

Faktor yang Berhubungan dengan Terinfiltrasinya Areola dan Papilla pada Karsinoma Payudara Operabel

YUSUF HERIADY¹, DIMYATI ACHMAD²

¹Sub SMF Bedah Onkologi Kepala dan Leher, SMF Ilmu Bedah RSUD Al Ihsan, Bandung.

²Divisi/Sub SMF Bedah Onkologi Kepala dan Leher, Departemen/SMF Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Diterima 14 Maret 2014; Direview 14 Maret 2014; Disetujui 2 April 2014

ABSTRACT

Mastectomy is one of the most frequent surgery performed for operable breast cancer and included resection of the nipple-areola complex (NAC). The risk of local recurrence behind the nipple areolar complex (NAC) is the main limiting of the nipple-sparing mastectomy (NSM) procedure. The aim of this study is to investigate the incidence and to determine associated risk factors with cancer infiltration to nipple-areola complex (NAC) in operable breast cancer patients. This is an observational analytic, cross sectional study using retrospective medical record of patients with mastectomy, at Soedarso Hospital Pontianak from 2006 to 2013. Results: In a period of 7 year, we included 310 patients, the mean age is 47,3 years (24-78 years). The NAC involvements 30,6%. In bivariate analysis showed that age, tumor size, tumor stage, lymph node status, lymphovascular invasion and tumor distance are associated with NAC involvement. In the multivariate analysis showed that only lymph node status ($p = 0,001$; prevalence odds ratio [POR], 1.52; 95% confidence interval [CI], 1.18-1.95), tumor distance ($p < 0,001$; POR, 0.47; CI, 0.36-0.61) and tumor size ($p = 0,012$; POR, 2.05; CI, 1.17-3.60) are the only variables that remain significant predictors of NAC involvement. In the logistic regression analysis showed that high risks of NAC involvement are tumor distance $> 1-2$ cm with T2 and lymph node status > 4 or with T3 and lymph node status negative or positive > 1 ; tumor distance $> 2-3$ cm with T3 and lymph node status > 4 . Conclusions: NAC involvement is 30,6%. Predictor factors of NAC involvement are lymph node status, tumor distance and tumor size. High risks of NAC involvement are tumor distance $> 1-2$ cm with T2 and lymph node status > 4 or with T3 and lymph node status negative or positive > 1 ; tumor distance $> 2-3$ cm with T3 and lymph node status > 4 .

Keyword: nipple areola complex, infiltration, mastectomy.

ABSTRAK

Mastektomi merupakan salah satu operasi tersering yang dilakukan untuk karsinoma payudara operabel. Pada operasi ini, kompleks areola papilla ikut direseksi. Risiko rekurensi lokal pada kompleks areola papilla (KAP) menjadi faktor yang menghambat dilakukannya operasi *nipple-sparing mastectomy* (NSM). Tujuan penelitian ini adalah untuk menilai insiden dan menganalisis faktor yang berhubungan dengan infiltrasi kanker ke kompleks areola papilla (KAP) pada kanker payudara operabel. Penelitian ini adalah observasi *analitik* dengan rancangan *cross sectional*. Data diambil secara *retrospektif* dari data rekam medis pasien yang dilakukan mastektomi di RSUD Soedarso Pontianak dari 2006-2013. Hasil penelitian menunjukkan rerata usia pasien 47,3 tahun (24-78 tahun). Infiltrasi pada KAP 30,6%. Pada analisis bivariat, usia, ukuran tumor, stadium tumor, status kelenjar getah bening (KGB), invasi limfovaskular, dan jarak tumor adalah faktor yang berhubungan dengan infiltrasi KAP. Analisis multivariat menunjukkan faktor yang signifikan untuk terinfiltrasinya areola-papilla adalah status kelenjar getah bening ($p = 0,001$; *Prevalence odds ratio* [POR], 1,52; 95% interval konfidensi [IK], 1,18-1,95); jarak tumor ke tepi areola ($p < 0,001$; POR 0,47; IK 0,36-0,61) dan ukuran tumor ($p = 0,012$; POR 2,05; IK 1,17-3,60). Risiko tinggi terjadinya infiltrasi karsinoma payudara operabel (KPO) pada areola-papilla/KAP yaitu bila $P(Y) \geq 0,5$ didapatkan pada keadaan sebagai berikut: (1) Tumor dengan jarak $1-2$ cm dari tepi areola, dengan ukuran tumor $2-5$ cm (T2), disertai jumlah KGB positif > 4 atau dengan ukuran tumor > 5 cm (T3) disertai KGB negatif atau positif. (2)

