

FAKTOR - FAKTOR YANG MEMENGARUHI *DISEASE FREE SURVIVAL* 5 TAHUN PASIEN KANKER PAYUDARA DI RSUD RADEN MATTATHER JAMBI

Shakira Zahra Amanta^{1*}, Adelina Fitri², Helmi Suryani Nasution³, Rd. Halim⁴, Hendra Dhermawan Sitanggang⁵

Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jambi^{1,2,3,4,5}

*Corresponding Author : shakira.zahraa@gmail.com

ABSTRAK

Kanker payudara merupakan jenis kanker paling umum di dunia dan penyebab utama kematian global, dengan dua dari tiga pasien yang mengalami kekambuhan tidak bertahan hingga lima tahun. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis *Disease Free Survival* 5 tahun pada pasien kanker payudara berdasarkan aspek penderita dan klinis di RSUD Raden Mattaher Jambi. Penelitian ini menggunakan analisis data sekunder dari rekam medis pasien kanker payudara yang didiagnosis tahun 2017–2019 di RSUD Raden Mattaher Jambi, dengan desain kohort retrospektif. Sampel berjumlah 96 pasien dari populasi kohort dinamis (cohort dynamic). Analisis dilakukan dengan metode Kaplan-Meier dan uji *log-rank* menggunakan STATA 14, dengan nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan. Probabilitas kesintasan bebas kekambuhan selama 5 tahun pada pasien kanker payudara di RSUD Raden Mattaher Jambi adalah 61,85%. Probabilitas kesintasan bebas kekambuhan lebih rendah pada pasien berusia < 40 tahun (41,30%), IMT ≥ 23 kg/m² (45,92%), stadium III (5,03%), grade buruk (30,25%), status nodal positif (23,86%), ukuran tumor > 50 mm (10,70%), subtipe non-luminal (28,56%), invasi limfovaskular (27,08%), serta yang hanya menjalani pembedahan atau kemoterapi (33,33%). Terdapat perbedaan signifikan dalam rata-rata waktu kesintasan bebas kekambuhan berdasarkan usia, IMT, stadium, grade, status nodal, ukuran tumor, subtipe molekuler, invasi limfovaskular, dan jenis terapi ($p < 0,05$). Meskipun telah menjalani pengobatan utama, pasien tetap berisiko mengalami kekambuhan. Oleh karena itu, diagnosis dini, kontrol rutin dan edukasi terkait gejala kekambuhan sangat diperlukan, serta rumah sakit perlu memastikan pemantauan dan perawatan yang tepat.

Kata kunci: *disease free survival*, DFS, kanker payudara, kohort retrospektif

ABSTRACT

Breast cancer is the most common type of cancer worldwide and a leading cause of global mortality, with two out of three patients experiencing recurrence not surviving beyond five years. Disease-Free Survival (DFS) in breast cancer patients varies and is influenced by multiple factors. This study aims to analyze the 5-year Disease-Free Survival of breast cancer patients based on patient characteristics and clinical aspects at Raden Mattaher General Hospital, Jambi. This study utilized secondary data analysis from medical records of breast cancer patients diagnosed between 2017 and 2019 at Raden Mattaher General Hospital, Jambi, using a retrospective cohort design. A total of 96 patients were included from a dynamic cohort population. Data analysis was conducted using the Kaplan-Meier method and log-rank test with STATA 14, considering p -values < 0.05 as statistically significant. The probability of 5-year Disease-Free Survival among breast cancer patients at Raden Mattaher General Hospital was 61.85%. Lower Disease-Free Survival probabilities were observed in patients aged < 40 years (41.30%), BMI ≥ 23 kg/m² (45.92%), stage III (5.03%), poor tumor grade (30.25%), positive nodal status (23.86%), tumor size > 50 mm (10.70%), non-luminal subtype (28.56%), lymphovascular invasion (27.08%), and those receiving only surgery or chemotherapy (33.33%). Significant differences were found in Disease-Free Survival based on age, BMI, stage, grade, nodal status, tumor size, molecular subtype, lymphovascular invasion, and type of therapy ($p < 0.05$). Despite undergoing primary treatment, patients remain at risk of recurrence. Therefore, early diagnosis, regular follow-ups and education on recurrence symptoms are essential, and hospitals must ensure proper monitoring and appropriate treatment.

Keywords: *breast cancer, cohort retrospective, DFS, disease free survival*

PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel-sel abnormal yang tidak terkendali pada payudara sehingga menyebabkan terbentuknya tumor. Jika tidak segera ditangani, tumor ini bisa menyebar ke bagian tubuh lain dan berpotensi mengakibatkan kematian. Meskipun telah menjalani pengobatan dan mencapai keberhasilan, masih sering ditemukan kasus kekambuhan pada pasien kanker payudara yang menjadikannya masalah di bidang manajemen kanker payudara (American Cancer Society, 2022; WHO, 2024).

Kekambuhan (*relaps*) kanker merupakan kembalinya kanker di tempat yang sama atau lokasi lain di tubuh setelah dilakukan pengangkatan dan pengobatan awal dengan tujuan kuratif (Eveline et al., 2017; Trisal, 2023). Kanker payudara yang kambuh tersebut dapat berkembang di tempat asalnya, atau menyebar ke kelenjar getah bening terdekat atau ke area yang lebih jauh di tubuh (Trisal, 2023). Pada kekambuhan, terdapat istilah *Disease Free Survival* (DFS). DFS merupakan periode waktu setelah pengobatan utama untuk penyembuhan kanker dimana pasien bertahan hidup (*survive*) tanpa menunjukkan tanda atau gejala kembali dari kanker tersebut, sehingga dapat disimpulkan bahwa kekambuhan menandakan akhir dari periode DFS (National Cancer Institute, n.d.).

Kejadian kekambuhan (*relaps*) pada kanker payudara tidak dilaporkan secara luas seperti insiden dan kasus kematian kanker, dikarenakan prevalensi kekambuhan kanker payudara bervariasi secara global tergantung pada jenis faktor, termasuk tahap kanker saat diagnosis awal dan jenis perawatan yang diterima. Namun berdasarkan penelitian yang dilakukan di beberapa negara didapatkan angka *relaps* pada kanker payudara bervariasi secara global, yaitu 5-30% setelah pengobatan awal (Botteri et al., 2009; Lafourcade et al., 2018; Saphner et al., 1996; Sestak et al., 2013). Sementara itu, di Asia pada wanita yang terdiagnosis kanker payudara, berkisar antara 13% hingga 25% mengalami kekambuhan lokal ataupun regional (*locoregional*) (Ithimakin et al., 2023; Singh et al., 2022; Ture et al., 2009; Wangchinda & Ithimakin, 2016). Serta untuk di Indonesia, berdasarkan hasil dari beberapa penelitian sebelumnya mengenai kekambuhan di berbagai kota, yaitu Surabaya, Bali dan Padang, menunjukkan bahwa angka kekambuhan kanker payudara setelah pengobatan selama masa *follow up* 5 tahun berturut-turut adalah 17%, 9,9% dan 19,4% (Ayuza et al., 2020; Chandradewi et al., 2022; Tango, 2016).

Perbedaan angka kekambuhan kanker payudara ini juga terlihat pada data di tingkat lokal, seperti yang terlihat di RSUD Raden Mattaher Jambi. Rumah Sakit Umum Daerah Jambi Raden Mattaher merupakan rumah sakit pemerintah tipe B yang berlokasi di Kota Jambi dan berfungsi sebagai rumah sakit rujukan dan pendidikan di Provinsi Jambi. Dengan kasus kekambuhan yang dilaporkan sebanyak 23 kasus (19,5%) dari 118 pasien yang didiagnosis di RSUD Raden Mattaher Jambi pada Tahun 2017 -2019 (Gusmana, 2024).

