

**SKRIPSI**

JANUARI 2021

**HUBUNGAN ANTARA KADAR CA15-3 & CEA DENGAN LOKASI METASTASIS  
PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA**



**OLEH :**

**Widya Wahab**

**C011171572**

**PEMBIMBING :**

**dr. Salman Ardi Syamsu Sp.B(K)Onk**

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK  
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI  
PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2021**

**i**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR CA15-3 & CEA DENGAN LOKASI METASTASIS  
PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin  
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat  
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Widya Wahab  
C011171572

**Pembimbing :**

dr. Salman Ardi Syamsu, Sp. B(K)Onk

**UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN MAKASSAR**

**2021**

**HALAMAN PENGESAHAN**

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

**“HUBUNGAN ANTARA KADAR CA15-3 & CEA DENGAN LOKASI METASTASIS  
PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA ”**

**Hari, Tanggal** : Selasa, 26 Januari 2021

**Waktu** : 14.00 WITA

**Tempat** : Zoom Meeting

Makassar, 26 Januari 2021



**dr. Salman Ardi Svamsu, Sp.B(K)Onk**  
NIP. 19780926 200501 1 003

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“HUBUNGAN ANTARA KADAR CA15-3 & CEA DENGAN LOKASI METASTASIS  
PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA ”

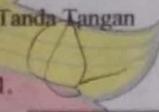
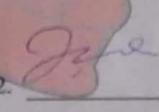
Disusun dan Diajukan Oleh

Widya Wahab

C011171572

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr. Salman Ardi Syamsu, Sp. B(K)Onk	Pembimbing 1.	
2	dr. Nilam Smaradhania Thaufix, Sp. B(K)Onk, M.Kes	Penguji 1	
3	Dr. dr. Prihantono, Sp. B-Onk, M.Kes	Penguji 2	

Mengetahui :

Wakil Dekan  
Bidang Akademik, Riset & Inovasi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Irfan Idhis, M.Kes  
NIP 196711051998021001

Ketua Program Studi  
Sarjana Kedokteran  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si.  
NIP 196805301997032001

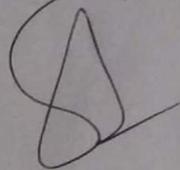
DEPARTEMEN ILMU BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
2021

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi :

“HUBUNGAN ANTARA KADAR CA15-3 & CEA DENGAN LOKASI METASTASIS  
PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA ”

Makassar, 26 Januari 2021



dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B(K)Onk

NIP. 19780926 200501 1 003

## LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Widya Wahab  
NIM : C011171572  
Tempat & tanggal lahir : Makassar, 1 Februari 1999  
Alamat Tempat Tinggal : Jl. Sunu Blok H No. 1A  
Alamat email : widyawahab88@gmail.com  
Nomor HP : 085397732974

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul "Hubungan antara Kadar CA15-3 & CEA dengan Lokasi Metastasis pada Penderita Kanker Payudara" adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya

Makassar, 26 Januari 2021

Yang Menyatakan,



Widya Wahab

C011171572

## KATA PENGANTAR

*Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

Segala puji bagi Allah S.W.T yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “ Hubungan antara Kadar CA15-3 & CEA dengan Lokasi Metastasis pada Penderita Kanker Payudara “. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi sebagian syarat – syarat guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari bahwa terselesaikannya penelitian ini berkat bantuan dan dukungan dari beberapa pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan rasa terima kasih yang tulus kepada :

1. Allah Subhanahu wa ta'ala, atas rahmat dan ridho-Nya lah Penelitian ini dapat terselesaikan.
2. Kedua orang tua, Ayah dan Ibu saya tercinta dr. Abdul Wahab Sp. An dan dr. Sri Rahmayani Wahab Joenoes MARS dan juga saudara – saudara saya terkasih dr. Iswan Wahab Sp. An dan dr. Irzal Wahab yang tak pernah henti mendoakan dan memotivasi penulis untuk menjadi manusia yang baik dan bermanfaat bagi semua serta sukses dunia dan akhirat.
3. Rektorat Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, MA yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan dan keahlian.
4. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. Budu, Ph.D., Sp. M(K), MmedEd yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti Pendidikan keahlian
5. dr. Salman Ardi Syamsu, Sp. B(K)Onk selaku dosen pembimbing skripsi yang telah banyak meluangkan waktunya untuk memberikan pembimbingan terkair penelitian ini.
6. dr. Nilam Smaradhania Thaufix, Sp. B(K) Onk, M.Kes selaku penguji I yang telah bersedia menyediakan waktu untuk memberikan saran dan pendapat terkait perbaikan proposal penelitian penulis.
7. dr. Prihantono Sp. B-Onk, M.Kes selaku penguji II yang telah bersedia menyediakan waktu untuk memberikan saran dan pendapat terkait perbaikan proposal penelitian penulis.

8. Keluarga dan Kerabat, khususnya sepupu dari keluarga ibu kandung saya kakak dr. Erfina Basri yang tidak henti memotivasi, mendoakan, memberikan semangat dan mendengar cerita – cerita masalah saya terhadap kuliah.
9. Teman – teman dekat penulis Magdanela Utari Larasati Subardi dan Yaumil Dewi Purnama atas loyalitas, dukungan moral dan telah menemani penulis dari awal kuliah hingga saat ini.
10. Irwan Bakrie, Muhammad Yusuf Majid, Khairul Faath Huzain dan Marwah As Bandi sebagai sahabat penulis yang telah memberikan banyak dukungan dan do’a mulai dari SMA sampai hari ini.
11. Zulfikar Farma sebagai orang “ terdekat “ penulis yang telah membantu, memberikan dukungan, dan do’a mulai dari pertengahan kuliah hingga sekarang.
12. Teman – teman sejawat V17REOUS yang telah memberikan banyak kenangan yang hangat, kebersamaan, persahabatan dan kekeluargaan kepada penulis.
13. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan dalam penyelesaian skripsi ini.

