

**ANALISIS FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN
KARAKTERISTIK PASIEN KANKER PAYUDARA WANITA DI RSUD
DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG TAHUN 2016**

(Skripsi)

Oleh

Tiffany Putri Alamanda



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG**

2017

ABSTRACT

ANALYSIS OF FACTORS RELATED TO CHARACTERISTICS OF WOMAN BREAST CANCER PATIENT AT RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG IN 2016

By

TIFFANY PUTRI ALAMANDA

Background: Determine the histopathologic type, stage, and grade are very helpful in determining the type of therapy and prognosis for breast cancer patients. There are several risk factors that cause a woman to be more likely to suffer breast cancer.

Objective: To prove the relationship between risk factors (menarche age, breastfeeding history, childbirth history, and smoking history) with characteristics (type, stage, and grade) of woman breast cancer patients at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung in 2016.

Methods: Design of this study is an observational analytic research with cross sectional approach. The sample is determined by purposive sampling consisting of 96 women breast cancer patients, outpatient and inpatient. Measurement methods used in the form of interviews for the independent variable and the medical records and / or anatomical pathology examination results for the dependent variable. The study was conducted in September till October 2016. Technical analysis that used in this study is Chi-square test and Fisher's exact test.

Results: The highest frequency obtained at the age of 36-55 years (67.7%), menarche age ≥ 12 years (93.7%), breastfeeding history ≥ 12 months (65, 6%), first giving birth history ≤ 35 years (88.5%), no history of active smoking (91.7%), invasive ductal type (91.7%), stage III (45.8%), and grade 3 (76%). The result of statistical test is p value > 0.05 in all relationships between independent and dependent variables.

Conclusion: There is no significant relationship between risk factors (menarche age, breastfeeding history, childbirth history, and smoking history) with characteristics (type, stage, and grade) of woman breast cancer patients at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung in 2016.

Keywords: risk factor, characteristic, woman breast cancer

ABSTRAK

ANALISIS FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN KARAKTERISTIK PASIEN KANKER PAYUDARA WANITA DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG TAHUN 2016

Oleh

TIFFANY PUTRI ALAMANDA

Latar Belakang: Menentukan tipe histopatologis, stadium, dan *grade* sangat bermanfaat dalam menentukan jenis terapi dan prognosis untuk pasien kanker payudara. Beberapa faktor risiko dapat menyebabkan seorang wanita menjadi lebih mungkin menderita kanker payudara.

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan antara faktor risiko (usia menarche, riwayat menyusui, riwayat melahirkan, dan riwayat merokok) dengan karakteristik (tipe, stadium, dan *grade*) pasien kanker payudara wanita di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2016.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel ditentukan dengan teknik *purposive sampling* yang terdiri dari 96 orang pasien kanker payudara wanita, rawat jalan maupun rawat inap. Metode pengukuran yang digunakan berupa hasil wawancara untuk variabel bebas dan rekam medis dan/atau hasil pemeriksaan patologi anatomi untuk variabel terikat. Penelitian dilakukan pada bulan September sampai dengan Oktober 2016. Teknik analisis pada penelitian ini menggunakan uji *Chi-square* dan uji *Fisher*.

Hasil: Frekuensi terbanyak didapatkan pada usia 36–55 tahun (67,7%), usia menarche \geq 12 tahun (93,7%), riwayat menyusui \geq 12 bulan (65,6%), riwayat melahirkan pertama kali \leq 35 tahun (88,5%), tidak memiliki riwayat merokok secara aktif (91,7%), tipe duktal invasif (91,7%), stadium III (45,8%), dan *grade* 3 (76%). Hasil uji statistik didapatkan nilai $p > 0,05$ pada semua hubungan antara variabel bebas dan terikat yang diteliti.

Simpulan: Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara faktor risiko (usia menarche, riwayat menyusui, riwayat melahirkan, dan riwayat merokok) dengan karakteristik (tipe, stadium, dan *grade*) pasien kanker payudara wanita di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2016.

Kata kunci: faktor risiko, karakteristik, kanker payudara wanita

**ANALISIS FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN
KARAKTERISTIK PASIEN KANKER PAYUDARA WANITA DI RSUD
DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG TAHUN 2016**

Oleh

Tiffany Putri Alamanda

Skripsi

**Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS
LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG**

2017

Judul Skripsi : **ANALISIS FAKTOR-FAKTOR YANG
BERHUBUNGAN DENGAN KARAKTERISTIK
PASIEN KANKER PAYUDARA WANITA DI RSUD
DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG
TAHUN 2016**

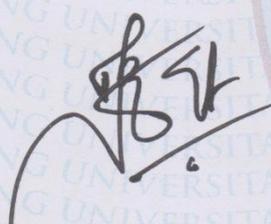
Nama Mahasiswa : **Tiffany Putri Alamanda**

No. Pokok Mahasiswa : **1318011167**

Program Studi : **Pendidikan Dokter**

Fakultas : **Kedokteran**

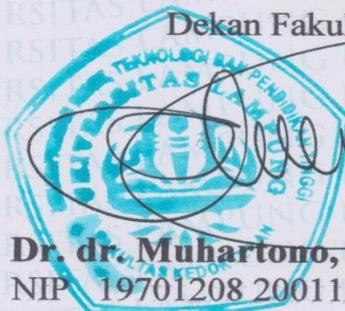



dr. Rizki Hanriko, S.Ked., Sp.PA
NIP 19790701 200812 1 003


dr. Dian Isti Angraini, S.Ked., M.P.H
NIP 19830818 200801 2 005

MENGETAHUI

Dekan Fakultas Kedokteran



MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : dr. Rizki Hanriko, S.Ked., Sp.PA

Sekretaris : dr. Dian Isti Angraini, S.Ked., M.P.H

Penguji

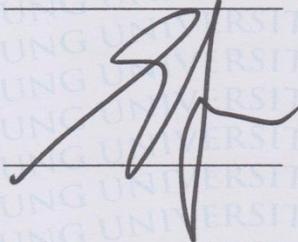
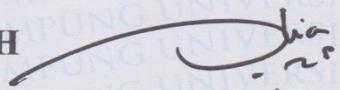
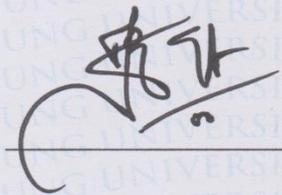
Bukan Pembimbing : dr. Fitria Saftarina, S.Ked., M.Sc

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA

NIP. 19701208 200112 1 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 11 Januari 2017



LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul “Analisis Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Karakteristik Pasien Kanker Payudara Wanita di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2016” adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Januari 2017

Pembuat pernyataan,



Tiffany Putri Alamanda

NPM 1318011167

RIWAYAT HIDUP

Penulis yang bernama lengkap Tiffany Putri Alamanda dilahirkan di Palembang, 24 Juni 1996 sebagai anak pertama dari tiga bersaudara, dari pasangan Ir. H. Irsandi Yahya, S.E. M.P. dan Hj. Threes Pelitasari, S.H.

Pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) diselesaikan di TK PDAM Dharma Wanita Palembang pada tahun 2001, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SD Islam Az-Zahrah Palembang pada tahun 2007, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMPN 17 Palembang pada tahun 2010, Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMAN 1 Palembang pada tahun 2013.

Pada tahun 2013, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur tertulis Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis pernah aktif dalam organisasi Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina dan Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) FK UNILA. Penulis aktif sebagai Anggota Muda FSI Ibnu Sina dan BEM FK UNILA pada tahun pertama, Sekretaris Bidang Media dan Syiar FSI Ibnu Sina pada tahun kedua dan Wakil Kepala Dinas Kajian Strategi dan Advokasi (KASTRAD) BEM FK UNILA pada tahun ketiga.

*“Sebuah persembahan sederhana
untuk Papa dan Mama tercinta”*

فإن عم لعسر يسرا
إن عم لعسر يسرا

***Karena sesungguhnya
sesudah kesulitan itu ada
kemudahan. Sesungguhnya
sesudah kesulitan itu ada
kemudahan.***

(Q.8. Al-Insyirah:5-6)

SANWACANA

Puji syukur penulis ucapkan kehadiran Allah SWT atas nikmat, rahmat, dan hidayah-Nya skripsi ini dapat diselesaikan. Tak lupa shalawat serta salam semoga senantiasa tercurah kepada Rasulullah SAW.

Skripsi dengan judul “Analisis Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Karakteristik Pasien Kanker Payudara Wanita di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2016” adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA., selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. dr. Rizki Hanriko, S.Ked., Sp.PA., selaku Pembimbing Utama atas segala kesediaan dan kesabarannya dalam memberikan bimbingan, saran, kritik, dan motivasi dalam proses penyelesaian skripsi ini;

4. dr. Dian Isti Angraini, S.Ked., M.P.H., selaku Pembimbing Kedua atas kesediaannya memberikan bimbingan, saran, dan kritik dalam proses penyelesaian skripsi ini;
5. dr. Fitria Saftarina, S.Ked., M.Sc., selaku Penguji Utama pada ujian skripsi atas motivasi, dukungan, saran dan kritik membangun dalam penyelesaian skripsi ini;
6. dr. Oktadoni Saputra, S.Ked., M.MedEd., selaku dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan pengalaman, memberi motivasi, dan membimbing penulis dalam mengatur strategi perkuliahan;
7. Pihak RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung bagian diklat, poli bedah onkologi, ruang mawar, rekam medik, dan patologi anatomi: Ibu Masrita, Ibu Fitriyani, Ibu Tati, Mas Rusli, dan staf-staf lain yang telah membantu penulis dalam melakukan penelitian skripsi;
8. Pasien kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung atas kesediaannya untuk menjadi sampel dalam penelitian skripsi ini;
9. Seluruh staf dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu yang telah diberikan kepada penulis untuk menambah wawasan yang menjadi landasan untuk mencapai cita-cita;
10. Seluruh staf Bagian Akademik dan Tata Usaha Fakultas Kedokteran Universitas Lampung serta pegawai yang turut membantu dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi ini;
11. Mama dan Papa, Hj. Threes Pelitasari, S.H. dan Ir. H. Irsandi Yahya, S.E., M.P., atas kasih sayang, cinta, doa, dan dukungan baik material maupun non material yang tiada akhir kepada penulis;