Kekambuhan (*relaps*) pada kanker menandakan prognosis yang buruk, misalnya menunjukkan bahwa kanker tersebut menjadi lebih agresif atau resisten terhadap terapi sehingga sering dikaitkan dengan menurunnya *survival rate*. Angka harapan hidup dalam 5 tahun pada wanita yang mengalami kekambuhan sekitar 21-36% yang berarti lebih dari dua dari tiga pasien kanker payudara kemungkinan besar tidak akan bertahan lima tahun setelah mengalami kekambuhan (Pan et al., 2010).

Kelangsungan hidup bebas penyakit (DFS) tiap individu penderita kanker payudara dapat berbeda-beda. Penelitian yang dilakukan Koca., dkk (2022) di Turki mengenai faktor prognostik yang memengaruhi *Disease Free Survival* (DFS) tahun ke-5 pada pasien kanker payudara adalah 74,1% (Koca et al., 2022). Pada penelitian yang dilakukan Safarudin., et al di RS Kanker Dharmais Jakarta menunjukkan probabilitas kelangsungan hidup bebas kekambuhan pasien kanker payudara pada tahun kelima adalah 70% (Safarudin et al., 2016).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Yap., et al (2023) di Filipina bahwa tingkat kelangsungan hidup bebas kekambuhan (DFS) pada tahun kelima sebesar 77,1% (Yap et al., 2023).

Untuk memperkirakan kemungkinan kekambuhan dan kelangsungan hidup bebas penyakit (DFS) digunakan faktor prognostik. Secara umum, faktor prognostik yang dapat memengaruhi *Disease Free Survival* pada pasien kanker payudara adalah aspek penderita berupa usia, indeks massa tubuh (*lifestyle*); aspek klinis berupa stadium klinis, ukuran tumor, status nodal, grade, sub tipe molekuler, status invasi limfovaskular (LVI) dan jenis terapi/ pengobatan (Devita et al., 2001; Ramli, 2015; Soerjomataram et al., 2008). Penelitian tentang kelangsungan hidup bebas penyakit kanker payudara di Provinsi Jambi dengan analisis kesintasan (*survival*) belum pernah dilakukan. Analisis survival bermanfaat untuk mengidentifikasi peluang pasien kanker payudara untuk tetap bebas dari kekambuhan melebihi masa waktu tertentu (fungsi *survival*), mengetahui *rate* kemungkinan kekambuhan pada saat tertentu (fungsi *hazard*) dan mengidentifikasi faktor-faktor yang memengaruhi kelangsungan hidup bebas penyakit bagi pasien kanker payudara. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui *Disease Free Survival* 5 tahun pasien kanker payudara berdasarkan aspek penderita dan aspek klinis di RSUD Raden Mattaher Jambi.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif dengan populasi kohort dinamis, yaitu peserta tidak ditetapkan sejak awal dan dapat ditambahkan seiring waktu jika memenuhi syarat, dimana subjek tidak diikuti secara bersamaan sejak awal studi, tetapi diobservasi bertahap selama lima tahun. Sampel penelitian dihitung menggunakan rumus Lemeshow (uji hipotesis beda dua *rate* analisis survival) dan diperoleh jumlah minimal 96 sampel, dengan teknik total sampling. Penelitian ini telah memperoleh sertifikat etik dari Komite Etika Penelitian Kesehatan RSUD Raden Mattaher Jambi dengan nomor sertifikat S.172/SPE/III/2025. Kriteria inklusi mencakup pasien yang didiagnosis kanker payudara stadium I, II, atau III pada Januari 2017 – Oktober 2019, serta menerima pengobatan utama atau perawatan untuk penyembuhan di RSUD Raden Mattaher Jambi. Sementara itu, kriteria eksklusi meliputi pasien dengan riwayat atau diagnosis kanker selain kanker payudara dalam lima tahun terakhir.

Variabel dependen penelitian ini adalah kelangsungan hidup bebas kekambuhan (DFS) selama lima tahun, dengan event yang didefinisikan sebagai kejadian kekambuhan locoregional atau metastasis jauh sejak pengobatan utama. Data kejadian kekambuhan diperoleh dari rekam medis rumah sakit, sementara pasien yang tidak mengalami event, meninggal, atau *lost to follow-up* selama periode observasi dikategorikan sebagai sensor. Variabel independen yang dianalisis meliputi usia, indeks massa tubuh (IMT), stadium klinis, ukuran tumor, status nodal, grade, sub tipe molekuler, status invasi limfovaskular (LVI), serta jenis terapi atau pengobatan. Sumber data berasal dari rekam medis pasien kanker payudara, dan analisis yang digunakan mencakup analisis deskriptif serta uji *log-rank* untuk membandingkan kelangsungan hidup bebas kekambuhan antar kelompok.

HASIL

Berdasarkan hasil analisis data, dari 96 pasien kanker payudara diperoleh sensor (tidak kambuh/ meninggal/ *loss to follow up*) sebanyak 69 orang (71,9%) dan mengalami *event* (kambuh) sebanyak 27 orang (28,1%). Tabel 1 menunjukkan hasil analisis data univariat variabel usia, indeks massa tubuh (IMT), stadium klinis, ukuran tumor, status nodal, grade, sub tipe molekuler, status invasi limfovaskular (LVI), serta jenis terapi atau pengobatan.

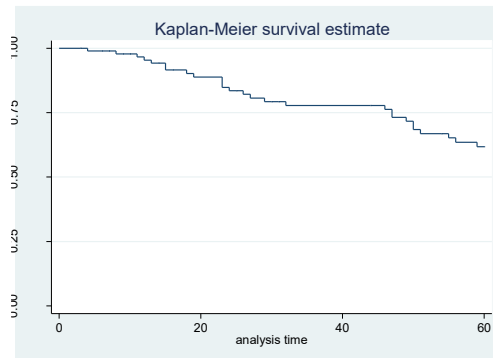
Tabel 1. Distribusi Frekuensi Pasien Kanker Payudara yang Didiagnosis di RSUD Raden Mattaher Jambi Januari 2017 – Oktober 2019 (n = 96)

Variabel	Kategori	Event		Sensor		Total	
		n	%	n	%	n	%
Usia	≥ 40 Tahun	15	21,4	55	78,6	70	100
	< 40 Tahun	12	46,2	14	53,8	26	100
Indeks Massa Tubuh (IMT)	< 23 kg/m ²	15	21,1	56	78,9	71	100
	≥ 23 kg/m ²	12	48	13	52	25	100
Stadium Klinis	Stadium I	0	0	19	100	19	100
	Stadium II	6	12,8	41	87,2	47	100
	Stadium III	21	70	9	30	30	100
Grade	Grade I	1	10	9	90	10	100
	Grade II	7	14,9	40	85,1	47	100
	Grade III	19	48,7	20	51,3	39	100
Status Nodal	Tidak Ada	1	2	49	98	50	100
	Ada	26	56,5	20	43,5	46	100
Ukuran Tumor	≤ 50 mm	14	18,4	62	81,6	76	100
	> 50 mm	13	65	7	35	20	100
Subtipe Molekuler	Luminal A	0	0	19	100	19	100
	Luminal B	3	9,1	30	90,9	33	100
	HER2	13	59,1	9	40,9	22	100
	TNBC	11	50	11	50	22	100
Status Invasi Limfovaskular	Tidak Ada	6	10	54	90	60	100
	Ada	21	58,3	15	41,7	36	100
Jenis Terapi/Pengobatan	Pembedahan dan Kemoterapi	18	23,4	59	76,6	77	100
	Pembedahan	4	44,4	5	55,6	9	100
	Kemoterapi	4	44,4	5	55,6	9	100

Berdasarkan tabel 1, kejadian kekambuhan (event) terbanyak ditemukan pada pasien dengan usia < 40 tahun (46,2%), IMT ≥ 23 kg/m² (48%), stadium III (70%), grade III (48,7%), status nodal positif (56,5%), ukuran tumor > 50 mm (65%), subtipe non-luminal HER2 (59,1%), dan adanya invasi limfovaskular (58,3%). Serta, pasien yang hanya menerima pengobatan tunggal, baik pembedahan maupun kemoterapi, masing-masing mencatatkan persentase event sebesar 44,4%.