KORESPONDENSI:

dr. Yusuf Heriadi, SpB
Onk (K)
SMF Bedah Onkologi
Kepala & Leher,
Departemen Ilmu Bedah
RSUD Al Ihsan Bandung.
Email: yheriady@yahoo.
co.id

Tumor dengan jarak 2–<3 cm dari tepi areola dengan ukuran tumor >5 cm (T3) disertai KGB positif > 4. Kesimpulan: insiden infiltrasi karsinoma ke kompleks areola papilla sebesar 30,6%. Ada 3 faktor signifikan yang berpengaruh untuk terjadinya infiltrasi KPO ke KAP, yaitu jarak tumor ke areola, ukuran tumor, dan jumlah KGB. Risiko tinggi infiltrasi KPO ke KAP terjadi pada keadaan jarak tumor >1–2 cm disertai T2 dengan KGB > 4 atau T3 dengan KGB negatif atau positif, jarak tumor >2–3 cm disertai T3 dan KGB > 4.

Kata Kunci: kompleks areola papilla, infiltrasi, mastektomi.

PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah kanker yang paling sering diderita wanita di seluruh dunia.^{1,2} Tingkat insidensi bervariasi, dari 27 per 100.000 di Afrika Tengah hingga 118,7 per 100.000 di Amerika Serikat.^{1,2} Kanker payudara menjadi penyebab kematian terbanyak nomor dua dari seluruh kematian karena kanker setelah kanker paru.¹ Di Amerika Serikat, tingkat mortalitas kanker payudara sebesar 21,9 per 100.000 penduduk.² Di Indonesia, pada 2005 KP merupakan kanker terbanyak pada kunjungan pasien rawat jalan sebesar 28,4% maupun rawat inap sebesar 16,3%.³

Kanker payudara atau karsinoma payudara (KP) terdiri dari 4 stadium, yaitu stadium I, II, III, dan IV.⁴ Kanker payudara dikelompokkan menjadi kanker payudara operabel dan kanker payudara non-operabel. Kanker payudara operabel (KPO) adalah KP stadium I, II, dan stadium IIIA.⁵ KPO termasuk kasus yang sering ditemukan, sekitar 35%–50% dari seluruh KP dan bila dilakukan penatalaksanaan terapi yang tepat akan memberikan *survival* yang baik dan morbiditas yang rendah.^{5,6}

Dalam penatalaksanaan KPO, tindakan operasi merupakan terapi yang utama. Jenis operasi yang dilakukan pada KPO adalah *Breast Conserving Treatment* (BCT) atau mastektomi. Mastektomi adalah tindakan pengangkatan semua jaringan payudara, termasuk kompleks areola papilla (KAP).⁷ Akibat mastektomi, sebagian penderita mengalami sindrom depresi pasca-mastektomi berupa depresi ringan sampai berat, ansietas, masalah penampilan, dan masalah seksual.⁹⁻¹² Sebagai alternatif terapi untuk menghindari terjadinya sindrom ini adalah dengan memilih tindakan operasi *nipple sparing mastectomy* (NSM) dan rekonstruksi, yaitu operasi mastektomi dengan preservasi kulit dan KAP dilanjutkan dengan rekonstruksi.^{13,14}

Operasi NSM dapat dilakukan dengan syarat KAP tidak terinfiltrasi sel KP.^{13,14} Walaupun sudah dilakukan biopsi potong beku pada KAP pada saat operasi