12. Adik-adikku, Fathia Putri Oryza dan M. Fajri Islammi, yang selalu memberi motivasi dan semangat kepada penulis;
13. Kakek dan Nenek, Drs. H. Yahya Nain, Hj. Mahena, (alm.) H. M. Daud Nadjuri, M.B.A., dan (almh.) Hj. Latifah, atas doa dan dukungan yang diberikan kepada penulis;
14. Keluarga besar di Palembang, BSD, dan Jakarta yang selalu mendukung dan mendoakan yang terbaik untuk penulis;
15. Sahabat-sahabat seperjuanganku: Indah Iswara, Seftia Varera, Sayyidatun, Sutria, Tarrinni, Rienda Monica, Tara Aulia, Novi, Intan Fajar, Kak Ria Arisandi, Widya, Salsas, Amal, Meti, Neza, Christine, Ica Rusfiana, Zulfa, dan Faridah, yang selalu memberi motivasi dan semangat kepada penulis, semoga kita dapat menjadi dokter yang baik dan berprestasi;
16. Teman-teman satu bimbingan: Intan Damaya, Wulan, Sera, Andika, Novi, Triola, Nismar, Melin, atas bantuan dan dukungannya kepada penulis;
17. Teman sejawat Fakultas Kedokteran Universitas Lampung angkatan 2013, terimakasih atas suka duka dan kebersamaan selama ini, semoga kita dapat membanggakan almamater tercinta dan menjadi dokter yang berguna bagi nusa dan bangsa;
18. Keluarga BG atas dukungannya selama merantau di Lampung;
19. Dan semua yang tidak dapat disebutkan satu persatu. Terimakasih telah membantu dalam kelancaran pengerjaan skripsi.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, akan tetapi penulis berharap semoga skripsi yang sederhana ini dapat berguna dan bermanfaat bagi kita semua. Aamiin.

Bandar Lampung, Januari 2017

Penulis

Tiffany Putri Alamanda

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	vii
I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1 Tujuan Umum.....	6
1.3.2 Tujuan Khusus.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	7
1.4.1 Bagi Peneliti.....	7
1.4.2 Bagi Instansi Terkait.....	7
1.4.3 Bagi Pembaca.....	7
II. TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Kelenjar Payudara.....	8
2.1.1 Anatomi.....	8
2.1.2 Fisiologi.....	11
2.1.3 Histologi.....	13
2.2 Kanker Payudara Wanita.....	17
2.2.1 Faktor Risiko.....	17
2.2.2 Etiologi dan Patogenesis.....	21
2.2.3 Klasifikasi Histopatologis.....	23
2.2.4 Gambaran Klinis dan Histopatologis.....	26
2.2.5 Stadium.....	29
2.2.6 Derajat Diferensiasi.....	33
2.2.7 Diagnosis.....	34
2.2.8 Penatalaksanaan dan Pencegahan.....	38
2.2.9 Prognosis.....	41
2.3 Kerangka Teori.....	42
2.4 Kerangka Konsep.....	43
2.5 Hipotesis.....	43

III. METODE PENELITIAN.....	44
3.1 Desain Penelitian.....	44
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	44
3.3 Populasi dan Sampel.....	44
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	46
3.4.1 Kriteria Inklusi.....	46
3.4.2 Kriteria Eksklusi.....	46
3.5 Variabel Penelitian.....	46
3.6 Definisi Operasional.....	47
3.7 Prosedur Penelitian.....	48
3.8 Instrumen Penelitian.....	48
3.9 Cara Pengumpulan Data.....	49
3.10 Pengolahan Data.....	49
3.11 Analisis Data.....	49
3.11.1 Analisis Univariat.....	49
3.11.2 Analisis Bivariat.....	50
3.12 Etika Penelitian.....	52
3.13 Keterbatasan Penelitian.....	52
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	53
4.1 Hasil Penelitian.....	53
4.1.1 Analisis Univariat.....	53
4.1.1.1 Karakteristik Usia.....	53
4.1.1.2 Usia Menarche.....	54
4.1.1.3 Riwayat Menyusui.....	55
4.1.1.4 Riwayat Melahirkan.....	55
4.1.1.5 Riwayat Merokok.....	56
4.1.1.6 Tipe Histopatologis.....	56
4.1.1.7 Stadium.....	57
4.1.1.8 <i>Grade</i>	58
4.1.2 Analisis Bivariat.....	58
4.1.2.1 Hubungan Usia Menarche dengan Tipe Histopatologis.....	58
4.1.2.2 Hubungan Usia Menarche dengan Stadium.....	59
4.1.2.3 Hubungan Usia Menarche dengan <i>Grade</i>	60
4.1.2.4 Hubungan Riwayat Menyusui dengan Tipe Histopatologis.....	61
4.1.2.5 Hubungan Riwayat Menyusui dengan Stadium.....	62
4.1.2.6 Hubungan Riwayat Menyusui dengan <i>Grade</i>	63
4.1.2.7 Hubungan Riwayat Melahirkan dengan Tipe Histopatologis.....	64
4.1.2.8 Hubungan Riwayat Melahirkan dengan	

	Stadium.....	65
4.1.2.9	Hubungan Riwayat Melahirkan dengan <i>Grade</i>	66
4.1.2.10	Hubungan Riwayat Merokok dengan Tipe Histopatologis.....	67
4.1.2.11	Hubungan Riwayat Merokok dengan Stadium.....	68
4.1.2.12	Hubungan Riwayat Merokok dengan <i>Grade</i>	69
4.2	Pembahasan.....	70
4.2.1	Pembahasan Analisis Univariat.....	70
4.2.1.1	Karakteristik Usia.....	70
4.2.1.2	Usia Menarche.....	71
4.2.1.3	Riwayat Menyusui.....	72
4.2.1.4	Riwayat Melahirkan.....	73
4.2.1.5	Riwayat Merokok.....	74
4.2.1.6	Tipe Histopatologis.....	74
4.2.1.7	Stadium.....	75
4.2.1.8	<i>Grade</i>	76
4.2.2	Pembahasan Analisis Bivariat.....	77
4.2.2.1	Hubungan Usia Menarche dengan Tipe Histopatologis.....	77
4.2.2.2	Hubungan Usia Menarche dengan Stadium.....	78
4.2.2.3	Hubungan Usia Menarche dengan <i>Grade</i>	79
4.2.2.4	Hubungan Riwayat Menyusui dengan Tipe Histopatologis.....	80
4.2.2.5	Hubungan Riwayat Menyusui dengan Stadium.....	81
4.2.2.6	Hubungan Riwayat Menyusui dengan <i>Grade</i>	82
4.2.2.7	Hubungan Riwayat Melahirkan dengan Tipe Histopatologis.....	83
4.2.2.8	Hubungan Riwayat Melahirkan dengan Stadium.....	84
4.2.2.9	Hubungan Riwayat Melahirkan dengan <i>Grade</i>	85
4.2.2.10	Hubungan Riwayat Merokok dengan Tipe Histopatologis.....	86
4.2.2.11	Hubungan Riwayat Merokok dengan Stadium.....	87
4.2.2.12	Hubungan Riwayat Merokok dengan <i>Grade</i>	88
V.	KESIMPULAN DAN SARAN.....	90
5.1	Kesimpulan.....	90

5.2 Saran.....	91
DAFTAR PUSTAKA.....	92

LAMPIRAN

1. Data Hasil Penelitian
2. Data Distribusi Frekuensi Usia
3. Data Distribusi Frekuensi Usia Menarche
4. Data Distribusi Frekuensi Riwayat Menyusui
5. Data Distribusi Frekuensi Riwayat Melahirkan
6. Data Distribusi Frekuensi Riwayat Merokok
7. Data Distribusi Frekuensi Tipe Histopatologis
8. Data Distribusi Frekuensi Stadium
9. Data Distribusi Frekuensi *Grade*
10. Data Bivariat Usia Menarche dan Tipe Histopatologis
11. Data Bivariat Usia Menarche dan Stadium
12. Data Bivariat Usia Menarche dan *Grade*
13. Data Bivariat Riwayat Menyusui dan Tipe Histopatologis
14. Data Bivariat Riwayat Menyusui dan Stadium
15. Data Bivariat Riwayat Menyusui dan *Grade*
16. Data Bivariat Riwayat Melahirkan dan Tipe Histopatologis
17. Data Bivariat Riwayat Melahirkan dan Stadium
18. Data Bivariat Riwayat Melahirkan dan *Grade*
19. Data Bivariat Riwayat Merokok dan Tipe Histopatologis
20. Data Bivariat Riwayat Merokok dan Stadium
21. Data Bivariat Riwayat Merokok dan *Grade*
22. Dokumentasi Saat Wawancara

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Penilaian status generalis dengan Karnofsky <i>Performance Score</i>	36
2. Definisi Operasional.....	47
3. Distribusi Frekuensi Usia.....	53
4. Distribusi Usia Menarche.....	54
5. Distribusi Lama Menyusui.....	55
6. Distribusi Usia Melahirkan Pertama Kali.....	55
7. Distribusi Riwayat Merokok.....	56
8. Distribusi Tipe Histopatologis.....	57
9. Distribusi Stadium.....	57
10. Distribusi <i>Grade</i>	58
11. Hubungan Usia Menarche dengan Tipe Histopatologis.....	59
12. Hubungan Usia Menarche dengan Stadium.....	60
13. Hubungan Usia Menarche dengan <i>Grade</i>	61
14. Hubungan Riwayat Menyusui dengan Tipe Histopatologis.....	62
15. Hubungan Riwayat Menyusui dengan Stadium.....	63
16. Hubungan Riwayat Menyusui dengan <i>Grade</i>	64
17. Hubungan Usia Melahirkan Pertama Kali dengan Tipe Histopatologis.....	65
18. Hubungan Usia Melahirkan Pertama Kali dengan Stadium.....	66

19. Hubungan Usia Melahirkan Pertama Kali dengan <i>Grade</i>	67
20. Hubungan Riwayat Merokok dengan Tipe Histopatologis.....	68
21. Hubungan Riwayat Merokok dengan Stadium.....	69
22. Hubungan Riwayat Merokok dengan <i>Grade</i>	70

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Payudara Wanita dan Kelenjar Payudara.....	8
2. Aliran Limfatik Payudara.....	10
3. Siklus Menstruasi.....	12
4. Skema Penatalaksanaan Kanker Payudara (1).....	39
5. Skema Penatalaksanaan Kanker Payudara (2).....	40
6. Skema Radioterapi untuk Kanker Payudara.....	40
7. Diagram Kerangka Teori.....	42
8. Diagram Kerangka Konsep.....	43
9. Diagram Prosedur Penelitian.....	48

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada tahun 2004, terhitung 7,4 juta kematian (13% dari seluruh kematian di dunia) diakibatkan oleh kanker dengan rincian: 1,3 juta kematian/tahun akibat kanker paru-paru, 803.000 kematian/tahun akibat kanker lambung, 639.000 kematian/tahun akibat kanker kolorektal, 610.000 kematian/tahun akibat kanker hati, dan 519.000 kematian/tahun akibat kanker payudara. Dapat disimpulkan bahwa kanker merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia. Lebih dari 70% kematian akibat kanker terjadi di negara dengan pendapatan per kapita rendah dan sedang. Kematian akibat kanker diperkirakan terus meningkat dengan estimasi 11,5 juta kematian/tahun pada tahun 2030 (*World Health Organization*, 2010).

