

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMENGARUHI PSIKOLOGIS PASIEN DAN KELUARGA SAAT MENERIMA *BAD NEWS* TENTANG KANKER

Indida Leli Indah Febrianty¹, Dewi Gayatri², Imami Nur Rachmawati³
Universitas Indonesia^{1,2,3}
indida.leli74@gmail.com¹

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang memengaruhi psikologis saat menerima *bad news* tentang kanker. Metode yang digunakan menggunakan pendekatan tinjauan sistematis pada 10 jurnal yang dianalisis menggunakan PRISMA. Penelusuran database melalui *Spinger, Scopus, PubMed, ClinicalKey dan ScienceDirect*. Hasil tinjauan sistematis menunjukkan bahwa faktor-faktor yang memengaruhi psikologis adalah komunikasi yang mendukung, informasi, kehadiran perawat, lingkungan atau privasi, dukungan emosional dan empatik, bahasa, stadium penyakit, keterlibatan keluarga, dan karakteristik demografi. Simpulan, penyampaian *bad news* tentang kankesr harus memperhatikan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi psikologis pasien dan keluarga. Pelatihan terkait penyampaian *bad news* perlu diberikan kepada perawat yang melakukan pelayanan onkologi untuk mengurangi faktor psikologis yang terjadi saat pasien dan keluarga menerima *bad news* tentang kanker.

Kata Kunci: *Bad News, Kanker, Pasien dan Keluarga, Psikologi*

ABSTRACT

This study aims to determine the factors that affect psychology when receiving bad news about cancer. The method used a systematic review approach on 10 journals analyzed using PRISMA. Database searches through Spinger, Scopus, PubMed, ClinicalKey and ScienceDirect. The results of the systematic review showed that the factors that influence psychology are supportive communication, information, nurse presence, environment or privacy, emotional and empathic support, language, disease stage, family involvement, and demographic characteristics. In conclusion, the delivery of bad news about cancer must pay attention to factors that can affect the psychology of patients and families. Training related to the delivery of bad news needs to be provided to nurses who perform oncology services to reduce the psychological factors that occur when patients and families receive bad news about cancer.

Keywords: *Bad News, Cancer Patient and Family, Psychological.*

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu masalah kesehatan terbesar di Indonesia dan menjadi penyebab kematian tertinggi kedua setelah penyakit kardiovaskuler. *Global Burden of Cancer Study* (Globocan) dari *World Health Organization* (WHO) mencatat, total kasus kanker di Indonesia pada tahun 2020 mencapai 396.914 kasus dan total kematian sebesar 234.511 kasus. Kasus kanker di Indonesia menurut KEMENKES (2022) mengalami peningkatan

13,8% dibandingkan penambahan kasus baru di tahun 2018. Tahun 2040, akan terjadi peningkatan secara global sebanyak 47% kasus kanker baru, menjadi 28,4 juta kasus kanker baru (Chhikara & Parang, 2022)

Peningkatan kasus kanker yang ada berarti bahwa terjadi kasus baru kanker yang perlu diinformasikan oleh tim kesehatan kepada pasien dan keluarga. Kanker dikaitkan dengan beberapa peristiwa yang berpotensi negatif, seperti nyeri, kehilangan fungsi fisik, efek pengobatan negatif, dan kematian (Anuk et al, 2022). Berita buruk akan menempatkan pasien dan keluarga pada situasi akan perasaan tidak adanya harapan, putus asa, ancaman terhadap kesejahteraan mental atau fisik seseorang, dan berisiko mengganggu kemapanan (Krieger et al., 2022).