NSM, ternyata masih terjadi residif lokal. Verheyden CN (1998) melaporkan residif lokal pasca-operasi NSM berkisar antara 5,5%–8,3%.^{14,15} Residif lokal diduga terjadi karena ada infiltrasi sel KP di daerah KAP yang tidak terdeteksi pada saat operasi NSM dan akan meningkatkan morbiditas pada penderita kanker payudara.¹³⁻¹⁵ Infiltrasi KP pada KAP didefinisikan sebagai karsinoma duktal *in situ* (DCIS) atau karsinoma invasif atau penyakit Paget yang terdapat di daerah dengan radius 1 cm di sekitar kompleks areola-papilla.¹⁶ Insiden infiltrasi kanker payudara ke areola papilla antara 0%–58%.¹⁶⁻²⁵ Faktor yang berhubungan dengan infiltrasi kanker payudara pada areola dan papilla telah banyak diteliti. Vyas JJ, dkk., melaporkan infiltrasi pada areola-papilla sebesar 16% berhubungan dengan ukuran tumor, jumlah kelenjar getah bening aksila positif, adanya emboli limfatik, dan jarak tumor dari tepi areola kurang dari 2,5 cm.²⁰ Simmons RM, dkk., melaporkan infiltrasi pada areola dan papilla sebesar 10,6% berhubungan dengan stadium dan letak tumor.²⁶ Lambert PA, dkk., melaporkan areola-papilla yang terinfiltrasi sebesar 12%. Pada analisis univariat didapatkan bahwa stadium, ukuran tumor, status kelenjar getah bening, *grading* tumor, dan lokasi tumor merupakan faktor prediksi yang signifikan untuk terjadinya infiltrasi tumor pada areola-papilla. Pada analisis multivariat, stadium ≥ 3 , letak *central*, *grade 3* merupakan variabel yang signifikan untuk terinfiltrasinya areola-papilla.²⁷ Pada penelitian ini dilakukan analisis faktor klinis dan patologis yang berhubungan dengan infiltrasi KP ke KAP dengan kriteria inklusi karsinoma payudara operabel. Dinilai sembilan parameter klinis dan patologis sebagai independen variabel, yaitu usia, tipe histologi, ukuran tumor, stadium TNM, lokasi tumor, jarak tumor ke KAP, gradasi histologis, status kelenjar getah bening (KGB), invasi limfovaskuler, dan infiltrasi KPO ke KAP sebagai variabel dependen.

MATERI DAN METODE

Bentuk penelitian ini adalah observasional analitik dengan rancangan potong lintang (*cross sectional*). Data diambil secara retrospektif. Subjek penelitian adalah semua kasus karsinoma payudara yang dilakukan tindakan mastektomi radikal atau mastektomi radikal modifikasi di RSUD Soedarso, Pontianak, sejak 1 Januari 2006 sampai dengan 31 Desember 2013. Kriteria inklusi adalah karsinoma payudara operabel yang didiagnosis secara histopatologis karsinoma invasif. Kriteria eksklusi adalah karsinoma

payudara invasif dengan riwayat terpajan kemoterapi neoadjuvan atau radioterapi preoperatif. Variabel yang dinilai adalah variabel independen, yaitu usia, tipe histologi, ukuran tumor, stadium tumor, lokasi tumor, jarak tumor ke tepi areola, gradasi histologi, status kelenjar getah bening (KGB), invasi limfovaskular, dan variabel dependen yaitu infiltrasi pada KAP. Untuk mengetahui hubungan berbagai variabel yang diukur dengan status infiltrasi tumor ke areola-papilla, disajikan analisis bivariat dengan uji Chi kuadrat dan kemaknaan ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Dari hasil analisis bivariat, dengan memilih nilai $p < 0,25$, dianalisis lebih lanjut dengan analisis multivariat dengan menggunakan analisis regresi logistik ganda.

HASIL

Selama periode 7 tahun, sejak 1 Januari 2006 sampai dengan 31 Desember 2013, didapatkan 310 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Sebanyak 67,8% pasien berusia antara 35–54 tahun, yakni 32,6% berusia antara 35–44 tahun dan 35,2% berusia antara 45–54 tahun. Jenis histopatologi terbanyak adalah *invasive ductal carcinoma* sebanyak 89,0%. Ukuran tumor terbanyak antara 2–5 cm, yaitu 73,5%. Stadium tumor terbanyak adalah stadium II, yaitu 81,3%. Jarak tumor ke areola lebih dari 2 cm 67,8% dan 32,2% kurang dari 2 cm. Metastasis karsinoma ke KGB aksilla sebanyak 59,4%.