Masalah utama dalam penanggulangan kanker adalah kurangnya pengetahuan masyarakat tentang kanker dan kesadaran masyarakat untuk melakukan perilaku hidup sehat untuk mengurangi risiko kanker serta melakukan deteksi dini kanker. Akibatnya sebagian besar kanker ditemukan pada stadium lanjut dan sulit ditanggulangi, sehingga memberikan beban yang besar bagi pasien kanker dan keluarganya (Yayasan Kanker Indonesia, 2016).

Insiden kanker payudara menempati urutan kedua terbanyak pada wanita di dunia. Sejauh ini, kanker payudara paling sering diderita oleh wanita dengan perkiraan 1,67 juta kasus kanker baru yang didiagnosis pada tahun 2012 (25% dari semua kanker). Kanker payudara dapat terjadi pada wanita baik di negara maju maupun negara berkembang, dengan kasus lebih banyak pada negara berkembang (883.000 kasus) dibandingkan dengan negara maju (794.000 kasus). Tingkat insiden bervariasi hampir empat kali lipat di seluruh wilayah dunia, dengan laju pertumbuhan mulai dari 27 per 100.000 di Afrika Tengah dan Asia Timur hingga 92 per 100.000 di Amerika Utara. Kanker payudara menempati urutan sebagai penyebab kelima kematian akibat kanker secara keseluruhan (522.000 kematian) dan merupakan penyebab kematian akibat kanker yang paling sering pada wanita di negara berkembang (324.000 kematian, 14.3% dari total). Saat ini, kanker payudara menjadi penyebab kedua kematian akibat kanker di negara maju (198.000 kematian, 15.4%) setelah kanker paru-paru (GLOBOCAN, 2012).

Sementara itu, berdasarkan *Pathological Based Registration* di Indonesia, kanker payudara menempati urutan pertama dengan frekuensi relatif sebesar 18,6%. Angka kejadiannya di Indonesia adalah 12/100.000 wanita, sedangkan di Amerika adalah sekitar 92/100.000 wanita dengan mortalitas yang cukup tinggi yaitu 27/100.000 atau 18 % dari kematian yang dijumpai pada wanita. Penyakit ini juga dapat diderita pada laki – laki dengan frekuensi sekitar 1%. Di Indonesia, lebih dari 80% kasus ditemukan berada pada stadium yang lanjut, upaya pengobatan sulit dilakukan (Kementerian Kesehatan RI, 2012).

Sementara di seluruh Rumah Sakit di Provinsi Lampung, penderita kanker payudara rawat jalan dan rawat inap terdapat 2.119 pasien selama tahun 2014 (Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2014). Berdasarkan data kesakitan Dinas Kesehatan Kota Bandar Lampung pada bulan Februari tahun 2013, di beberapa puskesmas Kota Bandar Lampung ditemukan kasus kanker payudara yang dirujuk ke RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Pada kelompok usia 20-69 tahun berturut-turut terdapat 16 kasus lama dan 82 kasus baru di Puskesmas Rawat Inap Kedaton, 6 kasus lama dan 2 kasus baru di Puskesmas Sukarame, 5 kasus lama dan 2 kasus baru di Puskesmas Simpur, 1 kasus lama dan 4 kasus baru di Puskesmas Rawat Inap Gedong Air Tanjung Karang Barat, 5 kasus baru di Puskesmas Way Kandis, 4 kasus lama di Puskesmas Kampung Sawah Tanjung Karang Timur, 3 kasus lama di Puskesmas Susunan Baru Tanjung Karang Barat, 1 kasus lama di Puskesmas Campang Raya Tanjung Karang Timur (Dinas Kesehatan Kota Bandar Lampung, 2013).

Etiologi dari kanker payudara belum diketahui dengan jelas, tetapi ada beberapa faktor risiko yang menyebabkan seorang wanita menjadi lebih mungkin menderita kanker payudara (Kementerian Kesehatan RI, 2015).

Wanita yang mengalami menstruasi pertama kali (menarke) dini, yaitu dibawah usia 12 tahun dan wanita yang terlambat menopause, yaitu diatas usia 55 tahun lebih berisiko untuk menderita kanker payudara (Rianti *et al.*, 2012).

Tidak pernah melahirkan atau melahirkan pada usia >35 tahun meningkatkan risiko kanker payudara. Banyak studi menyebutkan bahwa pemberian ASI selama satu tahun atau lebih mengurangi risiko seorang wanita terkena kanker payudara. Ulasan 47 studi di 30 negara, risiko kanker payudara berkurang 4% setiap 12 bulan pemberian ASI. Hal ini dikarenakan ASI menghambat menstruasi, sehingga mengurangi siklus menstruasi dalam kehidupan. Penjelasan lain berhubungan dengan perubahan struktural yang terjadi pada payudara yang diikuti laktasi dan penyapihan (*American Cancer Society*, 2015).

Penelitian yang terbatas dan berkelanjutan mengindikasikan bahwa merokok dapat meningkatkan risiko kanker payudara, terutama pada perokok jangka panjang, perokok berat, dan pada wanita yang mulai merokok sebelum kehamilan pertamanya. Wanita yang mulai merokok sebelum melahirkan anak pertamanya memiliki risiko 21% lebih tinggi terkena kanker payudara daripada wanita yang tidak pernah merokok (*American Cancer Society*, 2015; Papadakis *et al.*, 2013).

Berdasarkan WHO *Histological Classification of Tumours of the Breast* tahun 2012, secara histologis kanker payudara terbagi menjadi dua tipe, yaitu tipe in situ dan tipe invasif. Selain itu, dikenal pula stadium kanker payudara yang ditentukan berdasarkan sistem klasifikasi TNM *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) untuk kanker payudara meliputi stadium 0, I, II, III, dan IV. Dengan menentukan stadium, dapat ditentukan terapi apa yang akan dilakukan terhadap pasien (Kementerian Kesehatan RI, 2012).

Seorang patologis juga menilai derajat diferensiasi (*grade*) kanker yang didasarkan pada seberapa dekat sampel biopsi terlihat seperti jaringan payudara normal dan seberapa cepat sel-sel kanker membelah. Derajat diferensiasi berguna untuk memprediksi prognosis. Derajat diferensiasi seringkali diekspresikan dengan kata-kata daripada angka, yaitu: *grade* 1 sama dengan berdiferensiasi baik, *grade* 2 sama dengan berdiferensiasi sedang, dan *grade* 3 sama dengan berdiferensiasi buruk (*American Cancer Society*, 2014).

Berdasarkan latar belakang diatas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai “Analisis Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Karakteristik Pasien Kanker Payudara Wanita di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2016”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang maka dirumuskan permasalahan sebagai berikut: apakah faktor risiko (usia menarche, riwayat menyusui, riwayat melahirkan, dan riwayat merokok) berhubungan dengan karakteristik (tipe, stadium, dan *grade*) pasien kanker payudara wanita di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2016?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui hubungan antara faktor risiko (usia menarche, riwayat menyusui, riwayat melahirkan, dan riwayat merokok) dengan karakteristik (tipe, stadium, dan *grade*) pasien kanker payudara wanita di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2016.

1.3.2 Tujuan khusus

1.3.2.1 Mengetahui distribusi frekuensi usia, riwayat menyusui, riwayat melahirkan, dan riwayat merokok pada pasien kanker payudara wanita di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2016.

1.3.2.2 Mengetahui tipe-tipe kanker payudara berdasarkan klasifikasi histopatologis yang diderita pasien wanita di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2016.

1.3.2.3 Mengetahui stadium kanker payudara pada pasien kanker payudara wanita di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2016.

1.3.2.4 Mengetahui derajat diferensiasi (*grade*) kanker payudara pada pasien kanker payudara wanita di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2016.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat penelitian adalah sebagai berikut:

1.4.1 Bagi peneliti

1.4.1.1 Melalui penelitian ini peneliti dapat memanfaatkan ilmu yang didapat selama pendidikan dan menambah pengetahuan serta pengalaman dalam membuat penelitian ilmiah.

1.4.1.2 Menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai karakteristik pasien kanker payudara wanita di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2016.

1.4.2 Bagi institusi kesehatan

Hasil penelitian menjadi sebagai data masukan untuk mengetahui karakteristik pasien kanker payudara wanita di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2016.

1.4.3 Bagi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Menjadi dasar untuk melakukan promosi kesehatan dan pencerdasan publik mengenai pencegahan kanker payudara pada wanita.

1.4.4 Bagi peneliti lain

Dapat memberikan informasi ilmiah untuk bahan penelitian selanjutnya mengenai kanker payudara wanita di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2016.