Penulis menyadari sebagai mahasiswa yang sedang dalam proses pembelajaran sehingga dalam penulisan skripsi ini terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan kritik demi penyempurnaan dan perbaikannya sehingga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi bidang pendidikan dan bidang pengetahuan umum serta bisa dikembangkan lagi lebih lanjut.

Makassar, 26 Januari 2021

Penulis

**Widya Wahab**

**dr. Salman Ardi Syamsu, Sp. B(K)Onk**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR CA15-3 & CEA DENGAN LOKASI METASTASIS  
PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA**

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Kanker payudara adalah tumor ganas yang terbentuk dari sel – sel payudara yang tumbuh dan berkembang tanpa terkendali sehingga dapat menyebar di antara jaringan atau organ di dekat payudara atau ke bagian tubuh lainnya. Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia bahwa kanker payudara merupakan jenis kanker dengan persentase kasus baru tertinggi sebesar 43,3% juga penyebab kematian tertinggi sebesar 12,9% pada perempuan. Pemeriksaan serum *tumor marker* atau penanda tumor pada pasien kanker payudara telah digunakan secara luas sebagai salah satu tindakan non-invasif untuk mengukur respon terapi, kekambuhan serta prognosis dari kanker payudara. Tumor marker yang sering digunakan adalah *Cancer Antigen 15-3 (CA15-3)* dan *Carcinoembryonic Antigen (CEA)*. Penggunaan dua atau lebih penanda tumor dalam mendeteksi kanker payudara dapat menghasilkan sensitivitas yang lebih baik meskipun spesifitasnya dapat dikondisikan.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar CA15-3 dan CEA dengan lokasi metastasis pada penderita kanker payudara.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan metode mengurai pada teori temuan dan bahan penelitian lain yang diperoleh dari bahan acuan untuk dijadikan landasan kegiatan penelitian untuk menyusun kerangka pemikiran yang jelas dari perumusan masalah yang ingin diteliti.

**Hasil:** Hasil review 8 dari 13 artikel yang didapatkan menunjukkan sensitivitas dan spesifitas kadar CA15-3 dan CEA terhadap lokasi metastasis serta kelangsungan hidup pasien kanker payudara terhadap kadar CA15-3 dan kadar CEA.

**Kesimpulan:** Sebagai kesimpulan dari penelitian ini yaitu: (1) Penggunaan dua atau lebih penanda tumor dalam mendeteksi kanker payudara dapat menghasilkan sensitivitas yang lebih baik meskipun spesifitasnya dapat dikondisikan, (2) Dalam tahap mendiagnosis kanker payudara, CA15-3 menunjukkan sensitivitas yang jauh lebih tinggi dari CEA, (3) Tidak ada korelasi antara meningkatnya tumor marker dipengaruhi oleh usia karena perbedaan antara yang normal maupun tidak hanya dikarenakan berbeda sedikit.

**Kata Kunci:** *CA15-3, CEA, Metastasis Kanker Payudara*

Widya Wahab

dr. Salman Ardi Syamsu, Sp. B(K)Onk

HUBUNGAN ANTARA KADAR CA15-3 & CEA DENGAN LOKASI METASTASIS  
PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA

ABSTRACT

**Background:** Breast cancer is a malignant tumor that is formed from breast cells that grow and develop uncontrollably so that it can spread between tissues or organs near the breast or to other parts of the body. According to the Ministry of Health of the Republic of Indonesia, breast cancer is a type of cancer with the highest percentage of new cases of 43.3% and the highest cause of death of 12.9% in women. Examination of serum tumor markers or tumor markers in breast cancer patients has been widely used as a non-invasive measure to measure therapeutic response, recurrence and prognosis of breast cancer. Tumor markers that are frequently used are Cancer Antigen 15-3 (CA15-3) and Carcinoembryonic Antigen (CEA). The use of two or more tumor markers in the detection of breast cancer may result in better sensitivity even though their specificity can be conditioned

**Purpose:** This study aims to determine the relationship between CA15-3 and CEA levels with the location of metastases in breast cancer patients.

**Methods:** This study uses a method of parsing the theory of findings and other research materials obtained from reference materials to serve as the basis for research activities to formulate a clear frame of mind from the formulation of the problem to be investigated.

**Results:** The results of a review of 8 of the 13 articles obtained showed the sensitivity and specificity of CA15-3 and CEA levels on metastatic sites and the survival of breast cancer patients against CA15-3 levels and CEA levels.

**Conclusion:** The conclusions of this study are: (1) The use of two or more tumor markers in detecting breast cancer can produce a better sensitivity even though the specificity can be conditioned, (2) In the stage of diagnosing breast cancer, CA15-3 shows a much higher sensitivity than CEA, (3) There is no correlation between the increase in tumor markers influenced by age because the difference between normal and not only due to slight differences.

