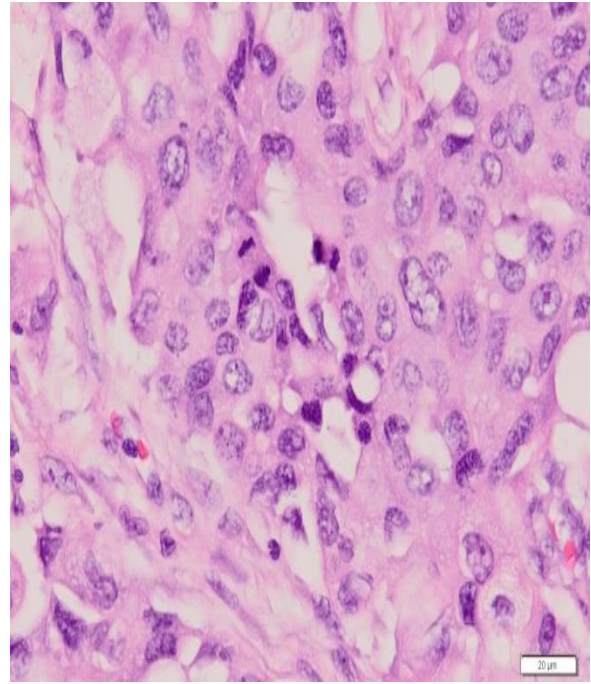
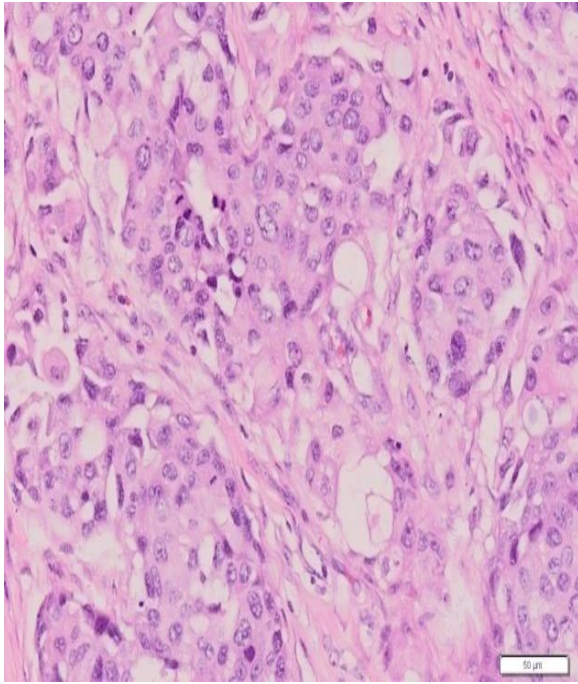