Beberapa penelitian terdahulu seperti yang dilakukan oleh Wu et al (2021), dengan judul *Differences in practice and preferences associated with truth-telling to cancer patients* menunjukkan hasil sebanyak 35,1% anggota keluarga tidak ingin pasien mengetahui diagnosisnya. Alasannya antara lain kekhawatiran pasien akan kehilangan harapan (62,7%), kemungkinan ketidakpatuhan pasien terhadap pengobatan (17,2%) jika mengetahui kebenarannya, dan lain-lain (20,1%). Penelitian tersebut menggunakan metode kuantitatif dengan tiga kuesioner tertutup, menggunakan sampel 137 pasien kanker, 134 anggota keluarga yang merawat kasus kanker, dan 54 staf medis disurvei. Sedangkan pada penelitian ini, metode yang digunakan dengan penelusuran database dengan menggunakan pendekatan tinjauan sistematis.

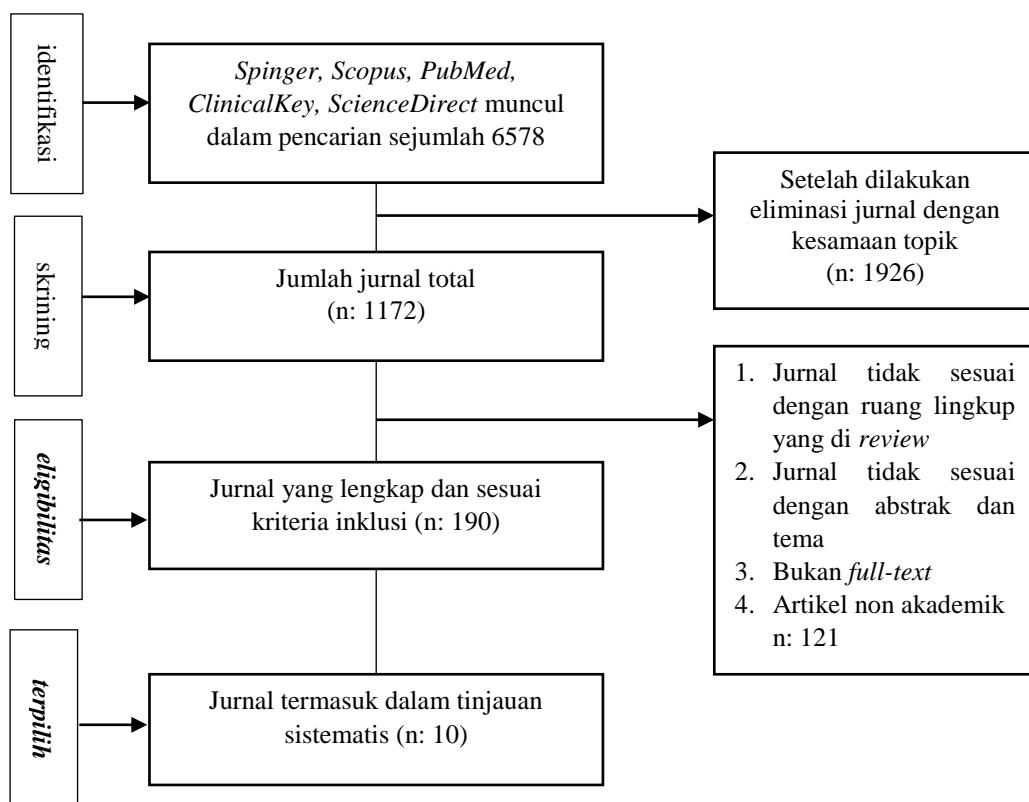
Tingginya pertambahan angka kejadian kanker, maka tim medis harus menyampaikan berita buruk kepada pasien dan keluarga. Pasien yang mendapatkan informasi mengenai diagnosis kankernya akan melaporkan adanya perasaan kecemasan, stres, dan rasa takut akan kematian, kesedihan, dan kegugupan. Selain itu dapat terjadi insiden gangguan stres akut bahkan sampai gangguan stres pasca trauma (PTSD) (Marziliano et al., 2020). Penyampaian berita buruk memerlukan keterampilan khusus. Menyampaikan berita buruk tanpa perencanaan yang tepat dapat menimbulkan masalah psikologis dan kebencian pada penerimanya, namun pengungkapan informasi secara tepat dapat diterima oleh pasien dan keluarganya (Bazrafshan et al., 2022). Selain keterampilan dalam komunikasi, ada hal-hal lain yang harus diperhatikan saat menyampaikan *bad news* tersebut. Penelusuran database yang dilakukan bertujuan untuk tenaga medis baik dokter dan perawat lebih memperhatikan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi baik pasien dan keluarga saat menerima *bad news* tentang kanker.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini sebagai penelitian *review* yang berfokus untuk merangkum faktor-faktor yang memengaruhi psikologis pasien dan keluarga saat menerima *bad news* tentang kanker, dilakukan melalui studi observasional jurnal yang memenuhi syarat dipilih.