**Keyword:** *CA15-3, CEA, Metastatic Breast Cancer*

## DAFTAR ISI

Daftar Isi .....	
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	
1.1 Latar Belakang .....	
1.2 Rumusan Masalah .....	
1.3 Tujuan Penelitian .....	
1.3.1 Tujuan Umum.....	
1.3.2 Tujuan Khusus.....	
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	
2.1 CA15-3.....	
2.1.1 Definisi CA15-3 .....	
2.1.2 Kadar CA15-3 Pada Kanker Payudara .....	
2.2 CEA.....	
2.2.1 Definisi CEA .....	
2.2.2 Peran CEA .....	
2.3 Kanker Payudara .....	
2.3.1 Definisi Kanker Payudara .....	
2.3.2 Jenis-jenis Kanker Payudara .....	
2.3.3 Patogenesis Kanker Payudara .....	
2.3.4 Gejala dan Tanda Kanker Payudara .....	
2.3.5 Faktor Risiko Kanker Payudara .....	
2.3.6 Pencegahan Kanker Payudara .....	
2.4 Metastasis .....	
2.4.1 Definisi Metastasis .....	
2.4.2 Patogenesis Metastasis .....	
<b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN .....</b>	
3.1 Kerangka Teori .....	
3.2 Kerangka Konsep.....	
3.3 Hipotesis .....	
<b>BAB IV METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	
4.1 Tipe dan Desain Penelitian.....	
4.2 Sumber Data .....	
4.3 Populasi dan Sampel .....	
4.3.1 Populasi Target .....	
4.3.2 Populasi Terjangkau.....	
4.3.3 Besar Sampel .....	
4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	

4.4.1 Kriteria Inklusi .....	
4.4.2 Kriteria Eksklusi .....	
4.5 Rancangan Penelitian.....	
4.6 Identifikasi Variabel Penelitian .....	
4.6.1 Identifikasi Variabel .....	
4.6.2 Definisi Operasional.....	
BAB V HASIL PENELITIAN .....	
BAB VI PEMBAHASAN .....	
6.1 Hubungan Antara CA15-3 dan CEA dengan Lokasi Metastasis.....	
6.2 Hubungan Antara CA15-3 dan CEA dengan Kelangsungan Hidup Pada Pasien Kanker Payudara .....	
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....	
7.1 Kesimpulan.....	
7.2 Saran .....	
DAFTAR PUSTAKA .....	

## DAFTAR TABEL

Tabel 6.1 Sensitivitas CEA dan CA15-3 dalam kaitannya dengan penyakit perkembangan	
Tabel 6.2 Lokasi Metastasis pada pasien dengan peningkatan nilai serum CA15-3, CEA dan TPA .....	
Tabel 6.3 Perbandingan Profil Kategori CA15-3 dibanding CEA terhadap Umur Pasien Kanker Payudara.....	
LAMPIRAN.....	

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian yang cukup tinggi baik di negara – negara maju maupun di negara berkembang, termasuk Indonesia. Kanker merupakan suatu penyakit pertumbuhan sel yang tidak terbatas pada organ tempat asal tumbuhnya, tetapi dapat menyebar ke organ – organ lain dalam tubuh sehingga penyakit ini dapat menyebabkan kematian pada penderitanya.

Kanker payudara merupakan kanker pada wanita dengan jumlah terbanyak di negara barat, seperti di Amerika Serikat dan Eropa Barat. Di Amerika Serikat, jumlah penderita kanker payudara kurang lebih sebanyak 100 per 100.000 penduduk setiap tahunnya. Pada tahun 2004, jumlah wanita yang menderita kanker payudara di Amerika Serikat mencapai 215.900, dan 40.110 wanita telah meninggal dunia. Di Eropa Barat, jumlah wanita yang menderita kanker payudara kurang lebih sebanyak 50 – 75 per 100.000 penduduk di setiap tahunnya. Berdasarkan data dari *American Cancer Society* pada tahun 2015, di Amerika Serikat terdapat 234.190 kasus penderita kanker payudara yang terdiri dari 231.840 kasus kanker payudara yang terjadi pada wanita dan 2.350 kasus pada pria. *American Cancer Society* juga menyebutkan bahwa 40.290 wanita dan 440 pria meninggal karena penyakit tersebut. Menurut data *Globocan* menyebutkan di tahun 2018 terdapat 18,1 juta kasus baru dengan angka kematian sebesar 9,6 juta kematian dimana 1 dari 5 laki – laki dan 1 dari 6 perempuan di dunia mengalami kejadian kanker. Penyakit kanker di Indonesia berada pada urutan 8 di Asia Tenggara, sedangkan di Asia urutan ke 23. Angka kejadian tertinggi di Indonesia untuk laki – laki adalah kanker paru sebesar 19,4 per 100.000 dan untuk perempuan yang tertinggi adalah kanker payudara yaitu sebesar 42,1 per 100.000. Di antaranya terdapat 58.256 kasus penderita dan yang mengalami kasus ini adalah perempuan lebih banyak daripada laki – laki dengan jumlah kematian sebanyak 22.692 kasus. Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia bahwa kanker payudara merupakan jenis kanker dengan persentase kasus baru tertinggi sebesar 43,3% juga penyebab kematian tertinggi sebesar 12,9% pada perempuan.

Pemeriksaan serum *tumor marker* atau penanda tumor pada pasien kanker payudara telah digunakan secara luas sebagai salah satu tindakan non-invasif untuk mengukur respon terapi, kekambuhan serta prognosis dari kanker payudara. Tumor marker yang sering digunakan adalah *Cancer Antigen 15-3 (CA15-3)* dan *Carcinoembryonic Antigen*

(CEA). *Cancer Antigen 15-3* (CA15-3) adalah sebuah glikoprotein yang terdapat pada kelenjar mammae dan beberapa tempat lainnya seperti ovarium, pankreas, paru – paru dan kolorektal. Serum *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) merupakan anggota keluarga protein yang berhubungan dengan superfamili gen immunoglobulin.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan sebelumnya, peneliti merumuskan masalah yaitu hubungan antara kadar CA15-3 & CEA dengan lokasi metastasis pada penderita kanker payudara.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara kadar CA15-3 dan CEA dengan lokasi metastasis pada penderita kanker payudara

### **1.4 1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui kadar CA15-3 dengan lokasi metastasis pada penderita kanker payudara
2. Mengetahui kadar CEA dengan lokasi metastasis pada penderita kanker payudara