Pembesaran 100x



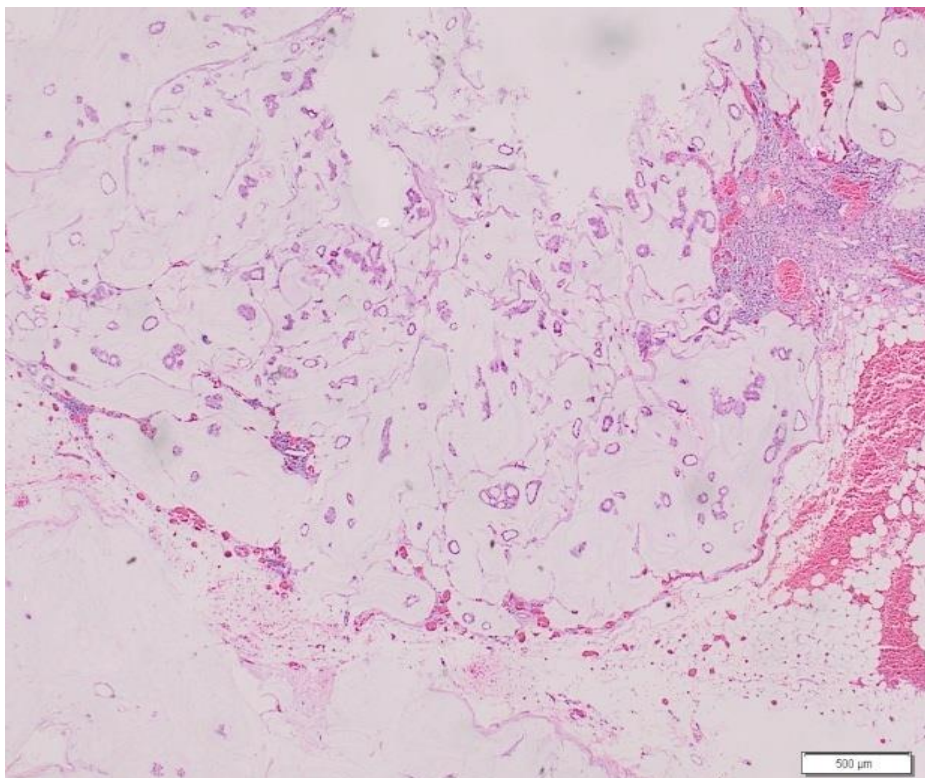
Pembesaran 200x

Pembesaran 400x

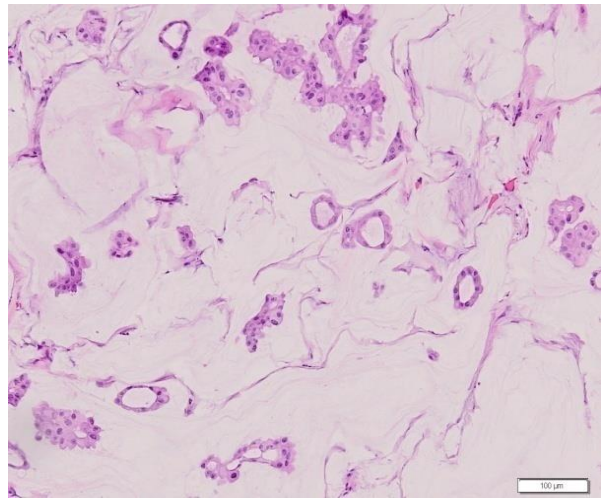
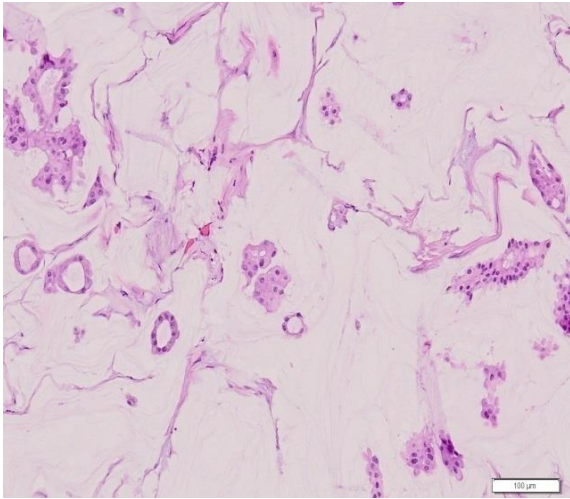


**Gambar Mikroskopis Mammae Sinistra**

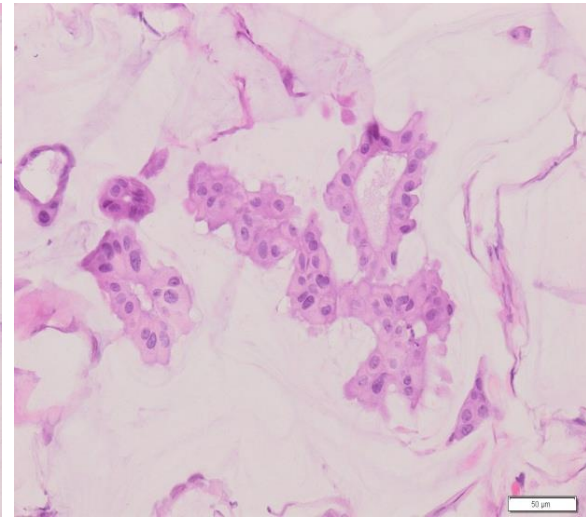
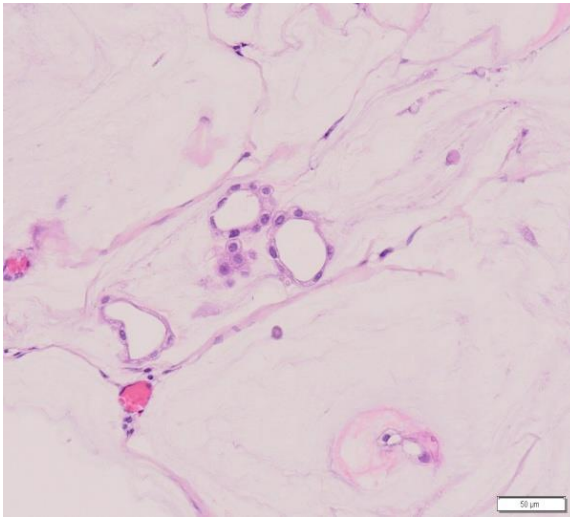
Pembesaran 20x