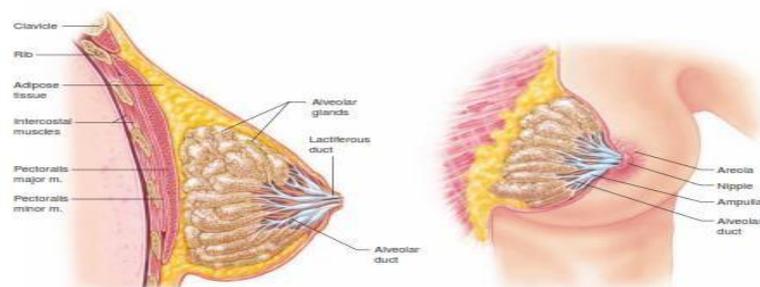
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kelenjar Payudara

2.1.1 Anatomi

Payudara adalah struktur superfisial yang paling menonjol pada dinding toraks anterior. Baik laki-laki maupun perempuan memiliki payudara. Namun, normalnya, payudara hanya berkembang baik pada perempuan. Payudara berada pada jaringan subkutan yang menutupi otot pektoralis mayor dan minor. Jumlah lemak yang mengelilingi jaringan kelenjar menentukan ukuran payudara non-laktasi. Puncak tonjolan payudara adalah puting (*papilla mammae*) yang dikelilingi area berpigmen lebih gelap dan sirkular pada kulit yang disebut areola (Moore & Dalley, 2013).



Gambar 1. Struktur Payudara Wanita dan Kelenjar Payudara (Shier, Butler, & Lewis, 2012).

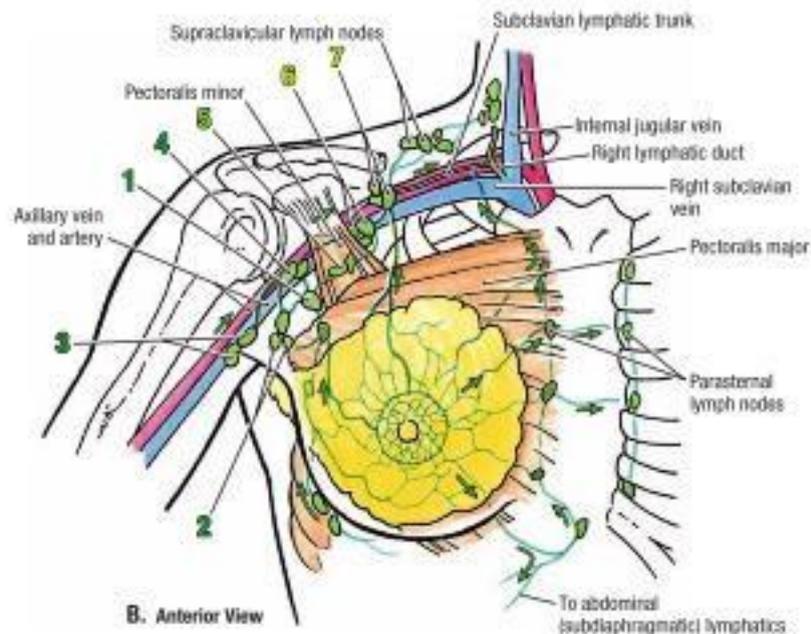
Dasar payudara terbentang dari *costae* II sampai VI dan dari pinggir lateral sternum sampai linea aksilaris media. Sebagian besar kelenjar terletak di dalam fascia superfisialis. Sebagian kecil, yang disebut *axillary tail*, meluas ke atas dan lateral, menembus fascia profunda pada pinggir kaudal otot pektoralis mayor, dan sampai ke aksila. Di belakang payudara, terdapat sebuah ruang yang berisi jaringan ikat jarang disebut *spatium retromammariae* (Moore & Dalley, 2013; Snell, 2012).

Suplai arterial yang memperdarahi daerah payudara berasal dari: cabang-cabang perforantes dari arteri *mammaria interna*, arteri interkostalis, dan cabang-cabang dari arteri torakika lateralis dan arteri torakoakromialis pada *axillary tail*. Drainase vena mengikuti suplai arterialnya, yaitu terutama menuju vena aksilaris dan vena torakika interna. Namun, drainase vena superfisial dapat menyilang ke payudara sisi lainnya (Crushieri *et al.*, 2003; Moore & Dalley, 2013).

Persarafan payudara berasal dari cabang kutaneus anterior dan lateral nervi interkostalis IV-VI. Cabang nervi interkostalis membawa serabut sensorik ke kulit payudara dan serabut simpatis ke pembuluh darah pada payudara dan otot polos pada kulit di atasnya dan puting (Moore & Dalley, 2013).

Menurut garis horizontal dan vertikal yang bersilangan pada puting, payudara terbagi menjadi empat kuadran, yaitu: kuadran lateral atas,

kuadran medial atas, kuadran lateral bawah, dan kuadran medial bawah. Kuadran lateral kelenjar payudara mengalirkan limfena ke *nodi lymphoidei* aksila anterior atau kelompok pektoralis. Kuadran medial mengalirkan limfena melalui pembuluh-pembuluh yang menembus ruangan interkostal dan masuk ke dalam *nodi lymphoidei* torakalis interna. Beberapa pembuluh limfe mengikuti arteria interkostalis posterior dan mengalirkan limfena ke posterior ke dalam *nodi lymphoidei* interkostalis posterior (terletak sepanjang arteria interkostalis posterior); beberapa pembuluh berhubungan dengan pembuluh limfe payudara sisi yang lain dan dengan kelenjar di dinding anterior abdomen (Bickley & Szilagyi, 2009; Snell, 2012).



Gambar 2. Aliran Limfatik Payudara (Agur & Dalley, 2013).

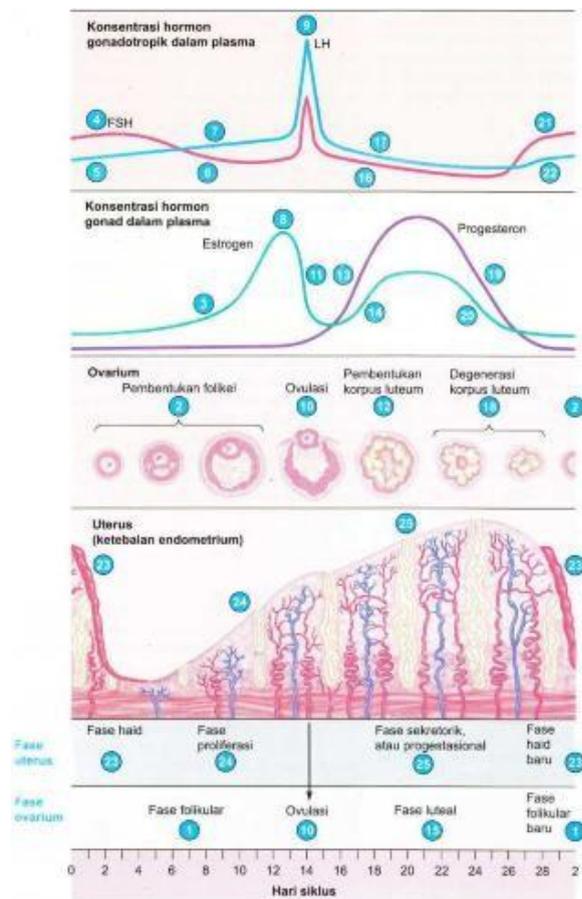
2.1.2 Fisiologi

Payudara mengalami tiga macam perubahan yang dipengaruhi hormon. Perubahan dimulai dari masa anak-anak menuju masa pubertas dan masa fertilitas hingga menopause. Sejak pubertas, pengaruh estrogen dan progesteron yang diproduksi ovarium dan hormon hipofisis menyebabkan berkembangnya duktus dan timbulnya asinus (Sjamsuhidajat & Jong, 2013). Pada usia 10-12 tahun, dengan pengaruh hormon *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH) yang disekresikan ke dalam sistem vena portal hipotalamik-hipofisis akan berefek pada lobus anterior hipofisis, dan selanjutnya sel basofilik dari bagian anterior hipofisis mengeluarkan *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) dan *Luteinizing Hormone* (LH). FSH akan menyebabkan folikel primordial ovarium matur menjadi “graaf folikel” yang mensekresi estrogen dalam bentuk 17- β -estradiol. Efek fisiologis dari estrogen terhadap pertumbuhan payudara adalah menstimulasi pertumbuhan duktus longitudinal dari epitel duktus (Prawirohardjo & Wiknjosastro, 2014).

Lobulus dan alveoli payudara berkembang sedikit di bawah pengaruh estrogen saja, tetapi progesteron dan prolaktin yang menyebabkan terjadinya pertumbuhan dan fungsi yang nyata struktur-struktur tersebut. Estrogen memulai pertumbuhan payudara dan alat-alat pembentuk air susu payudara. Estrogen juga berperan pada pertumbuhan karakteristik dan penampilan

luar payudara perempuan dewasa. Akan tetapi, estrogen tidak menyelesaikan tugasnya dalam mengubah payudara menjadi organ yang memproduksi susu (Hall, 2014).

Perubahan selanjutnya terjadi sesuai dengan daur haid. Sekitar hari ke-8 haid, payudara membesar, dan pada beberapa hari sebelum haid berikutnya terjadi pembesaran maksimal. Terkadang timbul benjolan yang nyeri dan tidak rata. Selama beberapa hari menjelang haid, payudara menegang dan nyeri. Nyeri akan berkurang setelah haid dimulai (Sjamsuhidajat & Jong, 2013).



Gambar 3. Siklus Menstruasi (Sherwood, 2013).

Pengaruh FSH dan LH pada fase folikular akan menyebabkan sekresi estrogen meningkat yang berakibat terjadinya proliferasi epitel jaringan payudara. Pada fase midluteal terjadi sekresi progesteron yang cukup banyak juga menyebabkan perubahan epitel jaringan payudara. Sekresi dan peningkatan kedua hormon siklus haid akan menyebabkan penambahan volume payudara hingga 15 sampai 30 cm³ menjelang haid dan akan menurun kembali setelah haid sampai volume terkecil pada hari ke-5 sampai ke-7 setelah haid (Prawirohardjo & Wiknjastro, 2014).

