



## Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Residif Kanker Payudara

Lala Putri Andela<sup>1\*</sup>, Asep Sukohar<sup>2</sup>, Ari Wahyuni<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Indonesia

<sup>2</sup>Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia

<sup>3</sup>Bagian Anestesi dan Ilmu Kegawatdaruratan, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung/RSUDAM, Indonesia

Alamat: Jl. Hi. Ali Unusman, Perumahan Bumi Puspa Kencana Blok DD No. 2 , HP 081278458400

\*Korespondensi penulis: [lalaandela62@gmail.com](mailto:lalaandela62@gmail.com)

**Abstract.** *Breast cancer is a malignant tumor that grows in the breast tissue and invades the area around the breast and can spread throughout the body. Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women worldwide with 2,26 million new cases and caused 684,996 deaths worldwide in 2020. Breast cancer is ranked fifth as the leading cause of cancer death. The first rank is occupied by lung cancer. Meanwhile, in women, breast cancer is the main cause of death due to cancer. The presence of a lump or thickening in the breast is the most common sign and symptom, while signs and symptoms of advanced breast cancer include sunken skin, retraction or deviation of the nipple and pain, tenderness or bleeding from the nipple. Breast cancer treatment has changed over the years, both surgically and medically. Different surgical approaches to treat breast tumors include mastectomy alone or with reconstruction, either primary or delayed or Breast Conserving Therapy (BCT) aimed at reducing the risk of local postoperative recurrence. A recurrence can be characterized by weight loss, shortness, fatigue, jaundice, easy bruising or bleeding, loss of appetite, difficulty swallowing, blood in the urine or stool, and the presence of new lumps.*

**Keywords:** *Recurrence factors, breast cancer, body.*

**Abstrak.** Kanker payudara merupakan tumor ganas yang tumbuh dalam jaringan payudara dan menginvasi daerah sekitar payudara serta dapat menyebar ke seluruh tubuh. Kanker payudara menjadi kanker yang paling sering didiagnosis pada Wanita di seluruh dunia dengan 2,26 juta kasus baru dan menyebabkan 684.996 kematian di seluruh dunia pada tahun 2020. Kanker payudara menduduki peringkat kelima sebagai penyebab utama kematian akibat kanker. Peringkat pertama ditempati oleh kanker paru-paru. Sedangkan pada Wanita kanker payudara merupakan penyebab utama kematian akibat kanker. Adanya benjolan atau penebalan pada payudara merupakan tanda dan gejala yang paling umum, sedangkan tanda dan gejala Tingkat lanjut kanker payudara meliputi kulit cekung, retraksi atau deviasi puting susu dan nyeri, nyeri tekan atau berdarah dari puting. Pengobatan kanker payudara telah berubah selama bertahun-tahun, baik melalui pembedahan maupun secara medis. Pendekatan bedah yang berbeda untuk mengobati tumor payudara meliputi mastektomi saja atau dengan rekonstruksi, baik primer maupun tertunda atau *Breast Conserving Therapy* (BCT) tujuannya untuk mengurangi resiko terjadinya rekurensi local post operatif. Terjadinya kekambuhan dapat ditandai dengan adanya penurunan berat badan, sesak napas atay mengi, kejang, mudah Lelah, *jaundice*, mudah memar atau berdarah, hilang nafsu makan, kesulitan menelan, adanya darah dalam urin atau tinja, serta adanya benjolan baru.

