

**TESIS**

**FAKTOR RISIKO KEJADIAN METASTASIS PADA PASIEN KANKER  
PAYUDARA DI RUMAH SAKIT IBNU SINA KOTA MAKASSAR**

***RISK FACTORS OF METASTASES IN BREASTS CANCER PATIENT AT  
IBNU SINA HOSPITAL IN MAKASSAR***

**Disusun dan diajukan oleh:**

**NUR ULFIANI  
K012202054**



**PROGRAM STUDI S2 KESEHATAN MASYARAKAT  
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**FAKTOR RESIKO METASTASIS PADA PASIEN KANKER PAYUDARA  
DI RUMAH SAKIT IBNU SINA KOTA MAKASSAR**

**Tesis**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Meraih Gelar Magister**

**Program Studi**

**Ilmu Kesehatan Masyarakat**

**Disusun dan diserahkan oleh:**

**Nur Ulfiani**

**Kepada**

**PROGRAM STUDI KESEHATAN MASYARAKAT  
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

LEMBAR PENGESAHAN

**FAKTOR RISIKO KEJADIAN METASTASIS PADA PASIEN KANKER  
PAYUDARA DI RUMAH SAKIT IBNU SINA KOTA MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh


**NUR ULFIANI**  
K012202054

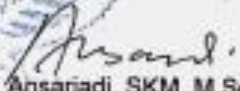
Telah dipertahankan di hadapan Panitia ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin pada tanggal 08 Maret 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan


Menyetujui,


Pembimbing Utama,


Pembimbing Pendamping,


  
Prof. Dr. drg. Andi Zulkfli, M. Kes  
NIP. 19630105 199003 1 002

  
Ansariadi, SKM, M.Sc.PH., Ph.D  
NIP. 19720109 199703 1 004

  
Dekan Fakultas  
Kesehatan Masyarakat

  
Prof. Sukri Palutturi, SKM, M.Kes, M.Sc.PH., Ph.D  
NIP. 19720529 200112 1 001

  
Ketua Program Studi S2  
Ilmu Kesehatan Masyarakat

  
Prof. Dr. Masni, Apt, MSPH  
NIP. 19590605 198601 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Nur Ulfiani  
NIM : K012202054  
Program studi : Ilmu Kesehatan Masyarakat  
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

### **FAKTOR RISIKO KEJADIAN METASTASIS PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DI RUMAH SAKIT IBNU SINA KOTA MAKASSAR**

adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa Tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 9 Maret 2023.

Yang menyatakan



Nur Ulfiani

## ABSTRAK

**NUR ULFIANI.** *Faktor Risiko Kejadian Metastasis Pada Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit Ibnu Sina Kota Makassar.* (Dibimbing oleh **Andi Zulkifli dan Ansariadi**)

Kanker payudara merupakan penyakit yang memiliki angka kejadian yang cukup tinggi dan menyebabkan kematian terutama pada pasien yang mengalami metastasis dimana tingkat kematian akibat metastasis sebesar 3 kali lebih besar. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk meneliti faktor risiko kejadian metastasis di Rumah sakit Ibnu Sina merupakan salah satu rumah sakit rujukan kanker daerah Sulawesi Selatan. Penelitian ini bertujuan untuk melihat besar risiko status menopause, IMT (Indeks Massa Tubuh), status diabetes melitus tipe 2, status anemia, status hipertensi terhadap kejadian metastasis pada pasien kanker payudara.

Jenis penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan menggunakan rancangan penelitian case-control study. Sampel penelitian sebanyak 146 responden yaitu 73 responden kanker payudara dengan metastasis (Menyebarkan ke organ lain) dan 73 responden kanker payudara tanpa metastasis. Dimana dalam membedakan case dan control dilakukan dengan membuka data rekam medik. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan uji chi-square dan uji regresi logistik berganda.

Penelitian ini menunjukkan bahwa status menopause (OR=2,383, 1,209-4,696, CI=95%;  $p=0,004$ ), dan Status Diabetes Melitus Tipe 2 (OR=2,872, 1,410-5,849, CI=95%;  $p=0,005$ ) merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap kejadian metastasis pada pasien kanker payudara. Indeks Massa Tubuh (IMT) (OR=1,179, 0,615-2,260, CI=95%;  $p=0,0370$ ), Status Anemia (OR= 1,751, 0,905-3,390, CI=95%;  $p=0,067$ ), Status Hipertensi OR= 1,265, 0,771-3,079, CI=95%;  $p=0,146$ ) merupakan faktor risiko yang tidak signifikan terhadap kejadian metastasis pasien kanker payudara di rumah sakit Ibnu Sina. Variabel yang paling berisiko terhadap kejadian metastasis adalah Status DMT2. perempuan dengan DMT2 berisiko 6,460 kali lebih berisiko terhadap kejadian metastasis dibanding perempuan yang tidak mengalami DMT2.

**Kata Kunci :** Risiko, Metastasis, Kanker Payudara, Komorbid





## ABSTRACT

**NUR ULFIANI.** *Risk Factors Of Metastases In Breasts Cancer Patient At Ibnu Sina Hospital In Makassar.* (Supervised by **Andi Zulkifli** and **Ansariadi**)

Cancer is a non-communicable disease that has a fairly high incidence and causes death, especially in patients who have metastases where the death rate from metastases is 3 times greater. Therefore researchers are interested in examining the risk factors for metastases at the Ibnu Sina Hospital, one of the cancer referral hospitals in South Sulawesi. To determine the risk of menopause status, BMI (Body Mass Index), type 2 diabetes mellitus status, anemia status, hypertension status on the incidence of metastases in breast cancer patients.

This research is an observational analytic study using a case-control study design with a sample size of 146 respondents consisting of 73 respondents with breast cancer and metastases, 73 respondents with breast cancer and without metastases. The data analysis used the chi square test with logistic regression method.

The result showed that significant risk factors for metastases in breast cancer patients are the status of menopause (OR=2,383, 1,209-4,696, CI=95%; =0,004), and Type 2 Diabetes Mellitus (OR=2,872, 1,410-5,849, CI=95%; =0,005). Body Mass Index (BMI) (OR=1.179, 0.615-2.260, CI=95%; =0.0370), Anemia Status (OR= 1.751, 0.905-3.390, CI=95%; =0.067), Hypertension Status OR= 1.265, 0.771-3.079, CI=95%; = 0.146) are not a significant risk factor for the incidence of metastases in breast cancer patients at Ibnu Sina Hospital. The most significant variable for the risk factor of metastases is Diabetes Mellitus with the risk occurrence > 6 times.

**Keywords:** Risk, Metastases, Breasts Cancer, Comorbidity



## **PRAKATA**

Puji syukur yang tak henti-hentinya penulis ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, atas segala nikmat, berkah dan karunia-Nya kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul "Analisis Faktor yang Berhubungan Dengan Pemanfaatan Program Penyakit kronis (Prolanis) di Kota Sorong". Penulis menyadari bahwa tesis ini tidak dapat terselesaikan tanpa bimbingan dari dosen pembimbing dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan ucapan terima kasih serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada

1. Bapak Prof.Dr.Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin.
2. Bapak Prof. Sukri Pallutturi, SKM.,M.Sc.PH.,P.Hd selaku Dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin.
3. Prof.Dr. Masni, Apt., MSPH selaku Ketua Program Studi Magister (S2) Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin.
4. Prof. Dr. drg. Andi Zulkifli.,M.Kes selaku pembimbing utama dan Ansariadi, SKM, M. Sc.PH, Ph.D selaku Pembimbing kedua yang telah memberikan bimbingan, arahan, motivasi serta senantiasa memberikan saran dalam proses penyusunan tesis ini.
5. Prof. Dr. drg. A. Arsunan Arsin, M.Kes, CWM selaku penguji dari Departemen Epidemiologi, Prof.Dr.dr.Nurhaedar Jafar, Apt., M.Kes dari Departemen Gizi dan Dr. Hasnawati Amqam, SKM., M.Sc selaku

penguji dari departemen kesehatan lingkungan yang telah memberikan masukan, saran, dan kritik untuk perbaikan penyelesaian tesis ini.

6. Dr. dr. Arifin Seweng, MPH selaku Penasehat Akademik yang telah memberikan motivasi dan arahan selama penulis menjalani pendidikan di bangku kuliah.
7. Seluruh Bapak dan Ibu Dosen pengajar di program magister Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmu pengetahuan dan pelajaran hidup yang sangat berharga selama penulis mengikuti perkuliahan.
8. Seluruh staf pekerja di program magister Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin yang turut memberikan kontribusi secara langsung maupun tidak langsung di dalam membantu penulis selama proses perkuliahan.
9. Seluruh teman-teman seperjuangan di program S2 jurusan epidemiologi angkatan 2020 semester genap yang telah mendukung dan membersamai saat perkuliahan.
10. Dan yang paling utama saya ucapkan terima kasih serta penghormatan setinggi-tingginya kepada orang t

Saya menyadari bahwa tesis ini masih memiliki banyak kekurangan Oleh karena itu, sangat diharapkan adanya kritik dan saran yang bersifat membangun demi perbaikan tesis selanjutnya.

Makassar, Januari 2023

**Penyus**



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	
HALAMAN PENGANTAR .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
ABSTRAK.....	iii
PRAKATA.....	v
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR TABEL .....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR SINGKATAN.....	xi
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah .....	6
C. Tujuan Penelitian .....	6
D. Manfaat Penelitian .....	7
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>8</b>
A. Tinjauan Umum Tentang Kanker Payudara .....	8
B. Metastasis Pada Kanker Payudara .....	32
C. Faktor-Faktor Terkait Metastasis Kanker Payudara .....	40
D. Tabel Sintesa .....	49
E. Kerangka Teori Penelitian.....	56
F. Kerangka Konsep .....	57
G. Hipotesis Penelitian .....	57
H. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	58
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>62</b>
A. Desain Penelitian .....	62
B. Lokasi dan Waktu Penelitian .....	64
C. Populasi dan Sampel Penelitian.....	64
D. Variabel Penelitian .....	68
E. Prosedur Penelitian.....	69

F. Pengumpulan Data .....	69
G. Pengolahan Data .....	70
H. Analisis Data .....	72
I. Penyajian Data .....	75
J. Kontrol Kualitas.....	75
K. Etika Penelitian .....	76
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>78</b>
A. Gambaran Umum Lokasi Penelitian .....	78
B. Hasil Penelitian .....	82
C. Pembahasan.....	89
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>98</b>
A. Kesimpulan .....	98
B. Saran .....	99
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	
<b>LAMPIRAN</b>	

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Tumor Primer (T) .....	19
Tabel 2. Kelenjar Getah Bening Regional (N) .....	20
Tabel 3. Metastasis Jauh (M) .....	22
Tabel 4. Stadium Kanker Payudara .....	22
Tabel 5. Klasifikasi tekanan darah menurut JNC .....	45
Tabel 6. Tabel Sintesa .....	49
Tabel 7. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	58
Tabel 8. Coding Variabel Penelitian .....	71
Tabel 9. Kontigensi Analisis Statistik odds Ratio (OR) .....	72
Tabel 10. Distribusi Frekuensi Kejadian Metastasis pada pasien kanker payudara di RS Ibnu Sina .....	79
Tabel 11. Determinan Kejadian Metastasis pada pasien kanker payudara di RS Ibnu Sina. ....	81
Tabel 12. Hasil Uji Bivariat Masing-Masing Variabel Independen yang diikutkan dalam Analisis Multivariat .....	85
Tabel 13. Hasil Analisis Variable In The Equation Regresi Logistik Berganda Kejadian Metastasis Pada Kanker Payudara di RS Ibnu Sina Makassar .....	87
Tabel 14. Perbandingan OR (Unadjusted dan Adjusted) Risiko Kejadian Metastasis Pada Kanker Payudara di RS Ibnu Sina Makassar .....	88

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori .....	56
Gambar 2. Kerangka Konsep .....	57
Gambar 3. Skema Penelitian Kasus Kontrol .....	63
Gambar 4. Prosedur Penelitian.....	69

## DAFTAR SINGKATAN

WHO	: <i>World Health Organization</i>
ICD	: <i>International Classification of Diseases</i>
IAPI	: Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia
YKI	: Yayasan Kanker Indonesia
JBC	: <i>Jakarta Breast Canter</i>
SEER	: <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
AJCC	: <i>American Joint Committee on Cancer</i>
JNC	: <i>The joint National Committee On Prevention</i>
PERKENI	: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
IGF-1	: <i>Insulin-like growth factor</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh
DM tipe 2	: Diabetes Mellitus Tipe 2
ADB	: Anemia defisiensi besi
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
VEGF	: <i>vascular endothelial growth factor</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HbA1c	: <i>Glycocyalted hemoglobin</i>
Stadium T	: Ukuran Tumor
Stadium N	: <i>Node Lymph Regional Clinical.</i>

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Kanker payudara (carcinoma mammae) merupakan penyakit tidak menular yang menempati urutan pertama terkait jumlah kanker terbanyak di Indonesia serta menjadi salah satu penyumbang kematian pertama akibat kanker (Kemenkes RI, 2022). Angka prevalensinya cenderung terjadi peningkatan dari tahun ke tahun terutama pada negara-negara sedang berkembang yang sering berakibat fatal karena keterlambatan diagnosis, yang berarti juga keterlambatan pengobatan sehingga seringkali ditemukan dalam keadaan stadium akhir. Kanker payudara (carcinoma mammae) merupakan tumor ganas yang tumbuh di dalam jaringan payudara. Kanker ini mulai tumbuh di dalam kelenjar susu, jaringan lemak, maupun jaringan ikat pada payudara (Masita, 2019).