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 CA15-3**

##### **2.1.1 Definisi CA15-3**

Cancer Antigen 15-3 (CA15-3) adalah sebuah glikoprotein yang terdapat pada kelenjar mammae dan beberapa tempat lainnya seperti ovarium, pankreas, paru dan kolorektal. CA15-3 serum merupakan suatu mucin yang kadarnya akan diekspresikan secara berlebihan oleh sel yang mengalami keganasan. Kadar CA15-3 serum akan meningkat melebihi normal atau lebih dari 30U/ml. Pada keadaan keganasan, seperti kanker payudara *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) mengatakan bahwa pemeriksaan CA 15-3 tidak direkomendasikan untuk skrining awal pada kanker payudara, karena CA15-3 dinilai kurang sensitif pada tahap awal kanker payudara tetapi CA15-3 memiliki sifat lebih sensitif dibandingkan CEA dalam mendeteksi suatu kekambuhan, sehingga akhir – akhir ini penggunaan CEA mulai ditinggalkan dan digantikan dengan CA15-3. Duffy et al (2003) menyatakan bahwa pertanda tumor CA15-3 mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang rendah pada tahap awal penyakit. Berbagai penelitian menunjukkan peningkatan kadar CA15-3 pada kanker payudara stadium I hanya sekitar 10%, pasien stadium II sekitar 20% pasien, stadium III sekitar 40% pasien, dan 75% pada pasien stadium IV.

CA15-3 secara normal dapat terekspresi oleh sel epitel glandular, namun terutama meningkat pada payudara yang sedang dalam fase laktasi dan pada keganasan payudara. CA15-3 pada umumnya tidak meningkat pada stadium dini kanker payudara, tetapi juga meningkat pada kasus non keganasan seperti tumor jinak payudara, tumor ovarium, endometrium, pelvic inflammatory disease, hepatitis dan kehamilan.

##### **2.1.2 Kadar CA15-3 Pada Kanker Payudara**

Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya hubungan antara peningkatan kadar CA15-3 dengan kejadian metastasis jauh, besar tumor, serta metastasis ke kelenjar getah bening aksila. Penelitian yang dilakukan oleh *Fejzic et al* menyebutkan bahwa terdapat peningkatan kadar CA15-3 pada pasien kanker payudara yang mengalami metastasis jauh.

Penelitian yang dilakukan oleh *Grenget et al* menyebutkan bahwa dari total 136 pasien yang didiagnosis dengan metastasis tunggal pada kanker payudara, hampir setengahnya mengalami peningkatan kadar serum CA15-3. Kejadian metastasis jauh terbanyak merupakan metastasis ke paru. Peningkatan kadar serum CA15-3 pada pasien dengan metastasis multipel sebanyak

66,9% dari 148 pasien yang telah didiagnosis. Peningkatan serum CA15-3 pada pasien metastasis multipel lebih bermakna secara statistik dibandingkan dengan metastasis tunggal.

Penelitian *Hosseinniet al* juga mengemukakan hal yang sama, dimana terjadi peningkatan sebanyak 59,5% serum tumor marker CA15-3 pada 388 pasien metastasis kanker payudara. *Yerushalmiet al* mendapatkan bahwa peningkatan kadar serum CA15-3 lebih tinggi dibandingkan dengan CEA.

## **2.2 CEA**

### **2.2.1 Definisi CEA**

Serum *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) merupakan anggota keluarga protein yang berhubungan dengan superfamili gen immunoglobulin. Struktur CEA terdiri dari glikoprotein onkofetal yang mempunyai berat molekul  $\pm 200$  kDa yang berisi glikokaliks dan terletak pada sisi luminal membran sel epitel intestinal yang normal. Molekul ini menyekresikan sendiri ke dalam sirkulasi dan juga di teukan pada saluran empedu, sekresi mukus lambung, dan usus kecil (Sanford *et al*, 2019). Sedangkan menurut Sacher (2004), glikoprotein ini adalah suatu antigen onkofetal, yaitu dalam keadaan normal banyak ditemukan pada masa janin, tetapi tidak ada atau sangat berkurang konsentrasinya pada orang dewasa kecuali secara spesifik disintesis oleh sel – sel yang berproliferasi abnormal (Sacher, 2004). Ini dikarenakan CEA diproduksi pada masa embrio dan terhenti sebelum masa kelahiran.

### **2.2.2 Peran CEA**

CEA merupakan penanda tumor yang telah digunakan secara luas pada pasien yang mengalami kanker kolorektal (Huang *et al*, 2014). Umumnya CEA diekspresikan pada mukosa sel secara normal. Namun, kadarnya yang meningkat dapat dideteksi pada orang dengan kanker kolorektal, payudara, paru, lambung, hati, dan pankreas, juga pada perokok, serta pada keadaan sirosis hati, *jaundice*, pankreatitis, kolitis, diverkulitis, pneumonia, gagal ginjal kronis, diabetes, dan pleuritis (Nicholson *et al*, 2015).

## **2.3 Kanker Payudara**

### **2.3.1 Definisi Kanker Payudara**

Kanker payudara adalah tumor ganas yang terbentuk dari sel – sel payudara yang tumbuh dan berkembang tanpa terkendali sehingga dapat menyebar di antara jaringan atau organ di dekat payudara atau ke bagian tubuh lainnya (Kementrian Kesehatan RI, 2016). Sedangkan menurut *National Breast Cancer Foundation*, kanker payudara dimulai dalam sel – sel lobulus, yang merupakan kelenjar penghasil susu, atau dapat juga dimulai dari saluran yang

mengalirkan susu dari lobulus ke puting. Selain itu kanker payudara juga dapat dimulai di jaringan stroma, yang meliputi lemak dan jaringan ikat fibrosa payudara.