Tinjauan sistematis yang digunakan dengan metode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic-Reviews and Meta-Analyses*) dalam desain, pencarian jurnal, pemilihan studi, serta ekstraksi data dan pelaporan temuan Jurnal melalui penelusuran dengan database dari *SpringerLink*, *ScienceDirect*, *Scopus*, *PubMed*, dan *ClinicalKey for Nursing*. Strategi pencarian dengan menggunakan MeSH dan kata kunci yang digunakan dalam jurnal yang dipublikasikan.

Penelusuran jurnal dengan strategi menggunakan kata kunci “*affecting factors*’ OR “*influence factors*” AND “*psychology* OR “*psychic*” AND “*bad news*” OR “*breaking bad news*” AND “*patient*” OR “*family*” AND “*cancer*”. Jurnal dipilih sebanyak 12 buah dan dikumpulkan sesuai dengan kata kunci dan literatur yang telah ditentukan. Metode penelitian dari jurnal yang digunakan tidak ditentukan. Sistematik *review* meliputi tahun dan nama penulis, judul, nama jurnal, tujuan penelitian, metode dan hasil penelitian. Desain penelitian terdiri dari *Randomized controlled trial* dan *studi cross-sectional*.



HASIL PENELITIAN

Tabel 1: Deskripsi artikel yang di Analisis

Identitas Jurnal	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
Guerdoux, Trouille, and Forges (2021). <i>Bad news consultations with oncology nurses: Impact on perceived stress and patient experience</i> ”	<i>Cross Sectional</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Stress yang dirasakan pasien menurun secara significant setelah <i>Bad News Consultations</i> - Penurunan stress lebih tinggi pada wanita - Komunikasi yang mendukung - Informasi tambahan setelah konsultasi medis - Perawat hadir dalam konsultasi medis
Fan, Z., Chen, L., Meng, L., Jiang, H., Zhao, Q., Zhang, L., & Fang, C. K (2019). <i>Preference of cancer patients and family members regarding delivery of bad news and differences in clinical practice among</i>	<i>Cross Sectional</i>	<ul style="list-style-type: none"> - keterampilan dan teknik komunikasi - Pemberian informasi secara lengkap - Lingkungan yang mendukung - dukungan emosional