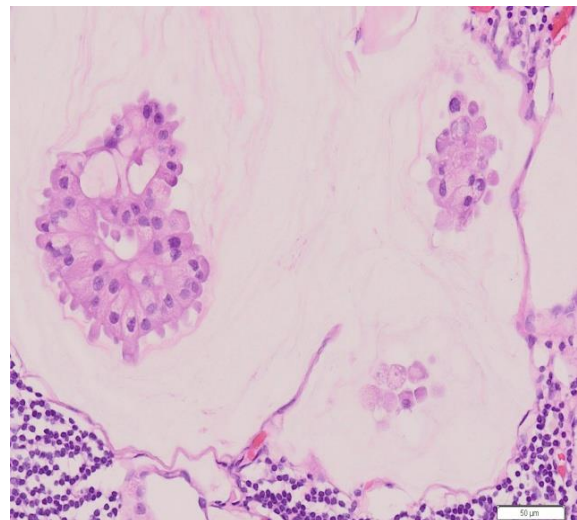
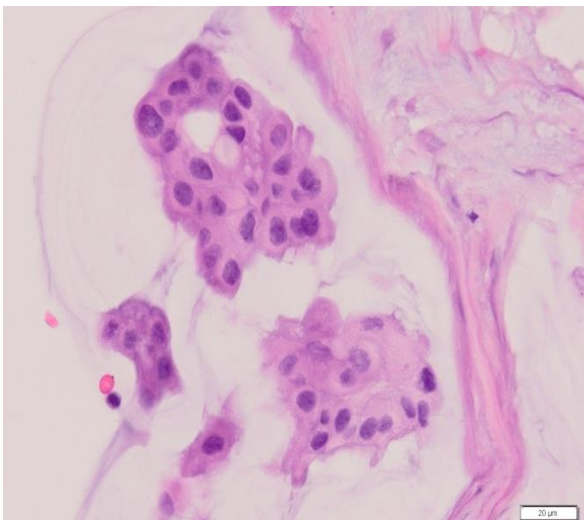
Pembesaran 100x



Pembesaran 200x



Pembesaran 400x



## V. DISKUSI KASUS



Lebih dari 95 % keganasan payudara adalah adenokarsinoma yang dibagi menjadi *carcinoma in situ* dan *carcinoma invasive*. Karsinoma *in situ* mengacu pada proliferasi neoplastik yang terbatas pada membran basal saluran dan lobulus sedangkan karsinoma invasif telah menembus membran basement masuk ke dalam stroma (6), atau dalam referensi lain dikatakan tumor *invasive* di mana ketika invasi stroma terdeteksi (5). Pada keadaan ini, sel-sel memiliki potensi untuk masuk ke pembuluh darah sehingga dengan demikian mampu mencapai kelenjar getah bening regional dan tempat yang jauh. Hal ini mencerminkan perbedaan biologi sel tumor, apakah sel-sel tumor mengekspresikan adhesi sel protein E - cadherin atau tidak (6). Tumor invasif dapat dibagi menjadi dua kategori utama, duktal dan jenis lobular (5). Lobular mengacu pada carcinoma tipe spesifik dan duktal digunakan untuk adeno carcinoma yang lebih umum (6).

Kasus ini ditemukan pada seorang wanita umur 56 tahun. Dilihat dari sisi umur, hal ini sesuai dengan referensi yang menyebutkan bahwa *invasive carcinoma NST* jarang pada usia kurang dari 40 tahun. Mayoritas pasien dengan *Invasive carcinoma of no special type* (NST) berusia antara 50-69 tahun, hanya sebanyak 6% manifest pada mereka yang berusia dibawah 39 tahun (9), sedangkan mucinous carcinoma sering pada mereka yang berusia lebih dari 55 tahun (1,5,9). Usia rata-rata pada tumor *Synchronous Cancer* (SC) berusia 55 dan 52 tahun pada tumor *Metachronous Cancer* (MC). Usia rata-rata perbedaan antara kelompok MC dan SC secara statistik tidak signifikan (2).