Gambar 1 menunjukkan bahwa probabilitas kesintasan bebas kekambuhan (Disease Free Survival) secara keseluruhan selama 5 tahun terus mengalami penurunan yang cukup drastis tiap tahunnya. Namun pada bulan 32 hingga bulan 44 tidak terlihat adanya perubahan masa bebas kekambuhan, yang kemudian dari bulan 45 hingga bulan 59 terjadi penurunan masa bebas kekambuhan kembali.

Probabilitas kesintasan bebas kekambuhan (DFS) selama 5 tahun pada pasien kanker payudara yang dirawat di RSUD Raden Mattaher Jambi cukup rendah. Pada bulan ke-12, sekitar 95,45% pasien masih bebas dari kekambuhan. Namun, angka ini menurun seiring berjalannya waktu, dengan probabilitas kesintasan bebas kekambuhan pada bulan ke-24 sebesar 83,49%. Pada bulan ke-36, angka ini turun menjadi 77,80%, dan pada bulan ke-48, probabilitas kesintasan bebas kekambuhan mencapai 73,22%. Di bulan ke-60, hanya 61,85%, yang berarti dari 100 pasien yang diamati, sekitar 62 pasien berhasil bertahan tanpa kekambuhan hingga akhir periode pengamatan selama 5 tahun.

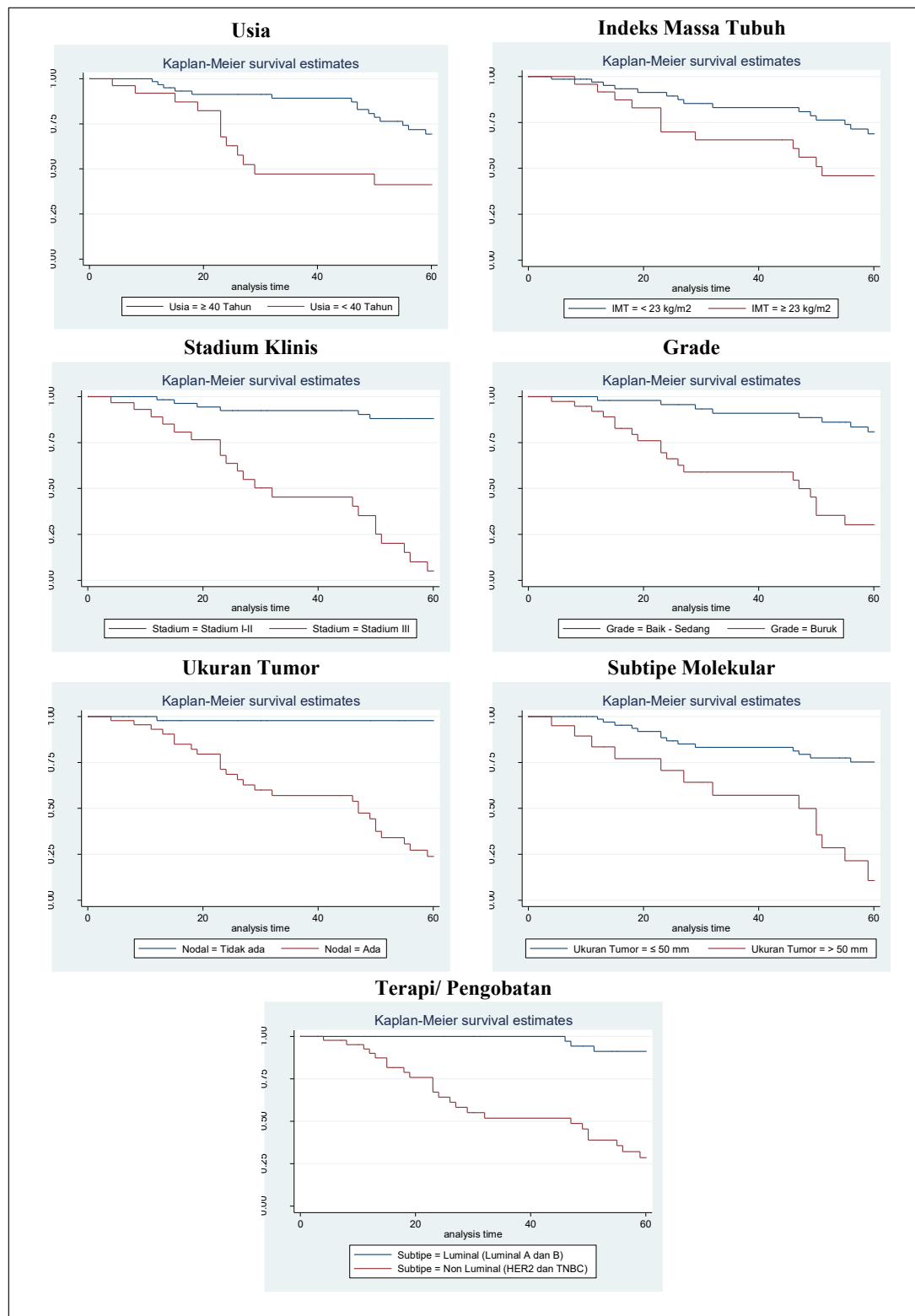


Gambar 1. Grafik Kaplan Meier Kesintasan Bebas Kekambuhan 5 Tahun Pasien Kanker Payudara yang Didiagnosis di RSUD Raden Mattaher Jambi Januari 2017 - Oktober 2019

Gambar 2 menunjukkan bahwa usia merupakan faktor yang berpengaruh terhadap kesintasan bebas kekambuhan (DFS). Pasien berusia <40 tahun memiliki DFS lebih rendah dibandingkan pasien yang berusia ≥ 40 tahun, dengan penurunan kurva survival yang lebih tajam, terutama pada awal pengamatan. Selisih terbesar terjadi pada bulan ke-26, sebesar 33,8%, yang mencerminkan risiko kekambuhan lebih tinggi pada kelompok usia muda. Selain itu, indeks massa tubuh (IMT) juga berperan dalam prognosis pasien, di mana pasien dengan $IMT \geq 23 \text{ kg/m}^2$ memiliki DFS lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang memiliki $IMT < 23 \text{ kg/m}^2$. Perbedaan ini paling signifikan pada bulan ke-51 dengan selisih sebesar 30,4%. Demikian pula, stadium penyakit berpengaruh terhadap DFS, dengan pasien stadium III mengalami penurunan DFS lebih cepat dibandingkan pasien stadium I-II, terutama setelah bulan ke-29.

Selain faktor usia, IMT, dan stadium penyakit, karakteristik tumor juga memegang peran penting dalam prognosis pasien. Gambar 2 menunjukkan derajat keganasan tinggi (grade III) dikaitkan dengan penurunan DFS yang lebih cepat dibandingkan dengan tumor grade I-II, dengan selisih terbesar sebesar 45,1% pada bulan ke-49. Keberadaan nodal (KGB) juga berdampak negatif terhadap DFS, dengan perbedaan signifikan antara pasien dengan nodal positif dan negatif sejak bulan ke-12 hingga bulan ke-59. Selain itu, ukuran tumor menjadi faktor yang berkontribusi terhadap prognosis. Pasien dengan tumor $>50 \text{ mm}$ memiliki DFS lebih rendah dibandingkan pasien dengan tumor $\leq 50 \text{ mm}$, dengan penurunan DFS yang lebih tajam, terutama pada periode bulan ke-4 hingga ke-27 serta bulan ke-44 hingga ke-59.