Global Cancer Observatory melaporkan sekitar 2.261.419 (11.7%) kasus baru kanker payudara di dunia dimana kasus pada tahun tersebut hanya terjadi pada wanita (Globocan, 2020). *American Cancer Society* tahun 2019 melaporkan sekitar 41.760 wanita dan 500 pria diperkirakan mengalami kematian yang diakibatkan oleh kanker payudara. (Society, 2019). Sekitar 1 dari 8 wanita (13%) akan didiagnosis menderita kanker payudara invasif seumur hidup mereka dan 1 dari 39 wanita (3%) akan meninggal akibat kanker payudara. Di negara maju seperti Amerika dan Kanada, sekitar 70% kasus baru diketahui secara histopatologis pada



kanker payudara stadium awal, sedangkan di negara berkembang seperti Asia Tenggara, kebanyakan kanker payudara terdiagnosis pada stadium III dan IV (Coughlin, 2018).

Global Cancer Observatory melaporkan bahwa sekitar 65.858 (16.6%) kasus baru kanker payudara yang ditemukan di Indonesia (Globocan, 2020). Angka kejadian penyakit kanker payudara menurut *Pathological Based Registration* di Indonesia menempati urutan pertama dengan frekuensi relatif sebesar 18,6%. Data Kanker di Indonesia Tahun 2010 menurut data Histopatologik; Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia (IAPI) dan Yayasan Kanker Indonesia (YKI) diperkirakan angka kejadiannya di Indonesia adalah 12/100.000 wanita dan pada tahun 2018 sekitar 136.2/100.000 penduduk, dimana Indonesia berada di urutan ke-8 di Asia Tenggara, sedangkan Asia urutan ke-23. Prevalensi kanker di Indonesia yaitu sebesar 1,4% menjadi 1,8% per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk dan rata-rata 5-10% kanker payudara sudah mengalami metastasis saat didiagnosis (Kementrian Kesehatan RI, 2018).

Kementrian Kesehatan Republik Indonesia Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta melaporkan bahwa prevalensi tertinggi kanker payudara sebesar 4,86% per 1000 penduduk, Sumatra Barat 2,47, dan Gorontalo 2,44 per 1000 penduduk. Sulawesi Selatan menempati urutan ke-7 di tahun 2016-2017 dengan kasus kanker payudara terbanyak se-Indonesia (Kementrian Kesehatan RI, 2017b). Dinas Kesehatan Provinsi

Sulawesi Selatan melaporkan pada Tahun 2013-2015 jumlah penderita kanker payudara masing-masing 420 orang, 436 orang dan 508 orang.

Kelangsungan hidup pasien kanker payudara juga dipengaruhi oleh kejadian metastasis. Penelitian terdahulu menemukan bahwa median survival pasien sejak diagnosa metastasis adalah 34 bulan (Weide, 2017). Kasus kematian tertinggi terjadi pada pasien dengan metastasis kanker payudara di hati, paru-paru dan tulang. Jika dibandingkan dengan pasien tanpa metastasis, pasien dengan metastasis pada tulang memiliki risiko kematian tiga kali, metastasis paru-paru memiliki risiko dua kali (Seedhom, 2019).

Faktor yang dikaitkan dengan peningkatan risiko mengembangkan metastasis jauh pada kanker payudara yaitu faktor hormonal, gaya hidup, lingkungan, genetik dan prognostik. Penelitian yang dilakukan RSCM dan *Jakarta Breast Canter* (JBC) menyatakan bahwa status T3-T4, status Pn Positif, dan subtipe triple-negative merupakan faktor risiko metastasis kanker payudara yang bermakna secara statistik ( Yao et al., 2019).

Penyakit penyerta atau komorbiditas juga merupakan faktor yang dapat mengarah pada metastasis, antara lain diabetes mellitus tipe 2, anemia dan hipertensi. Diabetes Mellitus (DM) dapat memicu terjadinya Angiopati yang dimana dapat memicu kerusakan penyempitan pembuluh darah secara massif baik mikro maupun makro, tetapi pada kenyataannya beberapa penelitian kanker payudara dan DM menjadi faktor risiko terjadinya metastasis yang dimana metastasis membutuhkan pembuluh

darah yang cukup baik (Aerden, 2017). Anemia merupakan manifestasi yang sering terjadi pada pasien dengan kanker sebagai akibat rejimen kemoterapi. Studi terkait kanker dan anemia menunjukkan bahwa stimulasi agen erythropoietin mengurangi kebutuhan untuk sel darah merah. Hipertensi diduga menjadi penyebab terjadinya kelainan pada sel. Wanita yang terkena hipertensi berisiko lebih untuk terkena kanker payudara, dimana peningkatan angiotensin II pada hipertensi dapat meningkatkan ROS (Reactive Oxygen Species) yang nantinya akan memicu terjadinya stress oksidatif yang merupakan pencetus dari mutasi sel yang menyebabkan kanker (Brown, 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Yi yao, et.al tahun 2019 dengan data *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) tahun 2010-2015 menyatakan Usia > 50 tahun, stadium klinis T dan N lebih tinggi, dan ukuran tumor > 5 cm, lebih cenderung mengalami metastasis jauh (Yao et al., 2019).

Penelitian lain terkait komorbiditas dilakukan oleh Jong-won Lim tahun 2016, menyatakan kondisi komorbiditas bisa jadi substansial pada pasien kanker payudara, dan komorbiditas biasanya lazim mencakup berbagai gangguan, misalnya, diabetes, hipertensi, artritis, osteoporosis, dan gangguan psikologis (Lim, 2018)

Rumah sakit Ibnu Sina Kota Makassar merupakan salah satu rumah sakit rujukan dari daerah-daerah Sulawesi Selatan yang memiliki penyakit keganasan salah satunya kanker payudara. Penanganan kanker payudara

di RS Ibnu Sina telah lama dilakukan dengan didukung oleh tenaga professional yang cukup memadai. Oleh karena itu jumlah pasien kanker payudara di rumah sakit ini cukup banyak dan cenderung meningkat tiap tahunnya kecuali pada saat pandemi covid-19 kunjungan pasien mengalami penurunan cukup tajam. Berdasarkan data dari rumah sakit Ibnu Sina pada tahun 2019-2021 yaitu pada tahun 2019 sebanyak 214 kasus, tahun 2020 sebanyak 98 kasus dan tahun 2021 sebanyak 152 kasus.

Saat ini penelitian yang membahas mengenai faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian metastasis kanker payudara masih sangat jarang dilakukan khususnya pada penyakit penyerta diabetes mellitus tipe 2, anemia, obesitas dan hipertensi. Berdasarkan uraian masalah diatas, maka peneliti tertarik untuk meneliti faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian metastasis pada pasien kanker payudara stadium lanjut.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang maka yang menjadi rumusan masalah dalam penelitian ini adalah apakah status menopause, IMT, diabetes melitus, anemia, dan hipertensi merupakan faktor risiko kejadian metastasis pada pasien kanker payudara stadium lanjut ?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Menganalisis berbagai faktor risiko terhadap kejadian metastasis pada pasien kanker payudara stadium lanjut

## 2. Tujuan Khusus

- a. Menganalisis status menopause sebagai faktor risiko kejadian metastasis pada pasien kanker payudara stadium lanjut.
- b. Menganalisis IMT sebagai faktor risiko kejadian metastasis pada pasien kanker payudara stadium lanjut.
- c. Menganalisis diabetes mellitus tipe 2 sebagai faktor risiko kejadian metastasis pada pasien kanker payudara stadium lanjut.
- d. Menganalisis anemia sebagai faktor risiko kejadian metastasis pada pasien kanker payudara stadium lanjut.
- e. Menganalisis hipertensi sebagai faktor risiko kejadian metastasis pada pasien kanker payudara stadium lanjut.
- f. Menganalisis variabel yang paling berisiko terhadap kejadian metastasis pada pasien kanker payudara stadium lanjut.

### **D. Manfaat Penelitian**

#### 1. Manfaat bagi Instansi Kesehatan dan Masyarakat

Penelitian ini diharapkan untuk menjadi masukan bagi petugas kesehatan baik tingkat puskesmas maupun rumah sakit, hingga dinas kesehatan kota makassar, sebagai bahan referensi dalam upaya menyusun program pencegahan penyakit tidak menular terutama pada kanker payudara yang masih menjadi penyumbang kasus tertinggi di kota makassar.

## 2. Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan sebagai sarana menambah ilmu pengetahuan dan informasi tentang penyakit kanker payudara sehingga dapat dilakukannya deteksi dini sebagai bentuk upaya pencegahan.

## 3. Manfaat bagi Penelitian

Menambah Khasanah Ilmu pengetahuan khususnya bidang ilmu epidemiologi dalam kaitannya faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian metastasis pada pasien kanker payudara stadium lanjut sebagai dasar bagi peneliti untuk menggali dan melakukan penelitian berikutnya.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Umum Kanker Payudara**

##### **1. Definisi Kanker Payudara**

Kanker payudara dikenal sebagai salah satu kanker yang paling sering menyerang kaum wanita. Selain itu, kecenderungan peningkatan prevalensinya tidak dapat dihindari (Bustan, 2015). Kanker payudara merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya. Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker terbanyak di Indonesia.

Berdasarkan *Pathological Based Registration* di Indonesia, kanker payudara menempati urutan pertama dengan frekuensi relatif sebesar 18,6% (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017). Kanker payudara ini merupakan salah satu jenis tumor ganas yang telah tumbuh dalam jaringan payudara. Kanker bisa mulai tumbuh di dalam kelenjar susu, saluran susu, jaringan lemak, maupun jaringan ikat pada payudara (Smart, 2013). Sejumlah sel di dalam payudara tumbuh yang berkembang dengan tidak terkendali inilah yang disebut kanker payudara (Ariani, 2015).

Payudara wanita dewasa terletak di antara tulang rusuk kedua dan keenam dan antara tepi sternal dan linea midaxillaris. Payudara terdiri dari kulit, jaringan subkutan, dan jaringan payudara yang termasuk elemen epitel dan stroma. Elemen epitel membentuk 10%

sampai 15% dari massa payudara, dan sisanya adalah stroma (Tobias J, 2010).

Pertumbuhan sel kanker payudara dapat terjadi dalam kelenjar susu, saluran susu, jaringan lemak maupun jaringan ikat pada payudara. Sekitar 15 sampai 20 lobus dari kelenjar pada payudara yang didukung oleh jaringan ikat fibrosa. Ruang antara lobus diisi dengan jaringan adiposa dimana jumlah jaringan adiposa tersebut berpengaruh dalam perubahan ukuran payudara. Pasokan darah di payudara berasal dari interna payudara dan arteri torakalis lateral (Tobias J, 2010).