Kanker payudara bilateral sangat jarang. Data mengenai perjalanan klinis kanker payudara bilateral sangat langka. Frekuensi kanker payudara bilateral adalah 1,4-11,0% di antara semua kanker payudara (2). Beberapa parameter clinicopathological seperti usia saat diagnosis, jenis histopatologi, riwayat keluarga, dan hormon status reseptor telah dianggap sebagai faktor risiko penting untuk berkembangnya karsinoma bilateral (3).

Insidennya bervariasi antara 1 sampai 14 % yang berasal dari penulis yang berbeda-beda. Beberapa studi menunjukkan risiko berkala kanker payudara kontralateral dari 0,5-0,8 % (13). Secara global, peningkatan angka kejadian kanker payudara, perbaikan prognosis, dan harapan hidup yang lebih berkembang telah mengakibatkan peningkatan jumlah wanita yang berisiko kanker payudara primer bilateral (16). Wanita dengan kanker payudara unilateral berisiko lebih untuk terjadinya payudara kontralateral (17). Sepanjang hidupnya, 2-20 % dari pasien kanker payudara berkembang tumor baru pada payudara kontralateral mereka (14).

Kelompok risiko tinggi pasien dengan kanker payudara bilateral telah diidentifikasi yaitu pada mereka yang memiliki onset awal penyakit dan atau memiliki riwayat keluarga kanker payudara (13). Sebelumnya kanker pada satu payudara merupakan faktor risiko yang diketahui kuat untuk kanker pada payudara kontralateral (15). Sekitar 10 % pasien kanker payudara membawa mutasi *germ-line* yang memperlihatkan bahwa ini adalah penyakit yang diturunkan. Risiko berkembangnya kanker payudara adalah 46-87 % untuk BRCA1 dan 26-84 % untuk carrier BRCA2 pada usia 70 tahun. Hal ini berbeda dengan risiko 10 % dalam populasi secara keseluruhan. *Carrier* BRCA juga memiliki risiko lebih besar terkena kanker payudara sebelum menopause dan risiko lebih tinggi secara signifikan berkembang sebagai kanker payudara kontralateral dibandingkan pada populasi umum (13).

Breast carcinoma dikenal sebagai bilateral ketika sebuah carcinoma primer tumbuh ke payudara yang lainnya (1). Kanker kontralateral dapat berupa sinkron, yaitu, berkembang secara bersamaan, atau metachronous, yang berarti bahwa manifestasi tumor terjadi lebih lambat dari primer yang pertama (17). Kanker payudara bilateral terbagi sebagai *synchronous bilateral breast cancer* (sBBC) atau MBBC yaitu *metachronous bilateral breast cancer*. Deskripsi pertama tentang sBBC diterbitkan oleh Kilgore pada tahun 1921, yang mendefinisikan sBBC berdasarkan diagnosis simultan tumor di kedua payudara. Kilgore kemudian memperkenalkan interval waktu antara diagnosis tumor. Definisi sinkron dan kanker payudara bilateral metachronous ( mBBC ) sesuai dengan panjang waktu dan keadaan klinis(3).Kriteria yang berbeda untuk mengidentifikasi kanker payudara SC telah dikembangkan dalam literatur. Kontralateral tumor yang terdeteksi dalam 6 bulan pertama dievaluasi sebagai SC, tumor yang berkembang setelah 6 bulan sebagai MC. Empat puluh persen pasien kanker payudara bilateral adalah SC dan 60% adalah MC (2).

*Contralateral breast carcinoma (CBC)* dianggap sebagai synchronous ketika ditemukan dalam waktu 3 bulan dan metachronous ketika terdiagnosis setelah 3 bulan diagnosis tumor pertama (1). Pada referensi lain menyebutkan bahwa Kanker payudara kontralateral ( CBC ) ini disebut sinkron jika tumor kedua ( BC2 ) berkembang dalam interval waktu yang singkat dari tumor pertama ( BC1 ) dan metachronous jika interval waktu antara kedua tumor lebih lama. Sejalan dengan beberapa studi sebelumnya, definisi tumor metachronous sebagai CBC didiagnosis setidaknya tiga bulan setelah BC1. Namun, waktu *cut-off* yang jelas tidak didefinisikan dalam literatur. CBC sekarang diterapi sebagai tumor primer baru ( dua tumor

individual ), tetapi *biological relationship* antara tumor pertama dan kedua, beserta efek tumor kedua terhadap prognosis masih diperdebatkan (14).

Sebelum mendiagnosis sebagai BBC musti dibedakan dulu, apakah ini tumor primer baru ataukah suatu metastasis kontralateral dengan menggunakan kriteria Chaudary (1, 16).