Probabilitas *Disease Free Survival* pada Subtipe HER2 dan triple-negative breast cancer (TNBC) memiliki DFS lebih rendah dibandingkan subtipe Luminal A dan B, dengan pasien HER2 dan TNBC mengalami penurunan DFS lebih cepat. Pasien dengan invasi limfovaskular juga mengalami penurunan DFS yang lebih tajam dibandingkan dengan pasien tanpa invasi limfovaskular, terutama antara bulan ke-8 hingga bulan ke-29 serta bulan ke-46 hingga ke-59, dengan selisih terbesar sebesar 56% pada bulan ke-55. Selain itu, jenis terapi yang diberikan berpengaruh terhadap prognosis. Pasien yang hanya menjalani satu jenis terapi, baik kemoterapi maupun pembedahan saja, memiliki DFS lebih rendah dibandingkan pasien yang menjalani kombinasi pembedahan dan kemoterapi. Meskipun kurva survival pasien dengan terapi kombinasi sempat menurun pada bulan ke-4 hingga ke-11 serta bulan ke-21, pasien yang menerima terapi tunggal mengalami penurunan DFS lebih tajam setelah bulan ke-12 dan ke-22.



Gambar 2. Grafik Kaplan-Meier Berdasarkan Variabel Penelitian

Tabel 2. Analisis Bivariat *Disease Free Survival* 5 Tahun Pasien Kanker Payudara yang Didiagnosis di RSUD Raden Mattaher Jambi Januari 2017 - Oktober 2019

Variabel	Kategori	% Prob. Kumulatif	Hazard Rate	<i>p-log rank</i>
Usia	< 40 Tahun	41,3	14,8	0,0041
	≥ 40 Tahun	69,38	5,2	
Indeks Massa Tubuh	≥ 23 kg/m ²	45,92	12,1	0,0368
	< 23 kg/m ²	68,81	5,6	
Stadium Klinis	Stadium III	5,03	25,3	0,000
	Stadium I-II	88,04	2,1	
Grade	Buruk	30,25	16,2	0,000
	Baik-Sedang	80,88	3,2	
Status Nodal	Ada	23,86	17,7	0,000
	Tidak ada	97,78	0,4	
Ukuran Tumor	> 50 mm	10,70	21,4	0,000
	≤ 50 mm	75,28	4,6	
Subtipe Molekuler	Non-Luminal (HER2 dan TNBC)	28,56	17,6	0,000
	Luminal (Luminal A dan B)	91,24	1,3	
Invasi Limfovaskular	Ada	27,08	18,4	0,000
	Tidak ada	84,80	2,4	
Terapi/Pengobatan	Pembedahan	68,80	5,7	0,0176
	Kemoterapi			
	Pembedahan	33,33	14,3	
	Kemoterapi	33,33	17,4	

Berdasarkan Tabel 2, ditunjukkan bahwa probabilitas kumulatif pasien mendapatkan hasil yang berbanding terbalik terhadap kecepatan kekambuhan (*hazard rate*). Pasien berusia ≥ 40 tahun memiliki DFS 5 tahun tertinggi, yaitu 69,38%, sementara pasien < 40 tahun memiliki kecepatan kekambuhan tertinggi sebesar 14,8/1000 orang-bulan, artinya, dari 1000 pasien berusia < 40 tahun, sekitar 15 orang mengalami kekambuhan selama 1 bulan. Pada kategori usia terdapat perbedaan yang signifikan (*p-log rank* = 0,0041). IMT juga berperan dalam DFS, di mana pasien dengan IMT < 23 kg/m² memiliki DFS 5 tahun lebih tinggi (68,81%) dibandingkan pasien dengan IMT ≥ 23 kg/m² yang memiliki kecepatan kekambuhan 12,1/1000 orang-bulan, dengan perbedaan yang signifikan (*p-log rank* = 0,0368). Faktor stadium penyakit juga memengaruhi DFS, dengan pasien pada stadium I-II memiliki probabilitas DFS 5 tahun tertinggi (88,04%), sedangkan pasien stadium III menunjukkan kecepatan kekambuhan tertinggi (25,3/1000 orang-bulan), dengan perbedaan yang signifikan (*p-log rank* = 0,000).

Selain itu, karakteristik tumor seperti grade keganasan, status nodal, dan ukuran tumor juga memengaruhi DFS. Pasien dengan tumor grade baik-sedang memiliki DFS 5 tahun tertinggi (80,88%), sedangkan pasien dengan grade buruk menunjukkan kecepatan kekambuhan 16,2/1000 orang-bulan, dengan perbedaan yang signifikan (*p-log rank* = 0,000). Pasien tanpa nodal memiliki DFS 5 tahun tertinggi (97,78%), sedangkan pasien dengan nodal memiliki kecepatan kekambuhan 17,7/1000 orang-bulan (*p-log rank* = 0,000). Ukuran tumor juga berperan, di mana pasien dengan tumor ≤ 50 mm memiliki DFS 5 tahun tertinggi (75,28%), sementara pasien dengan tumor > 50 mm memiliki kecepatan kekambuhan 21,4/1000 orang-bulan (*p-log rank* = 0,000).

Faktor biologis dan jenis terapi turut berkontribusi terhadap DFS. Pasien dengan subtipe luminal memiliki DFS 5 tahun tertinggi (91,24%), sementara pasien dengan subtipe non-luminal mengalami kekambuhan lebih cepat (17,6/1000 orang-bulan, *p-log rank* = 0,000). Selain itu, invasi limfovaskular juga berpengaruh, dengan pasien tanpa invasi memiliki DFS 5 tahun tertinggi (84,80%), sementara pasien dengan invasi mengalami kekambuhan lebih cepat (18,4/1000 orang-bulan, *p-log rank* = 0,000). Dari segi terapi, pasien yang menjalani kombinasi

pembedahan dan kemoterapi memiliki DFS 5 tahun tertinggi (68,80%), sementara pasien yang hanya menjalani kemoterapi menunjukkan kecepatan kekambuhan lebih tinggi (17,4/1000 orang-bulan), artinya, dari 1000 pasien berusia yang menjalani kemoterapi, sekitar 17 orang mengalami kekambuhan selama 1 bulan. Pada kategori terapi/pengobatan terdapat perbedaan yang signifikan ($p\text{-log rank} = 0,018$).

PEMBAHASAN

Analisis univariat menunjukkan bahwa pasien kanker payudara di RSUD Raden Mattaher Jambi Januari 2019 – Oktober 2019 ditemukan sebanyak 28,1% pasien mengalami event (kekambuhan) dan sebanyak 71,9% pasien mengalami sensor (pasien hidup/tidak mengalami kekambuhan/meninggal/loss to follow-up).

Probabilitas kesintasan bebas kekambuhan (DFS) selama 5 tahun pada pasien kanker payudara di RSUD Raden Mattaher Jambi menunjukkan angka sebesar 61,58% serta didapatkan bahwa terjadi penurunan yang cukup signifikan pada beberapa periode waktu. Penurunan pertama terjadi pada bulan ke-15, sebanyak 2,66% dari bulan sebelumnya. Penurunan signifikan berikutnya terjadi pada bulan ke-23, sebesar 4,4% dibandingkan bulan sebelumnya. Selanjutnya, pada bulan ke-47, angka DFS kembali mengalami sebesar 3,01% dibandingkan bulan sebelumnya. Hal ini menunjukkan bahwa penurunan DFS terjadi secara bertahap namun signifikan pada periode-periode tertentu. Dimana periode tersebut berselang antara tahun kedua hingga tahun ketiga pasca diagnosis dan pengobatan. Hasil ini menunjukkan bahwa meskipun sebagian besar pasien bertahan bebas dari kekambuhan pada fase awal, risiko kekambuhan secara bertahap meningkat, terutama setelah 2-3 tahun pasca diagnosis dan pengobatan.

Berdasarkan teori dan didukung beberapa penelitian terdahulu, hasil penelitian ini sejalan bahwa pasien kanker payudara memiliki kemungkinan untuk kambuh pasca 2-3 tahun operasi atau pengobatan dilakukan, kemudian setelah masa itu, terjadilah pengurangan angka DFS sebanyak 4,3% tiap tahunnya secara stabil sampai tahun kelima (Saphner et al., 1996). Hal ini kembali sejalan dengan hasil penelitian ini dapat dilihat bahwa terdapat pengurangan angka DFS mengalami penurunan yang signifikan antara tahun pertama dengan tahun ketiga, yaitu terdapat penurunan sebesar 17,7% probabilitas DFS dari yang sebelumnya sebesar 95,45% menjadi 77,80% dan kemudian di tahun selanjutnya terjadi penurunan secara stabil sebesar 4,4%.

Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *Disease Free Survival* (DFS) 5 tahun pasien kanker payudara, yaitu sebesar 70% di RS Kanker Dharmais Jakarta (Safarudin et al., 2016), 74,1% di RS Kanker Universitas Kedokteran Shantou, Tiongkok (Lin et al., 2019), dan 64,6% di beberapa pusat kesehatan/klinik di Turki (Koca et al., 2022).

Rendahnya probabilitas *disease free survival* pasien kanker payudara pada penelitian ini berkaitan dengan prognosis pasien yang buruk dan jenis pengobatan awal yang dilakukan (Devita et al., 2001; Ramli, 2015; Soerjomataram et al., 2008). Dimana faktor-faktor ini saling berkesinambungan dapat memengaruhi kejadian kekambuhan.

Pasien kanker payudara di RSUD Raden Mattaher Jambi diketahui memiliki karakteristik yang lebih buruk, seperti proporsi yang lebih tinggi dengan status nodal positif dan sub tipe kanker agresif, termasuk HER2 positif dan triple-negative breast cancer (TNBC). Hal ini berbeda dengan penelitian oleh Safarudin et al. di RS Kanker Dharmais Jakarta dan Lin et al. di RS Kanker Shantou Tiongkok, di mana pasien memiliki prognosis yang lebih baik (Lin et al., 2019; Safarudin et al., 2016). Selain itu, fasilitas yang lebih lengkap di rumah sakit tipe A atau rumah sakit khusus kanker, seperti RS Dharmais dan RS Kanker Shantou, memungkinkan diagnosis lebih dini, pengobatan yang lebih komprehensif, dan manajemen pasien yang lebih optimal. Hal ini berkontribusi pada hasil DFS yang lebih tinggi dibandingkan dibandingkan rumah sakit tipe B seperti RSUD Raden Mattaher Jambi.

Usia

Pada penelitian ini, ditunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan antara probabilitas *disease free survival* pasien kanker payudara yang berusia < 40 tahun dan usia ≥ 40 tahun. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kim et al., (2017) bahwa probabilitas *Disease Free Survival* pada usia < 40 tahun adalah 73,2%, lebih rendah dibandingkan dengan kelompok usia ≥ 40 tahun yaitu 89%, serta terdapat perbedaan probabilitas pada kategori usia (p -log rank 0,0041) (Kim et al., 2017). Penelitian serupa juga dilakukan oleh Chung et al., (2016) yang mendapatkan hasil bahwa *Disease Free Survival* pada usia < 40 tahun adalah 60,79%, lebih rendah dibandingkan dengan kelompok dengan usia 41-50 tahun yaitu 73,22%; usia 51-60 tahun yaitu 66,87%; 61-70 tahun yaitu 71,53% dan usia ≥ 71 tahun 63,11% (Chung et al., 1996).

Kanker payudara yang didiagnosis pada usia muda biasanya bersifat lebih ganas dengan perkembangan kanker yang cepat, seperti cenderung memiliki ukuran tumor lebih besar, adanya nodal dan LVI, serta subtype non-luminal (Anders et al., 2008; Bauer et al., 2007; Gnerlich et al., 2009; Keegan et al., 2012). Sesuai dengan hasil penelitian ini, bahwa pasien kanker payudara berusia < 40 tahun cenderung memiliki karakteristik klinikopatologis yang lebih agresif dibandingkan pasien berusia ≥ 40 tahun. Pasien berusia < 40 tahun lebih sering memiliki ukuran tumor > 50 mm (30% vs 17%), keterlibatan kelenjar getah bening (69% vs 40%), dan derajat keganasan tinggi (grade III) sebesar 50% dibandingkan 37% pada pasien berusia ≥ 40 tahun. Data ini menunjukkan bahwa usia < 40 tahun merupakan faktor yang berkaitan dengan karakteristik penyakit yang lebih agresif.

Indeks Massa Tubuh

Probabilitas *disease free survival* pasien kanker payudara yang memiliki $IMT \geq 23$ kg/m² terbukti signifikan lebih rendah dibandingkan pasien dengan $IMT < 23$ kg/m² ($p < 0,05$). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Turkoz et al., (2013) bahwa probabilitas *Disease Free Survival* pada $IMT \geq 23$ kg/m² adalah 20%, lebih rendah dibandingkan dengan kelompok dengan $IMT < 23$ kg/m² yaitu 26%, serta terdapat perbedaan probabilitas pada kategori IMT (p -log rank 0,02) (Turkoz et al., 2013). Adapun penelitian lainnya yang mendapatkan hasil berbeda, yaitu penelitian oleh Safarudin et al., (2016) bahwa probabilitas *Disease Free Survival* pada $IMT \geq 23$ kg/m² adalah 75,5%, lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok dengan $IMT < 23$ kg/m² yaitu 68,6%, walaupun hasil tersebut tidak terdapat perbedaan secara signifikan ($p > 0,05$) (Safarudin et al., 2016). Hasil tersebut kemungkinan mendapatkan nilai probabilitas yang berbeda karena perbedaan karakteristik responden yang digunakan dalam penelitian. Pada studi tersebut diketahui bahwa sebagian besar pasien dengan IMT tinggi cenderung memiliki kondisi yang lebih baik (termasuk kelompok Luminal, berada pada stadium awal) dibandingkan pasien dengan IMT normal.

Indeks Massa Tubuh (IMT) dan berat badan berlebih sering dikaitkan dengan kekambuhan kanker payudara. Kelebihan berat badan dan obesitas meningkatkan risiko ini melalui produksi sitokin oleh jaringan adiposa, yang mendukung angiogenesis dan invasi sel kanker. Sesuai dengan hasil penelitian ini yang menunjukkan bahwa pasien kanker payudara dengan $IMT \geq 23$ kg/m² lebih banyak mengalami LVI, dengan proporsi 44% dibandingkan 35% pada pasien tanpa LVI. Temuan ini semakin memperkuat bahwa kelebihan berat badan dan obesitas berkontribusi terhadap prognosis yang lebih buruk, karena dikaitkan dengan peningkatan risiko invasi sel kanker ke pembuluh darah dan limfatik. Akibatnya, pasien dengan berat badan berlebih cenderung memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang memiliki berat badan normal (Bhardwaj & Brown, 2021).

Stadium Klinis

Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan antara probabilitas *disease free survival* pasien kanker payudara dengan stadium III dan stadium I-II. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Tonyali et al., (2014), melaporkan bahwa pasien dengan stadium III memiliki probabilitas DFS yang lebih rendah, yakni 12%, dibandingkan dengan pasien dengan stadium I-II yang mencapai 45,3%, serta terdapat perbedaan probabilitas pada kategori stadium ($p\text{-log rank}$ 0,004) (Tonyali et al., 2014). Penelitian lainnya dilakukan oleh Safarudin et al. (2019), yang melaporkan bahwa probabilitas DFS pada pasien stadium III adalah 59,9%, lebih rendah dibandingkan stadium I-II sebesar 74,4% dengan nilai $p\text{-log rank}$ 0,004 (Safarudin et al., 2016).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa peningkatan stadium kanker payudara berhubungan dengan penurunan *disease-free survival* (DFS) (Ashariati, 2019; Tanggo, 2016). Dimana kanker payudara stadium III menunjukkan karakteristik biologis yang lebih agresif, seperti proliferasi sel kanker yang lebih cepat dan penyebaran ke jaringan serta organ lain (Ashariati, 2019). Kondisi ini meningkatkan risiko kekambuhan meskipun pengobatan telah dilakukan. Metastasis yang sering terjadi pada organ vital seperti hati, paru-paru, atau otak pada stadium lanjut juga memperumit pengelolaan terapi dan memperbesar kemungkinan residu sel kanker tetap ada, sehingga mempercepat kekambuhan (Ashariati, 2019; Tanggo, 2016).