**Kata Kunci:** Faktor kekambuhan, kanker payudara, tubuh.

## **1. PENDAHULUAN**

Kanker payudara merupakan salah satu kanker yang ditakuti oleh kaum Wanita. Kanker payudara pada prinsipnya merupakan tumor ganas yang berasal dari kelenjar kulit, saluran kelenjar, dan jaringan di sebelah luar rongga dada.<sup>1</sup> Sel-sel dalam jaringan payudara mengalami perubahan dan membelah secara tidak terkendali, biasanya menghasilkan benjolan atau massa. Sebagian besar kanker payudara bermula di lobulus (kelenjar susu) atau di ductus yang menghubungkan lobulus ke puting susu.<sup>2</sup> Kanker payudara mengacu pada pertumbuhan abnormal dan proliferasi sel yang tidak menentu yang berasal dari jaringan payudara. Sejumlah sel yang tumbuh dan berkembang dengan tidak terkendali inilah yang disebut kanker payudara. 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.<sup>3</sup>

Residif adalah timbulnya Kembali gejala-gejala penyakit, setelah penyakit itu dinyatakan sembuh. 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.<sup>4</sup> Kekambuhan kanker payudara adalah ketika kanker kembali muncul setelah pengobatan. Kanker payudara kambuh dapat terjadi di tempat awal, atau menyebar ke KGB di dekatnya atau ke area yang lebih jauh dari tubuh Anda.<sup>5</sup>

## **2. PEMBAHASAN**

Di Indonesia, kanker payudara menduduki peringkat pertama sebagai jenis kanker terbanyak dan menjadi salah satu penyumbang kematian terbesar akibat kanker.<sup>6</sup> 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%).<sup>7</sup>

Sel merupakan unit dasar kehidupan manusia. Sel-sel tumbuh dan membelah secara terkontrol untuk menghasilkan lebih banyak sel seperti yang dibutuhkan untuk tubuh tetap sehat.<sup>8</sup> Tetapi sel dapat menjadi dua atau rusak, sel mati dan digantikan dengan sel baru. Sel yang rusak lalu mati dinamakan apoptosis, dan apabila sel yang rusak tidak mati inilah awal terbentuknya

kanker.<sup>9</sup>

Sel dapat terjadi pertumbuhan yang tidak terkendali menyebabkan kerusakan atau mutasi DNA.<sup>10</sup> Empat jenis gen yang bertanggung jawab untuk proses pembelahan sel yaitu onkogen yang mengatur proses pembagian sel, gen penekan tumor yang menghalang dari pembagian sel, suicide gene yang kontrol apoptosis dan gen DNA-perbaikan menginstruksikan sel untuk memperbaiki DNA yang rusak. Maka, kanker merupakan hasil dari mutasi DNA onkogen dan gen penekan tumor sehingga menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali.<sup>11</sup>

Pemeriksaan fisik meliputi pemeriksaan status lokalis, regional, dan sistemik. Biasanya pemeriksaan fisik dimulai dengan menilai status generalis (tanda vital-pemeriksaan menyeluruh tubuh) untuk mencari kemungkinan adanya metastase dan atau kelainan medis sekunder. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan untuk menilai status lokalis dan regionalis. Pemeriksaan ini dilakukan secara sistematis, inspeksi dan palpasi.<sup>12</sup>

Inspeksi dilakukan dengan pasien duduk, pakaian atas dan bra dilepas dan posisi lengan di samping, di atas kepala dan bertolak pinggang. Inspeksi pada kedua payudara, aksila dan sekitar klavikula yang bertujuan untuk mengidentifikasi tanda tumor primer dan kemungkinan metastasis ke KGB.<sup>13</sup>

Palpasi payudara dilakukan pada pasien dalam posisi terlentang (supine), lengan ipsilateral di atas kepala dan punggung diganjal bantal. kedua payudara dipalpasi secara sistematis, dan menyeluruh baik secara sirkular ataupun radial.<sup>14</sup> Palpasi aksila dilakukan dilakukan dalam posisi pasien duduk dengan lengan pemeriksa menopang lengan pasien. Palpasi juga dilakukan pada infra dan supraklavikula.<sup>15</sup>

Mamografi adalah pencitraan menggunakan sinar X pada jaringan payudara yang dikompresi. Mammogram adalah gambar hasil mamografi. Untuk memperoleh interpretasi hasil pencitraan yang baik, dibutuhkan dua posisi mammogram dengan proyeksi berbeda 45 derajat (kraniokaudal dan mediolateral oblique).<sup>16</sup> Mamografi dapat bertujuan skrining kanker payudara, diagnosis kanker payudara, dan follow up / kontrol dalam pengobatan. Mamografi dikerjakan pada wanita usia diatas