## **2. Etiologi kanker payudara**

Kanker payudara adalah tumor ganas pada payudara atau salah satu payudara. Kanker payudara juga merupakan benjolan massa tunggal yang sering terdapat di daerah kuadran atas bagian luar, benjolan ini keras dan bentuknya tidak beraturan dan dapat digerakkan. Kanker payudara adalah suatu penyakit dimana terjadi pertumbuhan atau perkembangan tidak terkontrol dari sel-sel (jaringan) payudara, hal ini bisa terjadi kepada wanita maupun pria (Masriadi, 2016).

Kanker payudara (Carcinoma mammae) adalah suatu penyakit neoplasma ganas yang berasal dari parenchyma. Jaringan payudara terdiri dari kelenjar susu (kelenjar pembuat air susu) dan jaringan penunjang payudara. WHO memasukkan penyakit ini kedalam

*International Classification of diseases (ICD)* dengan kode nomor 174. Kanker payudara terjadi karena adanya kerusakan pada gen yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel sehingga sel tumbuh dan berkembang biak tanpa bisa dikendalikan. Penyebaran kanker payudara terjadi melalui kelenjar getah bening sehingga kelenjar getah bening aksila ataupun supraklavikula membesar. Kemudian melalui pembuluh darah kanker menyebar ke organ tubuh lain seperti hati, otak dan paru-paru (Masriadi, 2016).

### **3. Histopatologi Kanker Payudara**

Gambaran histopatologi dan molekuler kanker payudara dapat digunakan untuk memprediksi prognosis dan respon terhadap terapi. Standar saat ini untuk menilai prognosis individu dengan melihat stadium I-III pada kanker payudara yang baru didiagnosis adalah menggunakan model prognostik terintegrasi yang mencakup informasi tentang ukuran tumor, tingkat tumor, keterlibatan kelenjar getah bening, reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR), dan status HER-2. Beberapa jenis histopatologi berdasarkan WHO, yaitu (Kelly et.al 2018).

#### **a. Non-Invasive carcinoma**

Pada kanker non-invasif merupakan sel kanker terkunci saluran susu yang tidak menyerang lemak serta jaringan konektif disekitarnya. *Non invasive ductal carcinoma* merupakan bentuk kanker payudara non-invasif yang lebih umum terjadi. *Lobular*

*carcinoma in situ* lebih jarang terjadi tetapi justru dapat lebih diwaspadai karena merupakan tanda meningkatnya risiko kanker payudara.

b. Invasive carcinoma

Kanker payudara jenis invasif merusak saluran dinding ke kelenjar susu kemudian menyerang lemak dan jaringan konektif disekitarnya. Kanker dapat bersifat invasif atau menyerang (metastatik) ke simpul limfe atau organ lain di dalam tubuh. Kanker payudara berdasarkan tingkat prevalensinya :

1) Jenis kanker payudara yang sering terjadi

a. Lobular carcinoma In Situ (LCIS)

Pada jenis kanker LCIS pertumbuhan jumlah sel dalam kelenjar susu (lobules) jelas terlihat melalui pemeriksaan.

b. Ductal carcinoma In Situ (DCIS)

Jenis kanker DCIS merupakan salah satu jenis kanker yang sering terjadi dan dapat terdeteksi pada mammogram sebagai microcalcifications (tumpukan kalsium dalam jumlah kecil).

c. Infiltrating lobular carcinoma (ILC)

Dari seluruh jenis kanker payudara, jenis ILC merupakan jenis kanker yang lebih sering terjadi dengan persentase 10-15%. Infiltrating lobular carcinoma mulai terjadi dalam kelenjar susu (lobules) payudara, tetapi sering menyebar ke bagian tubuh lain.

d. Infiltrating ductal carcinoma (IDC)

Infiltrating ductal carcinoma atau dikenal sebagai Invasive Ductal carcinoma merupakan kasus yang paling sering ditemukan pada saluran susu dimana Sekitar 80% kasus ini terjadi pada bagian dalam saluran susu payudara serta menjebol dinding saluran, menyerang jaringan payudara hingga kemungkinan terjadi pada bagian tubuh lainnya (Hayes et.al 2006).

2) Jenis kanker payudara yang jarang terjadi :

a. Mucinous carcinoma

Mucinous carcinoma atau sering disebut colloid carcinoma merupakan satu jenis kanker payudara yang jarang terjadi, kanker jenis ini terbentuk oleh sel kanker yang memproduksi lender (mucus). Wanita yang menderita kanker payudara jenis ini memiliki tingkat kematian yang cukup rendah di bandingkan jenis kanker invasif yang lebih umum terjadi.

b. Medullary carcinoma

Jenis kanker medullary memiliki angka kejadian sekitar 5% dari seluruh kejadian kanker payudara dan merupakan satu jenis kanker payudara invasif yang membentuk satu batas yang tidak lazim antara jaringan tumor dan jaringan normal.

c. Tubular carcinoma

Kanker jenis tubular memiliki angka kejadian sekitar 2% dari keseluruhan kejadian kanker payudara dan merupakan satu

tipe khusus dari kanker payudara invasif. Wanita yang menderita jenis kanker payudara ini biasanya memiliki angka ketahanan hidup atau angka kesembuhan yang cukup baik diantara jenis kanker lainnya.

d. Inflammatory breast cancer

Angka kejadian pada jenis kanker ini hanya sekitar 1% namun memiliki perkembangan yang cepat. Pada jenis kanker ini payudara terlihat meradang (merah dan hangat) dengan adanya cekungan dan atau pinggiran yang tebal yang disebabkan oleh kanker yang menyumbat pembuluh limfe kulit pembungkus payudara.

e. Philloides tumor

Perkembang kanker jenis Philloides tumor terjadi didalam jaringan konektif payudara yang bersifat jinak maupun ganas dan sangat jarang terjadi serta dapat ditangani dengan operasi pengangkatan.

f. Paget's disease of the nipple

Jenis kanker ini terjadi hanya sekitar 1% dan wanita dengan jenis kanker ini mempunyai tingkat kesembuhan yang lebih baik (Hayes, et.al, 2006 dalam Masriadi, 2016).

#### **4. Patofisiologi**

Kanker payudara sering terjadi pada wanita diatas umur 40-50 tahun yang mempunyai banyak faktor terkait dan tergantung pada



lokasi jaringan yang diserang. Kanker payudara dapat menjangkar langsung pada struktur tubuh terdekat atau berjarak oleh emboli sel kanker yang dibawa melalui kelenjar getah bening atau pembuluh darah (Masriadi, 2016).

Lokasi penyebaran pertama kanker payudara terjadi pada kelenjar getah bening di axilla, supra clavicula atau mediastinal sedangkan pada struktur lain terjadi pada hati, paru, tulang belakang dan tulang pelvis (Masriadi, 2016). Patofisiologi kanker payudara terdiri dari :

#### 1. Fase inisiasi

Pada tahap inisiasi terjadi perubahan dalam bahan genetik sel yang memancing sel menjadi ganas. Perubahan dalam bahan genetik sel ini disebabkan oleh suatu agent disebut karsinogen, yang dapat berupa bahan kimia, virus, radiasi, atau sinar matahari. Tidak semua sel memiliki kepekaan yang sama terhadap suatu agent karsinogen. Kelainana genetik dalam sel atau bahan lainnya disebut promotor, menyebabkan sel lebih rentan terhadap suatu karsinogen, bahan gangguan fisik menahun bisa membuat sel menjadi lebih peka untuk mengalami suatu keganasan.

#### 2. Fase promosi

Pada tahap promosi, suatu sel yang telah mengalami inisiasi akan berubah menjadi ganas. Sel yang belum melewati tahap inisiasi tidak akan terpengaruh oleh promosi, karena itu diperlukan beberapa

faktor untuk terjadinya keganasan (gangguan dari sel yang peka dan suatu karsinogen).

### 3. Fase Progresi

Pada tahap ini terjadi instabilitas genetik yang menyebabkan perubahan mutagenik dan epigenik. Proses ini menghasilkan klon baru sel-sel tumor yang memiliki aktifitas proliferasi, bersifat invasif menyerang jaringan sekitar dan peningkatan potensi metastasis atau menyebar ke tempat lain (Masriadi, 2016).

## 5. Gambaran Klinis

- a. Terdapat benjolan pada payudara. Umumnya berupa benjolan yang tidak nyeri berukuran kecil dimana semakin lama benjolan tersebut semakin membesar, lalu melekat pada kulit atau menimbulkan perubahan pada kulit payudara atau pada puting susu.
- b. Erosi atau eksem puting susu.
- c. Kulit atau puting susu yang mengalami erosi akan tertarik ke dalam (retraksi), berwarna merah muda atau kecoklat-coklatan sampai menjadi oedema hingga kulit kelihatan seperti kulit jeruk, mengkerut, atau timbul borok (ulkus) pada payudara. Borok itu semakin lama akan semakin membesar dan mendalam sehingga dapat menghancurkan seluruh payudara, sering berbau dan mudah berdarah (Masriadi, 2016).

Ciri-ciri lainnya antara lain :

- a) Perdarahan pada puting susu

Rasa sakit atau nyeri pada umumnya baru timbul apabila tumor sudah besar, sudah timbul borok, atau bila sudah muncul metastase ke tulang.

b) Kemudian timbul pembesaran kelenjar getah bening diketiak, bengkak (edema) pada lengan, dan penyebaran kanker ke seluruh tubuh (Masriadi, 2016).

## **6. Gejala Klinis**

Gejala umum yang terjadi pada penderita kanker payudara yaitu munculnya benjolan atau massa di payudara, rasa sakit, keluar cairan puting susu, timbulnya kelainana kulit (dimping, kemerahan, ulserasi, peau d'orange), pembesaran kelenjar getah bening atau tanda metastasis jauh. Berdasarkan fasenya gejala kanker payudara terdiri dari :

a. Fase awal kanker payudara asimptomatik (tanpa tanda gejala).

Gejala yang paling umum adalah benjolan dan penebalan pada payudara dimana hal ini 90% ditemukan oleh penderita itu sendiri. Pada stadium dini kanker payudara tidak menimbulkan keluhan.

b. Fase lanjut:

1. Bentuk dan ukuran payudara berubah, berbeda dari sebelumnya.
2. Luka pada payudara sudah lama tidak sembuh walau telah diobati.
3. Eksim pada puting susu dan sekitarnya sudah lama tidak sembuh walau diobati.

4. Puting susu sakit, meneguluarkan darah, nanah atau cairan encer dari puting atau kaluarnya air susu pada wanita yang sedang hamil atau tidak menyusui.
5. Puntting susu tertarik ke dalam.
6. Kulit payudara mengkerut seperti kulit jeruk

c. Metastasis luas, berupa:

1. Pembesaran kelenjar getang bening supralavikula dan servikal
2. Hasil rontgen thorax abnormal dengan atau tanpa efusi pleura.
3. Peningkatan alkali fostatase atau nyeri tulang berkaitan dengan penyebaran ke tulang.
4. Fungsi hati abnormal.

Berdasarkan berat dan ringannya kanker payudara dapat dilihat melalui tingkatan stadiumnya:

- a. Stadium I: Tumor terbatas pada payudara dengan ukuran <2 cm, tidak terfiksasi pada kulit atau otot pektralis, tanpa dugaan metastasis aksila.
- b. Stadium II: Tumor dengan diameter <2 cm, dengan metastasis aksila atau tumor dengan diameter 2-5 cm dengan atau tanpa metastasis aksila.
- c. Stadium IIIa: Tumor dengan diameter >5 cm, tapi metastasis bebas dari jaringan sekitarnya dengan atau tanoa metastasis aksila yang masih bebeas satu sama lainnya atau tumor dengan metastasis aksila yang melekat.

- d. Stadium IIIb: Tumor dengan metastasis infra atau supra klavikula atau tumor yang telah menginfiltrasi kulit atau dinding toraks.
- Stadium IV: Tumor yang telah mengadakan metastasis jauh (Masriadi, 2016).