<i>medical staff</i>			
Marschollek, a Bąkowska, Bąkowski (2018). <i>Oncologists and Breaking Bad News—From the Informed Patients' Point of View. The Evaluation of the SPIKES Protocol Implementation</i>	<i>Cross Sectional</i>	- Bahasa yang mudah dipahami - Pengetahuan tentang penyakit dan tindak lanjutnya - Privasi - Respon empatik	
Kugimoto T, Katsuki R, Kosugi T, Ohta A, Sato H (2017). <i>Significance of Psychological Stress Response and Health related Quality of Life in Spouses of Cancer Patients When Given Bad News</i>	<i>Cross Sectional</i>	Derajat respon stres psikologis paling tinggi pada notifikasi terminalitas, diikuti notifikasi nama penyakit, dan notifikasi kekambuhan	
Anuk, D., Alçalar, N., Sağlam, E. K., & Bahadır, G. (2022). <i>Breaking Bad News to Cancer Patients and Their Families: Attitudes Toward Death Among Turkish Physicians and Their Communication Style</i>	<i>Cross Sectional</i>	- Karakteristik pribadi - Tingkat pendidikan/sosiokultural - Usia - Kondisi psikologis pasien dan atau keluarga - Pendekatan keluarga	
Pourramzani, A., Rahbar Taramsari, M., Sedighinejad, A., Beheshti, D., Jaber, Ansari, A., Bazar, G., Atrkarroushan, Z., & Ahmadi, M. (2023). <i>Patients' Preferences and Attitudes Toward Receiving Bad Medical News: A Quantitative Study from Guilan Academic Hospitals</i>	<i>Cross Sectional</i>	- Pasien lebih suka mengetahui diagnosis mereka - sosio-demografis, termasuk usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, dan status perkawinan - Dukungan keluarga - Empati - waktu yang cukup - Bahasa yang mudah dipahami	
Schofield, P. E., Butow, P. N., Thompson, J. F., Tattersall, M. H. N., Beeney, L. J., & Dunn, S. M. (2003). <i>Psychological responses of patients receiving a diagnosis of cancer</i>	<i>Cross Sectional</i>	komunikasi yang terkait dengan penurunan kecemasan seperti: mempersiapkan pasien kemungkinan diagnosis kanker; kehadiran orang-orang yang diinginkan; informasi sebanyak yang diinginkan; informasi tertulis; informasi dengan jelas; mendiskusikan pertanyaan di hari yang sama; perasaan pasien; harapan hidup dan mendorong pasien untuk terlibat dalam keputusan pengobatan	
Zwingman, Baile, Schmier, Bernhard, Keller (2017). <i>Effects of Patient-Centered Communication on Anxiety, Negative Affect, and Trust in the Physician in Delivering a Cancer Diagnosis: A Randomized, Experimental Study</i>	<i>Randomized Controlled Trial (RCT)</i>	- Komunikasi empatik yang berpusat pada pasien - Peserta yang terpapar video E-PCC merespons dengan peningkatan kecemasan yang lebih kecil dibandingkan dengan subjek yang terpapar video L-PCC. - Peserta melaporkan kepercayaan yang jauh lebih tinggi terhadap dokter dalam video E-PCC dibandingkan dokter dalam kondisi L-PCC	
Gorniewicz, J., Floyd, M.,	<i>Randomized</i>	- Pelatihan yang digunakan efektif dalam	

Krishnan, K., Bishop, T. W., Tudiver, F., & Lang, F. (2017). <i>Breaking bad news to patients with cancer: A randomized control trial of a brief communication skills training module incorporating the stories and preferences of actual patients</i>	<i>Controlled Trial</i> (RCT)	meningkatkan keterampilan komunikasi pada kelompok intervensi - keterampilan mendengarkan meningkat, lebih mampu menangani emosi pasien dan mengeksplorasi emosi baik verbal maupun nonverbal.
Rao, A., Sunil, B., Ekstrand, M., Heylen, E., Raju, G., & Shet, A. (2016). <i>Breaking Bad News: Patient Preferences and the Role of Family Members When Delivering a Cancer Diagnosis</i> . <i>Asian Pacific Journal of Cancer Prevention</i> ,	<i>Cross Sectional</i>	- Stadium penyakit - Keterlibatan keluarga - Hubungan keluarga