35 tahun, namun karena payudara orang Indonesia lebih padat maka hasil terbaik mamografi sebaiknya dikerjakan pada usia >40 tahun. Pemeriksaan Mamografi sebaiknya dikerjakan pada hari ke 7-10 dihitung dari hari pertama masa menstruasi; pada masa ini akan mengurangi rasa tidak nyaman pada wanita pada waktu di kompresi dan akan memberi hasil yang optimal.<sup>17</sup>

Walaupun dalam beberapa hal MRI lebih baik daripada mamografi, namun secara umum tidak digunakan sebagai pemeriksaan skrining karena biaya mahal dan memerlukan waktu pemeriksaan yang lama. Akan tetapi MRI dapat dipertimbangkan pada wanita muda dengan payudara yang padat atau pada payudara dengan implan, dipertimbangkan pasien dengan resiko tinggi untuk menderita kanker payudara.<sup>18</sup>

Penatalaksanaan kanker payudara meliputi pembedahan, kemoterapi, radioterapi, terapi hormonal, targeted therapy, imunoterapi. Pengobatan ini ditujukan untuk memusnahkan kanker atau membatasi perkembangan penyakit serta menghilangkan gejala-gejalanya. Terdapat dua jenis tindakan pembedahan payudara yang umumnya dilakukan, yaitu breast conserving surgery dan mastektomi.<sup>19</sup> Breast conserving surgery, atau Operasi konservasi payudara (BCS) mengangkat kanker dan menyisakan sebanyak mungkin payudara yang normal. Biasanya, beberapa jaringan sehat di sekitarnya dan KGB juga diangkat. Pembedahan konservasi payudara kadang-kadang disebut lumpektomi, kuadrantektomi, mastektomi parsial, atau mastektomi segmental, tergantung pada seberapa banyak jaringan yang diangkat.<sup>20</sup>

Sedangkan, Mastektomi adalah pembedahan untuk mengangkat seluruh payudara. Jika hanya mengangkat satu payudara, ini dikenal sebagai mastektomi tunggal atau unilateral. Jika kedua payudara Anda diangkat, ini dikenal sebagai mastektomi ganda atau bilateral.<sup>21</sup> 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.<sup>22</sup>

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. Biasanya, kemoterapi diberikan 1-2 minggu sesudah operasi (adjuvant chemotherapy) untuk membunuh sel kanker yang mungkin tertinggal.<sup>23</sup> Sedangkan, apabila tumornya sangat besar sebaiknya kemoterapi dilakukan sebelum operasi (neoadjuvant chemotherapy) untuk menyusutkan ukuran tumor. Efek samping dari kemoterapi ini adalah pasien akan mengalami mual, muntah, infeksi, dan rambut rontok.<sup>24</sup>

Radioterapi merupakan pengobatan dengan melakukan penyinaran berkekuatan tinggi ke daerah yang terserang kanker untuk merusak DNA sel-sel kanker.<sup>25</sup> Metode ini dapat dilakukan sebelum atau sesudah dilakukan operasi. Radioterapi juga digunakan untuk mengobati kekambuhan lokal pada tempat asal atau di aksila, dan pada kanker payudara stadium lanjut untuk

memperkecil tumor yang terlalu besar untuk diangkat. Efek samping utama jangka pendek adalah reaksi kulit terasa terbakar, menjadi kering, dan bersisik atau gatal. Timbul noda? noda kecil kemerahan yang disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah kecil.<sup>26</sup>

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. Targeted therapy adalah pemberian obat yang secara khusus ditargetkan untuk menghambat pertumbuhan protein tertentu. Terapi ini umumnya digunakan pada kanker HER2+. Beberapa obat yang digunakan dalam terapi target adalah trastuzumab, pertuzumab, dan lapatinib.<sup>27</sup>