## **7. Prognosis**

Prognosis adalah perkembangan suatu penyakit menjadi baik ataukah memburuk, mengalami komplikasi atau tidak. Komplikasi kebanyakan timbul akibat operasi, radiasi dan kemoterapi, atau menggunakan obat tamoxifen, yang efektif dalam pencegahan agar kanker tidak kembali lagi (recurrence), tetapi dapat meningkatkan risiko wanita tersebut untuk mendapat kanker endometrium (rahim) dan penyakit thrombo-embolik. Komplikasi tersebut antara lain :(Masriadi, 2016)

- a. Terbatasnya pergerakan bahu
- b. Peningkatan besar parut operasi.
- c. Inflamasi (peradangan) jaringan ikat pada lengan yang terlibat.
- d. Tumor melinga (ganas) pada pembuluh limfe di daerah lengan yang terlibat.
- e. Penumpukan cairan dalam payudara, pembengkakan jaringan dilengan.
- f. Perubahan warna pada kulit akibat radiasi timbulnya bercak-bercak merah-hitam.
- g. Inflamasi (peradangan) paru akibat radiasi.

- h. Kematian sel-sel lemak dibawah jaringan payudara
- i. Kanker tumbuh lagi (recurrence).

## 8. Stadium

Stadium kanker payudara ditentukan berdasarkan sistem TNM dari AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) terbaru dengan edisi 7 dipublikasikan tahun 2010.

**Tabel 1. Tumor Primer (T)**

TX	Tumor primer tidak bisa diperiksa
T0	Tumor primer tidak terbukti
Tis	Karsinoma in situ
Tis (DCIS)	ductal carcinoma in situ
Tis (LCIS)	lobular carcinoma in situ
Tis (Paget)	Paget's disease pada puting payudara tanpa tumor
T1	Tumor 2 cm atau kurang pada dimensi terbesar.
T1mi	Mikroinvasi 0.1 cm atau kurang pada dimensi terbesar
T1a	Tumor lebih dari 0.1 cm tetapi tidak lebih dari 0.5 cm pada dimensi terbesar
T1b	Tumor lebih dari 0.5 cm tetapi tidak lebih dari 1 cm pada dimensi terbesar
T1c	Tumor lebih dari 1 cm tetapi tidak lebih dari 2 cm pada dimensi terbesar
T2	Tumor lebih dari 2 cm tetapi tidak lebih dari 5 cm pada dimensi terbesar
T3	Tumor berukuran lebih dari 5 cm pada dimensi terbesar.
T4	Tumor berukuran apapun dengan ekstensi langsung ke dinding dada / kulit
T4a	Ekstensi ke dinding dada, tidak termasuk otot pectoralis
T4b	Edema (termasuk peau d'orange) atau ulserasi kulit payudara atau satellite skin nodules pada payudara yang sama
T4c	Gabungan T4a dan T4b
T4d	Inflammatory carcinoma

AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), 2010.



Klasifikasi tumor primer dibuat berdasarkan kriteria klinis (pemeriksaan fisik dan radiologi) patologis atau keduanya. Ukuran tumor diukur dengan skala milimeter. Jika ukuran mendekati cut off klasifikasi T, maka direkomendasikan untuk dibulatkan ke milimeter terdekat titik potong dari (cut off) klasifikasi T. Invasi hanya ke dermis tidak termasuk pada kualifikasi T4. Dalam klasifikasi P atau Patologi hanya pada ductal dan Lobular carcinoma in situ (DCIS, LCIS) dan Isolated Paget's disease yang diklasifikasikan sebagai pTis (Suyatno, 2014; The American Joint Committee on Cancer (AJCC), 2010).

Isolated tumor cell (ITC) adalah kelompok kecil dari sel-sel tumor dengan ukuran yang tidak lebih dari 2 mm, atau sekelompok sel tumor yang tidak lebih dari 200 sel pada satu potongan histologi dari kelenjar getah bening. Stadium I yang dikelompokkan menjadi stadium IA stadium IB, stadium IB mencakup tumor kecil (T1) dengan mikrometastasis pada kelenjar getah bening (N1mi) (Suyatno, 2014; The American Joint Committee on Cancer (AJCC), 2010)

**Tabel 2. Kelenjar Getah Bening Regional (N)**

KGB regional	
N0	Tak ada metastasis KGB regional
N1	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral level I dan II yang masih dapat digerakkan
pN1mi	Mikrometastasis >0,2 mm < 2 mm
pN1a	1-3 KGB aksila
pN1b	KGB mamaria interna dengan metastasis mikro melalui <i>sentinel node biopsy</i> tetapi tidak terlihat secara klinis

pN1c	T1-3 KGB aksila dan KGB mamaria interna dengan metastasis mikro melalui <i>sentinel node biopsy</i> tetapi tidak terlihat secara klinis
N2	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral yang terfiksir atau matted, atau KGB mamaria interna yang terdektesi secara klinis* jika tidak terdapat metastasis KGB aksila secara klinis.
N2a	Metastatis pada KGB aksila ipsilateral yang terfiksir satu sama lain ( <i>matted</i> ) atau terfiksir pada struktur lain
pN2a	4-9 KGB aksila
N2b	Metastasis hanya pada KGB mamaria interna yang terdektesi secara klinis* dan jika tidak terdapat metastasis KGB aksila secara klinis
pN2b	KGB mamaria interna, terlihat secara klinis tanpa KGB aksila
N3	Metastatis pada KGB infraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila, atau pada KGB mamaria interna yang terdektesi secara klinis* dan jika terdapat metastasis KGB aksila secara klinis; atau metastasis pada KGB supraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila atau mamaria interna
N3a	Metastasis pada KGB infraklavikula ipsilateral
pN3a	> 10 KGB aksila atau infraklavikula
N3b	Metastasis pada KGB mamaria interna ipsilateral dan KGB aksila
pN3b	KGB mamaria interna, terlihat secara klinis, dengan KGB aksila atau >3 KGB aksila dan mamaria interna dengan metastasis mikro melalui <i>sentinel node biopsy</i> namun tidak terlihat secara klinis
N3c	Metastasis pada KGB supraklavikula ipsilateral
pN3c	KGB supraklavikula

(Suyatno and Pasaribu, 2014)

**Tabel 3. Metastasis Jauh (M)**

Mx	Metastasis jauh tak dapat dinilai
M0	M0 Tak ada metastasis jauh
M1	M1 Terdapat Metastasis jauh

(Suyatno and Pasaribu, 2014)

**Tabel 4. Stadium Kanker Payudara**

<b>Stadium Kanker</b>	<b>Kriteria</b>
Stadium I	Tumor terbatas pada payudara dengan ukuran <2 cm, tidak ada penyebaran getah bening.
Stadium IIa	Tumor dengan diameter <2 cm tetapi sudah menyebar pada kelenjar getah bening.
Stadium IIb	Tumor dengan diameter 2-5 cm tetapi sudah menyebar pada kelenjar getah bening atau tumor dengan diameter >5 cm yang belum menyebar pada kelenjar getah bening.
Stadium IIIa	Tumor dengan diameter <5 cm sudah menyebar pada kelenjar getah bening disertai perlengketan struktur lainnya atau tumor dengan diameter >5 cm dan sudah menyebar pada kelenjar getah bening.
Stadium IIIb	Tumor yang telah menginfiltrasi kulit atau dinding toraks atau menyebar pada kelenjar getah bening.
Stadium IIIc	Tumor sudah menyebar sampai ke bagian dalam payudara dan kelenjar di bawah lengan juga meliputi daerah disekitar dada.
Stadium IV	Tumor yang telah mengadakan metastasis yang jauh.

(AJCC, 2010)

## 9. Faktor risiko

Penyebab kanker payudara belum diketahui secara pasti namun dapat dilihat berdasarkan faktor risikonya. Berikut adalah faktor risiko dari penyakit kanker payudara :

### a. Umur

Seiring bertambahnya usia risiko kejadian suatu penyakit juga meningkat sama halnya dengan kanker payudara. Beberapa

penelitian mengemukakan bahwa penderita kanker payudara berada pada rentan usia 50 tahun ke atas. Pada wanita yang mengalami menopause terlambat, setelah umur 55 tahun dapat meningkatkan risiko terkena kanker payudara mencapai puncaknya pada usia lebih dari 60 tahun.

b. Usia saat menstruasi pertama (menarche)

Seorang wanita yang mengalami menstruasi diusia dini sebelum 12 tahun akan memiliki peningkatan risiko kanker payudara karena semakin cepat seorang wanita mengalami pubertas maka makin panjang pula jaringan payudaranya. Unsur berbahaya yang menyebabkan kanker seperti bahan kimia, estrogen, ataupun radiasi.

c. Riwayat keluarga dengan kanker payudara

Jika terdapat anggota keluarga seperti ibu, saudara perempuan, adik dan kakak yang memiliki riwayat kanker payudara (terutama sebelum usia 40 tahun) risiko terkena kanker payudara lebih tinggi. Risiko dapat berlipat ganda jika ada lebih satu anggota keluarga inti yang terkena kanker payudara dan semakin muda usia anggota keluarga terkena kanker maka akan semakin besar penyakit tersebut bersifat keturunan.

d. Riwayat kanker payudara

Seorang wanita yang pernah memiliki kanker pada salah satu bagian payudaranya akan berisiko lebih tinggi untuk terkena kanker pada bagian payudara lainnya.

e. Perubahan payudara

Hampir setiap wanita mengalami perubahan pada payudaranya. Sebagian besar perubahan itu bukan kanker. Tetapi ada beberapa perubahan yang mungkin merupakan tanda-tanda kanker. Jika seseorang wanita memiliki perubahan jaringan payudara yang dikenal sebagai hiperplasia atipal (sesuai hasil biopsi), maka seseorang memiliki peningkatan risiko kanker payudara.

f. Terapi radiasi di dada

Sebelum usia 30 tahun, seorang wanita yang harus menjalani terapi radiasi di dada (termasuk payudara) akan memiliki kenaikan risiko terkena kanker payudara. Semakin tinggi risiko untuk terkena kanker payudara dikemudian hari.

g. Penggunaan hormon estrogen dan progestin

Seorang wanita yang mendapatkan terapi penggantian hormon estrogen saja atau estrogen plus progestin selama lima tahun atau lebih setelah menopause akan memiliki peningkatan risiko mengembangkan kanker payudara. Penggunaan kontrasepsi hormonal juga dikaitkan dalam risiko terkena kanker payudara. Kandungan estrogen dan progesteron pada kontrasepsi hormonal akan memberi efek proliferasi berlebih pada duktus epitelium payudara, berlebihnya proses proliferasi bila diikuti dengan hilangnya kontrol atas proliferasi sel dan pengaturan kematian sel yang

terprogram akan mengakibatkan sel payudara berproliferasi secara terus-menerus tanpa adanya batas kematian.

Hilangnya fungsi kematian sel yang terprogram ini akan menyebabkan ketidakmampuan mendeteksi perubahan sel akibat adanya kerusakan pada DNA, sehingga sel abnormal akan berproliferasi secara terus menerus tanpa dapat dikendalikan. Kadar hormon yang tinggi selama masa reproduktif wanita, terutama jika tidak diselingi oleh perubahan hormonal karena kehamilan, tampaknya meningkatkan peluang tumbuhnya sel yang secara genetik telah mengalami kerusakan dan menyebabkan kanker. Wanita yang menggunakan obat ini untuk waktu yang lama mempunyai risiko tinggi untuk mengalami kanker payudara sebelum menopause. Sel yang sensitif terhadap rangsangan hormonal mungkin mengalami perubahan degenerasi jinak atau menjadi ganas.