PEMBAHASAN

Berdasarkan review 10 jurnal yang telah dipilih, didapatkan faktor-faktor yang memengaruhi adalah komunikasi. Mayoritas 8 jurnal menyatakan komunikasi merupakan faktor yang memengaruhi psikologis pasien dan keluarga dalam menerima *bad news* tentang kanker. Diagnosis kanker, kekambuhan, metastasis, dan penghentian pengobatan merupakan berita buruk. Metode penyampaian berita buruk kepada pasien tidak hanya mempengaruhi pengetahuan pasien tetapi juga mempengaruhi adaptasi psikologis jangka panjang. Penyampaian berita buruk yang baik dapat mengurangi tekanan mental pasien dan meningkatkan kepuasan pasien terhadap pengobatan medis dan kepuasan pengobatan (Fan et al., 2019). Karakteristik demografi pasien (usia, jenis kelamin, dan status pendidikan) mungkin dapat memperkirakan gaya komunikasi yang digunakan (Fujimori et al., 2017).

Selain komunikasi, Informasi juga merupakan faktor yang memengaruhi. Pasien memerlukan informasi yang lengkap untuk memahami situasi kesehatannya dan memerlukan informasi untuk mengelola dan mengambil keputusan, menurunkan risiko penyakit, dan meningkatkan rasa kendali terhadap kesehatannya (Fan et al., 2019). Pasien membutuhkan informasi tambahan setelah konsultasi medis, terutama tentang rawat inap, masalah praktis, dan efek samping. (Guerdoux et al., 2022). Sebagian besar pasien lebih memilih untuk diberitahu tentang penyakitnya dan menjadi orang pertama yang mengetahui diagnosisnya dan juga dokter utama yang melakukan tugas tersebut (Pourramzani et al., 2023).

Lingkungan dapat memengaruhi psikologis pasien dan keluarga saat menerima *bad news*. Penting untuk menciptakan privasi yang cukup. Jika ruangan tersebut tidak tersedia, memperbolehkan tirai di sekeliling tempat tidur pasien, posisi duduk sangat diperlukan untuk memberikan perasaan bahwa kita tidak terburu-buru dan ingin memberikan waktu sebanyak yang mereka butuhkan untuk setiap pasien (Marschollek et al., 2019). Pasien yang lebih muda, wanita, dan dengan tingkat pendidikan formal yang lebih tinggi lebih mementingkan setting, termasuk konsultasi tatap muka, waktu konsultasi yang cukup, dan kehadiran perawat lain ketika mendiskusikan berita buruk (Fujimori et al., 2017).

Faktor yang lain seperti dukungan emosional dimana pasien wanita lebih mementingkan dukungan emosional dari dokter. Hasil ini mungkin disebabkan fakta bahwa perempuan lebih menunjukkan emosi dibandingkan laki-laki sehingga mungkin memerlukan lebih banyak dukungan emosional (Fujimori et al., 2017). Komponen yang paling penting

bagi pasien adalah empati dokter, mempertimbangkan waktu yang cukup untuk menjelaskan diagnosis penyakit dan implikasinya (Pourramzani et al., 2023).

Respons empatik untuk memberikan harapan kepada pasien, bukan ekspektasi yang tidak realistik (Marschollek et al., 2019). Sebagian besar responden tidak setuju bahwa sentuhan fisik yang penuh empati membantu ketika menerima kabar buruk (Pourramzani et al., 2023).

Bahasa Umumnya tidak berbeda secara signifikan tergantung pada usia pasien, dan bahkan pasien yang lebih muda memerlukan lebih banyak perhatian dan waktu dalam menjawab pertanyaan mereka, bahasa yang mudah dipahami sangat penting (Marschollek et al., 2019).

Stadium kanker Karakteristik terkait penyakit (misal lokalisasi tumor) dan jenis pengobatan, juga diketahui dapat meningkatkan stres dan tekanan (Guerdoux et al., 2022). Menurut Marschollek et al (2019), Derajat respon stres psikologis paling tinggi pada notifikasi terminalitas, nama penyakit, dan kekambuhan.