Imunoterapi tidak hanya dapat membunuh sel kanker, membersihkan sisa-sisa sel kanker, serta mencegah kekambuhan dan penyebaran kanker, tetapi juga dapat memulihkan dan membangun kembali sistem kekebalan tubuh pasien, serta mengontrol pertumbuhan kanker payudara. Pada beberapa kasus, teknologi minimal invasif ini dapat secara efektif melindungi keutuhan payudara pasien, serta menghilangkan ketakutan pasien terhadap proses mastektomi.<sup>28</sup>

Tujuan dari pemeriksaan payudara sendiri adalah mendeteksi dini apabila terdapat benjolan pada payudara, terutama yang dicurigai ganas, sehingga dapat menurunkan angka kematian. Meskipun angka kejadian kanker payudara rendah pada wanita muda, namun sangat penting untuk diajarkan SADARI semasa muda agar terbiasa melakukannya di kala masa tua. wanita premenopause (belum memasuki masa menopause) sebaiknya melakukan sadari setiap bulan, hari ke-3 setelah siklus menstruasinya selesai.<sup>29</sup> Residif adalah timbulnya kembali gejala- gejala penyakit, setelah penyakit itu dinyatakan sembuh. 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.<sup>30</sup>

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.<sup>26</sup>

Beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko relaps yaitu derajat keganasan high grade, infiltrasi kelenjar aksila positif, ukuran tumor lebih dari 5 cm (T3), usia muda saat diagnosis, ekspresi ER/PR negatif, ada lymphatic vascular invansion, ekspresi HER2 positif kuat, mutasi p53 dan ekspresi Cathepsin- D positif. Akhir-akhir ini berkembang biomarker baru seperti TIL (tumor Infiltrating Lymphocyte) atau Akt, PTEN, atau PDL-1 dan profil genotip PIK3CA mutation atau PAM50l atau NF1 mutation (endokrin resistant) juga sangat menentukan keberhasilan pengobatan serta prognosis kanker payudara, tetapi di Indonesia masih belum tersedia untuk fasilitas deteksinya.

Faktor yang Dapat Dimodifikasi antar lain: 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. Androstenedion dan testosteron yang diubah menjadi estradiol dalam jaringan adiposa kemungkinan besar mendasari peningkatan payudara terpapar 38 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+.<sup>19</sup>

Alkohol mengandung berbagai zat karsinogenik yang masuk selama proses fermentasi seperti nitrosamines, asbestos fibers, phenols, dan hidrokarbon. 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 precursor adrenal, yang dilepaskan di jaringan perifer menjadi estrogen. Sedangkan, konsumsi alkohol pada wanita premenopause terbukti meningkatkan kadar 17 $\beta$ -estradiol dalam air liur dan serum. 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.<sup>28</sup>

Sedangkan factor yang tidak dapat dimodifikasi antara lain: Gradasi histopatologi dapat digunakan sebagai predictor 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. Kanker payudara dengan gradasi rendah memiliki hazard ratio kekambuhan yang lebih rendah dibandingkan dengan kanker payudara gradasi tinggi.<sup>31</sup>

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 locoregional.<sup>31</sup>

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.<sup>17</sup>

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. 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. 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. Keberadaan angiogenik dapat dievaluasi dengan memeriksa keterlibatan pembuluh darah yang merangsang pertumbuhan tumor dan penyebaran metastasis. Adanya angiogenik menandakan bahwa kanker tersebut berkembang menjadi lebih agresif.<sup>23</sup>

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.<sup>28</sup>

Kekambuhan local berarti kanker berada di tempat yang sama dengan kanker asli atau sangat dekat dengannya. 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. Pada pasien yang menjalani mastektomi, sebagian kulit dan lemak payudara dibiarkan, hal inilah yang kemungkinan menjadi penyebab terjadinya kekambuhan lokal.<sup>12</sup>

