

**HUBUNGAN ANTARA STADIUM KLINIS DENGAN KEKAMBUHAN
PASIEN KANKER PAYUDARA DI RSUD DR. H. ABDUL
MOELOEK BANDAR LAMPUNG**

(Skripsi)

Oleh:

**Aflah Aushafia Nisa
2018011102**



**PROGAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

**HUBUNGAN ANTARA STADIUM KLINIS DENGAN KEKAMBUHAN
PASIEN KANKER PAYUDARA DI RSUD DR. H. ABDUL
MOELOEK BANDAR LAMPUNG**

Oleh:

Aflah Aushafia Nisa

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

Judul Skripsi : **HUBUNGAN ANTARA STADIUM KLINIS DENGAN
KEKAMBUIHAN PASIEN KANKER PAYUDARA DI
RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR
LAMPUNG**

Nama Mahasiswa : **Aflah Aushafia Nisa**

No. Pokok Mahasiswa : **2018011102**

Program Studi : **Pendidikan Dokter**

Fakultas : **Kedokteran**

MENYETUJUI
Komisi Pembimbing

Pembimbing 1

Pembimbing 2



Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp. PA
NIP 197901282006042001



dr. Nisa Karima, M. Sc
NIP 198811212020122014

MENGETAHUI

Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc
NIP 197601202003122001

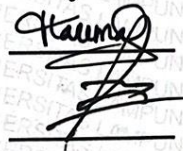
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

**Ketua : Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked.,
Sp. PA**

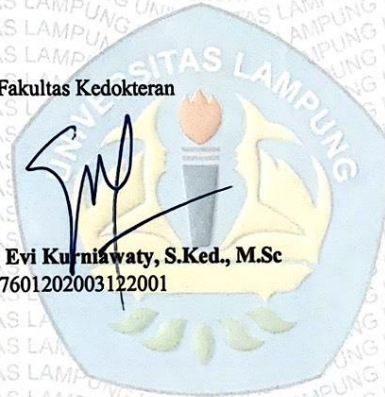


Sekretaris : dr. Nisa Karima, M. Sc



**Penguji : dr. Waluyo Rudiyanto,
Bukan Pembimbing M. Kes., Sp. KKLP**

2. Dekan Fakultas Kedokteran



**Dr. dr. Evi Kurniaswaty, S.Ked., M.Sc
NIP 197601202003122001**

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 17 Januari 2024

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul "HUBUNGAN ANTARA STADIUM KLINIS DENGAN KEKAMBUHAN PASIEN KANKER PAYUDARA DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG" adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya

Bandar Lampung, 17 Januari 2024

Penulis



Aflah Aushafia Nisa

NPM. 2018011102

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Gedong Tataan, Pesawaran pada 18 September 2002. Penulis memiliki riwayat pendidikan sebagai berikut: Sekolah Dasar (SD) di SDN 1 Sukaraja pada tahun 2008-2014, SMPN 1 Gadingrejo pada tahun 2014-2017, dan SMAN 1 Gadingrejo pada tahun 2017-2020. Penulis melanjutkan studi sarjananya di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2020 dan masuk melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Penulis aktif di lembaga kemahasiswaan Forum Studi Islam Ibnu Sina (FSI Ibnu Sina) FK Unila sebagai anggota muda pada tahun kepengurusan 2021, kemudian di tahun 2022 penulis menjabat menjadi bendahara divisi kemediain. Penulis juga aktif berorganisasi di Center for Indonesian Medical Students' Activities (CIMSA) FK Unila, penulis menjabat sebagai *Media and Communication Coordinator* SCORP CIMSA FK Unila pada tahun 2020/2021, kemudian di tahun kepengurusan 2021/2022 penulis menjadi bagian dari *Media and Communication Team* CIMSA FK Unila. Selama menjadi anggota FSI Ibnu Sina dan CIMSA, penulis aktif mengikuti berbagai kegiatan yang diselenggarakan olehnya.

**“Allahumma laa sahla illa maa
ja’altahu sahlan wa anta taj’alul
hazna idzaa syi’ta sahla.”**

*Kupersembahkan spesial untuk keluargaku tercinta dan
orang-orang yang selalu mendukungku*

SANWACANA

Puji syukur penulis sampaikan atas kehadiran Allah SWT, atas rahmat, nikmat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungan Antara Stadium Klinis dengan Kekambuhan Pasien Kanker Payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung”

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, kritik dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terimakasih kepada :

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IPM selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Indri Windarti, Sp. PA selaku Pembimbing Utama yang bersedia meluangkan waktu, tenaga, pikiran serta selalu memberikan dukungan kepada penulis. Terima kasih atas arahan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi ini;
4. dr. Nisa Karima, M. Sc selaku Pembimbing Kedua penulis, yang bersedia meluangkan waktu, tenaga, pikiran serta selalu memberikan dorongan kepada penulis yang tidak akan pernah saya lupakan. Terima kasih arahan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi ini;
5. dr. Waluyo Rudiyanto, M. Kes., Sp. KKLP selaku Pembahas yang sudah bersedia meluangkan banyak waktu di antara kesibukan-kesibukannya, bersedia memberikan ilmu, nasihat, kritik, dan saran yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi yang tidak akan pernah saya lupakan.

6. Ibu Selvi Marcellia, S.Si., M.Sc selaku pembimbing akademik yang telah bersedia meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga untuk membimbing penulis serta memberikan masukan pada penulis selama menjalankan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
7. Terima kasih kepada segenap staff Diklat dan Bagian Rekam Medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek yang telah memberikan izin dan bersedia meluangkan waktunya untuk membantu penulis dalam proses penelitian skripsi ini;
8. Segenap jajaran dosen dan civitas FK Unila atas segala bantuan yang telah diberikan selama penulis menjalani proses perkuliahan;
9. Semua pihak yang turut serta membantu dan terlibat dalam pelaksanaan penyusunan skripsi yang tidak dapat disebutkan satu per satu;
10. Orang tua yang sangat saya hormati dan saya sayangi, Ibu, Bapak, dan Bunda atas segala cinta dan kasih sayangnya. Terima kasih untuk segala kerja keras kalian dan setiap doa yang selalu dipanjatkan untuk penulis sehingga penulis bisa sampai ke tahap ini;
11. Kakak dan adik-adikku tercinta. Terima kasih sudah menjadi saudara terbaik yang selalu mendukung penulis dan selalu mendukung dan membantu penulis dalam keadaan apapun;
12. Seluruh keluarga besar lainnya yang mungkin tidak bisa penulis ucapkan satu persatu, terimakasih selalu mendoakan dan memberikan dukungan kepada penulis selama masa studi;
13. Keluarga “Gaster”, Ditya, Andra, Astrid, Lingga, Lala, Abil, Anggi, Nopal, Bebes, dan Ryu. Terima kasih karena selalu memberikan motivasi dan bantuan kepada penulis dan telah menjadi sahabat terbaik selama berada di Fakultas Kedokteran.
14. Teman-teman seperbimbingan, Nabila dan Ellysa. Terima kasih atas segala bantuan, suka, duka, dan cerita-cerita kita selama proses penelitian sampai skripsi;
15. Teman-teman KKN Pekon Terbaya, Deva, Karina, Arinda, Gilang, Fallah, dan Nus. Terima kasih telah memberikan dengan momen bersama di Pekon Terbaya, Tanggamus. Terima kasih canda tawa disaat kita bersamaan;

16. Teman-teman terdekatku sejak sekolah, Dilla, Salma, Asa, Halwa, Tiara, Rara, dan Fauzan yang selalu ada dalam keadaan senang, sedih, suka, cita hingga titik akhir dalam penyelesaian studi ini. Semoga persahabatan kita tetap terjalin hingga nanti;
17. Keluarga Besar CIMSA FK Unila dan SCORP CIMSA FK Unila. Terima kasih atas segala waktu yang kita habiskan bersama dan pengalaman berharga yang tidak pernah penulis lupakan;
18. Keluarga Besar FSI Ibnu Sina. Terima kasih telah menemani dan memberikan penulis pengalaman yang menyenangkan selama menjalani masa kepengurusan;
19. Seluruh teman angkatanku, T20MBOSIT, terima kasih untuk tahun-tahun yang penuh suka duka yang sudah kita lewati bersama.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Akan tetapi, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi kita semua. Aamiin.

Bandar Lampung, 17 Januari 2024
Penulis

Aflah Aushafia Nisa

ABSTRAK

HUBUNGAN ANTARA STADIUM KLINIS DENGAN KEKAMBUHAN PASIEN KANKER PAYUDARA DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG

Oleh

AFLAH AUSHAFIA NISA

Latar Belakang: Kanker payudara menjadi salah satu penyumbang kematian terbanyak akibat kanker di Indonesia. Kekambuhan kanker didefinisikan sebagai kembalinya kanker di tempat yang sama atau di tempat lain setelah diberikan tatalaksana primer dan kanker telah dinyatakan hilang. Kekambuhan pada kanker menandakan prognosis yang buruk serta dikaitkan dengan menurunnya *survival rate*. Salah satu faktor yang diyakini merupakan prediktor kekambuhan pasien kanker payudara yaitu stadium klinis yang dibagi menjadi stadium awal, stadium lanjut lokal, dan stadium metastasis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara stadium klinis dengan status kekambuhan pasien kanker payudara.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional*. Sampel penelitian ini berasal dari data rekam medis pasien kanker payudara yang masih melakukan kontrol hingga tahun 2022-2023 dan memiliki data mengenai stadium klinis. Sampel dalam penelitian ini berjumlah 173 sampel dengan teknik pengambilan sampel *purposive sampling*. Data yang diperoleh akan dianalisis menggunakan uji *chi-square*.

Hasil: Penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara stadium klinis dengan kekambuhan pasien kanker payudara ($p=0,02$).

Simpulan: Terdapat hubungan antara stadium klinis dengan kejadian kekambuhan pasien kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

Kata Kunci: Kanker Payudara, Kekambuhan, Stadium

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN CLINICAL STAGE AND RECURRENCE OF BREAST CANCER PATIENTS AT DR. H. ABDUL MOELOEK HOSPITAL BANDAR LAMPUNG

By

AFLAH AUSHAFIA NISA

Background: Breast cancer has become one of the largest contributors to cancer deaths in Indonesia. Cancer recurrence is defined as the relaps after primary treatment has been given and the cancer has been removed. Cancer recurrence has the worst prognosis and is associated with decreased survival rates. One of the predictors of breast cancer recurrence is the clinical stage (early stage, locally advanced, and metastatic stage). This study aims to determine the relationship between clinical staging and breast cancer recurrence.

Method: This is an observational analytical study with a cross-sectional design. The research sample is derived from the medical records of breast cancer patients who were still under observation until 2022-2023 and have data regarding their clinical stage. The sample size for this study is 173 samples, collected through a purposive sampling technique. The obtained data will be analyzed using the chi-square test.

Results: The study showed a significant relationship between clinical staging and breast cancer recurrence ($p=0.02$).

Conclusion: There is a relationship between clinical staging and the recurrence of breast cancer patients at Dr. H. Abdul Moeloek Hospital.

Keywords: Breast Cancer, Recurrence, Staging

DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR.....	v
DAFTAR LAMPIRAN.....	vi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Bagi Praktisi.....	4
1.4.2 Manfaat Bagi Peneliti.....	5
1.4.3 Manfaat Bagi Lainnya.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Kanker Payudara	6
2.1.1 Definisi Kanker Payudara	6
2.1.2 Epidemiologi	7
2.1.3 Mekanisme Terjadinya Kanker Payudara	7
2.1.4 Faktor Risiko	9
2.1.5 Gambaran Klinis	12
2.1.6 Diagnosis.....	13
2.1.7 Jenis Kanker Payudara	15
2.1.8 Stadium	17
2.1.9 Tatalaksana.....	21
2.1.10 Prognosis	24
2.2 Kekambuhan Kanker Payudara.....	25
2.2.1 Tipe Kekambuhan	26

2.2.2	Faktor Risiko Kekambuhan Kanker Payudara.....	27
2.2.3	Mekanisme Kekambuhan.....	31
2.3	Hubungan Stadium dengan Kekambuhan Kanker Payudara	33
2.4	Kerangka Teori.....	36
2.5	Kerangka Konsep	37
2.6	Hipotesis	37
BAB III METODE PENELITIAN		38
3.1	Desain Penelitian	38
3.2	Waktu dan Tempat.....	38
3.3	Populasi dan Sampel	38
3.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	40
3.5	Variabel Penelitian.....	40
3.6	Definisi Operasional	41
3.7	Prosedur Penelitian	41
3.8	Alur Penelitian	43
3.9	Pengolahan Data	44
3.10	Analisis Data.....	45
3.11	Etika Penelitian	45
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		46
4.1	Hasil Penelitian	46
4.1.1	Gambaran Karakteristik Pasien	46
4.1.2	Stadium Klinis Kanker Payudara.....	48
4.1.3	Kekambuhan Pasien Kanker Payudara	49
4.1.4	Hubungan Antara Stadium Klinis dengan Status Kekambuhan	49
4.1.5	Jenis Kekambuhan Kanker Payudara	50
4.1.6	Kecepatan Kekambuhan Pasien Kanker Payudara	50
4.2	Pembahasan.....	51
4.2.1	Gambaran Karakteristik Pasien	51
4.2.2	Stadium Klinis Kanker Payudara.....	54
4.2.3	Kekambuhan Pasien Kanker Payudara	55
4.2.4	Hubungan Antara Stadium Klinis dengan Status Kekambuhan	56