Perubahan terakhir terjadi pada masa hamil dan masa menyusui. Pada kehamilan, payudara membesar karena epitel duktus lobul dan duktus alveolus berproliferasi; dan tumbuh duktus baru. Sekresi hormon prolaktin dari hipofisis anterior memicu laktasi. Air susu diproduksi oleh sel-sel alveolus, mengisi asinus, kemudian dikeluarkan melalui duktus ke puting susu yang dipicu oleh oksitosin (Sjamsuhidajat & Jong, 2013).

2.1.3 Histologi

Secara embriologis, kelenjar payudara merupakan invaginasi ektoderm permukaan di sepanjang garis ventral, garis laktasi, dari aksila hingga selangkangan. Setiap kelenjar payudara terdiri atas 15-25 lobus tubuloalveolar kompleks, yang berfungsi menyekresi air susu untuk memberi nutrisi neonatus. Setiap lobus, yang dipisahkan satu sama lain oleh jaringan ikat

padat dan banyak jaringan adiposa, merupakan suatu kelenjar tersendiri dengan duktus laktiferi ekskretorisnya sendiri. Duktus dengan panjang 2-4,5 cm ini, berkumpul secara terpisah di papila mammae yang memiliki 15-25 muara, masing-masing berdiameter 0,5 mm. Struktur histologi kelenjar payudara bervariasi sesuai dengan jenis kelamin, usia, dan status fisiologis (Mescher, 2012). Perubahan histologi dari jaringan payudara sangat berhubungan dengan variasi hormonal pada siklus haid (Prawirohardjo & Wiknjastro, 2014).

Sebelum pubertas, kelenjar payudara pada kedua jenis kelamin terdiri atas sinus laktiferi di dekat puting, dengan cabang duktus kecil dari sinus ini. Pada gadis yang mengalami pubertas dan kadar estrogen sirkulasi yang lebih besar, payudara membesar akibat akumulasi adiposit di jaringan ikat dan meningkatnya pertumbuhan dan percabangan sistem duktus. Puting membesar seiring pertumbuhan sinus laktiferi (Eroschenko, 2010).

Sinus laktiferi dilapisi oleh epitel kuboid berlapis dan lapisan duktus laktiferi dan duktus terminalis adalah epitel kuboid selapis yang dilapisi oleh sel mioepitel yang berhimpitan erat. Sebaran serat otot polos juga mengelilingi duktus yang lebih besar. Sel epitel duktus menjadi lebih sedikit lebih kolumnar pada saat kadar estrogen mencapai puncak di sekitar ovulasi dan pada fase siklus pramenstruasi, jaringan ikat payudara

menjadi agak edematosa, yang membuat payudara agak lebih besar (Eroschenko, 2010; Mescher, 2012).

Pada wanita dewasa yang tidak hamil, struktur parenkim khas pada kelenjar, lobus, terdiri atas banyak lobulus, yang terkadang disebut unit lobular duktus terminalis. Setiap lobulus memiliki sejumlah duktus bercabang kecil (Mescher, 2012).

Selama kehamilan, kelenjar payudara mengalami pertumbuhan sebagai akibat kerja sinergis beberapa hormon, terutama estrogen, progesteron, prolaktin, dan laktogen plasenta manusia. Salah satu efek hormon ini adalah proliferasi alveoli sekretoris di ujung duktus intralobularis. Derajat perkembangan kelenjar bervariasi antar lobulus dan bahkan di dalam setiap lobulus (Mescher, 2012; Ross & Pawlina, 2011).

Pada kehamilan lanjut, alveoli dan duktus kelenjar melebar oleh tumpukan kolostrum, suatu cairan yang kaya akan protein, vitamin A, dan elektrolit tertentu yang dihasilkan dalam pengaruh prolaktin. Antibodi disintesis dalam jumlah banyak oleh sel plasma dan diangkut ke dalam kolostrum; dari kolostrum ini, neonatus yang menyusui memperoleh kekebalan pasif (Ross & Pawlina, 2011).

Setelah kelahiran, kadar estrogen dan progesteron dalam darah menurun dan alveoli kelenjar payudara menjadi sangat aktif memproduksi air susu, yang terutama dipengaruhi oleh

prolaktin dari hipofisis anterior. Sel epitel alveoli membesar dan berperan aktif pada sintesis protein dan lipid untuk disekresi. Sejumlah besar protein dibentuk dalam retikulum endoplasma kasar, yang diproses melalui apparatus Golgi dan dikemas ke dalam vesikel sekretoris, yang mengalami eksositosis selama sekresi merokrin ke dalam lumen. Droplet lipid sferis, yang terutama mengandung trigliserida netral dan kolesterol, terbentuk di sitoplasma sel alveolar, tumbuh pesat melalui penambahan lipid, dan akhirnya menghantarkan sel ke dalam lumen melalui proses sekresi apokrin; selama sekresi ini, droplet menjadi terselubungi oleh sebagian membran sel apikal (Gartner & Hiatt, 2012).

Dengan berhenti menyusui (menyapih), sebagian besar alveoli yang memiliki sifat sekretoris selama kehamilan mengalami degenerasi. Terdapat apoptosis dan pengelupasan sel-sel utuh, dengan sel-sel mati dan debris yang dihilangkan oleh makrofag, serta autofagi pada sebagian besar sel-sel epitel lain. Sistem duktus kelenjar kembali ke gambaran umumnya pada keadaan inaktif sebelum kehamilan. Setelah menopause, ukuran alveoli dan duktus kelenjar payudara berkurang dan terjadi pengurangan fibroblas, kolagen, dan serat elastin di stroma (Mescher, 2012).

2.2 Kanker Payudara Wanita

2.2.1 Faktor Risiko

Beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko kanker payudara terbagi atas faktor termodifikasi dan faktor yang tidak termodifikasi. Faktor yang tidak termodifikasi diantaranya usia, riwayat keluarga, menarke dini, menopause yang terlambat, dan riwayat menderita lesi jinak maupun ganas pada payudara. Faktor yang termodifikasi diantaranya termasuk obesitas setelah menopause, penggunaan kombinasi hormon estrogen dan progestin pada saat menopause, konsumsi alkohol, menyusui, terapi hormon, merokok, dan radiasi (*American Cancer Society*, 2015).

Wanita dengan usia diatas 50 tahun lebih berisiko untuk menderita kanker payudara. Wanita yang mengalami menstruasi pertama kali (menarke) dibawah usia 12 tahun dan wanita yang menopause diatas usia 55 tahun lebih berisiko untuk menderita kanker payudara. Hal ini dapat disebabkan oleh paparan hormon estrogen yang lebih lama (Rianti *et al.*, 2012).

Wanita dengan riwayat keluarga yang mengidap kanker payudara, terutama pada hubungan kekerabatan yang dekat (ibu, saudara perempuan, anak perempuan, ayah, saudara laki-laki, atau anak laki-laki) meningkatkan risiko perkembangan kanker payudara. Wanita dengan riwayat lesi jinak maupun ganas pada payudara lebih cenderung untuk berkembang menjadi kanker payudara baru. Risiko

akan meningkat apabila diagnosis ditegakkan pada usia muda (*American Cancer Society, 2015*).

Obesitas meningkatkan risiko kanker payudara pasca menopause. Risiko kanker payudara berhubungan dengan kelebihan berat badan disebabkan kadar estrogen yang tinggi karena jaringan lemak sebagian besar berasal dari estrogen pada wanita pasca menopause. Bukti yang berkembang menunjukkan bahwa wanita yang melakukan aktivitas fisik secara rutin memiliki 10-25% berisiko lebih rendah mengidap kanker payudara dibandingkan dengan wanita yang tidak aktif, dengan bukti yang lebih kuat pada wanita pasca menopause daripada pra menopause (*American Cancer Society, 2015; Anggorowati, 2013*).

Studi menyatakan penggunaan kontrasepsi oral (kombinasi pil estrogen dan progesteron) berhubungan dengan sedikit meningkatkan risiko kanker payudara, terutama pada wanita yang menggunakannya sebelum usia 20 tahun atau sebelum kehamilan pertama. Risiko berkurang ketika wanita berhenti menggunakan pil setelah 10 tahun, sama halnya dengan mereka yang tidak pernah menggunakan kontrasepsi oral. Beberapa studi menemukan penggunaan kontrasepsi depot-medroxyprogesterone-acetate (Depo-Provera) suntikan progestin saja meningkatkan risiko kanker payudara; namun, tidak ada hubungan yang ditemukan pada penggunaan lebih dari 5 tahun yang lalu (*American Cancer Society, 2015; Kumar et al., 2013*).

Beberapa studi mengkonfirmasi bahwa konsumsi alkohol meningkatkan risiko kanker payudara pada wanita sebesar 7-10% setiap 10 gram alkohol yang dikonsumsi. Wanita yang mengonsumsi alkohol 2-3 kali sehari memiliki risiko 20% lebih tinggi akan kanker payudara dibandingkan dengan wanita yang tidak mengonsumsi alkohol. Salah satu mekanisme alkohol dalam meningkatkan risiko kanker payudara adalah dengan meningkatkan estrogen dan kadar androgen (Papadakis *et al.*, 2013).

Tidak memiliki anak atau memiliki anak pada usia >35 tahun meningkatkan risiko kanker payudara. Banyak studi menyebutkan bahwa pemberian ASI selama satu tahun atau lebih mengurangi risiko seorang wanita terkena kanker payudara. Ulasan 47 studi di 30 negara, risiko kanker payudara berkurang 4% setiap 12 bulan pemberian ASI. Hal ini dikarenakan ASI menghambat menstruasi, sehingga mengurangi siklus menstruasi dalam kehidupan. Penjelasan lain berhubungan dengan perubahan struktural yang terjadi pada payudara yang diikuti laktasi dan penyapihan (*American Cancer Society*, 2015).