Kanker payudara merupakan salah satu kanker yang sangat ditakuti oleh kaum wanita, setelah kanker serviks. Jadi, kanker payudara itu pada prinsipnya adalah tumor ganas yang berasal dari kelenjar kulit, saluran kelenjar, dan jaringan di sebelah luar rongga dada. Dimana, payudara secara umum terdiri dari dua tipe jaringan yaitu jaringan glandular (kelenjar) dan jaringan stromal (penopang). Sel kanker payudara dapat bersembunyi di dalam tubuh kita selama bertahun – tahun tanpa kita ketahui dan tiba – tiba aktif menjadi tumor ganas dan kanker (American Cancer Society, 2016).

### **2.3.2 Jenis – jenis Kanker Payudara**

Ada beberapa jenis kanker payudara yaitu sebagai berikut (Gejala dan Tanda dalam Kedokteran Klinis, 2012: 332-333) :

#### **a. Karsinoma Duktus Invasif**

Karsinoma ini merupakan jenis yang paling umum (75%). Dilihat melalui mikroskop, sel ganas tersusun dalam berbagai bentuk mikro arsitektur, termasuk struktur kelenjar. Banyak tumor mengandung komponen stroma jaringan ikat yang menonjol (skirus). Perilaku biologisnya bermacam – macam, dari prognosis baik sampai buruk. Sistem penentuan stadium kanker (1 sampai 3) dilakukan berdasarkan :

1. Tingkat pembedaan tumor
2. Perbedaan ukuran, bentuk dan penodaan nukleus
3. Frekuensi mitosis

#### **b. Kanker Lobulus Invasif**

Kanker ini merupakan jenis kedua yang paling umum (10%). Dilihat melalui mikroskop, sel tumor monomorfik tersusun secara berderet, dengan pola alveolus. Kanker ini sering kali memiliki banyak pusat dan bisa terjadi di kedua payudara. Kanker ini tidak berkaitan dengan mikroklasifikasi, dan bisa sulit dideteksi dengan mamografi atau ultrasonografi. *Magnetic Resonance Mammography* direkomendasikan untuk mengevaluasi kanker jenis ini.

#### **c. Karsinoma Tubulus**

Kanker ini mencakup 5% dari semua penyakit ganas payudara dan semakin mudah dideteksi melalui pengamatan. Kanker ini biasanya merupakan tumor kecil dan secara histologi mengandung kelenjar berbentuk jelas yang dipisahkan oleh stroma berserat. Sel ganas mengandung proyeksi sitoplasma yang memanjang dari puncak sel ke lumen

duktus. Kanker tubulus cenderung tetap berada di suatu tempat dan sebenarnya tidak pernah bermetastasis ke nodus limfa di wilayah yang sama.

d. Kanker Payudara Inflamasi

Kanker ini mencakup 3% dari semua penyakit ganas yang ada di payudara. Jika dilihat melalui mikroskop, kanker ini bisa menunjukkan ciri – ciri kanker duktus, lobulus atau medula yang menginfiltrasi, disertai oleh serangan limfatik ke kulit oleh sel ganas, edema jaringan dan pembesaran sel inflamasi dengan tingkat keparahan berbeda – beda. Kanker ini cenderung dialami oleh wanita muda yang pra – menopause dan secara biologi dengan hal klinis yang kurang memuaskan.

e. Karsinoma *In Situ*

Karsinoma *in situ* berasal dari unit duktus-lobulus terminal, dengan karsinoma *in situ* (DCIS) hanya di duktus dan karsinoma lobulus *in situ* (LCIS) hanya ada di lobulus, sebelum pemantauan payudara, insidensi DCIS adalah 1% sampai 3% dari spesimen yang diambil dan 3% sampai 6% dari semua kanker payudara. Sejak pemantauan diperkenalkan, DCIS telah didokumentasikan dalam 15% sampai 20% semua kanker payudara yang telah diangkat dan dalam 20% sampai 40% semua kanker payudara yang tidak bisa diraba. Frekuensi LCIS digolongkan sebagai neoplasia lobulus. Dalam DCIS, terdapat proliferasi lapisan sel kuboid dalam menuju lumen dan hilangnya lapisan luar sel mioepitelium, namun membran dasarnya masih utuh.

### 2.3.3 Patogenesis Kanker Payudara

Sel merupakan unit dasar kehidupan manusia. Sel – sel tumbuh dan membelah secara terkontrol untuk menghasilkan lebih banyak sel seperti yang dibutuhkan untuk tubuh tetap sehat. Tetapi sel dapat menjadi dua atau rusak, sel mati dan digantikan dengan sel yang baru. Sel yang rusak lalu mati dinamakan apoptosis, dan apabila sel yang rusak tidak mati inilah yang akan memicu terbentuknya sel kanker. Sel dapat terjadi pertumbuhan yang tidak terkendali menyebabkan kerusakan atau mutasi DNA. Empat jenis gen yang bertanggung jawab untuk proses pembelahan sel yaitu onkogen yang mengatur proses pembagian sel, gen penekan tumor yang menghalang dari pembagian sel, *suicide gene* yang mengontrol apoptosis dan gen. DNA perbaikan menginstruksi sel untuk memperbaiki DNA yang rusak. Maka, kanker merupakan hasil dari mutasi DNA onkogen dan gen penekan tumor sehingga menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali (National Cancer Institute, 2009).