#### h. Stress

Literatur medis menyebutkan bahwa stress dapat meningkatkan risiko kanker payudara. Tetapi penelitian tentang hal ini masih bersifat kontroversial. Namun tidak ada salahnya untuk memulai cara mengatasi stress dalam hidup anda melalui meditasi, yoga, tai chi, berkebun atau kegiatan santai lainnya.

i. Gaya Hidup

Diet dan berat badan merupakan beberapa faktor gaya hidup yang berhubungan dengan risiko kanker payudara. Terdapat korelasi antara kejadian kanker payudara dengan *dietary fat intake*. Obesitas pada masa pasca menopause meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara, sebaliknya obesitas pra menopause justru menurunkan risikonya. Hal ini disebabkan oleh efek tiap obesitas yang berbeda terhadap kadar hormon estrogen. Walaupun menurunkan kadar hormon seks terikat globulin dan menurunkan paparan terhadap estrogen, obesitas pra menopause meningkatkan kejadian anovulasi sehingga menurunkan paparan payudara terhadap progesteron. Aktifitas fisik pun mengambil peran penting dalam gaya hidup seseorang. Olahraga selama 4 jam setiap minggu menurunkan risiko sebesar 30%. Olahraga rutin pada paska menopause juga menurunkan risiko sebesar 30-40%. Untuk mengurangi risiko terkena kanker payudara, *American Cancer Society* merekomendasikan olahraga selama 45-60 menit setiap harinya.

j. Lama Menderita. (Masriadi, 2016)

## 10. Penatalaksanaan

Pengobatan kanker payudara sangat dibutuhkan dengan tujuan mendapatkan kesembuhan dengan kualitas hidup yang baik. Terapi merupakan salah satu bentuk pengobatan. Terapi pada kanker payudara selain mempunyai efek terapi yang diharapkan, juga

mempunyai beberapa efek yang tak diinginkan (*adverse effect*), sehingga sebelum memberikan terapi haruslah dipertimbangkan untung ruginya dan harus dikomunikasikan dengan pasien dan keluarga. Selain itu juga harus dipertimbangkan mengenai faktor usia, komorbid, *evidence-based*, *cost effective*, dan kapan menghentikan seri pengobatan sistemik termasuk end of life issues. Pembedahan merupakan terapi yang paling awal dikenal untuk pengobatan kanker payudara. Terapi pembedahan dikenal sebagai berikut :

- a) Terapi atas masalah lokal dan regional : Mastektomi, breast conserving surgery, diseksi aksila dan terapi terhadap rekurensi lokal/regional.
- b) Terapi pembedahan dengan tujuan terapi hormonal : ovariektomi, adrenaletomi dan lainnya.
- c) Terapi terhadap tumor residif dan metastase.
- d) Terapi rekonstruksi, terapi memperbaiki kosmetik atas terapi lokal/regional, dapat dilakukan pada saat bersamaan (*immediate*) atau setelah beberapa waktu (*delay*) (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2015).

Ada 3 syarat yang harus terpenuhi dalam pemilihan jenis terapi ini yakni tepi sayatan bebas tumor (dibuktikan dengan potong beku), radioterapi dapat dilakukan dan kosmetik bisa diterima. Kontra indikasi yang tidak memenuhi ke 3 syarat tersebut adalah:



- 1) Tumor yang multisentris, sehingga margin tidak bebas tumor atau bebas tapi kosmetik tidak tercapai.
- 2) Mikrokalsifikasi yang luas/difus.
- 3) Riwayat radiasi sebelumnya.
- 4) Penyakit kolagen (SLE, Scleroderma) terutama yang ketergantungan terhadap steroid.
- 5) Ukuran tumor yang besar sedangkan payudaranya kecil.
- 6) Letak sentral atau di bawah.
- 7) Pada wanita hamil trimester kedua atau ketiga tidak merupakan kontra indikasi karena radiasi dapat ditunda hingga melahirkan.
- 8) Pada riwayat keluarga (+) dan pada umur muda ditakutkan radiasi akan menimbulkan kanker sekunder (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2015).

a. Terapi siskemik :

1) Kemoterapi

Kemoterapi adalah proses pemberian obat-obatan anti kanker dapat berupa oral dan intravenous. Kemoterapi diberikan secara bertahap, biasanya sebanyak 6 – 8 siklus agar mendapatkan efek yang diharapkan dengan efek samping yang masih dapat diterima. Pengobatan kemoterapi bersifat siskemik, berbeda dengan pembedahan atau radiasi yang lebih bersifat lokal/setempat. Obat sitostatika dibawa melalui aliran darah atau diberikan langsung ke dalam tumor, jarang menembus *blood-brain*

*barrier* sehingga obat ini sulit mencapai sistem saraf pusat. Ada 3 jenis *setting* kemoterapi yakni adjuvan, neoadjuvan dan primer (paliatif). (Suyatno, 2014)

Adjuvan kemoterapi adalah terapi tambahan setelah terapi utama (pembedahan). Tujuannya adalah untuk mengendalikan *occult micrometastic disease* sehingga menurunkan risiko timbulnya kekambuhan dan metastasis jauh. Indikasi kemoterapi adjuvan ditentukan oleh ekspresi HER-2 dan ER/PR, ukuran tumor, grading tumor, metastasis kelenjar getah bening dan ada tidaknya invasi *lymphovascular*. Indikasi kemoterapi adjuvan pada Protokol PERABOI 2003 adalah penderita dengan kelenjar getah bening aksila positif atau penderita kelenjar getah bening negatif tapi pasien dalam kelompok high risk (usia < 40 tahun, high grade, ER/PR negatif, invasi limfatik atau vaskular, high thymidin index) (Suyatno, 2014)

Pemberian kemoterapi kombinasi lebih superior dibanding kemoterapi tunggal dalam *setting* adjuvan. Pada pasien dengan kgb positif metastasi, stadium dini, kombinasi kemoterapi yang mengandung anthracycline (misal FAC) merupakan terapi pilihan untuk *first line* kemoterapi. Namun untuk penderita dengan gangguan jantung (ejection fraction <60%) anthracycline harus diganti dengan regimen lain seperti methotrexate atau taxane. Lama pemberian kemoterapi adjuvan menurut konsep terbaru, 6

bulan kemoterapi ekuivalen dengan durasi yang lebih lama. Namun, masih kontroversi apakah apakah 4 bulan kemoterapi (AC, 4 siklus) ekuivalen dengan 6 bulan (Suyatno, 2014).

Pada pasien dengan stadium lokal lanjut (stadium IIIA, IIIB, IIIC) dianjurkan neoadjuvan kemoterapi, 3 siklus sebelum operasi dan 3 siklus pasca operasi. Neoadjuvan kemoterapi adalah pemberian kemoterapi pada penderita kanker dengan *high grade malignancy* dan belum pernah mendapat tindakan *loco-regional* dengan bedah atau radiasi. Neoadjuvan kemoterapi bertujuan untuk memperkecil ukuran tumor (*shrinkage tumor*) dan kontrol mikrometastasis, disamping itu neoadjuvan dapat memberikan informasi tentang respon regimen kemoterapi. Rasional ilmiah yang dinyatakan oleh Frei,1985; Norton,1985; Schilsky,1985; Ragaz et al,1986, menyatakan bahwa pemberian *Neo Adjuvant Chemotherapy* dapat mencegah multiplikasi tumor dan memungkinkan regresi yang signifikan pada tumor primer sehingga tindakan bedah selanjutnya tidak perlu terlalu radikal (Suyatno, 2014)

Kemoterapi primer (paliatif) diberikan pada stadium lanjut (stadium IV), untuk mengendalikan gejala yang ditimbulkan oleh penyakit kanker. Tujuannya adalah untuk mempertahankan kualitas hidup yang baik, kontrol progresi tumor, dan memperlama harapan hidup. Respon terbaik diperoleh dengan *firsts line*

kemoterapi dan kombinasi regimen. Kombinasi yang sering dianjurkan adalah anthracycline dengan taxane. Faktor prediktor dari respon buruk (*poor response*) terhadap kemoterapi pada *metastatic breast cancer* adalah status performa yang jelek, metastasis multiple dan atau visseral, disease-free interval pendek dan riwayat respon kemoterapi yang buruk (Suyatno, 2014)

## 2) Terapi Hormonal

Pemeriksaan imunohistokimia memegang peranan penting dalam menentukan pilihan kemo atau hormonal sehingga diperlukan validasi pemeriksaan tersebut dengan baik. Terapi hormonal diberikan pada kasus-kasus dengan hormonal positif. Terapi hormonal bisa diberikan pada stadium I sampai IV. Pada kasus kanker dengan luminal A (ER+,PR+,Her2-) pilihan terapi ajuvan utamanya adalah hormonal bukan kemoterapi. Kemoterapi tidak lebih baik dari hormonal terapi. Pilihan terapi tamoxifen sebaiknya didahulukan dibandingkan pemberian aromatase inhibitor apalagi pada pasien yang sudah menopause dan Her2-. Lama pemberian ajuvan hormonal selama 5-10 tahun (Balasubramanian et.al 2017)

### b. Terapi terget

Pemberian terapi anti target hanya diberikan di rumah sakit tipe A/B, Pemberian anti-Her2 hanya pada kasus-kasus dengan

pemeriksaan IHC yang Her2 positif. Pilihan utama anti-Her2 adalah herceptin, lebih diutamakan pada kasus-kasus yang stadium dini dan yang mempunyai prognosis baik (selama satu tahun: tiap 3 minggu). Penggunaan anti VEGF atau m-tor inhibitor belum direkomendasikan.

#### 1) Radioterapi

Radioterapi merupakan salah satu modalitas penting dalam tatalaksana kanker payudara. Radioterapi dalam tatalaksana kanker payudara dapat diberikan sebagai terapi kuratif ajuvan dan paliatif.

#### 2) Radiasi

Saat ini terapi radiasi digabungkan dengan operasi konservasi payudara sudah menjadi standar penanganan kanker payudara stadium dini. Terapi tersebut terbukti dapat menurunkan angka kematian akibat kanker payudara (Balasubramanian et.al 2017)

### **B. Metastasis Pada Kanker Payudara**

Kanker payudara muncul sebagai penyakit pada sel epitel susu yang dapat tumbuh secara tidak normal selama bertahun-tahun dimana potensi ini akan tetap berada didalam saluran lobulus payudara atau kanker payudara non invasif. Dikarenakan sel-sel ganas tetep terkandung didalam saluran lobulus payudara, dilaporkan kelangsungan hidup pasien relatif lebih tinggi yaitu 98% dari pasien kanker payudara diagnosis

dengan kanker payudara lokal kemungkinan kecil memiliki kekambuhan dalam 5 tahun. Sebaliknya prognosis kanker payudara sangat memburuk dalam hal ini dikarenakan sel menyerang daerah ducto-lobular keluar ke stroma (kanker payudara invasif). Dengan demikian kelangsungan hidup 5 tahun untuk kanker payudara invasif yaitu kanker payudara yang telah menyebar ke daerah kelenjar getah bening, hanya 83% (menunjukkan penurunan 15% dari kanker payudara lokal). Setelah pindah dari saluran atau lobulus, sel kanker dapat bermetastasis melalui darah atau sistem limfatik ke organ yang jauh seperti paru-paru, hati, atau tulang. Kehadiran metastasis jauh pada saat di diagnosis memberikan prognosis yang buruk yaitu hanya 23% pasien yang dapat bertahan hidup 5 tahun setelah di diagnosis (Howlader NNA, 2018)

Proses metastasis yang meliputi migrasi sel dan kolonisasi adalah peristiwa multistep molekuler yang diarahkan oleh mutasi gen dan ekspresi yang diubah. Metastasis terdiri dari beberapa langkah yaitu :

- a. Sel-sel tumor melepaskan dan bermigrasi jauh dari tumor primer
- b. Menyerang jaringan sekitar dan menembus melalui membran basement
- c. Masuk ke dalam aliran darah atau pembuluh limfatik
- d. Banyak sel-sel yang berhasil intravasasi mati karena jenis spesifik apoptosis yang disebut anoikis.
- e. Keluar dari darah atau pembuluh limfatik pada organ
- f. Membentuk odul mikrometastatik

g. beradaptasi dan memprogram ulang stroma di sekitarnya, dan membentuk makrometastasis.

Sel metastasis selalu melakukan perpindahan termasuk invasi lokal, intravasasi, diseminasi, dan ekstravasasi di mana sebagai infiltrasi jaringan jauh, menghindari pertahanan kekebalan tubuh, dan beradaptasi untuk mendukung kedudukan untuk bertahan hidup sebagai pemicu tumor yang akhirnya pecah untuk mengganti jaringan host adalah langkah kunci untuk kolonisasi metastasis (Howlader NNA, 2018).