Penggunaan hormon menopause (terapi hormon atau terapi pengganti hormon) dengan kombinasi estrogen dan progestin meningkatkan risiko berkembangnya kanker payudara. Penelitian yang terbatas dan berkelanjutan mengindikasikan bahwa merokok dapat meningkatkan risiko kanker payudara, terutama pada perokok jangka panjang, perokok berat, dan pada wanita yang mulai merokok sebelum

kehamilan pertamanya. Wanita yang mulai merokok sebelum melahirkan anak pertamanya memiliki risiko 21% lebih tinggi terkena kanker payudara daripada wanita yang tidak pernah merokok (*American Cancer Society*, 2015; Papadakis *et al.*, 2013).

Hubungan paparan radiasi dan kanker payudara telah didemonstrasikan pada studi korban selamat bom atom dan wanita yang mendapat radiasi dosis tinggi pada dadanya, terutama mereka yang terpapar pada usia muda. Hal ini dikarenakan jaringan payudara lebih rentan terhadap karsinogen, sebelum berdiferensiasi sempurna yang terjadi saat kelahiran anak pertama. Wanita yang diterapi dengan radiasi dosis tinggi pada dada antara usia 10 sampai 30 tahun, seperti limfoma Hodgkin, meningkatkan risiko kanker payudara. Risiko kanker payudara pada wanita dengan awal paparan yang berkembang 8 tahun setelah radiasi dan meningkat pada lebih dari 25 tahun (Kumar *et al.*, 2013).

Beberapa pekerjaan berhubungan dengan risiko kanker payudara. Salah satu studi menemukan peningkatan risiko pada wanita yang bekerja pada fasilitas sterilisasi komersil yang terpapar etilen oksida kadar tinggi. Bahan kimia ini menyebabkan kanker payudara pada studi hewan coba. Kebanyakan studi menunjukkan bahwa perawat yang bekerja *shift* malam dan pramugari yang mengalami gangguan ritme sirkadian disebabkan melintasi beberapa zona waktu, ditemukan peningkatan risiko kanker payudara berhubungan dengan pekerjaan jangka panjang. Paparan cahaya pada malam hari juga mengganggu

produksi melatonin; hormon yang meregulasi tidur. Bukti penelitian menyebutkan bahwa melatonin juga dapat menghambat pertumbuhan tumor dan mencegah tumor baru untuk berkembang (*American Cancer Society*, 2015).

2.2.2 Etiologi dan Patogenesis

Ada banyak faktor risiko yang dapat meningkatkan kemungkinan perkembangan kanker payudara, tetapi belum diketahui dengan tepat pengaruh beberapa faktor resiko tersebut dalam menyebabkan sel menjadi kanker. Sel payudara yang normal menjadi kanker karena perubahan (mutasi) DNA. DNA adalah substansi kimia yang ada didalam setiap sel-sel tubuh manusia yang membentuk gen. Gen memiliki instruksi tentang fungsi sel-sel tubuh manusia. Beberapa gen mengontrol ketika sel-sel manusia tumbuh, membelah, dan mati (apoptosis). Artinya, mutasi setiap sel pada tubuh seseorang dapat meningkatkan resiko perkembangan kanker. Mutasi yang menyebabkan berkembangnya kanker payudara dapat berupa: mutasi protoonkogen menjadi onkogen, mutasi gen supresor tumor, mutasi gen yang diturunkan, dan mutasi gen yang didapat (Kumar *et al.*, 2013).

Gen yang mempercepat pembelahan sel disebut onkogen, sedangkan gen yang secara normal membantu pertumbuhan sel disebut proto-onkogen. Apabila proto-onkogen mengalami mutasi atau terlalu banyak jumlahnya, akan mengakibatkan onkogen menjadi permanen

teraktivasi pada keadaan yang tidak seharusnya. Hasilnya, sel tumbuh diluar kendali sehingga dapat menimbulkan kanker (Karp, 2010).

Gen supresor tumor adalah gen normal yang memperlambat pembelahan sel, memperbaiki kesalahan DNA, atau memberi sinyal kepada sel untuk apoptosis. Apabila gen supresor tumor tidak bekerja dengan baik, sel-sel dapat tumbuh diluar kendali, sehingga dapat menimbulkan kanker (Karp, 2010; Kumar *et al.*, 2013).

Mutasi DNA yang diturunkan dapat meningkatkan risiko perkembangan kanker dan bertanggungjawab atas kejadian kanker pada sebuah keluarga. Mutasi penetrasi rendah atau variasi gen menjadi faktor perkembangan kanker. Gen yang terlibat dapat mempengaruhi hal-hal seperti kadar hormon, metabolisme atau hal-hal lain yang berinteraksi dengan faktor risiko kanker payudara. Gen ini bertanggungjawab untuk kebanyakan risiko kanker payudara pada sebuah keluarga. Contohnya, gen BRCA (BRCA1 dan BRCA2) adalah gen supresor tumor. Perubahan pada salah satu gen ini dapat diturunkan dari orang tua. Jika salah satu dari gen tersebut berubah, maka tidak ada lagi yang menekan pertumbuhan abnormal, dan kanker cenderung untuk berkembang. Untuk itu, pemeriksaan genetik dapat mengidentifikasi wanita yang memiliki riwayat mutasi BRCA1 atau gen supresor tumor BRCA2 (atau gen-gen lain yang jarang terjadi seperti PTEN atau TP53) pada keluarganya. Sehingga seorang wanita dapat mengambil langkah pencegahan terhadap risiko perkembangan

kanker payudara dan memonitor perubahan pada payudaranya secara seksama untuk menemukan kanker sedini mungkin pada stadium yang masih bisa diterapi (Andreoli, 2010).

Kebanyakan mutasi DNA yang berhubungan dengan kanker payudara merupakan mutasi yang didapat selama kehidupan seorang wanita daripada diturunkan. Mutasi onkogen yang didapat dan/atau mutasi gen supresor tumor dapat dihasilkan dari faktor-faktor lain, seperti radiasi atau bahan kimia yang karsinogenik. Namun sejauh ini, kebanyakan penyebab mutasi didapat dapat menimbulkan kanker masih belum diketahui. Kebanyakan kanker payudara memiliki beberapa mutasi gen didapat. Uji untuk mengetahui letak perubahan gen didapat dapat membantu dokter lebih akurat dalam memprediksi prognosis untuk beberapa wanita yang terkena kanker payudara. Contohnya, uji tersebut dapat mengidentifikasi wanita dengan kanker payudara yang memiliki terlalu banyak salinan dari onkogen HER2 (*American Cancer Society*, 2014).

2.2.3 Klasifikasi Histopatologis

Secara histologis, kanker payudara diklasifikasikan secara umum menjadi karsinoma in situ dan karsinoma invasif. Pada karsinoma in situ, terjadi proliferasi sel yang memiliki gambaran sitologis sesuai dengan keganasan, tetapi proliferasi sel belum menginvasi stroma dan menembus membran basal. Sedangkan pada karsinoma invasif, proliferasi sel yang menunjukkan keganasan telah menginvasi stroma

dan menembus membran basal. Pengklasifikasian dilakukan berdasarkan biopsi jaringan payudara yang kemudian akan dilakukan pemeriksaan di bawah mikroskop (Sjamsuhidajat & Jong, 2013).

Berikut ini merupakan klasifikasi histologis kanker payudara menurut WHO:

2.2.3.1 Carcinoma in situ:

- a. Ductal Carcinoma In Situ (DCIS)
- b. Lobular Carcinoma In Situ (LCIS)

2.2.3.2 Invasive Carcinoma:

a. Invasive Carcinoma of No Special Type (NST):

Subtype: pleomorphic carcinoma, carcinoma with osteoclast-like stromal giant cells, carcinoma with choriocarcinomatous features, carcinoma with melanocytic features

b. Lobular Invasive Carcinoma:

Subtype: classic, solid, alveolar, pleomorphic, tubulolobular, mixed lobular.

c. Tubular carcinoma

d. Cribriform carcinoma

e. Mucinous carcinoma

f. Carcinoma with medullary features

Subtype: medullary carcinoma, atipikal medullary carcinoma, invasive carcinoma with medullary features.

g. Carcinoma with apocrine differentiation

h. Carcinoma with signet ring cell differentiation

i. Invasive carcinoma micropapillary

j. Metaplastic carcinoma of No Special Type

Subtype: low grade adenosquamous carcinoma, fibromatosis-like metaplastic carcinoma, squamous cell carcinoma, spindle cell carcinoma, metaplastic carcinoma with mesenchymal differentiation, mixed metaplastic carcinoma, myoepithelial carcinoma

2.2.3.3 Rare types

a. Carcinoma with neuroendocrine features

b. Carcinoma secretory

c. Invasive carcinoma papillary

d. Acinic cell carcinoma

e. Mucoepidermoid carcinoma

f. Polymorphic carcinoma

g. Oncocytic carcinoma

h. Lipid-rich carcinoma

i. Glicogen-rich clear cell carcinoma

j. Sebaceous carcinoma

k. Salivary gland/ skin adnexal tumours

2.2.3.4 Epithelial-myoepithelial tumours

Subtype: adenomyoepithelioma with carcinoma, adenoid cystic carcinoma

2.2.3.5 Intraductal papillary carcinoma

2.2.3.6 Encapsulated papillary carcinoma

2.2.3.7 Solid papillary carcinoma

Subtype : in situ, invasive

2.2.3.8 Paget's disease of the nipple

(Kementerian Kesehatan RI, 2012)

Dari tumor-tumor ini, karsinoma duktus invasif (*invasive carcinoma of no special types*) merupakan jenis tersering, dengan stroma yang banyak, sehingga disebut juga *scirrhous carcinoma* (Kumar *et al.*, 2013).