Kriteria Chaudary	Kasus
Adanya komponen in situ (kriteria absolut)	Ditemukan – sesuai
Tipe histologi yang berbeda , dengan derajat differensiasi yang lebih besar (kriteria relatif)	Ditemukan – sesuai
Tidak ditemukannya metastasis lokal/ regional/ jauh dari kanker yang pertama (kriteria relatif)	Sesuai

Kasus ini memperbanyak khasanah pengetahuan tentang kanker payudara bilateral. Dimana pasien mengeluhkan benjolan yang mulanya kecil kemudian hanya dalam jangka waktu beberapa bulan tumbuh cepat hingga menyebuk keluar permukaan kulit. Selain itu, setahun sesudahnya muncul juga benjolan pada payudara kiri. Sehingga ahli bedah mendiagnosisnya sebagai carcinoma mammae bilateral. Setelah dilakukan bilateral mastektomi radikal, dilakukan pemeriksaan histopathologi.

Pada pemeriksaan mikroskopis payudara kanan didapatkan hasil potongan jaringan terdiri atas jaringan ikat desmoplastik dengan daerah-daerah nekrotik, diantaranya didapatkan kelompok-kelompok sel epitelial anaplastik bersrtuktur sintitial, cribiform dengan massa nekrotik pada bagian tengah, inti bulat lonjong, pleiomorfik sedang, sebagian tampak sel-sel epitelial anaplastik masih viabel, nukleoli prominent, mitosis abnormal mudah didapatkan. Hasil ini sesuai dengan gambaran histopathology yang ada dalam berbagai referensi (1,5,9) yang menyebutkan arsitektur sel-sel tumor dapat berbentuk seperti *cords*, *cluster* dan *trabekula*. Sementara beberapa tumor ditandai dengan pola infiltratif *solid* atau *syncytial* dengan sedikit stroma. Dalam beberapa kasus, diferensiasi kelenjar mungkin terlihat sebagai struktur tubular dengan lumina sentral dalam kelompok sel tumor. Sitoplasma berlimpah dan eosinofilik, inti mungkin teratur dan seragam atau sangat pleomorphic, sering terdapat beberapa nukleolus, aktivitas mitosis mungkin hampir tidak ada atau malah sangat banyak. Stroma bervariasi, mungkin ada proliferasi fibroblastic selular, sedikit jaringan ikat atau adanya hialinasi. Sedangkan pada pemeriksaan mikroskopis pada kelenjar getah bening payudara kiri didapatkan hasil potongan jaringan lymphoid yang terdesak oleh kelompok-kelompok

massa musin yang dipisahkan oleh septa-septa jaringan ikat fibrokollagen, diantaranya didapatkan kelompok-kelompok sel epitelial anaplastik inti bulat, lonjong, pleiomorfik, berkromatin kasar sebagian sel tampak degeneratif, bervacuola, sitoplasma eosinofilik, berstruktur kelenjar.

Hasil ini sesuai dengan gambaran histopathology yang ada dalam berbagai referensi (1,5,9) yang menyebutkan bahwa mucinous carcinoma memiliki karakteristik dimana sarang sel-sel tumor mengambang di dalam musin dibatasi oleh septa-septa jaringan fibrosa halus yang mengandung pembuluh darah kapiler. Gambaran histopathology pada tumor payudara kiri ini berbeda dengan yang ada dalam literatur. Baykara<sup>2</sup> menyebutkan bahwa urutan histopatologi tumor, pada kedua kelompok sinkron dan metachronous adalah terbanyak IDC, karsinoma lobular dan kemudian tipe campuran.

Kelompok metachronous dan sinkron menunjukkan *range* usia yang sama, status menopause, jenis tumor, dan ekspresi HER2/neu; sedangkan sejarah tumor keluarga, stadium tumor, *ER-negativity rate*, *adjuvant chemotherapy application rates*, tingkat metastasis lokal dan jauh, berbeda secara signifikan. Tingkat respon kemoterapi paliatif lebih besar pada kelompok metachronous. Kesimpulannya, walaupun kanker payudara bilateral tidak banyak ditemukan, dibuktikan bahwa kanker payudara metachronous berbeda dengan synchronous. Perbedaan ini terletak pada lebih banyaknya MBBC memiliki *advanced grade*, staging, lebih sedikit ekspresi ER, lebih banyak kemungkinan untuk relaps lokal dan *distant metastasis* serta respon yang lebih baik pada kemoterapi dalam kasus metastasis relaps.