Dari tabel 2 di atas, dapat diambil kesimpulan bahwa areola yang terinfiltrasi tumor adalah 27,1%, sedangkan papilla yang positif terinfiltrasi 28,7%. Secara keseluruhan, kompleks areola dan papilla positif apabila salah satu areola atau papilla dinyatakan positif sebesar 30,6%.

Untuk mengetahui hubungan antara berbagai variabel yang diukur dengan status infiltrasi tumor ke areola-papilla, berikut disajikan analisis bivariat hubungan berbagai faktor yang diukur dengan status infiltrasi tumor ke areola-papilla. Kemaknaan ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$.

Dari tabel 3 dapat disimpulkan bahwa variabel yang bermakna (nilai $p < 0,25$) berhubungan dengan infiltrasi tumor ke areola-papilla adalah umur $p = 0,014$; ukuran tumor (T) $p < 0,001$; stadium tumor $p < 0,001$; jarak tumor $p < 0,001$; jumlah KGB $p = 0,003$; dan LVI $p = 0,014$.

Dari hasil analisis bivariat dengan memilih nilai $p < 0,25$ selanjutnya dianalisis lebih lanjut dengan analisis multivariat dengan menggunakan analisis regresi logistik ganda. Hasilnya diperlihatkan pada tabel 4.

Tabel 1: Karakteristik penderita karsinoma payudara operabel (n=310)

Karakteristik	Jumlah	%
1. Umur (tahun):		
< 35	30	9,68
35–44	101	32,58
45–54	109	35,16
55–64	54	17,42
≥ 65	16	5,16
Rerata (SD): 47,3		
Rentang: 24–78		
2. Jenis histopatologi/ PA:		
- Invasive Ductal Carcinoma	276	89,0
- Invasive Lobular Carcinoma (ILC)	16	5,2
- Papillary Carcinoma	2	0,7
- Mucinous Carcinoma	4	1,3
- Medullary Carcinoma	8	2,6
- Tubular Carcinoma	2	0,6
3. Ukuran tumor (cm):		
- T1 (< 2 cm)	22	7,1
- T2 (2 – < 5 cm)	228	73,5
- T3 (5 – < 10)	60	19,4
4. Stadium:		
- I	19	6,1
- II A	110	35,5
- II B	142	45,8
- III A	39	12,6
5. Lokasi/letak tumor:		
- Dextra	142	45,8
- Sinistra	168	54,2
6. Jarak tumor ke tepi areola (cm):		
- 0 – < 1	15	4,8
- 1 – < 2	85	27,4
- 2 – < 3	83	26,8
- 3 – < 4	81	26,1
- 4 – < 5	23	7,4
- ≥ 5	23	7,4
7. Grading histopatologi:		
- NON IDC	31	10,0
- I	33	10,6
- II	100	32,3
- III	146	47,1
8. Status kelenjar getah bening:		
- 0	126	40,6
- 1 s.d. 3	76	24,5
- 4 s.d. 9	66	21,3
- ≥ 10	42	13,5
9. Lymfovaskular invasion/LVI:		
- Positif	103	33,2
- Negatif	207	66,8

Tabel 2: Hasil pemeriksaan patologi anatomi (PA) pada kompleks areola papilla (KAP) pada penderita karsinoma payudara operabel

Hasil Pemeriksaan PA	Jumlah	%
1. Areola		
- positif	84	27,1
- negatif	226	72,9
2. Papilla		
- positif	89	28,7
- negatif	221	71,3
3. KAP		
- positif	95	30,6
- negatif	215	69,4

Tabel 3: Hubungan antara berbagai variabel yang diukur dengan status infiltrasi Kompleks-Areola-Papilla (KAP) pada penderita karsinoma payudara operabel

No.	Variabel	Nilai p*)
1.	Umur (tahun) :	0,014
2.	Jenis PA :	0,345
3.	Ukuran tumor (cm):	< 0.001
4.	Stadium :	< 0.001
5.	Letak :	0,708
6.	Jarak tumor (cm)	< 0,001
7.	Grade :	0,366
8.	Jumlah KGB :	0,003
9.	Lymfovaskular invasion (LVI) :	0,014