2.2.4 Gambaran Klinis dan Histopatologis

Karsinoma duktus in situ (DCIS) dan karsinoma lobulus in situ (LCIS) biasanya berasal dari unit lobulus duktus terminal. DCIS cenderung mengisi, mendistorsi, dan membuka lobulus yang terkena sehingga tampaknya melibatkan rongga mirip duktus. Sebaliknya, LCIS biasanya meluas, tetapi tidak mengubah arsitektur dasar lobulus. Keduanya dibatasi oleh membran basal dan tidak menginvasi stroma atau saluran limfovaskular. DCIS memperlihatkan gambaran histologis beragam dengan pola arsitektur antara lain tipe solid, kribiformis, papilaris, mikropapilaris, dan *clinging*. Di setiap tipe dapat terjadi nekrosis, gambaran nukleus bervariasi dari derajat rendah dan monomorfik hingga derajat tinggi dan heterogen. DCIS sering disertai kalsifikasi. Saat ini, DCIS jarang bermanifestasi sebagai massa yang dapat diraba atau terlihat secara radiografis. Apabila

deteksi terlambat, mungkin terbentuk massa yang dapat diraba atau *discharge* puting payudara. Sel tumor yang berdiferensiasi baik mengekspresikan reseptor estrogen, lebih jarang progesteron. DCIS berderajat rendah yang kecil dan belum diobati dapat berkembang menjadi karsinoma invasif. LCIS memperlihatkan gambaran uniform dengan sel yang bersifat monomorf disertai nukleus polos bundar dan terdapat dalam kelompok kohesif di duktus dan lobulus. Seringkali ditemukan vakuol musin intrasel (sel cincin stempel). LCIS hampir selalu ditemukan secara tidak sengaja karena jarang bermetastasis, tidak membentuk massa, dan jarang mengalami kalsifikasi. LCIS merupakan penanda peningkatan risiko timbulnya kanker di kedua payudara dan prekursor langsung bagi sejumlah kanker (Kumar *et al.*, 2013).

Karsinoma duktus invasif (karsinoma tanpa tipe khusus) sebagian besar menimbulkan respons desmoplastik, yang menggantikan lemak payudara normal (densitas pada mamografi) dan membentuk massa yang teraba keras. Gambaran mikroskopis heterogen, berkisar dari tumor dengan pembentukan tubulus sempurna serta nukleus derajat rendah hingga tumor yang terdiri atas lembaran-lembaran sel anaplastik. Tepi tumor biasanya iregular, kadang menekan dan sirkumskripta. Dapat ditemukan invasi ke rongga limfovaskular atau di sepanjang saraf. Kanker tahap lanjut dapat menyebabkan kulit cekung (*dimpling*), retraksi puting payudara, atau fiksasi ke dinding dada (Baba & Catoi, 2007; Kumar *et al.*, 2013).

Karsinoma lobulus invasif terdiri atas sel yang secara morfologis identik dengan sel pada LCIS. Sel-sel secara sendiri-sendiri menginvasi stroma dan sering tersusun membentuk rangkaian. Kadang-kadang sel tersebut mengelilingi asinus atau duktus yang tampak normal atau karsinomatosa, menciptakan mata sapi (*bull's eye*). Sebagian tumor bermanifestasi sebagai massa yang dapat diraba atau densitas pada mamografi, sebagian dapat memiliki pola invasi difus tanpa respons desmoplastik serta secara klinis tersamar. Karsinoma lobulus lebih sering bermetastasis ke cairan serebrospinal, permukaan serosa, ovarium, dan uterus, serta sumsum tulang dibandingkan dengan karsinoma duktus. Karsinoma lobulus juga lebih sering bersifat multisentrik dan bilateral. Hampir semua karsinoma ini mengekspresikan reseptor hormon. Tumor ini membentuk kurang dari 20% dari semua kanker payudara (Baba & Catoi, 2007).

Secara umum, gambaran semua kanker invasif yang telah dijelaskan diatas mencakup kecenderungan untuk melekat ke otot pektoralis atau fascia dalam di dinding dada, sehingga lesi terfiksasi, serta melekat dengan kulit diatasnya, yang menyebabkan retraksi dan cekungan kulit atau puting payudara. Keterlibatan jalur limfatik dapat menyebabkan limfedema lokal sehingga kulit mengalami penebalan di sekitar folikel rambut yang dikenal sebagai kulit jeruk (*peau d'orange*) (Kumar *et al.*, 2013).

2.2.5 Stadium

Menentukan stadium (*staging*) adalah proses menemukan penyebaran kanker saat ditemukan. Stadium adalah faktor yang paling penting dalam menentukan terapi kanker dan keberhasilan terapi. Untuk menentukan stadium kanker setelah diagnosis kanker payudara ditegakkan, terdapat dua sistem utama dalam menentukan stadium. Klasifikasi tumor TNM menggunakan informasi mengenai ukuran tumor dan sebaran tumor pada payudara dan jaringan didekatnya (T), sebaran lanjutan ke kelenjar getah bening (N), dan adanya metastasis (M). Saat T, N, dan M sudah ditentukan, stadium 0, I, II, III, or IV dapat ditetapkan, dengan stadium 0 berarti in situ, stadium I berarti kanker invasif stadium awal, dan stadium IV berarti penyakit paling berat. Sistem stadium TNM biasanya digunakan pada pengaturan klinis (*American Cancer Society, 2015*).

Sistem Klasifikasi TNM *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) untuk Kanker Payudara adalah sebagai berikut:

Tumor Primer (T)

Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ada bukti tumor primer
Tis	Karsinoma in situ
Tis (DCIS)	Ductal Carcinoma In Situ
Tis (LCIS)	Lobular Carcinoma In Situ
Tis (<i>Paget's</i>)	<i>Paget's disease</i> pada puting payudara tanpa tumor
T1	Tumor 2 cm atau kurang pada dimensi terbesar

T1 mic	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 (a) dinding dada atau (b) kulit, seperti yang tercantum berikut:
T4a	Ekstensi ke dinding dada, tidak termasuk otot pektoralis
T4b	Edema (termasuk <i>peau d'orange</i>) atau ulserasi kulit payudara atau <i>satellite skin nodules</i> pada payudara yang sama
T4c	Gabungan T4a dan T4b
T4d	<i>Inflammatory carcinoma</i>

Kelenjar Gatah Bening (KGB) regional (N)

Nx	KGB regional tak dapat dinilai (misalnya sudah diangkat)
N0	Tak ada metastasis KGB regional
N1	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral yang masih dapat digerakkan
pN1 mi	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 (<i>matted</i>), 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	Metastasis pada KGB infraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila, atau pada KGB mamaria interna yang terdeteksi 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

*Terdeteksi secara klinis maksudnya terdeteksi pada pemeriksaan *imaging* (tidak termasuk *lymphoscintigraphy*) atau pada pemeriksaan fisik atau terlihat jelas pada pemeriksaan patologis

Metastasis Jauh (M)

Mx Metastasis jauh tidak dapat dinilai

M0 Tidak ada metastasis jauh

M1 Metastasis jauh

Pengelompokan Stadium (AJCC 2010)

Stadium 0	T1s	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T0-1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0-2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
Stadium IIIB	T4	N0-2	M0
Stadium IIIC	Setiap T	N3	M0
Stadium IV	Setiap T	Setiap N	M1

(Kementerian Kesehatan RI, 2012)

2.2.6 Derajat Diferensiasi

Derajat diferensiasi (*grade*) kanker dinilai berdasarkan kemiripan sampel biopsi dengan jaringan payudara normal dan kecepatan sel-sel kanker membelah. Derajat diferensiasi dapat membantu memprediksi prognosis dari kanker payudara yang diderita seorang wanita. Secara umum, derajat diferensiasi yang lebih rendah mengindikasikan kanker yang lebih lambat tumbuh yang berarti lebih sedikit kecenderungan untuk menyebar. Sedangkan derajat diferensiasi yang tinggi mengindikasikan kanker yang lebih cepat tumbuh yang berarti lebih

besar kecenderungan untuk menyebar. Derajat diferensiasi tumor adalah salah satu faktor dalam menentukan terapi lanjutan yang dibutuhkan setelah pembedahan. Untuk kanker yang invasif, derajat diferensiasi tumor secara histologis disebut sebagai *Bloom Richardson grade*, *Nottingham grade*, *Scarff-Bloom-Richardson grade*, atau *Elston-Ellis grade*. Derajat diferensiasi seringkali diekspresikan dengan kata-kata daripada angka, yaitu: *grade 1* sama dengan berdiferensiasi baik, *grade 2* sama dengan berdiferensiasi sedang, dan *grade 3* sama dengan berdiferensiasi buruk. Kanker payudara dengan *grade 3* cenderung tumbuh dan menyebar lebih cepat (*American Cancer Society*, 2014).

2.2.7 Diagnosis

Anamnesis didahului dengan pencatatan identitas secara lengkap. Keluhan utama dapat berupa massa tumor di payudara, kecepatan tumbuh dengan/tanpa rasa sakit, cairan dari puting susu (*nipple discharge*), retraksi puting susu, adanya krusta sekitar areola, kelainan kulit berupa *dimpling*, kemerahan, ulserasi atau adanya *peau d'orange*, atau keluhan berupa pembesaran kelenjar getah bening aksila, edema lengan atau tanda metastasis jauh. Keluhan penyerta dapat berupa nyeri tulang vertebra maupun femur, sesak, dan lain sebagainya. Perlu untuk ditanyakan mengenai riwayat menderita tumor jinak pada daerah payudara, riwayat menderita kanker payudara maupun ovarium, dan riwayat keluarga terdekat yang menderita kanker payudara maupun ovarium. Selain itu, faktor risiko lainnya

yang dapat mempengaruhi insiden kanker payudara dapat pula digali lebih lanjut (Prawirohardjo & Wiknjosastro, 2014).

Sebelum melakukan pemeriksaan fisik, pemeriksa menentukan status generalis dengan *Karnofsky Performance Score* dan status lokalis pasien. Pemeriksaan fisik dilakukan dengan inspeksi dan palpasi pada payudara kiri atau kanan atau keduanya yang dilakukan pada posisi berdiri/ duduk dan berbaring. Inspeksi dengan posisi berdiri dilakukan dengan tangan bebas disamping, kedua lengan diatas kepala, berkacak pinggang, dan mencondongkan tubuh kedepan. Kemudian pemeriksa melihat kesimetrisan payudara kiri dan kanan, kelainan papila, adanya retraksi puting, kelainan kulit berupa tanda-tanda radang, *peau d'orange*, *dimpling*, ulserasi, dan lain-lainnya. Palpasi dilakukan dengan menggunakan falang distal dan falang medial jari II, III, IV. Palpasi dikerjakan secara sistematis mulai dari kranial setinggi iga ke-2 sampai ke distal setinggi iga ke-6. Selain itu, palpasi juga dilakukan dari tepi ke sentral (sentrifugal) daerah papil. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan terhadap keberadaan cairan yang keluar dari papil dengan menekan daerah sekitar papil secara halus (Bickley & Szilagy, 2009; Prawirohardjo & Wiknjosastro, 2014).