4.2.5 Jenis Kekambuhan Kanker Payudara	56
4.2.6 Kecepatan Kekambuhan Pasien Kanker Payudara	58
4.2.7 Keterbatasan Penelitian.....	60
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	61
5.1 Kesimpulan	61
5.2 Saran	61
5.2.1 Bagi Peneliti Selanjutnya.....	61
5.2.2 Bagi Dinas Kesehatan dan Rumah Sakit	62
5.2.3 Bagi masyarakat.....	62
DAFTAR PUSTAKA	63
LAMPIRAN.....	70

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Klasifikasi TNM Berdasarkan AJCC <i>Cancer Staging Manual</i>	17
2.2 Stadium Klinis TNM Berdasarkan AJCC <i>Cancer Staging Manual</i>	19
3.1 Definisi Operasional.....	41
4.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	47
4.2 Stadium Klinis Kanker Payudara	48
4.3 Kekambuhan Pasien Kanker Payudara	49
4.4 Hubungan Antara Stadium Klinis dengan Kekambuhan	49
4.5 Jenis Kekambuhan Kanker Payudara.....	49
4.6 Kecepatan Kekambuhan.....	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Pemahaman Terkini Tentang Kekambuhan Tumor Payudara	31
2.2 Kerangka Teori.....	36
2.3 Kerangka Konsep	37
3.1 Alur Penelitian.....	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Dokumentasi Pengambilan Data Penelitian

Lampiran 2. Surat Persetujuan Etik Penelitian

Lampiran 3. Surat Izin Penelitian dari Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Lampiran 4. Hasil Uji Statistik

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang tumbuh dalam jaringan payudara dan menyerang area sekitar payudara serta dapat menjalar ke seluruh tubuh. Secara keseluruhan, kanker payudara menyebabkan tingkat kematian paling tinggi untuk wanita dan epidemiologinya menyebar secara merata tanpa terkendali di seluruh dunia. Angka kejadian kanker payudara cukup tinggi baik di dalam negeri ataupun di luar negeri (ACS, 2022).

Menurut perkiraan dari WHO pada tahun 2020, kanker payudara menjadi kanker yang paling sering didiagnosis pada wanita di seluruh dunia dengan 2,26 juta kasus baru pada tahun 2020. Kanker payudara juga menyebabkan 684.996 kematian di seluruh dunia serta menduduki peringkat kelima sebagai penyebab utama kematian akibat kanker. Peringkat pertama ditempati oleh kanker paru-paru, dilanjutkan oleh kanker kolorektal, kanker hati, dan kanker perut. Sedangkan, pada wanita kanker payudara merupakan penyebab utama kematian akibat kanker (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

Kanker payudara menempati urutan pertama jumlah kanker terbanyak serta menjadi salah satu penyumbang kematian terbanyak akibat kanker di Indonesia. Berdasarkan data Globocan tahun 2020, jumlah kasus baru kanker payudara mencapai 68.858 kasus (16,6%) dari total 396.914 kasus baru kanker di Indonesia dengan jumlah kematiannya mencapai lebih dari 22 ribu jiwa (Sung *et al.*, 2021). Prevalensi kanker di Lampung tahun 2015 sebesar 1,6 per 1000 penduduk. Angka kejadian kanker payudara di kota Bandar Lampung

adalah 80 per 100.000 penduduk. Data yang berhasil didapatkan dari Yayasan Penyuluhan Kanker Indonesia (YPKI) berdasarkan pemeriksaan deteksi dini kanker payudara setelah diadakan penyuluhan pada tahun 2017 di Bandar Lampung ialah 215 kasus (Nurhayati *et al.*, 2019).

Kanker payudara umumnya ditandai dengan adanya benjolan, nyeri yang tidak biasa, retraksi puting, dan perubahan bentuk payudara. Diagnosis kanker payudara dapat ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, ataupun pemeriksaan lain seperti mamografi, MRI, dan CT *Scan* (Ikhuoria & Bach, 2018). Terapi yang diberikan untuk kanker payudara antara lain pembedahan, terapi hormonal, kemoterapi, ataupun radiasi. Akan tetapi, walaupun telah diterapi dan dinyatakan sembuh, banyak juga ditemukan kasus kekambuhan pasien kanker payudara (Agustina, 2015). Kekambuhan kanker didefinisikan sebagai kembalinya kanker di tempat yang sama atau di tempat lain setelah diberikan tatalaksana primer dan kanker telah dinyatakan hilang (Eveline *et al.*, 2017). Terjadinya kekambuhan dapat ditandai dengan adanya penurunan berat badan, sesak napas atau mengi, kejang, mudah lelah, *jaundice*, mudah memar atau berdarah, hilang nafsu makan, kesulitan menelan, adanya darah dalam urin atau tinja, serta adanya benjolan baru (Liu, 2022).

Pada penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa 8-10% wanita dengan kanker payudara akan mengalami kekambuhan *locoregional* dan 15-30% akan mengalami metastasis jauh (Chandradewi *et al.*, 2022). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Colleoni *et al.*, pada tahun 2016, pasien kanker payudara paling sering mengalami kekambuhan dalam 5 tahun pertama dengan puncak kekambuhan antara tahun pertama hingga kedua. Kekambuhan pada kanker menandakan prognosis yang buruk serta dikaitkan dengan menurunnya *survival rate* sehingga diperlukan penanganan yang adekuat. Beberapa literatur menyebutkan kejadian kekambuhan lokal berhubungan dengan terjadinya metastasis di kemudian hari (Tanggo, 2016).

Salah satu faktor yang diyakini merupakan prediktor kekambuhan pasien kanker payudara yaitu stadium klinis. Stadium kanker payudara menggunakan sistem *staging* berdasarkan TNM (tumor, nodul, metastasis) yaitu berdasarkan ukuran tumor, keterlibatan kelenjar getah bening regional, dan metastasis (Agustina, 2015). Stadium klinis kanker payudara secara lebih lanjut dibagi menjadi *early breast cancer* atau stadium awal, *locally advanced breast cancer* atau stadium lanjut lokal, dan stadium metastasis (ESMO, 2018).

Berdasarkan penelitian sebelumnya oleh Vila *et al.*, pada tahun 2017, disebutkan bahwa semakin tinggi stadium klinis, bersamaan dengan adanya penyakit sekunder serta rendahnya ekspresi gen ER berhubungan dengan peningkatan risiko kekambuhan *locoregional* pada pasien yang menerima kemoterapi neoadjuvan. Hal ini didukung oleh penelitian oleh Shiferaw *et al.*, tahun 2020 yang menyebutkan bahwa stadium klinis lanjut dan status nodal positif dikaitkan dengan tingkat kekambuhan yang lebih tinggi. Hasil berbeda ditunjukkan pada penelitian oleh Eveline *et al.*, pada tahun 2017 yang menyatakan bahwa kekambuhan kanker tidak memiliki korelasi dengan stadium klinis. Apabila tidak mendapat perawatan, kanker payudara paling mungkin untuk kambuh dalam dua tahun pertama. Kanker payudara dianggap tidak mengalami kekambuhan jika tidak ditemukan gejala pada lima tahun pasca terapi (Agustina, 2015).

Bukti penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa faktor klinis seperti ukuran tumor dan nodul berhubungan dengan peningkatan risiko kekambuhan kanker payudara. Meskipun begitu, sampai saat ini belum banyak penelitian yang dilakukan mengenai hubungan stadium klinis dengan kejadian kekambuhan pasien kanker payudara, terutama di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Oleh karena itu, peneliti ingin mengetahui apakah terdapat hubungan antara stadium klinis dengan kekambuhan pasien kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara stadium klinis dengan status kekambuhan pasien kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara stadium klinis dengan status kekambuhan pasien kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik pasien kanker payudara pada awal diagnosis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.
2. Mengetahui stadium klinis kanker payudara yang paling banyak ditemukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.
3. Mengetahui jenis kekambuhan yang paling banyak ditemukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.
4. Mengetahui kecepatan kekambuhan pasien kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Praktisi

1. Hasil dari penelitian ini dapat menambah literatur mengenai hubungan antara stadium klinis dengan status kekambuhan pasien kanker payudara.
2. Hasil dari penelitian ini dapat digunakan untuk membantu klinisi dalam memprediksi kekambuhan kanker payudara.
3. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan kewaspadaan dalam melakukan *follow up* pada pasien dengan stadium lanjut.

1.4.2 Manfaat Bagi Peneliti

Hasil dari penelitian ini dapat menambah pengetahuan peneliti dalam menemukan hubungan antara stadium klinis terhadap status kekambuhan pasien kanker payudara.

1.4.3 Manfaat Bagi Lainnya

1. Dengan dilaksanakannya penelitian ini, pemerintah dapat memperoleh data mengenai angka kejadian dan kekambuhan pasien kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada tahun 2022-2023.
2. Hasil dari penelitian ini dapat dijadikan bahan pertimbangan untuk menentukan tatalaksana pada pasien kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Payudara

2.1.1 Definisi Kanker Payudara

Kanker payudara (*breast cancer*) menjadi salah satu kanker yang ditakuti oleh kaum wanita. Kanker payudara pada dasarnya merupakan tumor ganas yang asalnya dari kelenjar kulit, saluran kelenjar, dan jaringan di sebelah luar rongga dada. Sel-sel yang ada di jaringan payudara mengalami perubahan lalu membelah secara tidak terkendali dan menghasilkan tonjolan atau massa. Sebagian besar kanker payudara bermula di lobulus (kelenjar susu) atau di duktus yang menghubungkan lobulus ke puting susu (ACS, 2020). Kanker payudara mengacu pada pertumbuhan abnormal dan proliferasi sel yang tidak menentu yang berasal dari jaringan payudara. Sejumlah sel yang tumbuh dan berkembang tidak terkendali inilah yang disebut kanker payudara (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

Sel kanker yang bertambah banyak dapat menginfiltrasi jaringan di sekitarnya sehingga dapat bermetastasis dan menyebar ke bagian-bagian tubuh lain apabila tidak segera ditangani. Metastasis dapat terjadi pada kelenjar getah bening aksila ataupun di bagian tubuh lain, di samping itu sel-sel kanker juga memiliki kemampuan untuk menyebar hingga ke organ lain seperti di tulang, paru, hati, kulit, serta bagian bawah kulit (Saputri dan Valentina, 2018).

2.1.2 Epidemiologi

Kanker payudara dikenal sebagai salah satu kanker yang paling sering menyerang kaum wanita. Insiden kanker payudara terus meningkat di seluruh dunia, terutama di negara industri (Smolarz *et al.*, 2022). Berdasarkan WHO, kanker payudara menjadi kanker yang paling sering didiagnosis pada wanita di seluruh dunia dengan 2,26 juta kasus baru pada tahun 2020. Kanker payudara juga menyebabkan 684.996 kematian di seluruh dunia. Sebanyak 1 dari 8 wanita di Amerika Serikat atau sekitar 12,4% mengalami kanker payudara. Kanker payudara diperkirakan akan mencapai 29% dari semua kasus kanker pada wanita di Amerika Serikat, (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

Kasus kanker payudara di Indonesia menduduki peringkat pertama sebagai jenis kanker paling banyak sekaligus menjadi salah satu penyumbang kematian terbesar akibat kanker. Menurut laporan Globocan dari WHO tahun 2020, terdapat 68.858 kasus kanker payudara atau sekitar 16,6% dari total kasus kanker baru di Indonesia dengan kasus kematiannya mencapai 22.430 jiwa (9,6%) (Sung *et al.*, 2021).

Secara global, tingkat *survival rates* 5 tahun pasien kanker payudara mencapai 30%. Kasus kanker payudara di seluruh dunia pada tahun 2030 diperkirakan mencapai 2,7 juta kasus baru dengan kasus kematian mencapai total 870 ribu (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

2.1.3 Mekanisme Terjadinya Kanker Payudara

Sel sebagai unit dasar kehidupan manusia dapat mengalami pertumbuhan yang tidak terkendali menyebabkan kerusakan atau mutasi DNA. Gen yang bertanggung jawab untuk proses pembelahan sel yaitu onkogen yang mengatur proses pembagian

sel, gen supresor tumor yang menghalangi dari pembagian sel, *suicide gene* yang mengontrol apoptosis. Kanker merupakan hasil dari mutasi DNA onkogen dan gen supresor tumor sehingga menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali (Smolarz *et al.*, 2022).

Breast cancer gene 1 (BRCA1) dan *breast cancer gene 2* (BRCA2) merupakan gen yang rentan terhadap kanker payudara. Mutasi pada gen tersebut memiliki risiko untuk berkembang menjadi kanker payudara. Protein BRCA2 merupakan anti onkogen yang berperan dalam membantu sel memperbaiki DNA yang rusak. Apabila salah satu gen ini mengalami kerusakan, DNA tidak dapat diperbaiki dan akan menyebabkan lebih banyak mutasi yang pada akhirnya menyebabkan kanker (Suryani, 2020).

Proses terjadinya kanker payudara dapat diinisiasi oleh berbagai faktor risiko seperti obesitas, radiasi, riwayat keluarga, serta paparan zat karsinogen yang dapat merangsang pertumbuhan epitel payudara, mengakibatkan pertumbuhan kanker payudara. Kanker payudara berasal dari jaringan epitel dan umumnya muncul di sistem duktal, biasanya terjadi hiperplasia sel-sel dengan adanya perkembangan sel atipik. Selanjutnya sel-sel ini dapat berkembang menjadi kanker *in situ* dan menginvasi jaringan stroma. Kanker payudara dapat bermetastasis melalui penyebaran langsung ke jaringan sekitarnya atau melalui saluran limfe dan aliran darah (Sun *et al.*, 2017).