Keterangan: *) berdasarkan uji Chi kuadrat

Tabel 4: Hasil analisis multivariat faktor yang memengaruhi infiltrasi pada Kompleks Areola Papilla/KAP (+) pada penderita karsinoma payudara operabel berdasarkan analisis regresi logistik

Variabel	Koef (B)	SE (B)	Nilai p	POR (IK 95 %)
I. Model Awal :				
- Umur	0,048	0,134	0,718	1,05 (0,81-1,36)
- LVI	0,402	0,297	0,176	1,50 (0,84-2,68)
- Stadium T	0,118	0,320	0,711	1,13 (0,60-2,11)
- Jumlah KGB	0,361	0,157	0,021	1,44 (1,06-1,95)
- Kat jarak Tumor	-0,773	0,140	<0,001	0,46 (0,35-0,61)
- Ukuran Tumor	0,533	0,425	0,210	1,70 (0,74-3,92)
II. Model Akhir :				
- Jumlah KGB	0,416	0,128	0,001	1,52 (1,18-1,95)
- Kat jarak Tumor	-0,759	0,139	<0,001	0,47 (0,36-0,61)
- Ukuran Tumor	0,718	0,287	0,012	2,05 (1,17-3,60)
- Konstanta	-0,569	-	-	-

Keterangan:

Untuk model akhir akurasi = 78,1%.

POR (IK 95%): Prevalens Odds Rasio dan interval konfidensi 95%.

1. Jumlah KGB: (0) 0; (1) 1-3; (2) 4-9; (3) 10

2. Jarak tumor: (1) 1; (2) 1-<2; (3) 2-<3; (4) 3-<4; (5) 4

3. Ukuran Tumor: (1) T1; (2) T2; (3) T3

Dari tabel 4 ini juga tampak bahwa terdapat 3 variabel yang berpengaruh kuat terhadap terjadinya infiltrasi kanker pada kompleks areola-papilla/KAP (+), yaitu ukuran tumor (T) (p = 0,012); jarak tumor (p<0,001); dan jumlah KGB (p = 0,001).

Semakin besar ukuran tumor, makin dekat jarak tumor, dan semakin besar jumlah KGB maka risiko terjadinya infiltrasi tumor pada kompleks areola-papilla/KAP (+) semakin tinggi. Selanjutnya, dari tabel 4 dapat disusun model regresi logistik sebagai berikut:

$\ln (Y/1-Y) = -0,569 + 0,416 * \text{Jumlah KGB} - 0,759 * \text{jarak tumor} + 0,718 * \text{Ukuran Tumor}$.

Dengan model regresi logistik ini dapat diketahui peluang terjadinya KAP (+) dari berbagai variabel pengaruh, dengan menggunakan rumus:

$$P(Y) = \frac{1}{(1 + \exp(- (B_0 + b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + b_3 * x_3)))}$$

atau

$$P(Y) = \frac{1}{(1 + \exp(- (-0,569 + 0,416 * \text{jmlh KGB} - 0,759 * \text{jarak Tumor} + 0,718 * \text{Ukuran Tumor})))}$$

Tabel 5: Peluang terjadinya Areola-Papilla/KAP (+) dari berbagai variabel

Jumlah KGB	Jarak Tumor (cm)	Ukuran Tumor	Peluang (Y)
4-9	1 - <2	T2	0,545
≥ 10	1 - <2	T2	0,645
0	1 - <2	T3	0,517
1-3	1 - <2	T3	0,618
4-9	1 - <2	T3	0,711
≥ 10	1 - <2	T3	0,788
4-9	2 - <3	T3	0,535
≥ 10	2 - <3	T3	0,636

Keterangan:

P (Y) = peluang terjadinya areola-papilla/KAP (+).

P(Y) 0,5, risiko tinggi terjadinya areola-papilla/KAP (+).