Grade

Probabilitas *disease free survival* pasien kanker payudara yang memiliki grade buruk terbukti signifikan lebih rendah dibandingkan pasien dengan grade baik-sedang ($p < 0,05$). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kim et al. (2017), yang menunjukkan bahwa pasien kanker payudara dengan grade III (buruk) memiliki probabilitas DFS yang lebih rendah, yaitu 77,5%, dibandingkan pasien dengan grade I-II (baik-sedang) yang mencapai 87,8%. Perbedaan ini juga signifikan dengan nilai $p\text{-log rank}$ $<0,01$ (Kim et al., 2017). Selain itu, penelitian oleh Lin et al. (2019) juga melaporkan bahwa pasien dengan grade lebih tinggi (buruk) memiliki probabilitas DFS yang lebih rendah, yakni 70,6%, dibandingkan dengan pasien dengan grade lebih rendah (baik-sedang) yang mencapai 86,2%, meskipun hasil log rank menunjukkan perbedaan DFS yang tidak signifikan ($p=0,063$) (Lin et al., 2019) temuan tersebut tetap menunjukkan kecenderungan yang konsisten bahwa grade buruk meningkatkan risiko kekambuhan.

Derajat keganasan sel (grade) sering dikaitkan dengan agresivitas sel kanker, seperti kecepatan pertumbuhan dan kemampuan penyebaran sel kanker ke area sekitar payudara, yang dapat mempengaruhi terjadinya kekambuhan (Ashariati, 2019). Faktor ini memperbesar kemungkinan adanya residu sel kanker yang tertinggal, yang mempercepat kekambuhan dan memperburuk prognosis pasien (Canadian Cancer Society, n.d.; Tanggo, 2016).

Status Nodal

Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan antara probabilitas *disease free survival* pasien kanker payudara dengan adanya nodal dan tanpa nodal. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Koca et al., (2022), bahwa pasien kanker payudara dengan keterlibatan nodal memiliki probabilitas DFS yang lebih rendah, yaitu 55,6%, dibandingkan pasien tanpa keterlibatan nodal yang mencapai 87,3%. Perbedaan ini signifikan dengan nilai $p\text{-log rank}$ $<0,001$ (Koca et al., 2022). Penelitian lainnya juga dilakukan oleh Lin et al., (2019) menemukan bahwa pasien kanker payudara dengan keterlibatan nodal memiliki probabilitas DFS yang lebih rendah, yaitu 46,9%, dibandingkan pasien tanpa keterlibatan nodal yang mencapai 79,8%. Perbedaan ini signifikan dengan nilai $p\text{-log rank}$ 0,002 (Lin et al., 2019).

Keterlibatan nodal positif menunjukkan adanya sel kanker yang telah menyebar ke kelenjar getah bening, yang berfungsi sebagai indikator buruk untuk prognosis (Purwanto et

al., 2015). Ketika sel kanker terdeteksi dalam KGB, ini menandakan bahwa kanker telah mulai menyebar, yang meningkatkan kemungkinan kekambuhan meskipun pasien telah menjalani pengobatan.

Ukuran Tumor

Probabilitas *disease free survival* pasien kanker payudara yang memiliki ukuran tumor > 50 mm terbukti signifikan lebih rendah dibandingkan pasien dengan ukuran tumor ≤ 50 mm ($p < 0,05$). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Lin et al (2019) bahwa pasien kanker payudara yang memiliki ukuran tumor > 50 mm memiliki probabilitas DFS yang lebih rendah, yaitu 74,2%, dibandingkan pasien dengan ukuran tumor ≤ 50 mm yang mencapai 81,8%. Perbedaan ini signifikan dengan nilai *p-log rank* 0,001 (Lin et al., 2019). Penelitian serupa lainnya dilakukan oleh Kim et al., (2017) bahwa pasien kanker payudara yang memiliki ukuran tumor > 50 mm memiliki probabilitas DFS yang lebih rendah, yaitu 84%, dibandingkan pasien dengan ukuran tumor ≤ 50 mm yang mencapai 89% (Kim et al., 2017).

Berdasarkan penelitian terdahulu, didapatkan bahwa tumor yang lebih besar lebih berisiko mengalami kekambuhan dibandingkan tumor yang lebih kecil baik pada tahap awal maupun akhir, dimana dengan semakin besar ukuran tumor, akan semakin tinggi pula peluang keterlibatan nodal (L & MD, 1997). Sesuai dengan hasil penelitian ini yang menunjukkan bahwa pasien kanker payudara dengan keterlibatan nodal, lebih banyak dialami oleh pasien dengan ukuran tumor > 50 mm (85%) dibandingkan dengan ukuran ≤ 50 mm (38%). Ukuran tumor merupakan salah satu faktor penting yang memengaruhi kelangsungan hidup dan kekambuhan pasien kanker payudara. Tumor yang lebih besar cenderung lebih agresif dan memiliki peluang lebih besar untuk menyebar ke bagian tubuh lain, termasuk kelenjar getah bening, yang kemudian dapat menurunkan kesintasan bebas kekambuhan (DFS) (Ashariati, 2019).

Subtipe Molekular

Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan antara probabilitas *disease free survival* pasien kanker payudara dengan subtipe luminal (luminal A dan B) dan non luminal (HER2 dan TNBC). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Courtney et al., (2022) bahwa pasien kanker payudara yang memiliki subtipe non luminal, memiliki probabilitas DFS yang lebih rendah, yaitu HER 2 (9,8%) dan TNBC (18,5%), dibandingkan pasien yang memiliki subtipe luminal yaitu luminal A (53,2%) dan luminal B (18,5%). Perbedaan ini signifikan dengan nilai *p-log rank* $< 0,001$ (Courtney et al., 2022). Adapun penelitian sejalan lainnya yang dilakukan oleh Colleoni (2016) bahwa pasien kanker payudara yang memiliki subtipe non luminal, memiliki probabilitas DFS yang lebih rendah, yaitu 23,4%, dibandingkan pasien yang memiliki subtipe luminal yaitu 27,1%. Perbedaan ini signifikan dengan nilai *p-log rank* 0,005 (Colleoni et al., 2016).

Subtipe molekuler kanker payudara mencakup Luminal (Luminal A dan B) yang menunjukkan ekspresi reseptor ER+/PR+, serta Non-Luminal (HER2, TNBC) yang menunjukkan ekspresi reseptor ER-/PR-. Berdasarkan penelitian dan teori terdahulu ditemukan bahwa ekspresi reseptor hormon, seperti progesteron (PR) dan estrogen (ER), berperan penting dalam prognosis kanker payudara, terutama dalam kaitannya dengan *disease-free survival* (DFS) dan risiko kekambuhan. Tumor dengan ekspresi ER dan PR cenderung memiliki perilaku biologis yang lebih jinak, tingkat proliferasi yang lebih rendah, dan risiko metastasis yang lebih kecil dibandingkan dengan tumor yang tidak mengekspresikan reseptor-reseptor ini (Pagani et al., 2009). Dimana tumor dengan kepositifan PR umumnya memiliki ukuran lebih kecil dan berada pada stadium awal (stadium T rendah) (Sleightholm et al., 2021). Begitu pula dengan ER, tumor dengan kepositifan ER biasanya memiliki grade lebih rendah dan stadium kanker yang lebih awal (Sleightholm et al., 2021).

Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan, yaitu menunjukkan bahwa pasien kanker payudara dengan sub tipe luminal (ER/PR+) cenderung memiliki karakteristik klinikopatologis yang lebih baik dibandingkan pasien sub tipe non luminal (ER/PR-). Pasien dengan sub tipe luminal lebih sering memiliki grade baik (75% vs 40%) dan stadium awal I-II (88% vs 45%), dibandingkan pasien dengan sub tipe non luminal. Secara keseluruhan, positifan ER dan PR yang lebih tinggi dapat menjadi indikator prognosis yang baik, dengan meningkatnya *Disease Free Survival* (DFS).