Kekambuhan regional berarti tumor telah tumbuh menjadi kelenjar getah bening atau jaringan di dekat kanker asli kekambuhan jauh berarti kanker telah menyebar ke organ atau jaringan yang jauh dari kanker aslinya.<sup>17</sup>

Kekambuhan jauh berarti kanker telah menyebar ke organ atau jaringan yang jauh dari kanker aslinya. Metastasis jauh dapat terjadi melalui dua jalur, yakni jalur hematogen dan limfogen. Status demografi, seperti usia dan tempat tinggal, ternyata berhubungan dengan kejadian kanker payudara metastasis jauh. Sulit untuk menentukan onset terjadinya metastasis jauh, namun mayoritas penderita kanker payudara metastasis jauh adalah kelompok usia >40 tahun. Terdapat beberapa faktor yang dianggap berperan dalam kejadian metastasis jauh. Keterlibatan KGB dan invasi limfovaskular yang positif berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya metastasis jauh.<sup>9</sup>

Kemoterapi yang rutin dapat membunuh sel-sel kanker. Kemoterapi primer dan pengobatan metastasis berfungsi untuk memperlambat perkembangan penyakit, mengurangi keluhan, memperlambat masa remisi (waktu bebas penyakit) serta memperpanjang usia hidup. Pasien yang tidak patuh melakukan kemoterapi sesuai dengan instruksi pengobatan maka sel kanker akan menjalar ke organ lain yang semula sehat dan percepatan perkembangan sel kanker semakin menjalar. Terjadinya keluhan-keluhan tersebut disebabkan karena proses penyebaran sel kanker ke organ tubuh lainnya. Sel kanker yang dibiarkan akan menyebar keseluruh bagian organ sehat yang ada mempengaruhi fungsi organ atau bermetastasis ke bagian tubuh yang lebih jauh dan mengakibatkan kematian.<sup>31</sup>

### 3. SIMPULAN

Pasien yang terlambat atau tidak teratur menjalani terapi karena beberapa alasan yaitu kurang motivasi, khawatir efek buruk yang dapat ditimbulkan terhadap tubuh, merasa kondisi tubuh tidak ada perubahan ke arah yang baik, tidak dapat beraktivitas seperti biasa, tidak kuat dengan efek samping obat, serta berbagai alasan lain seperti pekerjaan, keluarga, transportasi, dana dan lain-lain. Ketidapatuhan tersebut juga disebabkan karena proses pengobatan kanker payudara yang memakan waktu lama, takut akan kematian serta tidak adanya dukungan keluarga seringkali juga membuat pasien frustrasi dan akhirnya berhenti berobat (drop-out).

### DAFTAR PUSTAKA

1. Agustina R. 2015. Peran Derajat Differensiasi Histopatologik Dan Stadium Klinis Pada Rekurensi Kanker Payudara. *Majority*. 4(7): 129–34.
2. Ahmad A. 2013. Pathways to Breast Cancer Recurrence. *ISRN Oncology*. 2013: 1–16.
3. 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.
4. 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.
5. Anggraini D, Nursanti I, Sari IP, Wahyuni S. Kualitas Kesehatan Seksual Perempuan dengan Kanker Payudara selama Menjalani Pengobatan. *Pros Semin Nas Penelit LPPM UMJ*. 2023;1(1).
6. Ardhiansyah AO. 2021. *Dasar-dasar Onkologi dan Hallmark of Cancer*. Surabaya: Airlangga University Press
7. Arisandi R, Sukohar A. 2016. Seledri (*Apium graveolens L*) sebagai Agen Kemopreventif bagi Kanker. *Medical Journal of Lampung University* 5 (2), 95-100
8. Ashariati A. 2019. *Manajemen Kanker Payudara Komprehensif*. Airlangga University Press : Surabaya.
9. Ayurini RI, Parmitasari DLN. 2015. Kepatuhan Pengobatan Pada Pasien Kanker. *PSIKODIMENSIA*, 14 (2).
10. Cancer Research UK. 2024. Mastectomy- Surgery to Remove your Breast
11. Cleveland and clinic 2023. Breast Cancer Article <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/3986-breast-cancer>