2.1.4 Faktor Risiko

Beberapa faktor risiko kemungkinan dapat mempengaruhi seseorang mengalami kanker payudara. Faktor risiko kanker payudara terdiri dari faktor risiko yang dapat diubah dan faktor risiko yang tidak dapat diubah (Liu *et al.*, 2022).

Faktor risiko yang dapat diubah antara lain yang terkait dengan perilaku dan gaya hidup seperti merokok, konsumsi alkohol, kegemukan, aktivitas fisik, paparan radiasi, kontrasepsi, dan diet. Faktor risiko yang tidak dapat diubah, terutama yang terkait dengan kanker antara lain adalah jenis kelamin, usia, faktor riwayat penyakit dan genetik, ras dan etnis. Faktor yang tidak dapat diubah lainnya adalah adanya riwayat kanker pada satu payudara atau riwayat kanker lain seperti ovarium, hormonal seperti umur pertama kali hamil dan umur pertama kali menstruasi (ACS, 2020).

Penyebab spesifik kanker payudara masih belum diketahui, tetapi terdapat banyak faktor yang diperkirakan menyebabkan terjadinya kanker payudara, antara lain:

1. Jenis Kelamin

Sebagian besar kejadian kanker payudara, yaitu 99%, terjadi pada wanita dan sisanya terjadi pada pria (Smolarz *et al.*, 2022). Hal ini diketahui disebabkan karena tingginya rangsangan hormonal, khususnya hormon estrogen dan progesteron pada sel payudara wanita (Key *et al.*, 2013).

2. Usia

Insiden kanker payudara diketahui makin tinggi seiring bertambahnya usia. Artinya, usia yang semakin tua meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara. Wanita yang paling sering mengalami kanker payudara adalah usia di atas

40 tahun (ACS, 2020). Dalam hal struktur dan fungsi, payudara akan mengalami atrofi (penyusutan) seiring bertambahnya usia. Kanker payudara sebelum menopause hanya terjadi pada kurang dari 25% kasus (Balasubramaniam *et al.*, 2013).

3. Faktor Reproduksi

Beberapa penelitian menyebutkan paparan hormon endogen yaitu estrogen dan progesteron, memiliki hubungan erat dengan peningkatan risiko kanker payudara wanita. Karakteristik reproduktif yang berhubungan dengan risiko terjadinya kanker payudara di antaranya kehamilan, menyusui, *menarche*, dan menopause beserta ketidakseimbangan hormon yang menyertainya sangat penting dalam kaitannya dengan potensi kemunculan peristiwa karsinogenik di area payudara (Łukasiewicz *et al.*, 2021). Kehamilan cukup bulan meningkatkan *hormone receptor positive* (HR+) dan *hormone receptor negative* (HR-) yang kadarnya mencapai puncak pada 5 tahun setelah melahirkan (ACS, 2020).

4. Hormon

Hormon diakui berperan dalam meningkatkan risiko kanker payudara dengan merangsang pembelahan sel yang dapat meningkatkan kemungkinan kerusakan DNA serta mendorong pembentukan kanker (ACS, 2020).

Hormon estrogen berhubungan dengan terjadinya kanker payudara. Peningkatan kanker payudara yang signifikan terdapat pada penggunaan terapi estrogen *replacement*. Suatu meta analisis menyatakan bahwa mereka yang mengonsumsi hormon ini dalam jangka panjang memiliki risiko yang tinggi untuk mengalami kanker payudara sebelum menopause. Sel-sel yang sensitif terhadap rangsangan hormonal mungkin akan

mengalami perubahan menjadi ganas (Balasubramaniam *et al.*, 2013).

5. Riwayat Keluarga

Riwayat keluarga merupakan faktor penting dalam kejadian kanker payudara. Risiko kanker payudara meningkat secara signifikan dengan meningkatnya jumlah kerabat tingkat pertama yang terkena, risikonya mungkin lebih tinggi ketika kerabat yang terkena berusia di bawah 50 tahun (Łukasiewicz *et al.*, 2021). Sebuah penelitian memaparkan bahwa wanita yang memiliki riwayat kanker pada keluarga memiliki risiko tiga kali lebih tinggi terkena kanker payudara (Balasubramaniam *et al.*, 2013).

6. Faktor Genetik

Beberapa mutasi genetik diketahui berhubungan erat dengan peningkatan risiko kanker payudara. Beberapa gen memiliki sifat onkogen, sementara yang lain berperan sebagai gen supresor tumor. Gen supresor tumor yang memainkan peran penting dalam perkembangan kanker payudara antara lain adalah BRCA1 dan BRCA2 (Suryani, 2020). Tingginya kadar BRCA1 dan BRCA2 yang masing-masing terletak pada kromosom 17 dan 13, terkait dengan peningkatan risiko karsinogenesis payudara. Gen tersebut diketahui rentan terhadap kanker payudara. (Łukasiewicz *et al.*, 2021). Risiko pertumbuhan kanker payudara pada wanita yang memiliki varian patogenik BRCA1 dan BRCA2 diperkirakan mencapai 70% pada usia 80 tahun (ACS, 2020).

2.1.5 Gambaran Klinis

Tanda yang muncul pada kanker payudara umumnya tidak disadari pada awal perkembangan kanker payudara. Gejala umumnya baru diketahui setelah stadium kanker payudara berkembang agak lanjut. Gejala yang umumnya dirasakan oleh penderita kanker payudara di antaranya:

1. Benjolan Payudara

Benjolan payudara menjadi gejala paling umum yang dirasakan oleh penderita kanker payudara. Biasanya, akan teraba massa utuh pada payudara dengan konsistensi kenyal, terutama pada kuadran atas dan bagian dalam, di bawah lengan, bentuknya tidak beraturan dan terfiksir (Ikhuoria & Bach, 2018).

2. Retraksi Puting Susu

Retraksi atau puting yang tertarik masuk dan tidak kembali ke bentuk semula dapat menjadi tanda kanker payudara. Retraksi ini terjadi karena fiksasi tumor pada kulit atau akibat distorsi dari *ligamentum cooper*. Hal ini dapat diperiksa melalui pemeriksaan payudara sendiri (SADARI) (Ikhuoria & Bach, 2018).

3. Perubahan Bentuk Payudara

Perubahan bentuk payudara dapat disebabkan oleh perubahan alami atau pengaruh berat badan. Namun, perubahan ukuran dan bentuk payudara yang terjadi setelah pubertas kemungkinan merupakan gejala pembengkakan saluran payudara atau lobus jauh di dalam payudara dan dapat disebabkan oleh siklus hormonal bulanan, kanker payudara fibrokistik, atau tanda penyakit yang lebih serius (Ikhuoria & Bach, 2018).

4. Nyeri Payudara

Nyeri payudara perlu diperhatikan apakah berubah seiring dengan siklus menstruasi dan apakah dirasakan hanya pada satu sisi payudara atau keduanya. Apabila rasa sakit terjadi di salah satu sisi payudara atau di aksila, pemeriksaan lebih lanjut perlu dilakukan. Mengetahui siklus menstruasi juga dapat membantu memahami perubahan hormon dan membantu mendiagnosis ketidaknormalan dalam tubuh (Ikhuoria & Bach, 2018).

Selain keempat gejala umum di atas, manifestasi kanker payudara yang lain dapat berupa:

- a. Abnormalitas puting lainnya seperti perubahan bentuk dan keluarnya *discharge*
- b. Kerutan seperti jeruk pada kulit payudara (*peau d'orange*)
- c. Kulit payudara bersisik atau berlubang
- d. Pembengkakan pada kelenjar getah bening
- e. Nyeri dan bengkak di sekitar aksila
- f. Beberapa gejala tidak spesifik seperti nyeri otot, kelelahan, dan penurunan berat badan (Koo *et al.*, 2017).

2.1.6 Diagnosis

1. Anamnesis

Pasien biasanya mengeluhkan adanya benjolan pada payudara yang umumnya tidak nyeri, luka di sekitar area payudara, *nipple discharge* atau keluar cairan abnormal dari puting, gambaran tekstur payudara yang seperti kulit jeruk, atau puting yang tertarik ke dalam. Pada anamnesis juga penting ditanyakan mengenai riwayat menstruasi (*premenopause* atau *postmenopause*) serta riwayat keluarga yang pernah menderita kanker. Klinisi juga perlu menggali penyakit penyerta (komorbid) yang dialami pasien seperti tanda klinis penyakit

ginjal, *liver*, jantung, paru, serta riwayat alergi karena hal ini penting untuk pemberian kemoterapi.

2. Pemeriksaan Fisik

Klinisi memeriksa status lokalis payudara kanan dan kiri, kemudian lihat apakah terdapat perubahan kulit payudara seperti *skin dimpling*, *peau d'orange*, atau ulkus. Nilai bagaimana karakteristik benjolan payudara mulai dari ukuran, jumlah (*tunggal-multiple*), mobilisasi, dan adakah nyeri tekan. Perhatikan apakah terdapat cairan abnormal (*discharge*) yang keluar dari puting, retraksi puting, keadaan kelenjar getah bening di sekitar payudara, dan pemeriksaan di organ lain seperti hepar, paru, tulang, dan otak untuk menentukan adanya metastasis.

3. Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan utama yaitu dilakukan USG payudara/KGB aksila, mamografi, dan foto toraks, dapat juga dilakukan USG hepar, *bone scan*, atau MRI otak apabila memiliki kecurigaan metastasis jauh. MRI payudara dilakukan untuk kemoterapi neoadjuvan. *Computerized tomography* (CT scan) serta *positron emission tomography* (PET scan) dilakukan hanya pada indikasi tertentu.

4. Pemeriksaan Penunjang Lainnya

Pemeriksaan laboratorium darah dapat diperiksa darah lengkap, SGOT/PT/Bilirubin, Alkali fosfatase, serum kalsium, gula darah, dan *blood urea nitrogen/serum creatinin* (BUN/sCr). Untuk status histopatologi, perlu dinilai ukuran tumor (pT) atau *primary tumor*, derajat diferensiasi (*grading*), jumlah kelenjar aksila yang terkena (pN), serta invasi ke pembuluh darah dan saraf. Selanjutnya, pemeriksaan

imunohistokimia (biomarker) seperti reseptor estrogen/progesteron, *human epidermal growth factor receptor* (HER2), *proliferation markers* seperti Ki-67 (antibodi monoklonal yang bereaksi terhadap sel yang melakukan sintesis DNA) dan *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA), *Cathepsin D*, serta p53 juga perlu dilakukan (Ashariati, 2019).

2.1.7 Jenis Kanker Payudara

Menurut Kumar *et al.*, (2017) ada beberapa jenis kanker payudara berdasarkan histopatologinya yaitu sebagai berikut:

1. Karsinoma Duktal *in situ*

Penyakit ini ditandai oleh sel karsinoma pleomorfik yang menyumbat duktus dan terbatas pada membran basalis. Pola yang tampak dapat berupa solid, kribiform, dan papilar.

2. Karsinoma Lobular *in situ*

Jenis kanker ini ditandai oleh proliferasi sel-sel *uniform* kecil yang mengubah bentuk setidaknya separuh dari unit asinar satu lobulus. Sel yang terisolasi seringkali menonjol keluar ke dalam duktus yang berukuran lebih besar.

3. Karsinoma Duktal Invasif

Kanker ini sering timbul sebagai nodul keras yang tak beraturan dengan ukuran berkisar antara 2 hingga 5 cm. Sel tumor berukuran relatif besar, anaplastik, berbentuk pita, tubulus, hingga lembaran tersebar dalam stroma padat.

4. Karsinoma Medular

Kanker ini cukup jarang ditemui. Ukuran tumor relatif besar, lunak, berbatas tegas, dan diameter mencapai 10 cm.

5. Karsinoma Lobular Invasif

Karsinoma tipe ini cenderung lebih sering multifokal dan bilateral dibanding karsinoma duktal dengan prognosinya mirip dengan karsinoma duktal tipe invasif. Tumor berupa massa seperti karet dengan batas jelas. Secara histologis, sel tampak kecil, *uniform*, dan kadang tersusun konsentris di sekitar duktus.

Kanker payudara juga dibedakan berdasarkan subtipe molekulernya yaitu sebagai berikut:

1. Luminal A: *estrogen receptor positive* (ER+), HER2-, protein Ki-67 rendah, dan *progesterone receptor* (PR) tinggi.
2. Luminal B: ER+, HER2-, dan protein Ki-67 tinggi atau PR rendah.
3. Kanker payudara *basal-like*: biasanya tidak memiliki ekspresi target molekuler yang memberikan respons terhadap *targeted therapy* yang sangat efektif seperti tamoxifen dan penghambat aromatasi (AI) atau trastuzumab (amplifikasi HER2).
4. Kanker payudara *triple negative* (TNBC): Tumor ER-, PR-, dan HER2-. Sebagian besar kanker payudara BRCA1 adalah TNBC *basal-like*. TNBC juga mencakup beberapa jenis histologis khusus seperti karsinoma kistik medular dan adenoid (khas).
5. HER2+: memiliki HER2 yang diamplifikasi. Status HER2 dapat dianalisis dengan tes Hibridisasi Fluoresensi *in situ* (FISH). Kanker HER2+ didiagnosis pada 10%-20% pasien kanker payudara. Kanker ini sangat agresif dan cenderung menyebar dengan cepat dibandingkan jenis kanker payudara lainnya.
6. *Claudin* rendah: kelas yang lebih baru dideskripsikan, sering berupa TNBC, tetapi berbeda dalam hal rendahnya ekspresi

protein persimpangan sel, termasuk *E-cadherin*. Infiltrasi dengan limfosit sering terjadi (Nounou *et al.*, 2015).