Dalam kasus ini, menilai dari usia pasien dan interval waktu tumbuhnya tumor kedua, maka dapat dikategorikan kedalam *metachronous bilateral breast cancer*. Namun hal yang perlu dicermati dari kasus ini adalah bahwa histopathology kedua tumor sangat berbeda menurut klasifikasi yang ada dalam WHO. Histopathology tumor mammae dextra termasuk kedalam *No special type*, sedangkan tumor pada mammae sinistra termasuk ke dalam *special subtype*. Hal ini juga juga ditunjukkan dalam literatur bahwa urutan terbanyak gambaran histopathology pada karsinoma mammae bilateral adalah IDC, lobular carcinoma dan kemudian mixed type. Selanjutnya perlu digali lebih dalam bagaimanakah riwayat tumor keluarga dan mutasi genetik pada pasien dan keluarganya.

## VI. KESIMPULAN

Datang seorang wanita, 56 tahun, dengan keluhan benjolan pada payudara kanan yang tumbuh cepat hingga menyebuk keluar permukaan kulit, diikuti sesudahnya muncul

benjolan pada payudara kiri. Dokter bedah mendiagnosisnya sebagai carcinoma mammae bilateral. Hasil mikroskopis mammae dextra sesuai dengan gambaran *invasive carcinoma of no special type* dan pada mammae sinistra sesuai dengan *mucinous carcinoma*. Kemudian menilik dari kriteria Chaudary, Kasus ini dapat dikategorikan sebagai *Bilateral breast cancer*.

## VII.DAFTAR PUSTAKA

1. WHO; 2012, *WHO Classification of Tumours of the Breast*, IARC, Lyon, France
2. Baykara M, 2014; A Clinicopathological Study of Early-Stage Synchronous; *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 13*, April 2014,
3. Chen JJ, Wang Y, Xue JY, Chen Y, Chen YL, Xiao Q, Yang WT, Shao Z, Wu J; 2014; Bilateral Breast Cancer: A Retrospective Evaluation and Prospective Validation of Potential Risk Factors, *PlosONE*, april 2014
4. Hungness ES, Safa M, Shaughnessy EA, Aron BS; 2012; Bilateral synchronous breast cancer: Mode of detection and comparison of histologic features between the 2 breasts , *Cancer Research: December 15, 2012; Vol 72*
5. Ackerman's and Rosai J ; 2011; *Surgical Pathology*; Elsevier Mosby; Tenth Edition, USA
6. Kumar V, Abbas AK , Fausto N, Aster JA ; 2011; *Pathologic Basis of Disease* ; Saunders Elsevier; Eighth edition,
7. Lacroix M, Lambros MB, Geyer FC, Suarez PH, Reis JS, Weigelt B, 2011; Absence of microsatellite instability in mucinous carcinomas of the breast; Molecular Pathology Team, The Breakthrough Breast Cancer Research Centre, *Institute of Cancer Research, London*; January 1, 2011
8. Romadhon YA; 2013, Gangguan siklus sel dan mutasi gen pada kanker payudara; *Cermin Dunia Kedokteran*, vol 40 no 10 oktober 2013
9. Tavassoli FA, Eusebi V; 2009; *AFIP Atlas of Tumor Pathology, Tumors of The Mammary Gland*, ARP PRESS, Fourth Series, Washington DC
10. Departemen Kesehatan RI; 2007; *Riset Kesehatan Dasar*
11. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah; 2009; *Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah*
12. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CL; 2011; Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010 : A Systematic Analysis; *Lancet*

13. Rogozin S, Utracka, Grzybowska1, Maka , 2004; Mutasi BRCA , *Annals of Oncology*
14. Alkner S, 2011; Prediksi outcome, *BMC Cancer*
15. Elisabeth J, Daniela K, Carmen L, Sonja K, 2001; Contralateral breast cancer: molecular differentiation between metastasis and second primary cancer , *Breast Cancer Research and Treatment* **67**: 1–8, Kluwer Academic Publishers.
16. Mikael H, Kamila C, Marie R, Jan A, 2007; Incidence and Prognosis of Synchronous and Metachronous Bilateral Breast Cancer, *Journal of Clinical Oncology* Vol 25 Sept 2007
17. Diane M, Joachim B, Pascal A, Matthias D 2010; The contralateral synchronous breast carcinoma: a comparison of histology, localization, and magnetic resonance imaging characteristics with the primary index cancer , *Breast Cancer Res Treat*