### 2.3.4 Tanda dan Gejala Kanker Payudara

Gejala dan pertumbuhan kanker payudara tidak mudah dideteksi karena awal pertumbuhan sel kanker payudara tidak dapat diketahui dengan gejala umumnya baru diketahui setelah stadium kanker berkembang agak lanjut, karena pada tahap dini biasanya tidak mengganggu aktivitas. Gejala – gejala kanker payudara tahap dini yang tidak disadari dan tidak dirasakan akan menyebabkan banyak penderita yang berobat dalam kondisi kanker stadium lanjut. Hal tersebut akan mempersulit penyembuhan dan semakin kecil peluang untuk disembuhkan. Bila kanker payudara dapat diketahui secara dini maka akan lebih mudah dilakukan pengobatan. Tanda yang mungkin muncul pada stadium dini adalah teraba tonjolan kecil di payudara yang tidak terasa nyeri (Wiknjosastro, Abdul, dan Trijatmo, 2009).

Gejala yang dapat diamati atau dirasakan oleh orang yang terkena penyakit kanker payudara ini antara lain adanya semacam benjolan yang tumbuh pada payudara, yang lama kelamaan bisa menimbulkan rasa nyeri dan mendenyut – denyut (Savitri, Astrid, dkk. 2015). Berikut gejala penyakit ini yang sering tidak diperhatikan :

- a. Munculnya benjolan tidak normal
- b. Pembengkakan
- c. Rasa nyeri di bagian puting
- d. Pembengkakan kelenjar getah bening
- e. Keluar cairan aneh di puting

Tanda yang mungkin muncul pada stadium dini adalah teraba benjolan kecil di payudara yang tidak terasa nyeri. Sedangkan, gejala yang timbul saat penyakit memasuki stadium lanjut akan memiliki banyak tanda, seperti timbulnya benjolan yang semakin lama semakin mengeras dengan bentuk yang tidak beraturan, saat benjolan membesar baru terasa nyeri serta keluar darah, nanah atau cairan encer dari puting susu pada wanita yang tidak hamil dengan kulit payudara mengerut seperti kulit jeruk atau biasa disebut *peau d'orange* (Pulungan, R.M., 2010).

### 2.3.5 Faktor Resiko Kanker Payudara

Faktor resiko kanker terdiri dari 2 faktor, yaitu faktor *eksternal* (lingkungan) dan faktor *internal*. Faktor eksternal dari lingkungan menjadi penyebab utama terjadinya kanker, karena dari lingkungan tersebut terdapat berbagai substansi yang bersifat karsinogen atau inisiator terjadinya kanker, seperti sinar ultraviolet, virus, senyawa yang terkandung dalam rokok, polusi lingkungan, serta berbagai substansi kimia seperti obat kanker. Faktor internal

terjadinya kanker antara lain adalah faktor – faktor yang berhubungan dengan sistem kekebalan tubuh (Cancer Helps, 2009).

Ada beberapa faktor resiko yang mempengaruhi kemungkinan seseorang mengalami kanker payudara. Faktor resiko kanker payudara terdiri dari faktor resiko yang dapat diubah dan faktor resiko yang tidak dapat diubah. Faktor resiko yang dapat diubah antara lain yang terkait dengan perilaku dan gaya hidup seperti merokok, konsumsi alkohol, kegemukan, aktifitas fisik, paparan radiasi, kontrasepsi, dan diet. Faktor diet terkait dengan konsumsi makanan yang mengandung lemak tinggi yang memiliki kaitan erat dengan peningkatan berat badan dan resiko kanker. Diet lemak yang tinggi dan peningkatan berat badan ini terkait dengan peningkatan jumlah jaringan adiposa yang dapat meningkatkan sirkulasi estrogen bebas dengan kadar yang berlebih akibat konversi androstenedion menjadi estradiol di jaringan adiposa perifer (Dipiro, dkk. 2008). Faktor resiko yang tidak dapat diubah, terutama yang terkait dengan kanker antara lain adalah jenis kelamin, usia, faktor riwayat penyakit dan genetik, ras dan etnis (*American Cancer Society, 2013*). Faktor yang tidak dapat diubah lainnya adalah adanya riwayat kanker pada satu payudara atau riwayat kanker lain seperti ovarium, hormonal seperti umur pertama kali hamil dan umur pertama kali menstruasi (Kelsey, 1991).

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

#### 1. Faktor Reproduksi ( Alat Kelamin )

Karakteristik reproduktif yang berhubungan dengan risiko terjadinya kanker payudara adalah *nuliparitas*, *menarche* pada umur muda, *menopause* pada umur lebih tua, dan kehamilan pertama pada umur tua. Risiko utama kanker adalah bertambahnya umur diperkirakan periode antara terjadinya haid pertama dengan umur saat kehamilan pertama merupakan *window of initiative* perkembangan kanker payudara. Secara anatomi dan fungsional, payudara akan mengalami atrofi dengan bertambahnya umur. Kurang dari 25% kanker payudara terjadi pada masa sebelum menopause sehingga diperkirakan awal terjadinya tumor adalah jauh sebelum terjadinya perubahan klinis (Harianto, 2005).

#### 2. Penggunaan Hormon

Hormon estrogen berhubungan dengan terjadinya kanker payudara. Peningkatan kanker payudara yang signifikan terdapat pada penggunaan terapi *estrogen replacement*. Suatu meta analisis menyatakan bahwa walaupun tidak terdapat risiko kanker payudara pada pengguna kontrasepsi oral, wanita yang menggunakan obat ini untuk waktu yang jangka

lama mempunyai risiko yang tinggi untuk mengalami kanker payudara sebelum menopause. Sel – sel yang sensitif terhadap rangsangan hormonal mungkin akan mengalami perubahan menjadi ganas (Harianto, 2005).