2.1.8 Stadium

Stadium kanker payudara ditetapkan berdasarkan hasil evaluasi medis. Stadium kanker payudara ditentukan berdasarkan Sistem Klasifikasi Tumor Nodul Metastasis (TNM) oleh American Joint Committee on Cancer (AJCC) *Cancer Staging Manual* edisi ke-8, yaitu sebagai berikut:

Tabel 2.1 Klasifikasi TNM Berdasarkan AJCC Cancer Staging Manual.

Klasifikasi	Kriteria
Tumor Primer (T)	
Tx	Tumor tidak dapat dinilai
To	Tumor primer tidak ada
TIs (DCIS)	<i>Ductal Carcinoma in situ</i>
TIs (paget)	Penyakit Paget pada puting, tidak berhubungan dengan karsinoma invasif atau DCIS
T1 mi	Ukuran tumor ≤ 1 mm
T1a	Ukuran tumor > 1 mm sampai ≤ 5 mm
T1b	Ukuran tumor > 5 mm sampai ≤ 10 mm
T1c	Ukuran tumor > 10 mm sampai ≤ 20 mm
T2	Ukuran tumor > 20 mm sampai ≤ 50 mm
T3	Ukuran tumor > 50 mm
T4a	Tumor dengan invasi dinding dada
T4b	Tumor dengan perubahan kulit makroskopis termasuk ulserasi dan/atau nodul kulit satelit dan/atau edema
T4c	Gabungan antara T4a dan T4b
T4d	<i>Inflammatory carcinoma</i>

Klasifikasi	Kriteria
Kelenjar Limfe Regional (N)	
cNX	Kelenjar limfe regional tidak dapat dinilai, mungkin disebabkan karena sebelumnya telah diangkat
cN0	Tidak ditemukan bukti metastasis pada kelenjar limfe
cN1	Metastasis pada kelenjar aksila ipsilateral level I dan/atau II, <i>mobile</i>
cN1mi	Mikrometastasis
cN2a	Metastasis pada kelenjar aksila ipsilateral level I dan/atau II, <i>fixed</i>
cN2b	Metastasis pada kelenjar <i>mammae</i> ipsilateral tanpa metastasis ke aksila
cN3a	Metastasis pada kelenjar aksila ipsilateral level III dengan atau tanpa metastasis ke aksila level I dan/atau II
cN3b	Metastasis pada kelenjar susu internal ipsilateral level I dan/atau metastasis kelenjar aksila level II
cN3c	Metastasis pada kelenjar limfe <i>supraclavicular</i> ipsilateral
Metastasis (M)	
M0	Tidak adanya bukti metastasis jauh
cM0(i+)	Tidak ditemukan bukti klinis atau pencitraan adanya metastasis jauh, tetapi sel tumor atau depositnya berukuran $\leq 0,2$ mm yang terdeteksi dalam sirkulasi darah, sumsum tulang, atau jaringan nodus non regional lainnya tanpa adanya tanda dan gejala klinis metastasis
cM1	Ditemukan adanya bukti metastasis jauh berdasarkan temuan klinis atau pencitraan
pM1	Ditemukan adanya bukti metastasis jauh secara histologis pada organ padat; atau, jika pada nodus non regional, metastasis berukuran $> 0,2$ mm

(Kalli et al., 2018).

Tabel 2.2 Stadium Klinis TNM Berdasarkan AJCC *Cancer Staging Manual*.

Stadium	Ukuran Tumor	Metastasis Kelenjar Limfe	Metastasis Jauh
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T apapun	N3	M0
IV	T apapun	N apapun	M1

(Kalli *et al.*, 2018).

Keterangan:

1. Stadium 0 : Tidak ditemukan adanya bukti sel kanker atau invasi ke membran basal duktus jaringan normal yang berdekatan.
2. Stadium IA : Tumor berukuran 2 cm atau kurang dengan batas yang jelas (kelenjar getah bening normal).
3. Stadium IB : Tumor ditemukan di kelenjar getah bening dekat payudara. Ukuran tumor berkisar 2 cm atau kurang, tumor masih belum tampak dari luar payudara
4. Stadium IIA : Tumor berukuran ≤ 2 cm dapat ditemukan di dalam payudara dan pada 1-3 kelenjar getah bening di dekat aksila atau di dekat tulang dada; tumor berukuran lebih dari 2 cm tetapi tidak lebih dari 5 cm dan tidak ditemukan di dalam kelenjar getah bening.
5. Stadium IIB : Tumor berukuran antara 2-5 cm dan terdapat bagian kecil dari tumor yang berada di kelenjar getah bening; tumor berukuran 2-5 cm dan terdapat penyebaran pada 1-3 kelenjar getah

bening di dekat aksila atau kelenjar getah bening di dekat tulang dada; tumor berukuran lebih dari 5 cm tetapi tidak ditemukan penyebaran pada kelenjar getah bening.

6. Stadium IIIA : Tumor belum terlihat di permukaan payudara dan dapat ditemukan pada 4-9 kelenjar getah bening di bawah lengan atau di dekat tulang dada; tumor berukuran lebih dari 5 cm dan sebagian kecil sel kanker berada pada kelenjar getah bening; tumor berukuran lebih dari 5 cm dan telah menyebar pada 3 kelenjar getah bening di dekat aksila atau pada kelenjar getah bening di dekat tulang dada.
7. Stadium IIIB : Sel kanker mulai menyebar ke kulit payudara hingga ke dinding dada serta merusak jaringan kulit hingga terjadi pembengkakan. Selain itu, sel kanker mulai menyebar hingga ke 9 kelenjar getah bening di aksila atau kelenjar getah bening di dekat tulang dada.
8. Stadium IIIC : Tumor dengan ukuran yang bervariasi bahkan dapat tidak ditemukan tumor, tetapi sel kanker di kulit payudara menyebabkan pembengkakan hingga terbentuk ulkus. Pada stadium ini kanker telah menyebar hingga ke dinding dada.
9. Stadium IV : Kanker telah menyebar atau metastasis ke organ selain payudara seperti tulang, paru-paru, hati, otak, ataupun kelenjar limfe pada batang leher (Kalli *et al.*, 2018).

Stadium kanker payudara juga dikategorikan berdasarkan seberapa ganas kanker tersebut, dibagi menjadi tiga kelompok yaitu:

1. Stadium Awal

Kanker payudara dini atau *early breast cancer* dikaitkan dengan kanker payudara pada stadium 0 (*carcinoma in situ*), stadium I, dan stadium IIA. Stadium 0 digolongkan sebagai stadium awal non invasif, sedangkan stadium IA, IB, dan IIA merupakan stadium awal invasif (ESMO, 2018).

2. Stadium Lanjut Lokal

Secara umum, kanker payudara dianggap sebagai *Locally Advanced Breast Cancer* atau kanker payudara stadium lanjut lokal apabila ukurannya lebih besar dari 5 cm atau telah menyusup ke jaringan yang berdekatan (kulit di atasnya atau otot di bawahnya) atau ditemukan adanya keterlibatan kelenjar getah bening lokal yang luas (Simos *et al.*, 2014). Berdasarkan klasifikasi dari AJCC, tumor yang dikelompokkan sebagai T3 atau T4 dengan N apapun atau N2 atau N3 dengan T apapun dianggap sebagai LABC. Dengan demikian, seluruh pasien kanker payudara stadium III dan pasien dengan stadium IIB memenuhi kriteria LABC (Costa *et al.*, 2018). Menurut *guideline* dari ESMO tahun 2018, kanker payudara dinyatakan sebagai LABC apabila telah menginvasi jaringan di sekitarnya atau meluas ke kelenjar getah bening (stadium IIB, IIIA, IIIB, dan IIIC). Pasien dengan LABC berisiko tinggi mengalami kekambuhan dan kematian akibat metastasis yang berulang (Costa *et al.*, 2018).

3. Stadium Metastasis

Kanker payudara stadium metastasis mengacu pada kanker payudara yang telah menyebar ke lokasi yang jauh atau situs metastatik, termasuk tulang, paru-paru, hati, ataupun bagian tubuh lainnya. Kanker payudara metastasis juga disebut kanker payudara stadium IV (ESMO, 2018).

2.1.9 Tatalaksana

1. Pembedahan

Terdapat dua jenis tindakan pembedahan payudara yang umumnya dilakukan, yaitu *breast conserving surgery* dan

mastektomi. *Breast conserving surgery*, yaitu tindakan untuk menghilangkan tumor dengan mempertahankan payudara sebisa mungkin (ESMO, 2018). Sedangkan, mastektomi merupakan pembedahan untuk mengangkat seluruh payudara termasuk dengan sel kanker atau otot dinding dada. Mastektomi lebih disarankan pada kanker payudara yang berukuran relatif besar. Beberapa tipe mastektomi yaitu mastektomi total, mastektomi *skin-sparing*, mastektomi *nipple-sparing*, mastektomi radikal, dan modifikasi mastektomi radikal. Di samping itu, terdapat juga pembedahan untuk mengangkat kelenjar getah bening yaitu *sentinel lymph node biopsy* (SLNB) dan *axillary lymph node dissection* (ALND) (Suryani, 2020).

2. Kemoterapi

Kemoterapi merupakan proses pemberian obat-obatan anti kanker yang bertujuan untuk menghentikan pertumbuhan sel kanker, baik dengan membunuh sel kanker tersebut maupun mencegah pembelahan sel (NCI, 2022). Biasanya, kemoterapi diberikan 1-2 minggu sesudah operasi (*adjuvant chemotherapy*) untuk menghilangkan sel kanker yang mungkin tertinggal. Sedangkan, apabila tumor berukuran sangat besar sebaiknya kemoterapi dilakukan sebelum operasi (*neoadjuvant chemotherapy*) untuk menyusutkan ukuran tumor. Kemoterapi memiliki beberapa efek samping seperti mual, muntah, infeksi, dan rambut rontok (Suryani, 2020).

3. Radioterapi

Radioterapi adalah salah satu pengobatan kanker payudara yang dilakukan dengan penyinaran berenergi tinggi ke daerah yang terkena kanker untuk merusak DNA sel-sel kanker dan dapat dilakukan sebelum atau sesudah dilakukan operasi. Radioterapi

juga dapat mengobati kanker payudara yang kambuh pada stadium lanjut untuk mengecilkan ukuran tumor yang terlalu besar untuk diangkat. Efek samping utama jangka pendek dari radioterapi adalah reaksi kulit terasa terbakar, kering, bersisik serta gatal. Radioterapi juga dalam menyebabkan timbulnya noda-noda kecil kemerahan yang disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah kecil (Suryani, 2020).

4. Terapi Hormonal

Terapi ini bekerja dengan menghilangkan atau menghalangi kerja hormon sehingga disarankan bagi pasien yang kankernya dipengaruhi oleh hormon (ER+ atau PR+). Bagi pasien *post-menopause*, obat yang umum digunakan adalah SERM atau aromatase inhibitor. SERM contohnya tamoxifen yang menghalangi penempelan estrogen pada reseptornya, sedangkan aromatase inhibitor contohnya anastrozole dan letrozole. Bagi pasien *pre-menopause* biasanya diberikan *luteinizing hormone-releasing hormone* (LHRH) (NCI, 2022).

5. Targeted Therapy

Targeted therapy adalah obat yang diberikan secara khusus dengan menargetkan penghambatan pertumbuhan protein tertentu. Terapi ini umumnya digunakan pada kanker dengan HER2+. Obat yang biasanya digunakan dalam terapi target ini antara lain adalah trastuzumab, pertuzumab, dan lapatinib (Suryani, 2020).

6. Imunoterapi

Imunoterapi adalah metode pengobatan yang dapat membunuh sel kanker, membersihkan sisa-sisa sel kanker, serta mencegah

kekambuhan dan penyebaran kanker, selain itu imunoterapi juga dapat memulihkan dan membangun kembali sistem imun pasien, serta mengontrol pertumbuhan kanker payudara. Dalam situasi tertentu, teknologi minimal invasif ini dapat efektif menjaga keutuhan payudara pasien serta mengurangi kecemasan pasien terhadap prosedur mastektomi (NCI, 2022).

2.1.10 Prognosis

Prognosis kanker payudara sangat bergantung pada stadium ketika diagnosis dan status HR. Kanker payudara stadium awal (stadium 0 dan I) umumnya memiliki prognosis yang baik dan *5 years survival rate*-nya mendekati 100%. Sebaliknya, stadium kanker yang lebih tinggi memiliki *5 years survival rate* yang menurun drastis dengan stadium II sekitar 93%, stadium III 72%, dan stadium IV 22% (Bhattacharyya *et al.*, 2020).

Sebelum memulai pengobatan untuk kanker payudara yang kambuh, diperlukan biopsi dan pemeriksaan ulang. Pengobatan kanker payudara yang ini bergantung pada stadium penyakit, lokasi dan jenis kekambuhan, waktu terjadinya kekambuhan, dan secara umum mengikuti prinsip pengobatan terapi sistemik dengan atau tanpa pembedahan dan radiasi (Bhattacharyya *et al.*, 2020).