Keterlibatan keluarga merupakan faktor yang sangat penting dan berperan dalam psikologis pasien saat menerima *bad news*. Dalam penelitian (Pourramzani et al., 2023), Sebagian besar pasien laki-laki lebih memilih didampingi saudara kandungnya. Sebagian besar pasien ingin anggota keluarga mereka terlibat dalam pengungkapan informasi. Mayoritas pasien lebih memilih dokter yang mengungkapkan kepada keluarga mereka. Anggota keluarga berada dalam posisi yang lebih baik untuk menilai karakteristik pribadi pasien sebagai dasar pengungkapan kepada pasien daripada pasien itu sendiri (Rao et al., 2016).

Kehadiran perawat juga terbukti dapat mengurangi stres yang dirasakan akan lebih rendah jika perawat hadir dalam konsultasi medis (Guerdoux et al 2022; Fujimori, 2017). konsultasi berita buruk menurut Guerdoux et al (2022), menunjukkan bahwa dengan kehadiran perawat, stres yang dirasakan pasien menurun secara signifikan. Penurunan stres ini terjadi lebih tinggi pada wanita dibandingkan dengan pria.

SIMPULAN

Faktor-faktor yang terkait yaitu komunikasi yang mendukung, informasi tambahan setelah konsultasi medis, kehadiran perawat, lingkungan yang mendukung atau privasi, dukungan emosional dan respon empatik, bahasa yang mudah dipahami, stadium penyakit, dan keterlibatan keluarga.

SARAN

Rekomendasi penelitian lebih lanjut untuk meningkatkan hasil berbasis bukti intervensi dalam meningkatkan komunikasi yang efektif dalam memberikan *bad news* pada pasien dan keluarga saat pasien terdiagnosa kanker.

DAFTAR PUSTAKA

- Alessy, S. A., Alhajji, M., Rawlinson, J., Baker, M., & Davies, E. A. (2022). Factors Influencing Cancer Patients' Experiences of Care in The USA, United Kingdom, and Canada: A systematic review. *EClinicalMedicine*, 47, 101405. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101405>
- Anuk, D., Alçalar, N., Sağlam, E. K., & Bahadır, G. (2022). Breaking Bad News to Cancer Patients and Their Families: Attitudes Toward Death Among Turkish Physicians and