Diagnosis metastasis dapat dilakukan untuk memantau sejauh mana dan seberapa parah persebaran sel kanker dengan melakukan beberapa pemeriksaan berikut:

1. Pemeriksaan fisik, Dokter akan melakukan pemeriksaan menyeluruh pada tubuh pasien untuk melihat apakah ada ciri-ciri menyebarnya sel kanker yang teridentifikasi dengan mengukur berat badan dan melihat pembengkakan pada kelenjar getah bening. Saat melakukan pemeriksaan fisik, perlu diingat bahwa payudara merupakan organ yang sangat pribadi, sehingga disiapkan ruang periksa yang menjaga privasi. Pada inspeksi, pasien dapat diminta untuk duduk tegak dan berbaring. Kemudian, inspeksi dilakukan terhadap bentuk kedua payudara, warna kulit, retraksi papila, adanya kulit berbintik seperti kulir jeruk, ulkus atau luka, dan benjolan. Selanjutnya dilakukan palpasi daerah payudara guna menentukan bentuk, ukuran, konsistensi, maupun permukaan benjolan, serta menentukan apakah benjolan

melekat ke kulit dan atau dinding dada. Palpasi dengan pemijatan puting payudara perlu dilakukan untuk menentukan keluar atau tidaknya cairan, dan cairan tersebut berupa darah atau bukan. Palpasi juga dilakukan pada daerah axilla dan supraclavicular untuk mengetahui apakah sudah terdapat penyebaran ke kelenjar getah bening (Cardoso et al., 2019; Javaeed, 2018; Puspitawati, 2018; De Jong, 2014).

2. Tes Laboratorium, pada tahap ini dokter akan melakukan uji laboratorium untuk mendeteksi abnormal pada tubuh yang mengindikasikan pasien mengalami metastasis seperti melakukan tes urine dan tes darah.
3. Tes Pencitraan, selanjutnya dilakukan tes pencitraan (imaging) untuk menganalisis organ dalam tubuh yang diduga terserang sel kanker dengan menggunakan X-Ray, CT Scan, Pemindaian Tulang (Bone Scan), PET Scan, dan MRI.
  - a. Mamografi merupakan pemeriksaan dengan menggunakan sinar X yang digunakan sebagai bagian dari skrining maupun diagnosis kanker payudara. Mamografi memiliki sensitifitas pada pasien > 40 tahun, namun kurang sensitif dan memiliki bahaya radiasi pada pasien < 40 tahun (McDonald, Clark, Tchou, Zhang, & Freedman, 2016; Wang, 2017; De Jong, 2014).
  - b. Ultrasonografi (USG) merupakan modalitas diagnosis dengan menggunakan gelombang suara yang relatif aman, hemat biaya,



dan tersedia secara luas. Pemeriksaan ini aman dilakukan untuk menemukan ukuran lesi dan bisa menentukan lesi berupa lesi kistik atau lesi solid. Pemeriksaan bersifat operator dependent yaitu memerlukan ahli radiologi berpengalaman “man behind the gun” (Wang, 2017; De Jong, 2014).

- c. CT scan merupakan pemeriksaan dengan sinar X yang divisualisasikan oleh komputer. CT scan thoraks dengan kontras merupakan salah satu modalitas untuk diagnosis kanker payudara. Selain itu, CT scan kepala juga dapat memberikan keuntungan dalam penentuan metastasis ke otak (Limbong et al., 2017).
  - d. Bone scanning merupakan pemeriksaan yang menggunakan bahan radioaktif. Pada kanker payudara pemeriksaan ini menentukan ada atau tidaknya metastasis kanker, serta kearahannya. Namun sudah tidak direkomendasikan karena sulit dan memiliki efektifitas yang kurang (Cook, Azad, & Goh, 2016).
  - e. Magnetic resonance imaging (MRI) memanfaatkan gelombang magnet. MRI cocok dilakukan untuk pasien usia muda dan pasien dengan risiko kanker payudara tinggi karena memberikan hasil yang sensitif pada tumor kecil. Namun MRI ini belum digunakan secara luas karena biaya tinggi, dan durasi waktu yang lama (Wang, 2017; De Jong, 2014).
4. Biopsi, metode diagnosis yang dilakukan dengan cara mengambil sampel jaringan tubuh untuk kemudian dianalisis di laboratorium. Pada

metode ini dokter dapat mendeteksi apakah ada sel kanker pada organ atau jaringan tubuh lain (Rhandy, 2020). Pengambilan sampel pemeriksaan biopsi dapat dilakukan melalui (fine-needle aspiration biopsy, core biopsy, dan biopsi terbuka) (Bonacho, Rodrigues, & Liberal, 2019; Javaeed, 2018; McDonald et al., 2016).

Fine-Needle Aspiration Biopsy (FNAB) dilakukan dengan menggunakan jarum halus no. 27, dimana sejumlah kecil jaringan tumor diaspirasi keluar lalu diperiksa di bawah mikroskop. Jika lokasi tumor dapat diraba dengan mudah, FNAB dapat dilakukan sambil meraba tumor. Namun bila benjolan tidak teraba, ultrasonografi dapat digunakan untuk memandu arah jarum (De Jong, 2014).

Core Biopsy merupakan pengambilan jaringan biopsi menggunakan jarum yang ukurannya cukup besar sehingga diperoleh spesimen jaringan berbentuk silinder yang tentu saja lebih bermakna dibanding spesimen dari FNAB. Sama seperti FNAB, core biopsy dapat dilakukan sambil memfiksasi massa dengan palpasi atau dengan bantuan ultrasonografi (De Jong, 2014).

Biopsi terbuka dilakukan bila pada pemeriksaan radiologis ditemukan kelainan yang mengarah ke keganasan namun hasil FNAB atau core biopsy meragukan. Biopsi terbuka dapat dilakukan secara eksisional maupun insisional. Biopsi eksisional adalah mengangkat seluruh massa tumor dan menyertakan sedikit jaringan sehat di sekitar massa tumor, sedangkan biopsi insisional hanya

mengambil sebagian kecil tumor untuk diperiksa secara patologi anatomi (De Jong, 2014).

Hubungan antara Faktor risiko dengan terjadinya metastasis jauh pada kanker payudara, menurut penelitian yang dilakukan oleh Julijamsani, 2016 dan Johanna Holm, 2016 yaitu status T, Status pN, Derajat keganasan, ECE, ER, PR, HER2, Lymph nodes Invasion, Besar Tumor, Margin dan Subtipe : Triple-negative, HER2-enriched, Luminal/HER2, Luminal. (Massagué & Obenauf, 2016)

Lokasi metastasi pada organ :

a. Metastasis tulang

Metastasis tulang adalah jenis metastasis yang terbanyak pada beberapa kanker. Dua kanker yang sering mengalami metastasis tulang adalah kanker payudara dan kanker prostat. Diperkirakan sebanyak 80% dari semua metastasis tulang berasal dari kedua kanker tersebut. Terdapat lebih dari 50% pasien kanker payudara stadium lanjut mengalami metastasis ke tulang yang mengalami metastasis ke tulang akan memiliki gejala seperti nyeri, patah tulang, kompresi medula spinalis, dan tingkat kalsium dalam darah yang tinggi. Nyeri tulang merupakan gejala awal pada pasien metastasis tulang (Widikusumo, 2016)

b. Metastasis hati

Metastasi pada hati menyebabkan gangguan fungsi yang dapat membahayakan kehidupan pasien. jika tidak diobati, metastasis hati

(LM) dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang buruk mulai dari 4 hingga 8 bulan. Pengobatan yang dilakukan dapat berupa terapi hormon siskemik atau kemoterapi. (Bale et al., 2019)

c. Metastasi paru-paru

Metastasis kanker payudara pada paru dan pleura sekitar (15-20%), tinggi frekuensi gen matriks ekstraseluler yang ditemukan secara signifikan yang diatur secara diferensial dapat membuat spesifik lingkungan mikro yang mengelilingi sel-sel yang bermetastasis, diperlukan untuk menyerang dalam berkembang biaknya di jaringan paru-paru. (Leung et al., 2019)

d. Metastasis otak

Proses terjadinya metastasi otak merupakan proses yang kompleks memerlukan invasi sel kanker payudara pada jaringan dan pembuluh darah, masuk ke dalam sirkulasi serta melakukan kolonisasi parenkim otak. Pada kanker payudara, proses ini memerlukan waktu median 32 bulan dari diagnosis awal, yang menunjukkan bahwa sel kanker payudara, tidak seperti sel kanker lainnya, membutuhkan waktu yang lebih panjang untuk penetrasi sawar darah otak dan berkoloni di otak (Silalahi et al., 2018)

### **C. Faktor-Faktor Terkait Metastasis Kanker Payudara**

Metastasis jauh dapat terjadi dengan atau tanpa adanya kekambuhan lokal dipayudara. Onset waktu terjadinya metastasis seperti

keterlibatan kelenjar getah bening, status hormonal, status HER2, invasi limfovaskuler, derajat histopatologi, dan juga penyakit penyerta yang diderita (Harbeck et.al 2017)

#### 1. Usia dan menopause

Usia menjadi salah satu faktor risiko terjadinya kanker payudara dan mempengaruhi terjadinya metastasis. Pada studi di temukan 24% penderita kanker payudara mengalami metastasis otak. Rata-rata usia pasien waktu terdiagnosis kanker adalah 50,3 tahun sementara rata-rata umur pada waktu terdiagnosis metastasis otak adalah 48,8 tahun. Waktu antara diagnosis kanker dan teridentifikasinya metastasi otak bervariasi dari 1-97 bulan. Waktu dari terdiagnosis metastasis otak sampai kematian berada pada interval 1-55 bulan. Tiga puluh persen penderita berada pada kondisi premenopause pada saat terdiagnosis dan 46% pada fase paska menopause. (Rostami, 2016)

#### 2. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Obesitas dikaitkan dengan risiko kanker payudara pada wanita pascamenopause yang sering terjadi dibandingkan dengan wanita premenopause. Obesitas ditandai dengan pengukuran Indeks Massa tubuh (IMT) ( $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  atau  $\geq 23 \text{ kg/m}^2$  untuk orang Asia) (Kemkes RI, 2017)

Obesitas juga merupakan faktor prognostik yang buruk. Enzim aromatase yang ada pada jaringan adiposa mengubah androgen menjadi estrogen karena itu, diharapkan subjek pada jaringan adiposa

tidak berlebihan. Apalagi, kadar hormon pengikat hormon globulin (SHBG) menurun pada wanita postmenopause. Obesitas dapat meningkatkan estrogen risiko pada kanker payudara (Kemkes RI, 2017).

Obesitas dan Diabetes mellitus tipe 2 memiliki risiko yang sama dan me tabolisme kronis dan gangguan hormonal, seperti hormon metabolisme steroid dan jalur faktor pertumbuhan seperti insulin. Peningkatan risiko penyakit stadium akhir pada wanita dengan diabetes mellitus Dalam studi oleh van de Poll-Franse et al, ditemukan bahwa penderita diabetes dan kanker payudara didiagnosis lebih sering dengan stadium III atau IV (19% v 12%) yang mengarah pada metastasis (Peairs, 2018).

### 3. Diabetes mellitus tipe 2

Penyakit diabetes mellitus juga dikenal dengan istilah penyakit kencing manis atau kencing gula. Diabetes mellitus tergolong penyakit tidak menular yang penderitanya tidak dapat secara otomatis mengendalikan tingkat gula (glukosa) dalam darahnya (Koes Irianto, 2014).

Diabetes mellitus tipe 2 untuk mengarah pada metastasis kanker payudara membutuhkan proses angiogenesis. Proses angiogenesis diperlukan bagi neoplasma tidak hanya untuk tumbuh, melainkan juga untuk proses metastasis. Pada proses angiogenesis menghasilkan pembuluh darah baru yang mendukung progresi dan invasi sel tumor.

Proses angiogenesis berperan menyediakan sejumlah pembuluh darah sebagai pengantar oksigen dan nutrisi ke sel tumor dapat bertahan hidup dan berkoloni dilokasi metastasis (Sardjono & Sandra, 2019).

*Insulin-like growth factor* (IGF-1) dan hiperinsulinemia adalah suatu karakteristik dari diabetes mellitus tipe 2 dan terlibat dalam transformasi sel epitel payudara. Terdapat penelitian yang menemukan bahwa insulin atau *insulin-like growth factor* (IGF-1) yang tinggi dapat memicu terbentuknya sel kanker dan pertumbuhan tumor. Peningkatan kadar serum IGF-1 juga terkait dengan tingginya tingkat metabolisme sebagai penanda sindrom seperti kolesterol LDL, trigliserida, glukosa, indeks massa tubuh (IMT) dan rendahnya tingkat HDL yang pada akhirnya akan menambah lebih banyak risiko dalam perkembangan kanker. Jalur potensial lainnya adalah paparan akut terhadap hiperglikemia dapat meningkatkan permeabilitas sel endotel karena peningkatan generasi spesies oksidatif reaktif dan perubahan struktural pada membran basal, yang akhirnya meningkatkan kemungkinan metastasis ( Khaddour et al., 2020).