2.2 Kekambuhan Kanker Payudara

Kekambuhan kanker merujuk pada kembalinya kanker setelah menjalani pengobatan dan melewati periode kanker sudah tidak dapat dideteksi (Eveline *et al.*, 2017). Kembuhnya kanker payudara menjadi faktor prognostik yang buruk. Keberhasilan terapi kanker payudara dapat diukur dari peningkatan jumlah penderita kanker payudara yang berhasil bertahan hidup dan tidak mengalami kekambuhan selama periode tertentu. Puncak kekambuhan umumnya terjadi pada dua tahun pertama setelah operasi dan menurun secara stabil hingga tahun ke-5 dan selanjutnya menurun perlahan sampai tahun ke-12. Wanita dengan jenis reseptor hormon ER- memiliki risiko kekambuhan tertinggi yang terjadi selama *follow up* tiga tahun pasca operasi. Penelitian jangka panjang menunjukkan bahwa lokasi kekambuhan tersering adalah di jaringan lunak sekitar, tulang, paru, hati, dan otak. Kekambuhan yang melibatkan beberapa lokasi berbeda secara bersamaan berkaitan dengan terjadinya metastasis (Tanggo, 2016).

Gejala kekambuhan pasien kanker payudara yang perlu diperhatikan antara lain penurunan berat badan, sakit kepala, nyeri tulang, atau nyeri baru yang tidak dapat dijelaskan oleh pasien, sesak napas atau mengi, kejang, mudah lelah, demam, menggigil atau batuk yang tidak kunjung sembuh, *jaundice*, mudah memar atau berdarah, masalah pencernaan seperti mual, hilang nafsu makan atau kesulitan menelan, darah dalam urin atau tinja, serta adanya benjolan baru (Liu, 2022).

2.2.1 Tipe Kekambuhan

1. Kekambuhan Lokal

Kekambuhan lokal mengacu pada munculnya kembali kanker asli pada payudara atau dinding dada ipsilateral yang telah diterapi. Terjadinya kekambuhan lokal diyakini bukan karena penyebaran sel kanker, melainkan lebih terkait dengan kegagalan pada terapi pertama kali. Kekambuhan lokal umumnya terlihat dari kemunculan nodul tunggal atau ganda di subkutis berdekatan dengan bekas luka insisi. Risiko kekambuhan lokal cenderung meningkat dengan ukuran tumor yang lebih besar. Pada pasien yang menjalani mastektomi, sebagian kulit dan lemak payudara dibiarkan, hal inilah yang kemungkinan menjadi penyebab terjadinya kekambuhan lokal. Kekambuhan lokal/*local recurrence* dapat dihindari dengan melakukan tambahan terapi radiasi pada pasien yang diterapi BCT (*Breast Conserving Therapy*) (Jasra *et al.*, 2018).

2. Kekambuhan Regional

Kekambuhan regional berarti tumor muncul kembali pada kelenjar getah bening regional seperti aksila ipsilateral, supra/infraklavikula, atau KGB *mammae* interna (Jasra *et al.*, 2018). Menurut data kejadian yang dikumpulkan oleh SEER, National Program of Cancer Registries, dan North American Association of Central Cancer Registries, hingga 31% pasien kanker payudara yang didiagnosis antara tahun 2006 dan 2012 mengalami kekambuhan regional, yang kemungkinan besar disebabkan oleh rendahnya tingkat skrining mamografi secara teratur pada populasi umum (Costa *et al.*, 2018).

3. Metastasis Jauh

Kekambuhan metastasis jauh merupakan kekambuhan yang paling parah dengan harapan hidup yang sangat rendah. Penyebaran sel kanker pertama kali pada umumnya terjadi ke kelenjar getah bening aksila, lalu sebanyak 60-75% metastasis jauh ditemukan terjadi di tulang, disusul di tempat lain seperti paru, hepar, otak dan organ lain. Terapi yang dapat diberikan pada kekambuhan ini antara lain kemoterapi, radioterapi dan hormonal terapi (Tanggo, 2016).

2.2.2 Faktor Risiko Kekambuhan Kanker Payudara

Suatu meta analisis mengemukakan beberapa faktor risiko rekurensi kanker payudara yang signifikan, di antaranya faktor usia, stadium patologis, ER+, HER2+, kemoterapi adjuvan, dan radioterapi. Kekambuhan lebih mungkin terjadi apabila pasien memiliki stadium yang tinggi, ukuran tumor yang besar, keterlibatan kelenjar limfe, HER2+, serta tipe pengobatan kemoterapi dan radioterapi. Selain itu, faktor gaya hidup juga berpengaruh seperti konsumsi alkohol, aktivitas fisik rendah, dan obesitas. Secara garis besar, faktor yang mempengaruhi kekambuhan pasien kanker payudara dibagi menjadi faktor yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi (Ginting, 2021).

1. Faktor yang Dapat Dimodifikasi

a. Obesitas

Aktivitas fisik yang rendah mendorong terjadinya obesitas. Obesitas tidak hanya dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker, tetapi juga dapat meningkatkan risiko kekambuhan dan kematian pada penderita kanker (Pati *et al.*, 2023). Androstenedion dan testosteron yang diubah menjadi

estradiol dalam jaringan adiposa kemungkinan besar mendasari peningkatan payudara terpapar estrogen pada pasien dengan obesitas. Sebuah studi terhadap 2.843 perempuan dengan kanker payudara di Inggris menemukan bahwa obesitas merupakan prediktor yang signifikan untuk perkembangan penyakit dengan prognosis yang lebih buruk bagi mereka yang memiliki ER+ (Mannell, 2017).

b. Konsumsi Alkohol

Alkohol mengandung berbagai zat karsinogenik yang masuk selama proses fermentasi seperti *nitrosamines*, *asbestos fibers*, *phenols*, dan hidrokarbon (NCI, 2021). Terdapat dua jalur utama dimana alkohol dapat menyebabkan kanker payudara. Pertama, *acetaldehyde* yang merupakan produk sampingan dari etil alkohol memiliki efek toksik pada DNA. Selain itu, konsumsi alkohol pada wanita pascamenopause dikaitkan dengan peningkatan sekresi androgen prekursor adrenal, yang dilepaskan di jaringan perifer menjadi estrogen. Sedangkan, konsumsi alkohol pada wanita premenopause terbukti meningkatkan kadar 17β -estradiol dalam air liur dan serum (Mannell, 2017).

c. Rokok

Karsinogen yang ditemukan dalam tembakau dapat ditransportasikan ke dalam jaringan payudara sehingga meningkatkan kesempatan terjadinya mutasi pada onkogen dan gen supresor tumor khususnya p53. Dengan demikian, baik perokok aktif maupun perokok pasif secara signifikan berkontribusi terhadap kejadian pro karsinogenik (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

2. Faktor yang Tidak Dapat Dimodifikasi

a. Gradasi Histopatologi

Gradasi histopatologi dapat digunakan sebagai prediktor kekambuhan kanker payudara. Faktor ini dievaluasi dengan menganalisis morfologi dan ciri jaringan payudara berdasarkan derajat diferensiasinya melalui pola pertumbuhan tumor secara mikroskopik. Tingkat gradasi yang tinggi mengindikasikan sel yang tampak lebih abnormal dan cenderung berkembang serta menyebar dengan cepat (NCI, 2022). Kanker payudara dengan gradasi rendah memiliki *hazard ratio* kekambuhan yang lebih rendah dibandingkan dengan kanker payudara gradasi tinggi (Tanggo, 2016).

b. Ukuran Tumor

Ukuran tumor mempengaruhi keterlibatan kelenjar getah bening aksila. Semakin besar diameter tumor, semakin meningkat kemungkinannya mengenai kelenjar getah bening aksila. Ukuran tumor dikaitkan dengan frekuensi kekambuhan lokoregional (Ahmad, 2013).

c. Keterlibatan Kelenjar Getah Bening

KGB aksila merupakan daerah pertama terjadinya penyebaran sel kanker payudara. *Locoregional disease-free survival* pada pasien dengan jumlah keterlibatan KGB yang lebih sedikit menunjukkan hasil yang lebih baik (Tanggo, 2016). Kanker payudara dengan stadium yang lebih tinggi ditandai dengan adanya penyebaran ke kelenjar getah bening. Keterlibatan KGB aksila menjadi salah satu faktor prognostik dan dikaitkan dengan buruknya *disease-free* (Ahmad, 2013).

d. Subtipe Kanker

Reseptor sel kanker yang dapat mengikat hormon estrogen atau progesteron ialah ER dan PR. Kanker dengan ER atau PR yang positif berarti sekitar 60% sel kanker tersebut memberikan respon terhadap pemberian *hormonal therapy* (Tanggo, 2016). Berdasarkan penelitian, kekambuhan tertinggi selama periode 5 tahun observasi terjadi pada ER-, sedangkan kekambuhan untuk status ER+ lebih banyak terjadi pada periode lebih dari 5 tahun (Colleoni *et al.*, 2016). *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC) yang ditandai dengan tidak adanya reseptor ER/PR/HER2 umumnya dikaitkan dengan risiko kekambuhan yang tinggi, terutama berhubungan dengan metastasis jauh (Ahmad, 2013). Subtipe molekuler kanker payudara telah terbukti menentukan lokasi metastasis jauh. Subtipe luminal sering mengalami metastasis tulang, sedangkan subtipe basal lebih sering bermetastasis ke otak karena adanya peningkatan regulasi sinyal WNT (Qorina *et al.*, 2017).

e. Angioinvasif

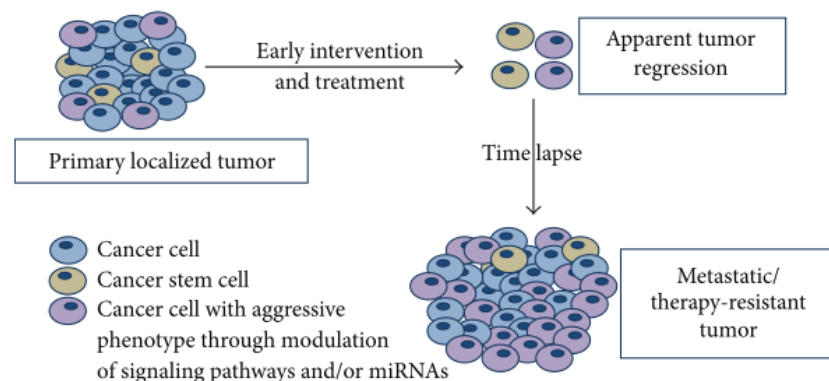
Keberadaan angioinvasif dapat dievaluasi dengan memeriksa keterlibatan pembuluh darah yang merangsang pertumbuhan tumor dan penyebaran metastasis. Adanya angioinvasif menandakan bahwa kanker tersebut berkembang menjadi lebih agresif (Tanggo, 2016). Andrea, *et al.*, tahun 2021 mengungkapkan bahwa pembentukan jaringan pembuluh darah tumor berperan dalam perkembangan tumor dari keadaan jinak menjadi ganas (Andrea *et al.*, 2021).

f. Usia Muda

Kanker payudara yang didiagnosis pada usia muda cenderung memiliki tipe kanker yang lebih agresif dengan pertumbuhan yang cepat, sedangkan pada usia tua pertumbuhan kankernya cenderung lebih lambat (Ginting, 2021).

2.2.3 Mekanisme Kekambuhan

Kekambuhan kanker payudara merupakan manifestasi yang merepresentasikan penyebab utama dari kanker payudara yang berisiko kematian. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk memprediksi faktor-faktor yang berhubungan dengan kambuhnya kanker payudara.



Gambar 2.1 Pemahaman Terkini Tentang Kekambuhan Tumor Payudara.

(Ahmad, 2013)

1. *Cancer Stem Cells* (CSCs)

Faktor molekuler yang mempengaruhi kejadian kekambuhan kanker payudara salah satunya ialah *cancer stem cells* (CSCs). CSC merupakan sekelompok sel kanker yang mampu memperbarui diri dan menghasilkan turunan yang heterogen. Karena merupakan sel punca, ia dapat memicu tumbuhnya tumor. CSC diyakini berkaitan dengan dengan resistensi obat, kekambuhan kanker, dan

metastasis. Resistensi obat dan kekambuhan tumor memiliki kaitan yang erat karena sel kanker perlu melawan efek sitotoksik obat yang digunakan untuk mengendalikan pertumbuhan kanker agar dapat kambuh (Ahmad, 2013).

2. *Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT)*

EMT diketahui berhubungan dengan tingkat keganasan kanker payudara. Perkembangan sebagian besar karsinoma ke arah keganasan dikaitkan dengan hilangnya diferensiasi epitel dan peralihan ke fenotip mesenkim, disertai peningkatan motilitas dan invasi sel. Pada proses EMT, epitel mengalami perubahan morfologi signifikan yang ditandai dengan transisi dari fenotip epitel *cobblestone* menjadi *elongated fibroblastic*. Proses ini melibatkan hilangnya sel-epitel *junction*, re-organisasi sitoskeleton aktin, dan peningkatan penanda molekuler mesenkim. Sel-epitel *junction* dan adhesi dapat menghambat penyebaran sel, sedangkan sel mesenkim memiliki adhesi yang tergolong lemah dibandingkan sel epitel. Hal ini menyebabkan sel mesenkim memiliki fungsi yang lebih motil dan karakteristik yang lebih invasif. Tingginya ekspresi penanda mesenkim serta rendahnya ekspresi penanda epitel berkorelasi dengan *grade* tumor, metastasis ke KGB, dan kanker payudara stadium lanjut (Ahmad, 2013).