DISKUSI

Insiden terinfiltrasinya kompleks areola dan papilla payudara oleh karsinoma payudara berkisar 0% sampai dengan 58%.¹⁶⁻²⁵ Pada penelitian ini didapatkan insiden infiltrasi karsinoma payudara ke kompleks areola papilla sebesar 30,6%. Hasil ini lebih besar dari penelitian yang dilakukan Vyas JJ, dkk., yaitu 16%; lebih besar dari penelitian Simmons RM, dkk., sebesar 10,6 %; lebih besar dari penelitian

Lambert PA, dkk., sebesar 12%; dan lebih besar dari penelitian Laronga dkk., pada 1999, sebesar 5,6%.^{19,20,26,27}

Analisis bivariat pada penelitian ini agak berbeda dengan penelitian yang terdahulu dan didapatkan faktor yang berhubungan adalah umur ($p = 0,014$); ukuran tumor ($p < 0,001$); stadium tumor ($p < 0,001$); jarak tumor ($p < 0,001$); jumlah KGB ($p=0,003$); dan invasi limfovaskular ($p = 0,014$). Menurut Vyas dkk., faktor yang berhubungan adalah ukuran tumor, jumlah kelenjar getah bening aksila yang positif, adanya emboli limfatik, dan jarak tumor dari tepi areola kurang dari 2,5 cm.²⁰ Menurut Simmons RM, dkk., berhubungan dengan stadium dan letak tumor di sentral.²⁶ Menurut Lambert PA, dkk., berhubungan dengan stadium, ukuran tumor, status kelenjar getah bening, grading tumor, dan lokasi tumor.²⁷

Pada analisis multivariat, menurut Lambert PA, dkk., stadium ≥ 3 , letak central, dan *grade 3* merupakan variabel yang signifikan untuk terinfiltrasinya areola-papilla.²⁷ Pada penelitian ini, hasilnya menunjukkan hal yang berbeda. Analisis multivariat menunjukkan faktor yang signifikan untuk terinfiltrasinya areola-papilla atau KAP (+) adalah status kelenjar getah bening ($p = 0,001$; Prevalens Odds ratio [POR], 1,52; 95% interval konfidensi [IK], 1,18-1,95); jarak tumor ke tepi areola ($p < 0,001$; POR, 0,47; IK, 0,36-0,61); dan ukuran tumor ($p = 0,012$; POR, 2,05; IK, 1,17-3,60).

Dengan menggunakan analisis regresi logistik ganda, pada penelitian ini diketahui risiko tinggi terjadinya infiltrasi KPO pada areola-papilla/KAP, yaitu bila $P(Y) \geq 0,5$ didapatkan pada keadaan sebagai berikut: (1) Tumor dengan jarak 1–<2 cm dari tepi areola, dengan ukuran tumor 2-5 cm (T2) disertai jumlah KGB positif > 4. (2) Tumor dengan jarak 1–<2 cm dari tepi areola, dengan ukuran tumor >5 cm (T3) disertai KGB negatif atau positif. (3) Tumor dengan jarak 2–<3 cm dari tepi areola, dengan ukuran tumor >5 cm (T3) dan KGB positif > 4.

Dari penelitian ini didapatkan data bahwa semakin dekat jarak tumor, semakin besar ukuran tumor, dan semakin besar jumlah kelenjar getah bening (KGB), maka risiko terjadinya KAP (+) semakin tinggi.

KESIMPULAN

Penelitian ini menyimpulkan bahwa insiden infiltrasi karsinoma payudara ke kompleks areola papilla sebesar 30,6%. Ada 3 faktor signifikan yang berpengaruh terhadap terjadinya infiltrasi KPO ke

KAP/areola-papilla, yaitu jarak tumor ke areola, ukuran tumor, dan jumlah KGB. Risiko tinggi infiltrasi KPO ke KAP terjadi pada keadaan: (1) Tumor dengan jarak 1–<2 cm dari tepi areola, dengan ukuran tumor 2-5 cm (T2) disertai jumlah KGB positif > 4. (2) Tumor dengan jarak 1–<2 cm dari tepi areola, dengan ukuran tumor >5 cm (T3) disertai KGB negatif atau positif. (3) Tumor dengan jarak 2–<3 cm dari tepi areola, dengan ukuran tumor >5 cm (T3) disertai KGB positif > 4.