Peningkatan risiko penyakit stadium akhir pada wanita dengan diabetes mellitus yaitu (OR, 1,17; 95% CI, 1,08 hingga 1,27). Dalam studi oleh van de Poll-Franse et al, ditemukan bahwa penderita diabetes dan kanker payudara didiagnosis lebih sering dengan stadium III atau IV (19% v 12%) ( Vrachnis et al., 2020)

Diagnosis, menurut PERKENI tahun 2015 sesuai dengan keluhan yang ditemukan pada penyandang diabetes seperti berikut :

1. Keluhan klasik DM berupa: poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya
2. Keluhan lain dapat berupa: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita.

Kriteria diagnosis diabetes mellitus menurut PERKENI,2015 :

1. Pemeriksaan glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dl. Puasa adalah asupan kalori minimal 8 jam. Atau
2. Pemeriksaan glukosa plasma  $\geq 200$  mg/dl 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. Atau
3. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dl dengan keluhan klasik (Poliuria, polidipsia, polifagiadan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya). Atau Pemeriksaan HbA1c  $\geq 6,5\%$  dengan menggunakan metode terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin standarization program* (NGSP) (Kementrian Kesehatan Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan, 2018).
4. Anemia

Anemia pada penyakit keganasan merupakan suatu komorbiditas yang sering terjadi dan dapat memperberat kondisi penyakit keganasan itu sendiri. Anemia secara umum didefinisikan sebagai berkurangnya konsentrasi hemoglobin didalam tubuh. Anemia defisiensi besi (ADB)



adalah anemia yang disebabkan oleh kekurangan zat besi yang dibutuhkan untuk sintesis hemoglobin (Behrman, 2007).

Faktor utama penyebab anemia adalah asupan zat besi yang kurang. Sebesar dua per tiga zat besi dalam tubuh terdapat dalam sel darah merah hemoglobin. Faktor lain yang berpengaruh terhadap kejadian anemia antara lain gaya hidup seperti merokok, minum minuman keras, kebiasaan sarapan pagi, keadaan ekonomi dan demografi, pendidikan, umur, jenis kelamin, dan wilayah (ILSI, 1999).

Anemia adalah manifestasi yang terjadi pada pasien dengan kanker sebagai akibat rejimen kemoterapi. Studi terkait kanker dan anemia menunjukkan bahwa stimulasi agen erythropoietin mengurangi kebutuhan untuk sel darah merah. Transfusi sel darah merah menjadi penanganan anemia selama kemoterapi pertama atau kedua metastasis kanker payudara. Diagnosis anemia berdasarkan umur (dewasa) dan jenis kelamin yaitu, Seseorang dikatakan anemia jika level hemoglobinya, Pria :  $< 13 - < 8$  g/dL dan Wanita:  $< 12 - < 8$  g/dL (Kementrian Kesehatan RI, 2011; Takabatake & Oishi, 2016).

## 5. Hipertensi

Tekanan darah tinggi (hipertensi) adalah suatu peningkatan tekanan darah di dalam arteri. Hipertensi ini sering terjadi pada usia lanjut. Sejalan dengan bertambahnya usia, hampir setiap orang mengalami kenaikan tekanan darah, tekanan sistolik terus meningkat

sampai usia 55-60 tahun, kemudian berkurang secara perlahan atau bahkan menurun drastis (Rahayu Utaminingsih, 2015).

**Tabel 5. Klasifikasi tekanan darah menurut JNC**

<b>Klasifikasi tekanan darah</b>	<b>Tekanan darah sistolik TDS (mmHg)</b>	<b>Tekanan darah diastolik TDD (mmHg)</b>
Normal	< 120	< 80
Tinggi	120-129	< 80
Hipertensi derajat 1	130-139	80-89
Hipertensi derajat 2	≥140	≥90

Sumber : JNC, 2017

Peningkatan angiotensin II pada hipertensi diyakini dapat menyebabkan peningkatan dari *reactive oxygen species* (ROS) yang nantinya akan menyebabkan kerusakan dari pembuluh darah. Apabila terjadi peningkatan dari kadar ROS memungkinkan terjadinya stress oksidatif. Stress oksidatif inilah diyakini dapat memicu mutase genetic pada sel. Selain itu stress oksidatif juga berperan penting dalam metastasis sel tumor, melalui proses angiogenesis. Oksigen radikal menyebabkan peningkatan produksi dari angiogen faktor IL-8 dan peningkatan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (American college of cardiology, 2017)

#### D. Tabel Sintesa

**Tabel 6. Sintesa Hasil Penelitian yang Relevan**

No	Peneliti	Tahun	Judul	Populasi	Metode	Hasil
1	Juli jamnasi, soehartati gondhowiardj, zubair Djoerban, nurjati chaerani siregar, Evert DC Peotiray, Anna Puspita Tunggono(Jamna si et al., 2016)	2016	Faktor risiko terjadinya metastasis jauh pada pasien kanker payudara	1.289 pasien kanker dari periode bulan Januari 2001 sampai Desember 2010	Retrospektif	Status pN positif (HR: 2,51; IK95%: 1,65–3,83) dan derajat histopatologis grade-3 (HR: 1,67; IK95%: 1,06–2,64) secara bermakna berhubungan dan dapat memprediksikan DMFS untuk 5 dan 10 tahun dalam artian bermetastasis. Dan Lokasi tersering metastasis adalah tulang.
2	Johanna Holm, Jingmei Li, Hatef Darabi, Martin Eklund, Mikael Eriksson, Keith Humphreys, Per Hall, and Kamila Czene(Holm et al., 2016)	2016	Associations of Breast Cancer Risk Prediction Tools With Tumor Characteristics and Metastasis	5.500 pasien Swedia dengan kanker payudara	Cohort study	Wanita berisiko tinggi untuk kanker payudara (HR, 0,69; CI 95%, 0,49 hingga 0,98). Berdasarkan faktor genetik dan gaya hidup secara signifikan lebih banyak kemungkinan didiagnosis dengan kanker payudara dengan prognosis yang lebih tinggi (Metastasis).
3	Daisuke Takabatake, and	2016	Microangiopathic hemolytic	Pasien wanita	Case study and literature review	Anemia pada pasien kanker payudara terjadi akibat paparan

	Kazuyuki Oishi(Takabatake & Oishi, 2016)		anemia associated with metastatic breast cancer: case report and literature review	berusia 54 tahun yang melakukan kunjungan darurat ke rumah sakit kami karena nyeri punggung bawah, nyeri bahu, gangguan penglihatan, dan anemia		rejimen kemoterapi dimana ditemukan bahwa CR-MAHA (Microangiopathic hemolytic anemia) erat kaitannya dengan diagnosis metastasis tulang dan kemoterapi Paclitaxel yang dimulai dengan transfusi darah yang sering dilakukan pada tahap kemoterapi.
4	Amitabha Ray (Ray, 2018)	2018	Cancer and comorbidity: The role of leptin in breast cancer and associated pathologies	Pasien Kanker Payudara dengan komorbid	Literature review	Terdapat komorbiditas yang substansial di antara pascamenopause pasien kanker payudara, termasuk obesitas, penyakit terkait seperti diabetes mellitus tipe-2, hipertensi, dan gangguan kardiovaskular lainnya.
5	Gertraud Maskarineca, Atsuko	2019	Type 2 diabetes, obesity, and	Pasien Kanker Payudara di	Cohort study	T2D secara signifikan terkait dengan risiko kanker payudara (HR,1,15; 95% CI, 1,07-1,23),

	Sadakaneb, Hiromi Sugiyamab, Alina Brennerb, Yoshimi Tatsukawab, Eric Grant (Maskarinec et al., 2019)		breast cancer risk among Japanese women of the atomic bomb survivor cohort	Jepang dengan komorbid DM tipe 2 dan Obesitas yaitu sebanyak 103.721		Obesitas diprediksi signifikan secara statistik 21% -46% risiko lebih tinggi terhadap kanker payudara. Kelebihan berat badan sebagai prediktor penting dari kejadian kanker payudara, sedangkan diabetes mellitus tipe 2 kemungkinan bahwa efek dari metabolik, gaya hidup, pengobatan, terdapat peningkatan risiko kanker payudara namun tidak pada semua populasi
6	Yi Yao, Yuxin Chu, Bin Xu, Qinyong Hu and Qibin Song (Yao et al., 2019)	2019	Risk factors for distant metastasis of patients with primary triple-negative breast cancer	26863 Pasien dengan diagnosis Triple-negative breast cancer (TNBC)	Cohort study	Usia > 50 tahun, stadium klinis T dan N lebih tinggi, dan ukuran tumor > 5 cm merupakan faktor risiko untuk metastasis jauh dari TNBC primer dengan nilai p = 0,001. Stadium T dan stadium N merupakan faktor risiko independen untuk metastasis tulang pasien dengan nilai p = 0,001.
7	Gertraud Maskarinec, Álfheiður Haraldsdóttir,	2019	Type 2 Diabetes and Obesity in Midlife and	10.000 wanita (usia rata-rata=53±9	Cohort Study	Tidak ada hubungan signifikan antara T2D (HR=0,95; 95%CI, 0,56-1,53) dengan insiden kanker payudara yang

	Kristjana Einarsdóttir, Thor Aspelund, Laufey Tryggvadóttir, Tamara B. Harris, Vilmundur Gudnason, Jóhanna E. Torfadóttir		Breast Cancer Risk in the Reykjavik Cohort	tahun)		terdeteksi kecuali di antara sejumlah kecil wanita dengan kanker payudara stadium lanjut (HR=3,30; 95%CI, 1,13-9,62). Insiden kanker payudara meningkat di antara wanita yang kelebihan berat badan/obesitas tanpa (HR=1,18; 95%CI, 1,01-1,37) dan dengan T2D (HR=1,35; 95%CI, 0,79-2,31).
8	San-Gang Wu <sup>1</sup> , Hui Li, Li-Ying Tang, Jia-Yuan Sun, Wen-Wen Zhang, Feng-Yan Li, Yong-Xiong Chen dan Zhen-Yu He	2017	The effect of distant metastases sites on survival in de novo stage-IV breast cancer: A Seer database analysis	Pasien dengan diagnosis kanker payudara stadium IV de novo	Regresi Cox univariat dan multivariate	Pasien dengan BCS yang berbeda memiliki pola metastasis yang berbeda, sedangkan lokasi metastasis jauh merupakan faktor prognostik untuk kanker payudara stadium IV. Pasien dengan metastasis hati (BCSS, hazard ratio (HaR) = 1,57, 95% confidence interval (CI) = 1,42-1,74, P<0,001; OS, HaR= 1,535, 95% CI = 1,40-1,69, P< 0,001) dan metastasis otak (BCSS, HaR=1,74, 95% CI = 1,515-2,00, P<0,001; OS, HaR=1,73, 95% CI = 1,53-1,98, P<0,001

						secara signifikan lebih mungkin memiliki prognosis yang tidak menguntungkan untuk BCSS dan OS, sedangkan pasien dengan metastasis hanya ke tulang dan paru-paru tidak mengalami prognosis kelangsungan hidup yang buruk.
9	Gertraud Maskarinec, Simone Jacobs, Song-Yi Park, Christopher A. Haiman, Veronica W. Setiawan, Lynne R. Wilkens, dan Loïc Le Marchand.	2018	Type 2 Diabetes, Obesity, and Breast Cancer Risk: The Multiethnic Cohort	25.146 kulit putih, 20.255 Afrika Amerika, 7.681 penduduk asli Hawaii, 28.012 Jepang Amerika, 22.627 Latina	Cohort	Obesitas merupakan faktor risiko kanker payudara hanya pada tumor ER+/PR+ di seluruh kelompok etnis. Dan diabetes menilitis merupakan risiko kejadian kanker payudara.
10	Song, K., Shi, X., Liang, X., Wang, H., Zou, F., Lu, F. et al.	2018	Risk factors for metastasis at presentation with conventional chondrosarcoma: a population-	pasien didiagnosis dengan chondrosarcoma konvensional antara tahun 1983 dan	Cohort study	grade yang lebih tinggi, dan ukuran tumor yang lebih besar lebih mungkin untuk memiliki metastasis saat diagnosis.