3. *β 1-integrin*

Kanker payudara dapat memasuki kondisi *dormant*, yaitu keadaan dimana sel kanker hampir tidak dapat terdeteksi dan menunggu waktu yang tepat untuk menjadi kanker yang kambuh. Sel kanker tersebut tetap berada di sirkulasi sistemik yang dapat menjadi faktor kekambuhan kanker payudara. Sel kanker yang tidak aktif pada akhirnya akan melewati tahap *dormant* dan membentuk kanker di tempat yang jauh dan menyebabkan kekambuhan. Salah satu faktor yang berperan penting dalam peralihan dari keadaan

tidak aktif ke perkembangan metastasis kanker ialah *β 1-integrin*. Interaksi *β 1-integrin* dengan beberapa faktor yang mempengaruhi lingkungan mikro tumor seperti *focal adhesion kinase* (FAK), *urokinase-type plasminogen activator receptor* (uPAR), *extracellular signal-regulated kinase* (ERK), dan *epidermal growth factor receptor* (EGFR) diketahui terlibat dengan perkembangan kanker payudara (Ahmad, 2013).

2.3 Hubungan Stadium dengan Kekambuhan Kanker Payudara

Stadium penyakit merupakan indikator prognostik terbaik untuk memprediksi *outcome* jangka panjang dan membantu menentukan pilihan terapi kanker payudara (Simos *et al.*, 2014). Saat kanker payudara muncul, sejumlah kecil sel non kanker dalam saluran payudara mendapatkan sifat sel kanker (*cancer stem cells*) dan ketika ini bereplikasi, sel turunannya akan berdifusi dan tumbuh ke dalam parenkim payudara serta masuk ke aliran darah, di mana mereka dapat membentuk kanker payudara yang invasif, metastasis nodul, atau metastasis jauh (Sopik & Narod, 2018).

Pada proses paralel, dinamika sel yang mengatur terbentuknya kanker payudara, metastasis KGB, dan metastasis jauh berlangsung secara bersamaan dan independen. Terdapat korelasi antara pertumbuhan dan potensi metastasis dari ketiga proses tersebut yang ditentukan oleh karakteristik sel punca kanker. Kanker yang agresif adalah kanker yang tumbuh dengan cepat, memiliki kecenderungan untuk menginfiltrasi KGB serta metastasis jauh (Sopik & Narod, 2018). Dikemukakan bahwa sejumlah sel kanker dengan potensi *stem cell* yang dapat memperbarui diri dan bermultiplikasi memungkinkan tumor dengan ukuran kecil bermetastasis ke tempat yang jauh. Akan tetapi, tingkat keganasan sel punca kanker ditentukan oleh dua faktor, yaitu kemampuan migrasi dan kemampuan proliferasi. Tumor ukuran kecil dengan keterlibatan KGB yang luas cenderung memiliki kemampuan migrasi yang kuat tetapi tidak memiliki kemampuan proliferasi,

sedangkan tumor besar dengan keterlibatan KGB luas cenderung memiliki kemampuan migrasi dan proliferasi yang kuat. Pada pasien dengan status nodul yang luas, stadium tumor tetap menjadi faktor prognostik yang tidak bergantung pada faktor lain (Liu *et al.*, 2021).

Pada tumor yang berukuran besar, mungkin terdapat proporsi sel yang lebih kecil yang dapat diakses oleh sistem vaskular atau limfatik, kurangnya suplai darah yang stabil menyebabkan nekrosis sentral, atau banyak terdapat sel dengan fenotip lamban yang sukar bermetastasis. Sedangkan, pada tumor berukuran kecil mungkin terdapat lebih banyak peluang untuk mendapatkan akses ke saluran vaskular dan limfatik untuk bermetastasis (Sopik & Narod, 2018). Ukuran tumor juga merupakan penanda bagi kanker untuk membentuk metastasis KGB. Kemungkinan suatu kanker menjadi *lymph node positive* meningkat seiring besarnya ukuran tumor. Probabilitasnya adalah 74,3% untuk kanker berukuran di atas 61 mm. Ukuran tumor pada saat didiagnosis ditentukan oleh waktu intervensi bedah. Setelah didiagnosis, hanya sekitar 1-3% perempuan dengan kanker payudara nodul negatif yang akan mengalami kekambuhan regional (kekambuhan KGB). Hal ini mungkin disebabkan oleh sekelompok sel punca yang mendasari kanker tersebut telah kehabisan kemampuan untuk menghasilkan metastasis KGB, hal ini berbeda dengan situasi pada metastasis jauh (Sopik & Narod, 2018).

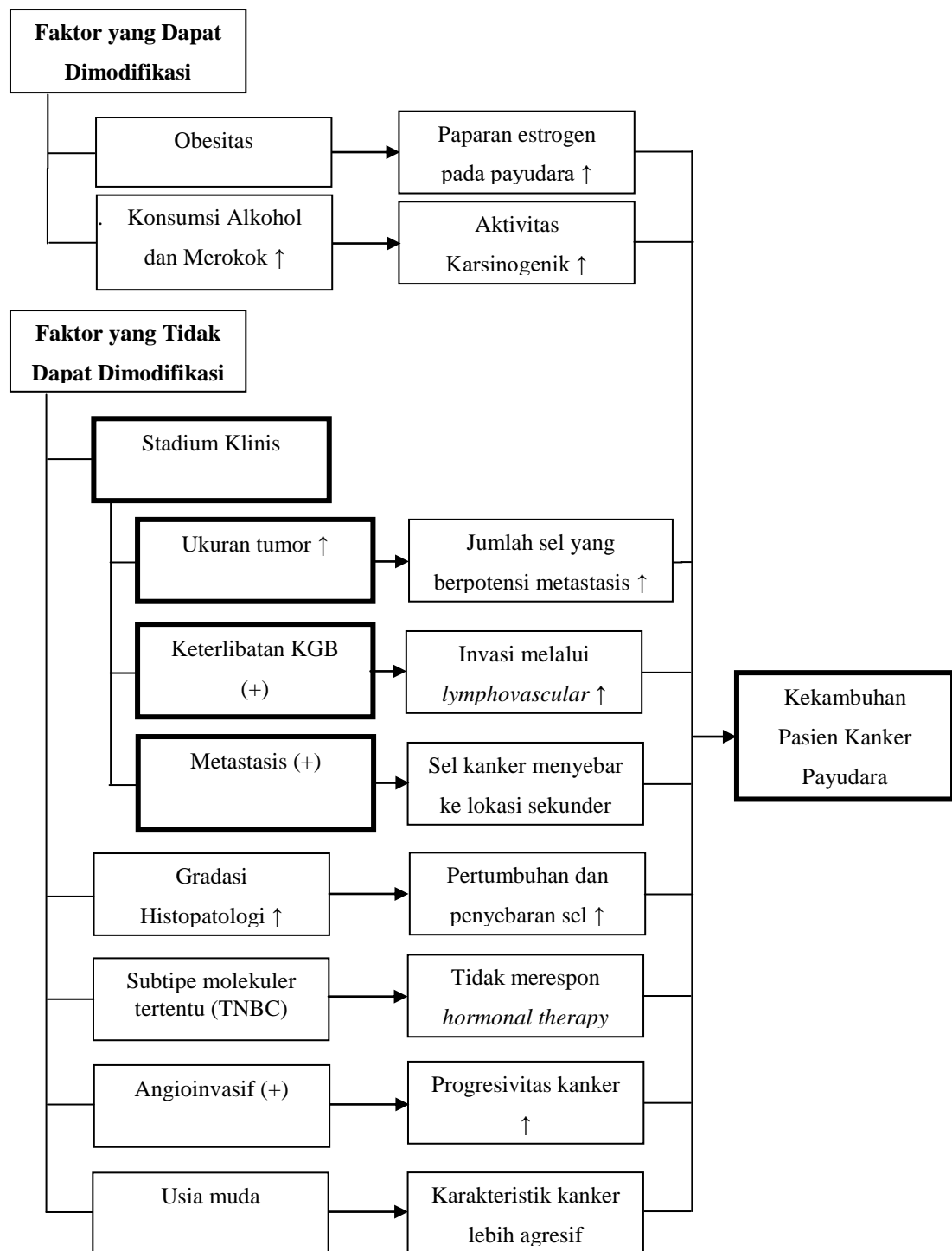
Penelitian oleh Kumilau *et al.*, pada tahun 2022 menyebutkan bahwa pasien dengan ukuran tumor > 5 cm memiliki *survival rate* yang jauh lebih rendah (89,8%) dibandingkan dengan pasien dengan ukuran tumor < 5 cm (97,1%). Demikian juga keterlibatan KGB sangat terkait dengan tingkat kekambuhan ($p=0,008$). Pasien dengan nodul positif menunjukkan tingkat kekambuhan 17,6%, sedangkan pada nodul negatif hanya 6% saja. Pasien kanker payudara stadium metastasis ($p=0.0001$) juga diketahui memiliki *survival rate* yang rendah (Kumilau *et al.*, 2022).

Seperti halnya pada jenis kanker payudara lainnya, peningkatan ukuran tumor, lokasi (yaitu aksila, infraklavikula, supraklavikula, atau *mammae internal*) dan jumlah metastasis kelenjar getah bening, semuanya memiliki korelasi yang kuat dengan kekambuhan penyakit dan *survival rate* merupakan elemen penting dari sistem stadium (Costa *et al.*, 2018).

Banyak yang berpendapat bahwa pasien kanker payudara stadium awal masih mungkin mengalami kekambuhan setelah 5 tahun. Namun, penelitian meta analisis yang melibatkan tujuh penelitian berbeda dan melibatkan lebih dari 3.500 pasien kanker payudara stadium awal menunjukkan bahwa kekambuhan 2 tahun setelah operasi masih dapat terjadi. Setelah periode tersebut penelitian menunjukkan penurunan angka kekambuhan sebesar 4,3% setiap tahunnya hingga mencapai *disease free survival 5 years* (Tanggo, 2016). Banyak penelitian mendukung kejadian kekambuhan pada stadium awal berhubungan dengan status nodul, status reseptor estrogen, usia, regimen kemoterapi, waktu dimulainya pemberian hormonal terapi dari saat terdiagnosis (Costa *et al.*, 2018).

Rata-rata, 8% hingga 10% kasus kanker payudara muncul dengan kekambuhan lokal setelah pembedahan, dan sekitar 11% hingga 30% pasien mengalami metastasis jauh. Risiko kekambuhan lebih tinggi pada kanker stadium lanjut, gradasi tinggi, HER2+, atau kasus TNBC. Faktor klinis yang mendukung peningkatan risiko kekambuhan meliputi gradasi tumor yang lebih tinggi, ukuran tumor yang besar, keterlibatan KGB aksila, dan kanker HR-. Keterlibatan KGB merupakan faktor prognostik terpenting untuk kekambuhan. Penyakit nodul positif dikaitkan dengan angka kematian 4-8 kali lebih tinggi daripada penyakit nodul negatif (Bhattacharyya *et al.*, 2020).

2.4 Kerangka Teori

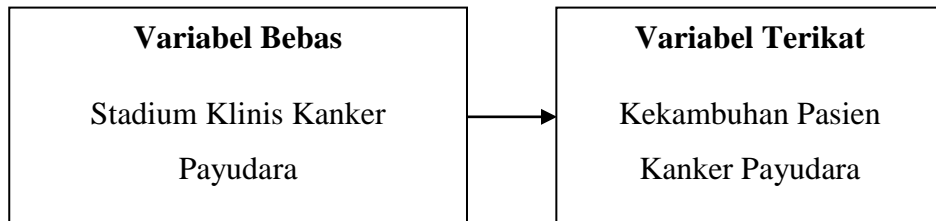


Gambar 2.2 Kerangka Teori

Keterangan:

- : Faktor yang diteliti
 : Faktor yang tidak diteliti

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis

Hipotesis penelitian ialah dugaan sementara mengenai permasalahan penelitian yang akan diuji keabsahannya melalui data yang telah dikumpulkan (Ridhahani, 2020). Hipotesis dalam penelitian ini, antara lain:

1. Hipotesis *Null* (H0)

Tidak terdapat hubungan antara stadium klinis dengan kejadian kekambuhan pasien kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

2. Hipotesis Alternatif (H1)

Terdapat hubungan antara stadium klinis dengan kejadian kekambuhan pasien kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Rancangan penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* untuk membandingkan antara faktor risiko dengan efek yang ditimbulkan. Desain penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara stadium klinis dengan status kekambuhan pasien kanker payudara menggunakan rekam medis pada pasien kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode 2022-2023. Seluruh data dikumpulkan secara serentak dalam waktu yang bersamaan dan tidak ada tindak lanjut terhadap pengukuran yang dilakukan (Adiputra *et al.*, 2021).

3.2 Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilakukan selama bulan November-Desember 2023 di bagian Rekam Medis dan Poliklinik Bedah Onkologi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi penelitian adalah pasien kanker payudara yang memiliki data rekam medis hingga tahun 2022 atau 2023 dengan atau tanpa kekambuhan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan oleh peneliti. Jumlah pasien kanker payudara yang tercatat di rekam medis tahun 2022 berjumlah 221 pasien, sedangkan pada tahun 2023 berjumlah 157 pasien. Berdasarkan hal tersebut maka diperoleh populasi dalam penelitian ini sejumlah 378 orang.