DAFTAR PUSTAKA

1. Globocan 2012 Cancer fact sheets. Breast cancer incidence and mortality worldwide in 2012 summary.
2. United States Cancer Statistics (USCS), Top ten cancers sites: 2010, female, United States-all RACIes. (diunduh februari 2013). Tersedia dari: <http://apps.nccd.cdc.gov/uscs/toptencancers.aspx>.
3. Profil Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan 2006, Ditjen PP&PL Departemen Kesehatan RI, 2007; h. 82-5.
4. Sobin LH, Wittekind Ch. UICC International Union Against Cancer, TNM Classification of Malignant Tumours. Edisi ke-6. Wiley-Liss; 2002; h. 131-42.
5. Wood CW, Muss HB, Solin LJ, Olopade OI. Malignant Tumors of the Breast. Dalam: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg AA, editor. Cancer Principles & Practice of Oncology. Philadelphia. Edisi ke-7. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2005. Dalam: Breast Cancer compliments of Lilly Oncology; h. 189-205.
6. Hortobagyi GN, Singletary SE, Storm EA. Locally Advanced Breast Cancer. Dalam: Harris JR., Diseases of the Breast. edisi ke-4, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. h.745.
7. Cunnick GH, Mokbel K. Oncological considerations of skin-sparing mastectomy. *International Seminars in Surgical Oncology* 2006;3:14.
8. Golshan M. Mastectomy. Dalam: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editor. Diseases of the Breast. Edisi ke-4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010; h.501-6.
9. Turns DM. Psychosocial Factors. Dalam: Donegan WL, Spratt JS, editor. Cancer of the Breast. Edisi ke-4. Philadelphia: W.B.Saunders Co; 1995. h.778-786.
10. Freedman GM, Breast-Conserving Therapy for Invasive Breast Cancer. Dalam: Bland IK, Copeland ME, editor. The Breast Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. Edisi ke-4. Philadelphia: Saunders; 2009; h.1091-1101.
11. Maguire P, Tait A, Brooke M, Thomas C and Sellwood R Effect of counselling on the psychiatric morbidity associated with mastectomy. *Br Med* 1980; j281: 1454-1456.

12. Bloom J, Cook M, Fotopoulos S et al. Psychological response to mastectomy: A prospective comparison study. *Cancer* 1987;59: 189-96.
13. Patel SA, Topham NS. Breast Reconstruction. Dalam: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editor. *Diseases of the Breast*. Edisi ke-4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010; h.529-39.
14. Sacchini V. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: Oncologic or technical problem? *J Am Coll Surg*. 2006;203:704-714.
15. Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix RJ, Heslin MJ, Beenken SW, Bland KI, Urist MM: Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Ann Surg* 2002; 235:814-9.
16. Lester SC. The Breast. Dalam: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Edisi ke-8. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2010;h.1079.
17. Etienne CA, MD, Borgen PI. Update on the Indications for Nipple-Sparing Mastectomy. *J Support Oncol* 2006;4:225-230
18. Friedl P, Wolf K. Tumour-Cell Invasion And Migration: Diversity And Escape Mechanisms. *Nature Reviews* 2003;3:362-74.
19. Laronga C, Kemp B, Johnston D, Robb G, Singletary SE. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer receiving skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1999;6:609-13.
20. Vyas JJ, Chinoy RF, Vaidya JS. Prediction of nipple and areola involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:15-16.
21. Perry RG, Cochra TC, Jr, Wolford FG. When is the nipple involved in carcinoma of the breast? *Plast Reconstr Surg* 1977; 59:535.
22. Quinn RH, Barlow JF. Involvement of the nipple and areola by carcinoma of the breast. *Arch Surg* 1981;116:1139-40.
23. Kissin MW, Kark AE. Nipple preservation during mastectomy. *Br J Surg* 1987;74: 58-61.
24. Andersen JA, Gram JB, Pallesen RM. Involvement of the nipple and areola in breast cancer. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1981;15:39-42.
25. Smith J, Payne WS, Carney JA. Involvement of the nipple and areola in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 143:546.
26. Simmons RM, Brennan M, Christos P, King V, Osborne M. Analysis of nipple / areolar involvement with mastectomy: can the areola be preserved? *Ann Surg Oncol* 2002;9: 165-168.
27. Lambert PA, Kolm P, Perry RR. Parameters that predict nipple involvement in breast cancer. *Am Coll Surg*. 2000 Oct;191(4): 354-9.