- Their Communication Styles. *Journal of Psychosocial Oncology*, 40(1), 115–130. <https://remote-lib.ui.ac.id:2075/10.1080/07347332.2021.1969488>
- Badheeb, A. M., Ahmed, F., Badheeb, M. A., Obied, H. Y., Seada, I. A., Abdulaziz, A. J., . . . Ibrahim, M. (2023). Anemia Profiles in Cancer Patients: Prevalence, Contributing Factors, and Insights from a Retrospective Study at a Single Cancer Center in Saudi Arabia. *Cureus*, 15(7). doi:<https://doi.org/10.7759/cureus.42400>
- Bazrafshan A, Zendehbad A, Enjoo S A . Delivering Bad News to Patients: Survey of Physicians, Patients, and Their Family Members' Attitudes. *Shiraz E-Med J*. 2022;23(1):e109016. <https://doi.org/10.5812/semj.109016>.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424. doi:<https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Chhikara, B. S., & Parang, K. (n.d.). Chemical Biology LETTERS Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. In *Chemical Biology Letters Chem. Biol. Lett* (Vol. 2023, Issue 1). <https://pubs.thesciencein.org/cbl>
- Fan, Z., Chen, L., Meng, L., Jiang, H., Zhao, Q., Zhang, L., & Fang, C. K. (2019). Preference of Cancer Patients and Family Members Regarding Delivery of Bad News and Differences in Clinical Practice Among Medical Staff. *Supportive Care in Cancer*, 27(2), 583–589. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4348-1>
- Fujimori, M., Akechi, T., & Uchitomi, Y. (2017). Factors Associated With Patient Preferences for Communication of Bad News. *Palliative and Supportive Care*, 15(3), 328–335. <https://doi.org/10.1017/S147895151600078X>
- Guerdoux, E., Trouillet, R., de Forges, H., Valy, L., Jouvet, F., Chauvet, C., & Champoiral, P. (2022). ‘Bad news consultations’ with oncology nurses: Impact on Perceived STress and Patient Experience. *European Journal of Oncology Nursing*, 56. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2021.102085>
- Gorniewicz, J., Floyd, M., Krishnan, K., Bishop, T. W., Tudiver, F., & Lang, F. (2017). Breaking bad news to patients with cancer: A randomized control trial of a brief communication skills training module incorporating the stories and preferences of actual patients. *Patient education and counseling*, 100(4), 655–666. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2016.11.008>
- Krieger, T., Salm, S., Dresen, A., & Cecon, N. (2023). Cancer patients' experiences and preferences when receiving bad news: a qualitative study. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 149(7), 3859–3870. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04311->
- Kugimoto T, Katsuki R, Kosugi T, Ohta A, Sato H. Significance of Psychological Stress Response and Health-related Quality of Life in Spouses of Cancer Patients When Given Bad News. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2017 Apr-Jun;4(2):147-154. doi: 10.4103/2347-5625.204494. PMID: 28503648; PMCID: PMC5412153
- Marschollek, P., Bąkowska, K., Bakowski, W., Marschollek, K., & Tarkowski, R. (2019). Oncologists and Breaking Bad News—From the Informed Patients' Point of View. The Evaluation of the SPIKES Protocol Implementation. *Journal of Cancer Education*, 34(2), 375–380. <https://doi.org/10.1007/s13187-017-1315-3>
- Marziliano, A., Tuman, M., Moyer, A., 2020. The Relationship Between Post-Traumatic Stress and Post-Traumatic Growth in Cancer Patients and Survivors: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Psycho Oncol*. 29, 604–616. <https://doi.org/10.1002/pon.5314>

- Pourramzani, A., Rahbar Taramsari, M., Sedighinejad, A., Beheshti, D., Jaberi Ansari, A., Bazar, G., Atrkarroushan, Z., & Ahmadi, M. (2023). Patients' Preferences and Attitudes Toward Receiving Bad Medical News: A Quantitative Study from Guilan Academic Hospitals. *Jundishapur Journal of Health Sciences*, 15(3). <https://doi.org/10.5812/jjhs-138355>
- Rao, A., Sunil, B., Ekstrand, M., Heylen, E., Raju, G., & Shet, A. (2016). Breaking Bad News: Patient Preferences and The Role of Family Members When Delivering a Cancer Diagnosis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(4), 1779–1784. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.4.1779>
- Schofield, P. E., Butow, P. N., Thompson, J. F., Tattersall, M. H. N., Beeney, L. J., & Dunn, S. M. (2003). Psychological Responses of Patients Receiving a Diagnosis of Cancer. *Annals of Oncology*, 14(1), 48–56. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg010>
- Wu, J., Wang, Y., Jiao, X., Wang, J., Ye, X., & Wang, B. (2021). Differences in Practice and Preferences Associated With Truth-Telling to Cancer Patients. *Nursing Ethics*, 28(2), 272–281. <https://doi.org/10.1177/0969733020945754>
- Yoshida, S., Shimizu, K., Matsui, M., Fujimori, M., Uchitomi, Y., & Horibe, K. (2023). Preferred Communication with Adolescent and Young Adult Patients Receiving Bad News About Cancer. *Journal of adolescent and young adult oncology*, 12(4), 561–568. <https://doi.org/10.1089/jayao.2022.0073W3E>
- Zwingmann, J., Baile, W. F., Schmier, J. W., Bernhard, J., & Keller, M. (2017). Effects of patient-centered communication on anxiety, negative affect, and trust in the physician in delivering a cancer diagnosis: A randomized, experimental study. *Cancer*, 123(16), 3167–3175. <https://doi.org/10.1002/cncr.30694>