3.3.2 Sampel

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini yaitu menggunakan *purposive sampling* yang dipilih sesuai kriteria inklusi dan eksklusif. Besar sampel dalam penelitian ini dihitung dengan rumus *Slovin*, rumus *Slovin* ini berlaku untuk tingkat kepercayaan 95% dengan *margin of error* bisa berapa saja dan didasarkan atas pertimbangan peneliti (Napitupulu, 2015). Dalam hal ini, peneliti menentukan *margin of error* sebesar 0,07. Perhitungan besar sampel dalam penelitian ini, yaitu:

$$n = \frac{N}{(1 + (N \times e^2))}$$

$$n = \frac{378}{1 + (378 \times 0,07^2)}$$

$$n = \frac{378}{1 + 1,8522}$$

$$n = \frac{378}{2,8522}$$

$$n = 132,5 \approx 133$$

Keterangan

n = Jumlah sampel

N = Jumlah populasi

e = Batas toleransi kesalahan (*error tolerance*)

Dari perhitungan di atas, dapat disimpulkan bahwa jumlah sampel minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini ialah 133 sampel.

3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi dan eksklusi dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Kriteria Inklusi
 - a. Seluruh pasien yang telah didiagnosis kanker payudara oleh ahli bedah onkologi di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek berdasarkan data rekam medis tahun 2022-2023 yang dapat dievaluasi stadiumnya.
 - b. Rekam medis pasien kanker payudara yang memiliki data *follow up* mengenai kekambuhan hingga lima tahun pasca terapi.

2. Kriteria eksklusi

Data rekam medis pasien yang mengidap kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tidak jelas, tidak lengkap, atau tidak dapat dievaluasi.

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Bebas (*Independent Variables*)

Variabel bebas dalam penelitian ini yaitu stadium klinis pasien kanker payudara yang mencakup stadium awal, stadium lanjut lokal, dan stadium metastasis.

3.5.2 Variabel Terikat (*Dependent Variables*)

Variabel terikat dalam penelitian ini yaitu status kekambuhan pasien kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada saat dilakukan *follow up* hingga tahun 2022 atau 2023.

3.6 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
1.	Stadium klinis kanker payudara	Hasil evaluasi dari pemeriksaan fisik, pemeriksaan patologi anatomi, dan pemeriksaan penunjang lainnya berdasarkan ukuran tumor, status nodul, dan metastasis.	Diperoleh dari hasil pemeriksaan patologi anatomi dan pemeriksaan penunjang lainnya	Analisis hasil stadium pasien dalam rekam medis	1 = Stadium awal 2 = Lanjut lokal 3 = Metastasis (ESMO, 2018).	Ordinal
2.	Kekambuhan	Kembalinya kanker payudara dalam rentang waktu 5 tahun setelah dilakukan pengobatan tanpa memperhatikan lokasi kekambuhan (Ahmadi <i>et al.</i> , 2017).	Diperoleh dari catatan rekam medis pasien	Analisis diagnosis dan pemeriksaan penunjang pasien dalam rekam medis	1 = Kambuh 2 = Tidak Kambuh	Nominal

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 Alat dan Jenis Data Penelitian

Alat yang digunakan untuk memperoleh data yaitu dokumen rekam medis yang berisi identitas pasien meliputi nama, usia, tahun diagnosis kanker payudara, tipe histopatologi, *grade* kanker payudara, ukuran tumor, status nodul, status metastasis, stadium klinis, status kekambuhan, jenis kekambuhan, dan tahun kekambuhan. Data yang digunakan untuk melakukan penelitian adalah data sekunder yang berasal dari data rekam medis pasien kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada tahun 2022 sampai 2023.

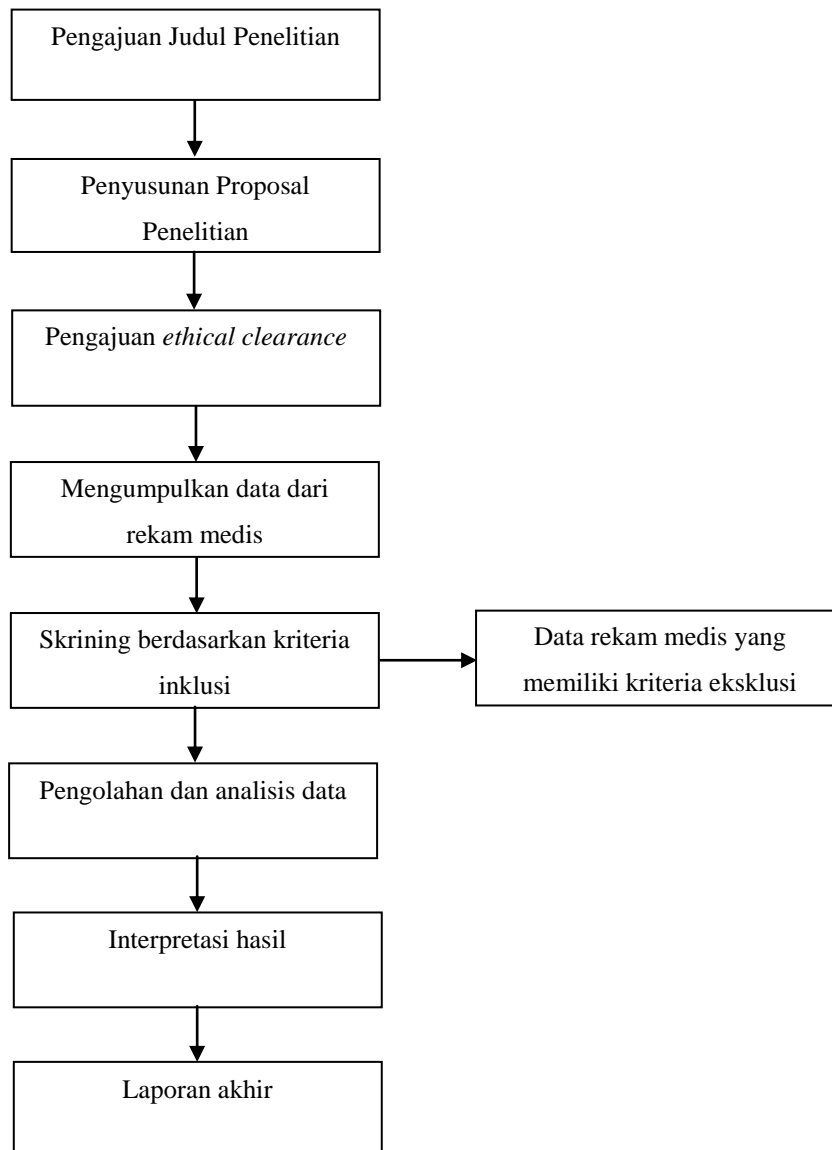
3.7.2 Teknik Pengumpulan Data

Penelitian ini dilakukan pada pasien yang terdiagnosis kanker payudara dan masih melakukan kontrol hingga tahun 2022 atau 2023 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. Pertama-tama dilakukan peninjauan pada dokumen rekam medis pasien. Data meliputi usia, tahun diagnosis, tipe histopatologi, *grade* kanker payudara, ukuran tumor, status nodul, status metastasis, stadium klinis, status kekambuhan, jenis kekambuhan, dan tahun kekambuhan dicatat dan dimasukkan ke dalam tabel *spreadsheet*.

Data stadium pasien yang tercantum dalam bentuk stadium TNM (stadium IA–stadium IV) dikonversikan menjadi kelompok stadium klinis yaitu stadium awal (IA, IB, IIA), stadium lanjut lokal (IIB, IIIA, IIIB, IIIC), dan stadium metastasis (IV). Setelah itu dilihat mana saja pasien yang mengalami kekambuhan kanker payudara dalam kurun waktu lima tahun setelah dilakukan pengobatan melalui hasil pemeriksaan patologi anatomi, radiologi, atau pemeriksaan penunjang lainnya.

Data yang belum lengkap atau belum tercantum di dokumen rekam medis kemudian dilengkapi melalui pencarian di komputer. Data yang sudah terkumpul kemudian dinilai apakah memenuhi kriteria inklusi yang sudah ditetapkan, selanjutnya dilakukan analisis dan interpretasi data.

3.8 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

3.9 Pengolahan Data

Setelah memperoleh data dari rekam medis, data tersebut diolah melalui proses pengolahan data menggunakan *software* SPSS. Kegiatan pengolahan data tersebut meliputi:

1. Pemeriksaan Data (*Editing*)

Pada tahap ini, peneliti melakukan pengecekan ulang untuk mengetahui apakah data yang telah dikumpulkan sudah lengkap, jelas, relevan, dan konsisten.

2. Pemberian Kode (*Coding*)

Data yang sebelumnya berbentuk huruf diubah dalam bentuk bilangan sehingga dapat mempermudah peneliti untuk memasukkan dan menganalisis data.

3. *Processing*

Data yang telah koding diproses sehingga data tersebut dapat dianalisis. Dalam hal ini, peneliti menggunakan aplikasi SPSS.

4. *Cleaning*

Pada tahap ini dilakukan pengecekan kembali, apakah data yang dimasukkan terdapat kesalahan atau tidak. Bila terdapat kesalahan, maka dapat segera diperbaiki.

5. *Saving*

Data yang telah di-*input* diperiksa dan disimpan untuk di analisis pada tahap selanjutnya.

3.10 Analisis Data

1. Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui distribusi frekuensi karakteristik pasien kanker payudara yang meliputi usia diagnosis, tipe histopatologi, *grade*, ukuran tumor, status nodul, status metastasis, stadium klinis, kejadian kekambuhan, jenis kekambuhan, dan kecepatan kekambuhan kanker payudara yang hasilnya ditampilkan dalam bentuk tabel frekuensi dan persentase (Hulu & Sinaga, 2019).

2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara stadium klinis dengan kejadian kekambuhan pasien kanker payudara menggunakan uji statistik *chi-square* (Hulu & Sinaga, 2019). Uji *chi-square* memiliki beberapa syarat yaitu tidak ada *observed* bernilai nol serta sel yang mempunyai nilai *expected* kurang dari 5 berjumlah maksimal 20% dari jumlah sel. Dalam penelitian ini, didapatkan hasil uji *chi-square* memenuhi syarat sehingga tidak perlu dilakukan uji alternatif. Data dianalisis menggunakan *software Statistical Package for Sciences (SPSS)* (Dahlan, 2014).

3.11 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Lampung No: 3653/UN26.18/PP.05.02.00/2023. Semua data penelitian yang didapat dari rekam medis akan dijaga kerahasiaannya.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah:

1. Terdapat hubungan antara stadium klinis dengan status kekambuhan dalam lima tahun pertama setelah pengobatan pada pasien kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.
2. Karakteristik pasien kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek adalah usia ≥ 40 tahun, jenis *invasive ductal carcinoma, grade III*, ukuran tumor 2-5 cm, status nodal positif, dan non-metastasis.
3. Stadium kanker payudara yang paling sering didapatkan adalah stadium lanjut lokal
4. Jenis kekambuhan yang paling sering didapatkan adalah kekambuhan metastasis jauh
5. Berdasarkan kecepatan kekambuhan, kekambuhan paling banyak terjadi pada tahun pertama dan kedua pasca terapi.

5.2 Saran

5.2.1 Bagi Peneliti Selanjutnya

1. Penelitian lebih lanjut menggunakan jumlah sampel yang lebih besar dan melibatkan beberapa rumah sakit, atau melakukan studi berbasis populasi dengan waktu yang lama.
2. Penelitian dengan melihat kepatuhan kontrol dan durasi *follow up* pasien kanker payudara setelah terapi untuk mengetahui hubungannya dengan risiko kekambuhan.

3. Penelitian lebih lanjut menggunakan pemodelan lain untuk mengetahui nilai *Hazard Ratio* (HR) pada faktor-faktor yang diyakini berhubungan dengan kekambuhan kanker payudara.

5.2.2 Bagi Dinas Kesehatan dan Rumah Sakit

- a. Rumah sakit diharapkan dapat melengkapi komponen stadium klinis di rekam medis pasien
- b. Rumah sakit diharapkan dapat melakukan *screening* kekambuhan pada pasien kanker payudara agar dapat diidentifikasi lebih awal.

5.2.3 Bagi masyarakat

- a. Masyarakat khususnya pasien kanker payudara dapat lebih waspada mengenai risiko kekambuhan kanker payudara terutama pada tahun pertama dan kedua setelah pengobatan.
- b. Pasien kanker payudara diharapkan dapat lebih patuh mengikuti terapi yang diberikan mengingat risiko kekambuhan dapat terjadi di semua tahap perjalanan penyakit kanker payudara.
- c. Pasien kanker payudara perlu untuk melakukan kunjungan rutin terutama di tahun pertama dan kedua pasca terapi karena kanker payudara masih dapat terjadi meskipun telah dilakukan tindakan operasi pengangkatan kanker.