### 3. Riwayat Keluarga dan Faktor Genetik

Riwayat keluarga merupakan komponen yang penting dalam riwayat penderita yang akan dilaksanakan skrining kanker payudara. Terdapat peningkatan risiko keganasan pada wanita yang keluarganya menderita kanker payudara, ditemukan bahwa kanker payudara berhubungan dengan gen tertentu. Apabila terdapat BRCA 1, yaitu suatu gen yang rentan terhadap kanker payudara, probabilitas untuk terjadi kanker payudara 60% pada umur 50 tahun dan 85% pada umur 70 tahun.

### 4. Faktor Umur

Semakin bertambahnya umur semakin meningkat terjadinya risiko kanker payudara. Wanita yang paling sering terserang kanker payudara adalah usia di atas 40 tahun, meski wanita berumur dibawah 40 tahun juga dapat terserang kanker payudara, namun risikonya lebih rendah dibandingkan dengan wanita yang berumur di atas 40 tahun (Depkes, 2009).

#### **2.3.6 Pencegahan Kanker Payudara**

Pencegahan primer dilakukan sebagai usaha agar tidak terkena kanker payudara antara lain dengan mengurangi faktor – faktor risiko yang diduga sangat erat kaitannya dengan peningkatan insiden kanker payudara. Pencegahan sekunder adalah melakukan skrining kanker payudara. Skrining kanker payudara adalah pemeriksaan untuk menemukan abnormalitas yang mengarah pada kanker payudara pada seseorang atau kelompok yang tidak mempunyai keluhan. Tujuan pemeriksaan ini adalah untuk menurunkan angka morbiditas akibat kanker payudara dan angka kematian (Khasanah, 2013).

Skrining untuk kanker payudara dilakukan untuk mendapatkan orang atau kelompok yang terdeteksi mempunyai kelainan/abnormalitas yang mungkin kanker payudara dan selanjutnya memerlukan diagnosis yang pasti. Skrining ditujukan untuk mendapatkan kanker payudara tahap dini sehingga hasil pengobatan menjadi efektif, sehingga akan menurunkan kemungkinan kekambuhan, menurunkan mortalitas dan memperbaiki kualitas hidup. Beberapa tindakan untuk skrining, yaitu Periksa Payudara Sendiri (SADARI), Periksa Payudara Klinis (SADANIS), dan Mammografi Skrining (Kemenkes, 2013).

## 2.4 Metastasis

### 2.4.1 Definisi Metastasis

Metastasis adalah kemampuan sel untuk lepas dari tumor primer kemudian masuk ke dalam sirkulasi menuju jaringan jauh dan membentuk tumor sekunder. Sel metastasis dapat meninggalkan tumor primer jika memiliki kemampuan melepaskan diri, bersirkulasi, dan menginvasi. Terdapat 2 hipotesis dalam proses metastasis, yaitu hipotesis hemodinamik (*anatomical*) dan hipotesis *seed and soil* (*molecular recognition*). Hipotesis hemodinamik menyatakan penyebaran sel tumor melalui sistem vaskuler atau limfatik dan tertahan secara mekanik pada kapiler atau nodus limfatik yang pertama kali dijumpai, kemudian menjadi lokasi perkembangan tumor. Mekanisme ini tidak berlaku untuk seluruh kejadian metastasis, yang dibuktikan dengan otot, ginjal, limpa, dan kulit yang merupakan struktur dengan vaskularisasi yang banyak, tetapi organ tersebut jarang menjadi tempat metastasis. Hipotesis *seed and soil* menyatakan bahwa sel tumor (*seed*) hanya dapat berkembang jika berada pada organ yang tepat (*soil*). Prinsip terjadinya proses metastasis sama pada seluruh jenis tumor dan tidak semua sel tumor memiliki kemampuan untuk bermetastasis. Sel yang gagal bermetastasis dieliminasi secara cepat dari sirkulasi darah, sehingga adanya sel tumor dalam sirkulasi darah belum dapat digunakan untuk memprediksi metastasis yang akan terjadi.

### 2.4.2 Patogenesis Metastasis

Langkah – langkah terjadinya metastasis terbagi menjadi invasi lokal, intravasi, sirkulasi, ekstrasvasi, dan kolonisasi. Proses ini berawal dari mutasi yang menghasilkan tumor dengan potensi proliferasi yang tak terbatas, dapat mentolerir defek pembelahan sel dan mempertahankan fungsi otonom sel yang menghasilkan sel ganas. Proses terjadinya metastasis dinyatakan sama untuk setiap jenis tumor, namun metastasis pada organ yang berbeda membutuhkan kemampuan untuk infiltrasi dan kolonisasi yang didapatkan dalam jangka waktu tertentu. Infiltrasi adalah masuknya sel ke dalam organ jauh melalui invasi dan ekstrasvasi, kolonisasi adalah bertumbuhnya sel metastatik pada organ jauh (Nguyen, et al. 2009).