Invasi Limfovaskular

Probabilitas *disease free survival* pasien kanker payudara yang mengalami LVI terbukti signifikan lebih rendah dibandingkan pasien yang tidak mengalami LVI ($p < 0,05$). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Koca et al., (2022) bahwa pasien kanker payudara yang mengalami invasi limfovaskular memiliki probabilitas DFS yang lebih rendah, yaitu 65%, dibandingkan pasien yang tidak mengalami invasi limfovaskular yaitu 75,2%. Dengan perbedaan yang signifikan yaitu nilai *p-log rank* 0,04 (Koca et al., 2022).

Invasi limfovaskular, yang mencerminkan penyebaran sel kanker melalui pembuluh darah atau limfatik, tidak hanya meningkatkan kemungkinan kekambuhan tetapi juga berdampak negatif terhadap kesintasan jangka panjang pasien. Pernyataan tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Lee et al, (2023) bahwa pasien dengan invasi limfovaskular positif menunjukkan tingkat rekurensi yang lebih besar serta kelangsungan hidup yang lebih buruk pada semua sub tipe kanker payudara (Lee et al., 2023).

Jenis Terapi dan Pengobatan

Probabilitas *disease free survival* pasien kanker payudara yang hanya menjalani pembedahan atau kemoterapi terbukti signifikan lebih rendah dibandingkan pasien yang menjalani pembedahan dan kemoterapi ($p < 0,05$). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Lin et al., (2019), bahwa pasien menjalani pembedahan dan kemoterapi memiliki probabilitas DFS yang lebih tinggi sebesar 71,6% dibandingkan pasien yang hanya menjalani pembedahan saja dengan DFS sebesar 57,1% ataupun pasien yang menjalani kemoterapi saja dengan probabilitas DFS sebesar 56,7%. Dengan nilai *p-log rank* sebesar 0,005 bahwa terdapat perbedaan signifikan pada jenis pengobatan (Lin et al., 2019).

Penelitian serupa lainnya juga dilakukan oleh Ayuza et al., (2020) dihasilkan bahwa pasien yang hanya menjalani kemoterapi atau pembedahan saja, memiliki DFS yang lebih rendah dibandingkan pasien yang menjalani pengobatan kombinasi yaitu pembedahan dan kemoterapi. Dimana pada penelitian ini terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai *p-log rank* sebesar 0,043 (Ayuza et al., 2020). Rendahnya DFS pada pasien yang hanya menjalani satu jenis pengobatan kemungkinan disebabkan oleh kondisi klinis mereka. Pasien yang hanya menjalani kemoterapi biasanya berada pada stadium lanjut dengan ukuran tumor yang besar dan sering memiliki status hormonal negatif, seperti TNBC atau HER2, yang mana karakteristik ini meningkatkan risiko kekambuhan.

Sementara itu, pasien yang hanya menjalani pembedahan juga memiliki DFS yang lebih rendah, karena umumnya pasien yang menjalani pembedahan akan direkomendasikan untuk menjalani terapi tambahan seperti kemoterapi untuk mencegah terjadinya kekambuhan akibat residu dari operasi sebelumnya. Oleh karena itu, apabila pasien hanya menjalani pembedahan saja tanpa adanya terapi tambahan, pasien akan memiliki risiko untuk mengalami kekambuhan dibandingkan pasien yang menjalani terapi tambahan (kombinasi) (Purwanto et al., 2015).

KESIMPULAN

Probabilitas *Disease Free Survival* (DFS) 5 tahun adalah 61,85%, yang dapat berarti dari 100 pasien kanker payudara, terdapat 62 orang yang tidak mengalami kekambuhan (locoregional dan metastasis jauh) hingga akhir pengamatan selama 5 tahun. Terdapat perbedaan signifikan dalam rata-rata waktu kelangsungan hidup bebas kekambuhan berdasarkan usia, IMT, stadium, grade, status nodal, ukuran tumor, subtype molekuler, invasi limfovaskular, dan jenis terapi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa, meskipun telah menjalani pengobatan utama, pasien tetap berisiko mengalami kekambuhan. Oleh karena itu, diperlukan deteksi dini pada pasien yang berisiko, khususnya usia < 40 tahun dan IMT ≥ 23 kg/m² serta pengobatan segera, khususnya pada pasien yang memiliki nodal, LVI, subtype non luminal, grade buruk, stadium III dan ukuran tumor > 50 mm. Serta kontrol rutin dan edukasi terkait gejala kekambuhan sangat diperlukan, dan rumah sakit perlu memastikan pemantauan dan perawatan yang tepat, yang diharapkan dapat mencegah terjadinya kekambuhan kanker payudara dan meningkatkan kualitas hidup mereka. Peneliti selanjutnya juga dapat mempertimbangkan faktor lain yang berpotensi memengaruhi DFS, seperti faktor sosial ekonomi, genetik, dan pola hidup, serta melakukan penelitian dengan durasi pengamatan yang lebih panjang.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing dan penguji atas bimbingan dan saran yang sangat berharga selama proses penelitian ini. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada RSUD Raden Mattaher Jambi atas izin dan dukungan yang diberikan dalam pengambilan data, serta kepada seluruh pihak yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- American Cancer Society. (2022). *Breast Cancer Facts & Figures 2022-2024*. American Cancer Society.
- Anders, C. K., Hsu, D. S., Broad Water, G., Acharya, C. R., & Foekens, J. A. (2008). Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol*, 26(20). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18612148/>
- Ashariati, A. (2019). *Manajemen Kanker Payudara Komprehensif*.
- Ayuza, M., Harahap, W. A., Rustam, R., & Nindrea, R. D. (2020). Faktor yang Berpengaruh Terhadap Disease Free Survival dan Overall Survival pada Pasien Kanker Payudara Usia Muda di Kota Padang Tahun 2008 - 2018. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 9.
- Bauer, K. R., Brown, M., Cress, R. D., Parise, C. A., & Caggiano, V. (2007). Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer*, 109(9), 1721–1728. <https://doi.org/10.1002/cncr.22618>
- Bhardwaj, P., & Brown, K. A. (2021). Obese Adipose Tissue as a Driver of Breast Cancer Growth and Development: Update and Emerging Evidence. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.638918>
- Botteri, E., Bagnardi, V., Rotmensz, N., Gentilini, O., Disalvatore, D., Bazolli, B., Luini, A., & Veronesi, U. (2009). Analysis of local regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Annals of Oncology*, 21(4), 723–728. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp386>