DAFTAR PUSTAKA

- ACS. 2020. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. In *Atlanta*. American Cancer Society.
- ACS. 2022. About Breast Cancer. American Cancer Society. [online]. Available at: <http://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html> (Diakses: 15 Februari 2023).
- Adiputra IMS, Trisnadewi NW, Oktaviani NPW, Munthe SA, Hulu VT. 2021. Metodologi Penelitian Kesehatan. Denpasar: Yayasan Kita Menulis.
- Agustina R. 2015. Peran Derajat Differensiasi Histopatologik dan Stadium Klinis Pada Rekurensi Kanker Payudara. *Majority*. 4(7): 129–34.
- Ahmad A. 2013. Pathways to Breast Cancer Recurrence. *ISRN Oncology*. 2013: 1–16.
- Ahmadi AS, Arabi M, Payandeh M, Sadeghi M. 2017. The Recurrence Frequency of Breast Cancer and its Prognostic Factors in Iranian Patient. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 7(1): 40–3.
- Alkabban FM, Ferguson T. 2022. *Breast Cancer*. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>
- Andrea MR, Cereda V, Coppola L, Giordano G, Remo A, De Santis E. 2021. Prosperity for Early Metastatic Spread in Breast Cancer: Role of Tumor Vascularization Features and Tumor Immune Infiltrate. *Cancers*. 13(23): 5917.
- Anwar S, Avanti WS, Nugroho AC, Choridah L, Dwianingsih EK, Harahap WA, et al. 2020. Risk factors of distant metastasis after surgery among different breast cancer subtypes: A hospital-based study in Indonesia. *World Journal of Surgical Oncology*. 18(1): 1–16.
- Ashariati AMI. 2019. *Manajemen Kanker Payudara Komprehensif*. Surabaya: Airlangga University Press.

- Balasubramaniam SM, Rotti SB, Vivekanandam S. 2013. Risk Factors of Female Breast Carcinoma: A Case Control Study at Puducherry. *Indian Journal of Cancer*. 50(1): 65–70.
- Bhattacharyya GS, Doval DC, Desai CJ, Chaturvedi H. 2020. Overview of Breast Cancer and Implications of Overtreatment of Early-Stage Breast Cancer: An Indian Perspective. *American Society of Clinical Oncology*. 6: 789–98.
- Chandradewi MR, Manuaba IBTW, Adiputra PAT. 2022. Faktor yang Mempengaruhi Rekurensi pada Pasien Kanker Payudara Pasca Modified Radical Mastectomy di RSUP Prof. Dr. I G.N.G Ngoerah. *Intisari Sains Medis*. 13(3): 690–93.
- Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thurlimann B., *et al.* 2016. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *Journal of Clinical Oncology*. 34(9): 927–35.
- Costa R, Hansen N, Gradishar WJ. 2018. Locally Advanced Breast Cancer. *In The Breast*: Elsevier Inc.
- Dahlan S. 2014. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Edisi 6. Jakarta: Salemba Medika.
- ESMO. 2018. *Breast Cancer: An ESMO Guide for Patients*. Switzerland: Kstorfin Medical Communications Ltd.
- Eveline K, Purwanto H, Lestari P. 2017. Faktor Klinis dan Histopatologi serta Hubungannya dengan Kekambuhan Pasca-operasi pada Pasien Kanker Payudara di RSUD DR. H. Dr. Soetomo, Januari–Juni 2015. *Indonesian Journal of Cancer*. 11(2): 55–60.
- Ganesan R, Bhasin SS, Bakhtiary M, Krishnan U. 2023. Taxane Chemotherapy Induces Stromal Injury That Leads To Breast Cancer Dormancy Escape. *Public Library of Science Biology*. 21(9). 1–29.
- Gelgel JPP, Christian IS. 2020. Karakteristik Kanker Payudara Wanita di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Tahun 2014-2015. *Jurnal Medika Udayana*. 9(3). 52–7.
- Ginting MS. 2021. Faktor Risiko dari Rekurensi Kanker Payudara pada Populasi Asia: Studi Meta-Analisis [online]. Available at: <https://repositori.usu.ac.id/handle/123456789/46549> (Diakses: 8 Maret 2023).

- Hammood ZD, Salih AM, Othman S, Abdulla BA, Mohammed SH, Kakamad FH., *et al.* 2022. International Journal of Surgery Case Reports Breast cancer Recurrence 27 Years After Full Recovery ; A case report with literature review. *International Journal of Surgery Case Reports*. 92(February). 106827.
- Hulu VT, Sinaga TR. 2019. *Analisis Data Statistik Parametrik Aplikasi SPSS dan STATCAL (Sebuah Pengantar untuk Kesehatan)*. Medan: Yayasan Kita Menulis.
- Inotai A, Ágh T, Maris R, Erdősi D, Kovács S, Kaló Z. 2021. Systematic Review of Real-World Studies Evaluating the Impact of Medication Non-Adherence to Endocrine Therapies on Hard Clinical Endpoints in Patients With Non-Metastatic Breast Cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 100:102264
- International Agency for Research on Cancer (IARC). 2014. *IARC Handbooks of Cancer Prevention – 15*. International Agency for Research on Cancer.
- Ikhuoria EB, Bach C. 2018. Introduction to Breast Carcinogenesis Symptoms, Risk Factors, Treatment, and Management. *European Journal of Engineering Research and Science*. 3(7): 58–66.
- Jasra B, Bruele ABVDB, Lind DS, Copeland EM. 2018. Local Recurrence, the Augmented Breast, and the Contralateral Breast. In *The Breast*: Elsevier Inc.
- Kalli S, Semine A, Cohen S, Naber SP, Makim SS, Bahl M. 2018. American Joint Committee on Cancer’s Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics*. 38(7): 1921–33.
- Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Alberg AJ, Barricarte A., *et al.* 2013. Sex Hormones and Risk of Breast Cancer in Premenopausal Women: A Collaborative Reanalysis of Individual Participant. *The Lancet Oncology*. 14(10): 1009–19.
- Koo MM, Wagner CV, Abel GA, McPhail S, Rubin GP, Lyratzopoulos G. 2017. Typical and Atypical Presenting Symptoms of Breast Cancer and Their Associations with Diagnostic Intervals: Evidence From a National Audit of Cancer Diagnosis. *Cancer Epidemiology*. 48(2017): 140–46.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. 2017. *Robbins Basic Pathology 10th ed.* Elsevier.
- Lao C, Kuper M, Mark H, Ian E, Lawrenson R. 2021. Metastatic Relapse of Stage I–III Breast Cancer In New Zealand. *Cancer Causes & Control*. 0123456789.

- Lee J, Kim SH, Kang BJ. 2020. Prognostic Factors of Disease Recurrence in Breast Cancer Using Quantitative and Qualitative Magnetic Resonance Imaging (MRI) Parameters. *Scientific Reports*. 10(1). 1–13.
- Lim YX, Lim ZL, Ho PJ, Li J. 2022. Breast Cancer in Asia: Incidence, Mortality, Early Detection, Mammography Programs, and Risk-Based Screening Initiatives. *Cancers (Basel)*. 14(17):4218.
- Liu D. 2022. Breast Cancer Recurrence [online]. Available at: <https://www.cancercenter.com/cancer-types/breast-cancer/types/rare-breast-cancer-types/recurrent-breast-cancer> (Diakses: 3 April 2023).
- Liu H, Shi S, Gao J, Guo J, Li M, Wang L. 2022. Analysis of Risk Factors Associated With Breast Cancer In Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Translational Cancer Research*. 11(5): 1344–53.
- Liu Y, He M, Zuo W, Hao S, Wang Z. 2021. Tumor Size Still Impacts Prognosis in Breast Cancer With Extensive Nodal Involvement. *Frontiers in Oncology*. 11: 1–7.
- Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. 2021. Breast Cancer Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies— An Updated Review. *Cancers*. 13(4287): 1–30.
- Mannell A. 2017. An Overview of Risk Factors for Recurrent Breast Cancer. *General Surgery*. 55(1): 29–34.
- Mousavi-Jarrahi SH, Kasaeian A, Mansori K, Ranjbaran M, Khodadost M. 2013. Addressing the Younger Age at Onset in Breast Cancer Patients in Asia : An Age-Period-Cohort Analysis of Fifty Years of Quality Data from the International Agency for Research on Cancer. *Hindawi*. 2013: 1–8.
- Napitupulu T. 2015. *Research Metodology: Sampling Technique*. 1-8. Jakarta: Bina Nusantara University.
- Narisuri M, Manuaba TW. 2020. Prevalensi dan Gambaran Karakteristik Penderita Kanker Payudara di Poliklinik Bedah Onkologi RSUP Sanglah, Bali, Indonesia Tahun 2016. *Intisari Sains Medis*. 11(1). 183–9.
- NCI. 2021. Alcohol and Cancer Risk [online]. Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/alcohol/alcohol-fact-sheet> (Diakses: 16 Februari 2023).

- NCI. 2022. Breast Cancer Treatment (Adult): Patient Version [online]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65969/> (Diakses: 16 Februari 2023).
- Neuman HB, Schumacher JR, Francescatti AB, Adesoye T, Edge SB, Vanness DJ., *et al.* 2018. Risk of Synchronous Distant Recurrence at Time of Locoregional Recurrence in Patients With Stage II and III Breast Cancer (AFT-01). *Journal of Clinical Oncology*. 36(10). 975–80
- Nounou MI, Elamrawy F, Ahmed N, Abdelraouf K, Goda S, Syed-sha-qhattal H. 2015. Breast Cancer: Conventional Diagnosis and Treatment Modalities and Recent Patents and Technologies. *Basic and Clinical Research*. 9(s2): 17–34.
- Nurhayati, Arifin Z, Hardono. 2019. Indonesia Cancer Foundation Analysis of Risk Factors Incidence of Breast Cancer in the Foundation of Cancer in Bandar Lampung. *Holistik Jurnal Kesehatan*. 13(2): 175–85.
- Nurmayeni. 2023. Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan Subtipe Molekuler di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung. *Medica Hospitalia : Journal of Clinical Medicine*.10:273–6.
- Pati S, Irfan W, Jameel A, Ahmed S, Shadid RK. 2023. Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. *Cancers (Basel)*. 15(2): 485.
- Pedersen RN, Esen BÖ, Mellekjær L, Christiansen P, Ejlersen B, Lash TL., *et al.* 2022. The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years after Primary Diagnosis. *Journal of the National Cancer Institute*. 114(3). 391–9.
- Qorina S, Harahap WA, Nindrea RD. 2017. Recurrence Prediction Score of the Locally Advanced Breast Cancer in West Sumatera Province. *Bioscientia Medicina : Journal of Biomedicine & Translational Research, Indonesia*. 890–6.
- Rayne K, Hayati F, Liew JES, Sharif SZ, Lah NASK. 2022. Short Term Recurrence and Survival Rate of Breast Cancer Patients Post Surgical Treatment; North Borneo Experience. *Annals of Medicine and Surgery*. 81(2022): 104560.
- Ridhahani. 2020. Metodologi Penelitian. Pascasarjana Universitas Islam Negeri Antasari.
- Riggio AI, Varley KE, Welm AL. 2021. The Lingering Mysteries Of Metastatic Recurrence in Breast Cancer. *British Journal of Cancer*. 124: 13–26.

- Saputri A, Valentina TD. 2018. Gambaran Resiliensi Pada Perempuan Dengan Kanker Payudara. *Jurnal Psikologi Udayana*. 62–71.
- Shiferaw WS, Aynalem YA, Akalu TY, Damelew TM. 2020. *Journal of Cancer Prevention*. 25(2): 111–8.
- Simos D, Clemons M, Ginsburg OM, Jacobs C. 2014. Definition and Consequences of Locally Advanced Breast Cancer. *CURRENT OPINION*. 8(1): 33–8.
- Sisti A, Huayllani MT, Boczar D, Restrepo DJ, Spaulding AC, Emmanuel G, *et al.* 2020. Breast Cancer in Women : a Descriptive Analysis of the National Cancer Database. *Acta Biomed*. 91(3). 332–41.
- Smolarz B, Nowak AD, Romanowicz H. 2022. Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers*. 14(2569): 1–27.
- Sopik V, Narod SA. 2018. The Relationship Between Tumour Size, Nodal Status and Distant Metastases: On The Origins of Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 170(3): 647–56.
- Suanjaya MA, Sherliyanah, Utami S. 2021. Prevalence and Characteristics of Breast Cancer Patients in Mataram City for the 2015-2020 Period. *Jurnal Aisyah: Jurnal Ilmu Kesehatan*. 6(2). 403–8.
- Sun Y, Zhao Z, Yang Z, Xu F, Lu H, Zhu Z., *et al.* 2017. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International Journal of Biological Science*. 13(11): 1387–97.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A., *et al.* 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *A Cancer Journal for Clinicians*. 71(3): 209–49.
- Suryani Y. 2020. *Kanker Payudara*. Padang: PT. Freeline Cipta Granesia.
- Tanggo VVCM. 2016. Gradasi Histopatologi Sebagai Prediktor Kejadian Kekambuhan pada Kanker Payudara. Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

- Vila J, Teshome M, Tucker SL, Woodward WA, Chavez-Macgregor M, Hunt KK., *et al.* 2017. Combining Clinical and Pathologic Staging Variables Has Prognostic Value in Predicting Local-Regional Recurrence Following Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Annals of Surgery*. 265(3): 574–80.
- Xiao L, Hu X, Wang S, Yong-Sheng G, Yu Q, Gao S., *et al.* 2016. A Case Report of Local Recurrence Developing 24 Years After Mastectomy for Breast Cancer Recurrence From Breast Cancer After 24 Years. *Medicine (Baltimore)*. 95(22):e3807.
- Yulian ED, Yang AJ. 2016. Evaluation of Local Advanced Breast Cancer Following Mastectomy: Recurrence and Influencing Clinic Histopathology Factors. *The New Ropanasuri Journal of Surgery*. 1(1). 7–10.