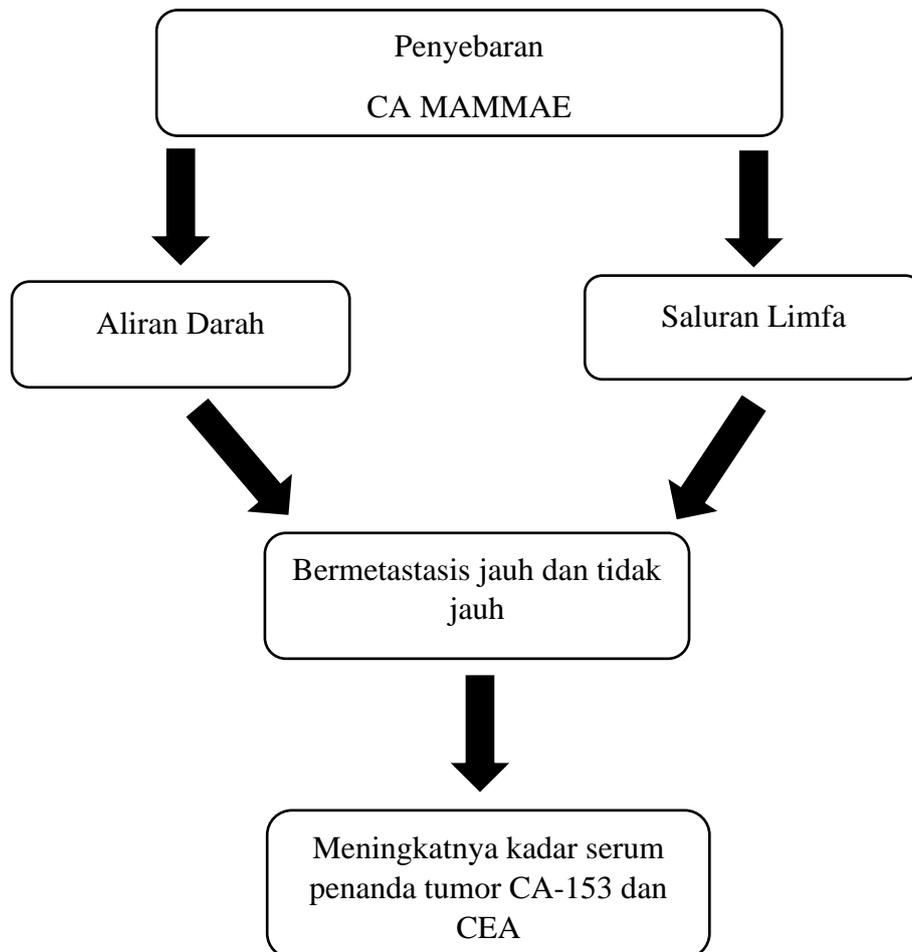
Metastasis berawal dengan invasi dari sel tumor ke jaringan sekitar. Sel kanker harus dapat mengubah adhesi diantara sel. Cadherin diduga memiliki peranan besar untuk hal ini. Proses selanjutnya sel kanker mengalami transisi dari bentuk sel epitelial menjadi mesenkim. *Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT)*. EMT berperan penting dalam transisi sel kanker ke dalam aliran darah dan induksi protease yang mendestruksi adhesi antar sel (Olivia et al, 2012).

Migrasi terjadi apabila sel kanker berpindah dari lokasi tumor primer. Sel tumor dapat bermigrasi secara singular atau terkoordinir. Terdapat dua bentuk sel kanker yang dapat

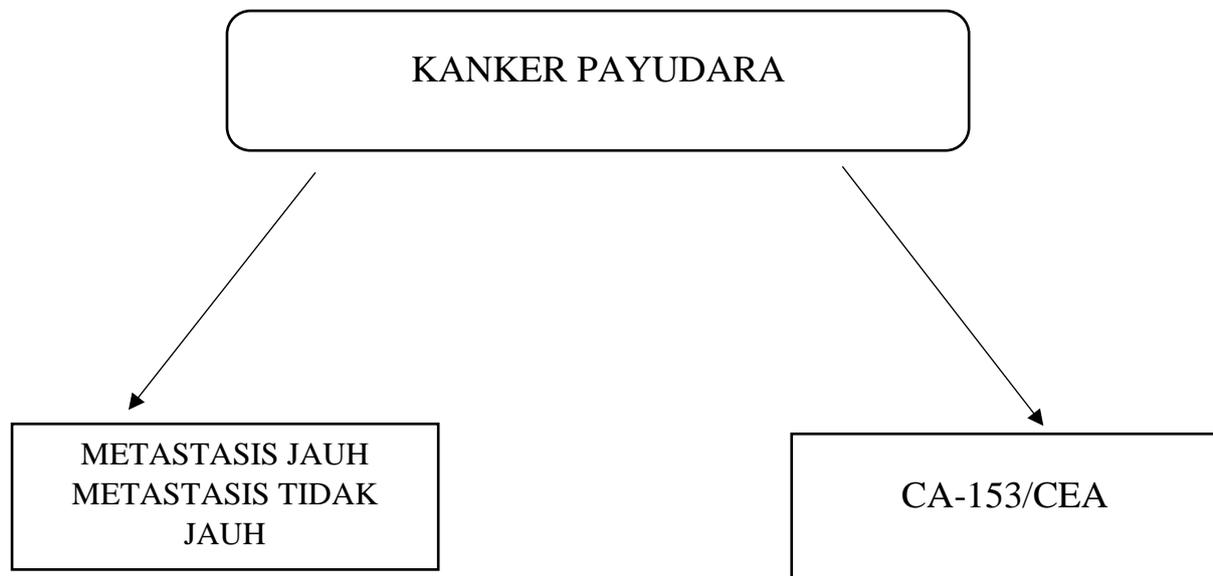
melakukan invasi ke jaringan di luar tumor primer yaitu bentuk mesenkimal dan bentuk ameboid (Olivia et al, 2012).

**BAB III**  
**KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN**

**3.1 Kerangka Teori**

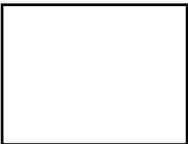


### 3.2 Kerangka Konsep



Ket:

 : Variabel Independen/Bebas

 : Variabel Dependen/Terikat

### **3.3 Hipotesis**

Menurut Soekidjo Notoadmojo, hipotesis pada hakikatnya adalah dengan sementara terhadap terjadinya sebuah hubungan variabel yang akan diteliti. Untuk itu, agar analisa penelitian terarah, maka perlu dirumuskan suatu hipotesis. Hipotesis penelitian ini adalah adanya hubungan antara kadar CA15-3 & CEA dengan lokasi metastasis pada penderita kanker payudara di RSUP Wahidin Sudirohusodo.