- Canadian Cancer Society. (n.d.). *Grading Breast Cancer*. Retrieved December 15, 2024, from <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/breast/grading>
- Chandradewi, M. R., Manuaba, I. B. T. W., & Adiputra, P. A. T. (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), 690–693. <https://doi.org/10.15562/ism.v13i3.1544>
- Chung, M., Chang, H. R., Bland, K. I., & Wanebo, H. J. (1996). Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer*, 77(1), 97–103. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960101\)77:1<97::AID-CNCR16>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960101)77:1<97::AID-CNCR16>3.0.CO;2-3)
- Colleoni, M., Sun, Z., Price, K. N., Karlsson, P., Forbes, J. F., Thürlimann, B., Gianni, L., Castiglione, M., Gelber, R. D., Coates, A. S., & Goldhirsch, A. (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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3504>
- Courtney, D., Davey, M. G., Moloney, B. M., Barry, M. K., Sweeney, K., McLaughlin, R. P., Malone, C. M., Lowery, A. J., & Kerin, M. J. (2022). Breast cancer recurrence: factors impacting occurrence and survival. *Irish Journal of Medical Science*, 191(6), 2501–2510. <https://doi.org/10.1007/s11845-022-02926-x>
- Dahlan, M. S. (2014). *Analisis Survival : Dasar-Dasar Teori dan Aplikasi Program Stata* (2nd ed.). Sagung Seto.
- Devita, V. T., Hellman, S., Rosenberg, S. A., Lippincott, W., & Publishers, W. (2001). *Principles and Practice of Oncology* (11th ed.). Lippincott-Raven.
- Eveline, K., Purwanto, H., & Lestari, P. (2017). Faktor Klinis dan Histopatologi serta Hubungannya dengan Kekambuhan Pasca-operasi pada Pasien Kanker Payudara di RSUD Dr. Soetomo. *Indonesian Journal of Cancer*, 11(2).
- Gnerlich, J. L., Deshpande, A. D., Jeffe, D. B., Sweet, A., White, N., & Margenthaler, J. A. (2009). Elevated Breast Cancer Mortality in Women Younger than Age 40 Years Compared with Older Women Is Attributed to Poorer Survival in Early-Stage Disease. *Journal of the American College of Surgeons*, 208(3), 341–347. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.001>
- Gusmana, A. I. (2024). *Analisis Survival Pasien Kanker Payudara pada Wanita di RSUD Raden Mattaher Jambi Tahun 2017-2019*.
- Ithimakin, S., Luengwatthanakit, N., & Wongkraisri, C. (2023). Follow-Up Strategies and Detection of Recurrent Breast Cancer in the Modern Era. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 24(4), 1359–1366. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.4.1359>
- Keegan, T. H. M., DeRouen, M. C., Press, D. J., Kurian, A. W., & Clarke, C. A. (2012). Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Research*, 14(2). <https://doi.org/10.1186/bcr3156>
- Kim, S. W., Chun, M., Han, S., Jung, Y. S., Choi, J. H., Kang, S. Y., Yim, H., & Kang, S. H. (2017). Young age is associated with increased locoregional recurrence in node-positive breast cancer with luminal subtypes. *Cancer Research and Treatment*, 49(2), 484–493. <https://doi.org/10.4143/crt.2016.246>
- Koca, B., Yildirim, M., & Kuru, B. (2022). Prognostic Factors Affecting Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer and Impact of Ki-67. *Indian Journal of Surgery*, 84, 708–713. <https://doi.org/10.1007/s12262-021-03066-9>
- L, W., & MD, D. (1997). Tumor-related prognostic factors for breast cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 47(1), 28–51.
- Lafourcade, A., His, M., Baglietto, L., Boutron-Ruault, M. C., Dossus, L., & Rondeau, V. (2018). Factors associated with breast cancer recurrences or mortality and dynamic

- prediction of death using history of cancer recurrences: The French E3N cohort. *BMC Cancer*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4076-4>
- Lee, S. J., Go, J., Ahn, B. S., Ahn, J. H., Kim, J. Y., Park, H. S., Kim, S. Il, Park, B. W., & Park, S. (2023). Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in breast cancer irrespective of axillary node metastasis and molecular subtypes. *Frontiers in Oncology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1269971>
- Lin, H. U. I., Zhang, F. A. N., Wang, L., & Zeng, D. E. (2019). Use of clinical nomograms for predicting survival outcomes in young women with breast cancer. *Oncology Letters*, 17(2), 1505–1516. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9772>
- National Cancer Institute. (n.d.). Disease Free Survival. *NCI Dictionary of Cancer Terms*. Retrieved July 14, 2024, from <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/disease-free-survival>
- Pagani, O., Price, K. N., Gelber, R. D., Castiglione-Gertsch, M., Holmberg, S. B., Lindtner, J., Thürlimann, B., Collins, J., Fey, M. F., Coates, A. S., & Goldhirsch, A. (2009). Patterns of recurrence of early breast cancer according to estrogen receptor status: A therapeutic target for a quarter of a century. *Breast Cancer Research and Treatment*, 117(2), 319–324. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0282-0>
- Pan, L., Han, Y., Sun, X., Liu, J., & Gang, H. (2010). FDG-PET and other imaging modalities for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases: A meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 136(7), 1007–1022. <https://doi.org/10.1007/s00432-009-0746-6>
- Purwanto, H., Handojo, D., Haryono, S., & Harahap, W. (2015). *Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara*.
- Ramli, M. (2015). Update Breast Cancer Management Diagnostic and Treatment. *Majalah Kedokteran Andalas*, 38(1). <http://jurnalmka.fk.unand.ac.id>
- Safarudin, Prihartono, A. N., & Gautama, W. (2016). Pengaruh Indeks Massa Tubuh terhadap Disease-Free Survival Lima Tahun Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit Kanker “Dharmais” Jakarta. *ARTIKEL PENELITIAN Indonesian Journal of Cancer*, 10(1).
- Saphner, T., Tormey, D. C., & Gray, R. (1996). Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol*, 14(10). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8874335/>
- Sestak, I., Dowsett, M., Zabaglo, L., Lopez-Knowles, E., Ferree, S., Cowens, J. W., & Cuzick, J. (2013). Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(19), 1504–1511. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt244>
- Singh, A. S., Bhardwaj, B. S., & Goswani, B. C. (2022). Disease Free Survival in Locally Advanced Breast Cancer: An Analysis of Clinical and Pathological Factors. *Asian Pacific Journal of Cancer Care*, 7(1).
- Sleightholm, R., Neilsen, B. K., Elkhatib, S., Flores, L., Dukkupati, S., Zhao, R., Choudhury, S., Gardner, B., Carmichael, J., Smith, L., Bennion, N., Wahl, A., & Baine, M. (2021). Percentage of Hormone Receptor Positivity in Breast Cancer Provides Prognostic Value: A Single-Institute Study. *Journal of Clinical Medicine Research*, 13(1), 9–19. <https://doi.org/10.14740/jocmr4398>
- Soerjomataram, I., Louwman, M. W. J., Ribot, J. G., Roukema, J. A., & Coebergh, J. W. W. (2008). An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 107(3), 309–330. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9556-1>
- Tanggo, V. V. C. (2016). *Gradasi Hispatologi Sebagai Prediktor Kejadian Kekambuhan pada Kanker Payudara*.

- Tonyali, O., Coskun, U., Sener, N., Inanc, M., Akman, T., Ulas, A., Yazilitas, D., Bal, O., Kucukoner, M., Yildirim Ozdemir, N., Demirci, U., Gunaydin, Y., Yildiz, R., Karaca, H., Unal, O. U., Gumus, M., Benekli, M., & Buyukberber, S. (2014). Prognostic factors for recurrence-free survival in patients with HER2-positive early-stage breast cancer treated with adjuvant trastuzumab. *Onkologie(Czech Republic)*, 36(10), 554–558. <https://doi.org/10.1159/000355156>
- Trisal, V. (2023). *What is cancer recurrence?* City of Hope.
- Ture, M., Tokatli, F., & Kurt, I. (2009). Using Kaplan-Meier analysis together with decision tree methods (C&RT, CHAID, QUEST, C4.5 and ID3) in determining recurrence-free survival of breast cancer patients. *Expert Systems with Applications*, 36(2 PART 1), 2017–2026. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2007.12.002>
- Turkoz, F. P., Solak, M., Petekkaya, I., Keskin, O., Kertmen, N., Sarici, F., Arik, Z., Babacan, T., Ozisik, Y., Altundag, K., & Altundag, K. (2013). The prognostic impact of obesity on molecular subtypes of breast cancer in premenopausal women. *JBUON*, 18(2), 335–341.
- Vandenbroucke, J. P., & Pearce, N. (2012). Incidence rates in dynamic populations. *International Journal of Epidemiology*, 41(5), 1472–1479. <https://doi.org/10.1093/ije/dys142>
- Wangchinda, P., & Ithimakin, S. (2016). Factors that predict recurrence later than 5 years after initial treatment in operable breast cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0988-0>
- WHO. (2024, March 13). *Breast Cancer*. World Health Organization.
- Yap, R. V., Marquez, D. Lou, & De La Serna, F. M. (2023). Young Filipino breast cancer patients have worse survival outcomes. *Ecancermedicalscience*, 17. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2023.1639>