12. 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): 927–935.
13. Costa R, Hansen N, Gradishar WJ. 2018. Locally Advanced Breast Cancer. In *The Breast*: Elsevier Inc.
14. Dinas Kesehatan Provinsi Lampung. 2022. Profil Kesehatan Provinsi Lampung. Dinas Kesehatan Provinsi Lampung.
15. Frank S, Carton M, Dubot C, Campone M, Pistilli B, Dalenc F, et al. Impact of age at diagnosis of metastatic breast cancer on overall survival in the real-life ESME metastatic breast cancer cohort. *Breast*. 2020;52:50–7.
16. ale RP. Combination Cancer Therapy [Internet]. 2022. Available from: <https://www.msmanuals.com/home/cancer/prevention-and-treatment-of?cancer/combination-cancer-therapy>
17. Galimberti V, Vicini E, Corso G, Morigi C, Fontana S, Sacchini V, et al. 2017. Nipple- sparing and skin-sparing mastectomy: Review of aims, oncological safety and contraindications. *Breast. Suppl 1(Suppl 1):S82-S84*.
18. Ginting MS. 2021. Faktor Risiko Dari Rekurensi Kanker Payudara Pada Populasi Asia: Studi Meta-Analisis [Online]. Available At: <https://Repository.Usu.Ac.Id/Handle/123456789/46549> (Diakses: 8 Maret 2023).
19. Goethals A, Rose J. Mastectomy. [Updated 2022 Oct 6]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538212/>
20. Haryanti N. 2018. Gambaran Stres Dan Mekanisme Koping Pasien Kanker Payudara Pre Operasi Mastektomi Jalur Reguler Di Rsup Dr. Kariadi Semarang. Sarjana / Sarjana Terapan (S1/D4) Thesis, Universitas Muhammadiyah Semarang.
21. Herawati A, Rijal S, Arsal ASF, Purnamasari R, Abdi DA. Karakteristik Kanker Payudara. *FAKUMI Med J J Mhs Kedokt*. 2021;1(1):44–53.
22. Hulu Vt, Sinaga Tr. 2019. Analisis Data Statistik Parametrik Aplikasi Spss Dan Statcal (Sebuah Pengantar Untuk Kesehatan). Medan: Yayasan Kita Menulis.
23. Imron I. Analisa Pengaruh Kualitas Produk Terhadap Kepuasan Konsumen Menggunakan Metode Kuantitatif Pada CV. Meubele Berkah Tangerang. *Indones J Softw Eng*. 2019;5(1):19–28.
24. Irawan E., 2019. Faktor-Faktor Pelaksanaan Sadari/ Breast Self Examination (Bse) Kanker Payudara (Literature Review). *Jurnal Keperawatan Bsi*, 6(1). <https://doi.org/10.31311/V6i1.3690>

25. Jamnasi J, Gondhowiardjo SA, Djoerban Z, Siregar NC, Poetiray ED, Tunggono AP. Faktor Risiko Terjadinya Metastasis Jauh pada Pasien Kanker Payudara. *Radioter Onkol Indones.* 2018;7(2).
26. 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.
27. Kamaladewi I. 2017. Mengenal Dan Mencegah 7 Kanker Pada Wanita : Cara Alami Deteksi Dini.
28. Kementerian Kesehatan RI. 2018. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Payudara. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
29. Kemenkes. Kankerberulang (Recurrence): Deteksi Dini dan Pencegahan [Internet]. 2022. Available from: [https://yankes.kemkes.go.id/view\\_artikel/738/kanker-berulang-recurrence?deteksi-dini-dan-pencegahan](https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/738/kanker-berulang-recurrence?deteksi-dini-dan-pencegahan)
30. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. 2015. Panduan Nasional Penanganan Kanker Payudara. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
31. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. 2017. Robbins Basic Pathology 10th ed. Elsevier.