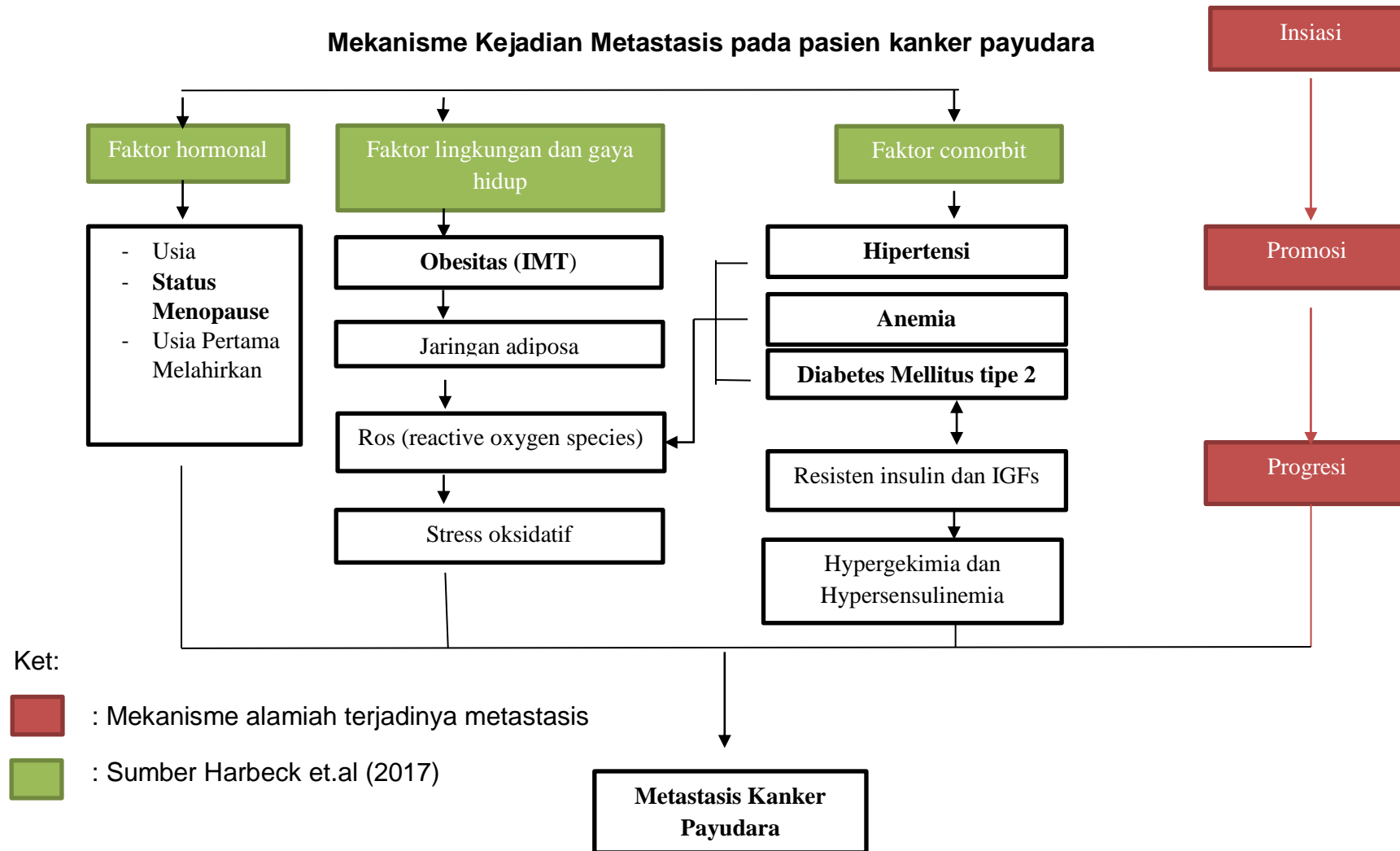
			based study	2014. Setiap pasien diklasifikasikan memiliki penyakit metastasis atau lokal.		
11	Vuong Cat Khanh, Mizuho Fukushima, Kana Moriguchi, Toshiharu Yamashita, Motoo Osaka, Yuji Hiramatsu, and Osamu Ohneda	2020	Type 2 Diabetes Mellitus Induced Paracrine Effectson Breast Cancer Metastasis Through Extracellular VesiclesDerived from Human Mesenchymal Stem Cells	377 artikel.	Literatur review	DMT2 merupakan faktor risiko untuk metastasis kanker payudara, dan EV yang diturunkan dari MSC mungkin berguna untuk mengembangkan strategi terapi anti kanker payudara yang baru.



#### **D. Kerangka Teori**

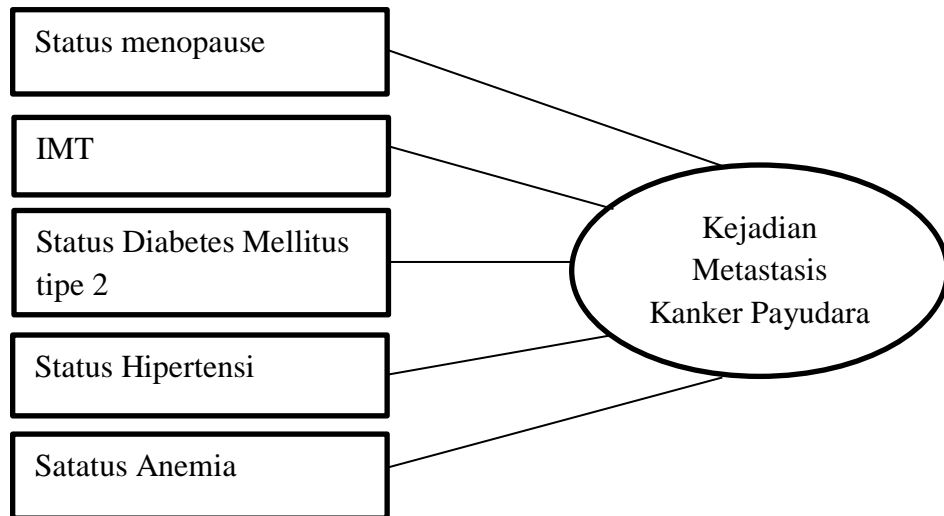
Kanker payudara merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya. Dimana dalam proses terjadinya kanker payudara ada beberapa faktor yang menjadi faktor risiko kanker payudara adalah umur, usia saat pertama kali menstruasi, riwayat kanker payudara, riwayat keluarga, Penggunaan hormon estrogen dan progesterin, dan hormonal. Risiko akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia, Pada wanita yang mengalami menopause terlambat, setelah umur 55 tahun dapat meningkatkan risiko terkena kanker payudara mencapai puncaknya pada usia lebih dari 60 tahun. Pada klasifikasi kanker payudara stadium III dan IV memiliki prognosis yang kurang baik dengan kesintasan 36% untuk stadium III dan 7% untuk stadium IV. Pada stadium III dan IV risiko terjadinya metastasis atau penyebaran kanker ke organ lain sangat besar. Dimana pada tahap ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya faktor hormonal seperti Usia, status menopause dan usia pertama melahirkan. Faktor lingkungan dan gaya hidup seperti Obesitas serta faktor komorbid. Penyakit penyerta atau Komorbiditas juga merupakan faktor yang dapat mengarah pada metastasis, antara lain diabetes mellitus tipe 2, anemia dan hipertensi



### Mekanisme Kejadian Metastasis pada pasien kanker payudara



Gambar 1. Kerangka Teori

### E. Kerangka Konsep



Ket :  : Variabel Independen  
 : Variabel Dependen

**Gambar 2. Kerangka Konsep**

### F. Hipotesis

1. Status manopause merupakan faktor risiko kejadian metastasis pada pasien kanker payudara stadium lanjut.
2. IMT merupakan faktor risiko kejadian metastasis pada pasien kanker payudara stadium lanjut.
3. Diabetes melitus tipe 2 merupakan faktor risiko kejadian metastasis pada pasien kanker payudara stadium lanjut.
4. Anemia merupakan faktor risiko kejadian metastasis pada pasien kanker payudara stadium lanjut.

5. Hipertensi merupakan faktor risiko kejadian metastasis pada pasien kanker payudara stadium lanjut.
6. Status manopause, IMT, diabetes melitus tipe 2, anemia dan hipertensi merupakan faktor yang paling berisiko terhadap kejadian metastasis pada pasien kanker payudara stadium lanjut.

### G. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

**Tabel 7. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif**

<b>Nama Variabel</b>	<b>Definisi Operasional</b>	<b>Kriteria Objektif</b>	<b>Alat Ukur</b>	<b>Skala</b>
Kejadian Metastasi	Kejadian Metastasis adalah ada tidaknya penyebaran sel kanker dari satu organ ke organ tubuh lainnya. Dengan melakukan tes fisik, lab, pencitraan dan biopsi.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kasus jika Metastasis</li> <li>2. Kontrol jika Tidak metastasis</li> </ol>	Rekam Medik	Nominal
Status Manopause	Berhentinya siklus menstruasi seseorang dinyatakan sudah menopause jika sudah tidak mengalami menstruasi dan belum menopause jika masih mengalami menstruasi. 30% penderita kanker payudara yang mengalami metastasis berada pada kondisi premenopause pada saat terdiagnosis dan 46% pada fase paska	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Risiko tinggi, Sudah menopause</li> <li>2. Risiko rendah, Belum menopause</li> </ol> Status yang diambil adalah status awal pasien memeriksakan diri di RS begitupun dengan IMT, Status DMT2, Status Hipertensi dan Status Anemia.	Rekam medik, wawan cara	Nominal

	menopause. (Rostami, 2016)			
IMT	Obesitas dapat diketahui dengan mengukur indeks massa tubuh (IMT), Obesitas dapat meningkatkan estrogen risiko pada kanker payudara.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Berisiko tinggi, Obesitas jika <math>IMT \geq 25</math></li> <li>2. Risiko rendah, Tidak obesitas jika <math>IMT &lt; 25</math>.</li> </ol>	Rekam medik, wawan cara	Ordinal
Status Diabetes Melitus Tipe 2	IGF-1 dan hiperinsulinemia adalah suatu karakteristik dari DM tipe 2 dimana IGF yang tinggi diperkirakan dapat memicu terbentuknya sel kanker dan pertumbuhan tumor	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Risiko tinggi Jika DM, kadar glukosa dalam darah <math>&gt;200</math> mg/dl</li> <li>2. Risiko rendah jika tidak DM, kadar glukosa dalam darah <math>&lt;200</math> mg/dl</li> </ol>	Rekam medik, wawan cara	Ordinal
Status Anemia	Anemia secara umum didefinisikan sebagai berkurangnya konsentrasi hemoglobin.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Risiko tinggi jika anemia, Kadar Hb <math>&lt;12 - &lt; 8</math> g/dL.</li> <li>2. Risiko rendah jika Tidak Anemia, kadar Hb <math>\geq 12 - \geq 8</math> g/dL.</li> </ol>	Rekam medik, wawan cara	Ordinal
Status Hipertensi	Hipertensi adalah suatu peningkatan tekanan di dalam arteri. Peningkatan angiotensin II pada hipertensi diyakini dapat menyebabkan peningkatan pada ROS (Reactive Oxygen Species) dimana peningkatan ROS dapat memungkinkan terjadinya stress oksidatif yang memiliki peran dalam metastasis..	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Risiko tinggi jika hipertensi, tekanan sistolik darah <math>\geq 140</math>mmHg dan / atau diastolic <math>\geq 90</math>mmHg)</li> <li>2. Risiko rendah jika Tidak Hipertensi, tekanan sistolik darah <math>&lt; 140</math>mmHg dan / atau diastolic <math>&lt; 90</math>mmHg</li> </ol>	Rekam medik, wawan cara	Ordinal