Tabel 1. Penilaian status generalis dengan Karnofsky Performance Score (Suzuki *et al.*, 1994).

Kategori	Skor	Interpretasi
Dapat melakukan aktivitas normal dan bekerja (tidak membutuhkan perhatian khusus)	100	Normal tidak ada keluhan; tidak terbukti mengidap kanker
	90	Dapat melakukan aktivitas normal; tanda dan gejala ringan
	80	Dapat melakukan aktivitas normal dengan usaha; tanda dan gejala lebih nampak
Tidak dapat bekerja; hanya tinggal di rumah tetapi masih dapat memenuhi kebutuhan pribadi; membutuhkan bantuan	70	Dapat memenuhi kebutuhan pribadi; tidak dapat beraktivitas normal atau tidak aktif bekerja
	60	Membutuhkan bantuan sesekali tetapi mampu memenuhi sebagian besar kebutuhan pribadinya
	50	Membutuhkan bantuan yang sering dan perawatan berkala ke Rumah Sakit
Tidak dapat memenuhi kebutuhan pribadi; membutuhkan perawatan di Rumah	40	Cacat; membutuhkan bantuan dan perawatan khusus
	30	Cacat parah; diindikasikan untuk dirawat di Rumah Sakit
	20	Sangat sakit; memerlukan perawatan di

Sakit; penyakit dapat berkembang dengan cepat	10	Rumah Sakit dan terapi suportif Hampir meninggal dunia; penyakit berkembang pesat; tidak mampu merawat diri sendiri; sangat memerlukan perawatan di Rumah Sakit
	0	Meninggal dunia

Setelah melakukan pemeriksaan fisik, pemeriksa menentukan lokasi massa tumor menurut kuadran, ukuran massa tumor, konsistensi, batas, dan mobilitas tumor terhadap kulit dan otot pektoralis atau dinding dada. Selanjutnya, pemeriksa juga perlu melakukan pemeriksaan terhadap adanya metastasis kanker pada kelenjar getah bening, terutama kelenjar getah bening aksila berupa jumlah, ukuran, konsistensi, dan mobilitasnya (Bickley & Szilagy, 2009).

Pemeriksaan penunjang yang dilakukan dapat berupa pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan radiologi, dan pemeriksaan patologi. Pemeriksaan laboratorium yang dianjurkan, yaitu: pemeriksaan darah rutin dan pemeriksaan kimia darah sesuai dengan perkiraan metastasis dan tumor marker (apabila hasil tinggi, perlu diulang untuk *follow up*). Pemeriksaan radiologik/ *imaging* dilakukan untuk mengetahui adanya metastasis. Pemeriksaan yang dapat dilakukan, yaitu: ultrasonografi (USG) payudara kontra lateral dan mammografi, foto toraks, dan USG abdomen (Kementerian Kesehatan RI, 2012).

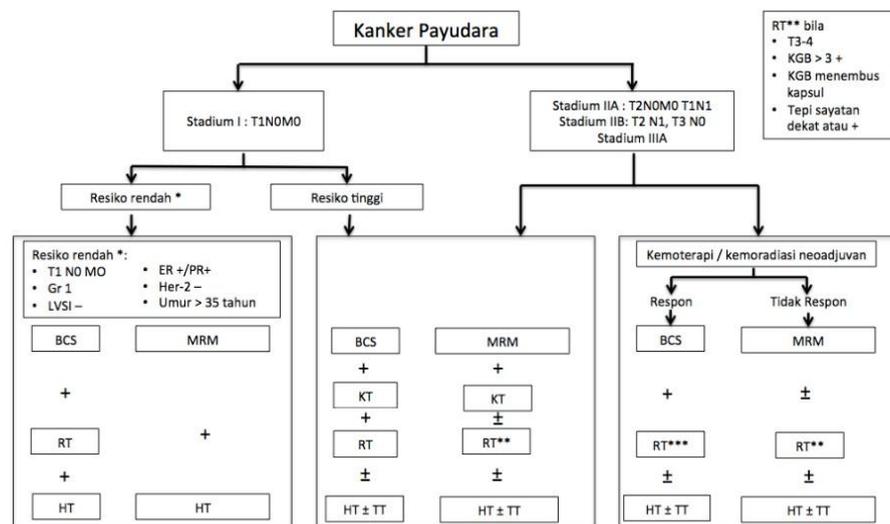
Pemeriksaan patologi yang merupakan standar baku emas (*gold standard*) ialah pemeriksaan histopatologi dengan potong beku (PB) yang bertujuan menentukan diagnosis pada lesi berukuran lebih dari 1 cm sampai dengan kurang dari 5 cm, menentukan tepi sayatan pada lumpektomi, dan menentukan status “*sentinel-node*”. Dapat pula dilakukan pemeriksaan histopatologi dengan sediaan parafin rutin dengan pulasan HE (hematoxilin-eosin). Pemeriksaan patologi lainnya yaitu: Sitologi Biopsi Aspirasi Jarum Halus/ *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB) yang dilakukan pada lesi yang secara klinis dan radiologik dicurigai ganas; pemeriksaan IHK (Imunohistokimia) diagnostik, jika pemeriksaan rutin HE kesimpulannya non definitif; pemeriksaan IHK panel payudara (reseptor estrogen, reseptor progesteron, HER2, Ki67, topoisomerase 2 alfa) untuk pemilihan jenis terapi; dan pemeriksaaan lanjutan hibridisasi in situ (ISH) HER2 jika hasil pulasan IHK untuk HER2 positif 2 (meragukan) (Bickley & Szilagy, 2009; Kementerian Kesehatan RI, 2012).

2.2.8 Penatalaksanaan dan Pencegahan

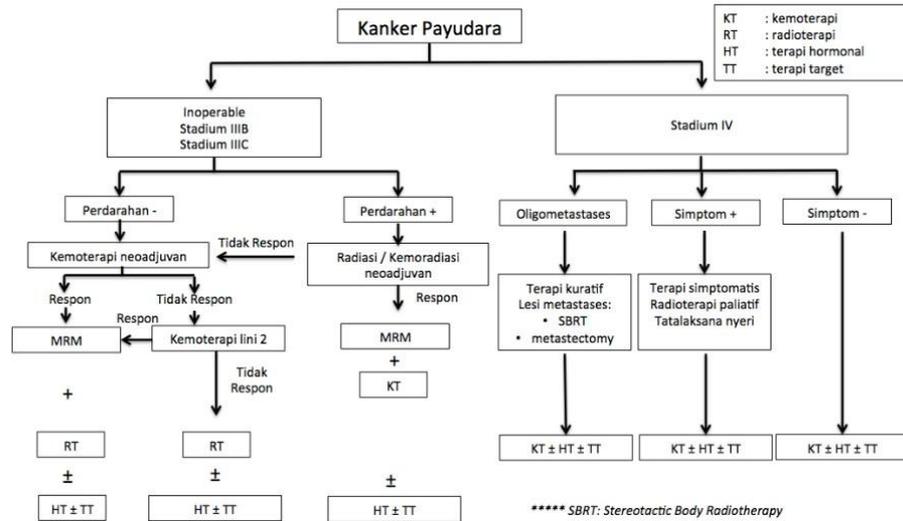
Penatalaksanaan kanker payudara dibedakan menurut stadium. Terapi yang diberikan dapat berupa pembedahan, radioterapi, dan terapi sistemik. Pembedahan dapat bersifat kuratif maupun paliatif. Jenis pembedahan kuratif yang dapat dilakukan adalah *Breast Conserving Treatment* (BCT), mastektomi radikal klasik, mastektomi radikal dimodifikasi, *areola skin-sparing mastectomy*, mastektomi radikal

extended, mastektomi simpel, atau lumpektomi. Pembedahan kanker payudara kini makin lama makin minimal dan peran terapi kombinasi/ adjuvan makin meningkat. Bedah paliatif pada kanker payudara jarang dilakukan (Sjamsuhidajat & Jong, 2013).

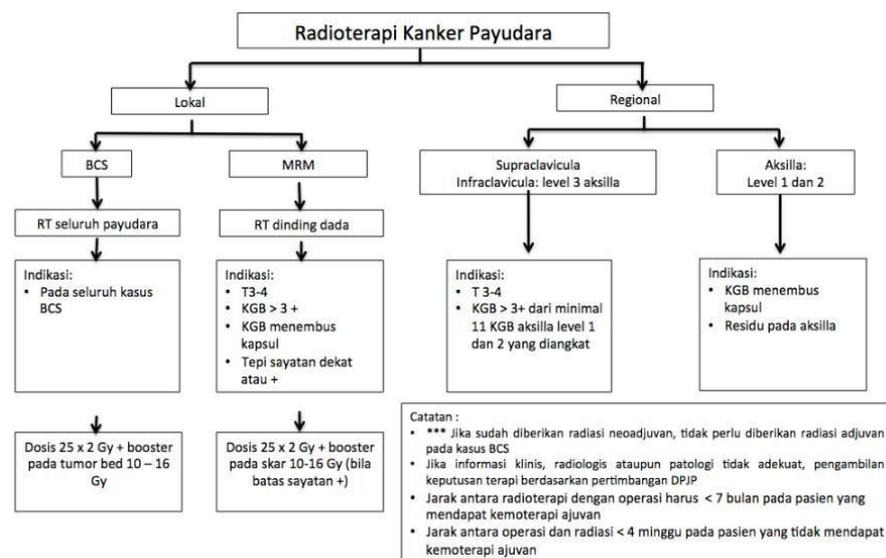
Radioterapi kanker payudara dapat digunakan sebagai terapi adjuvan yang kuratif pada pembedahan BCT, mastektomi simpel, mastektomi radikal dimodifikasi, serta sebagai terapi paliatif. Radioterapi dapat diberikan dengan dua cara yaitu penyinaran dari luar dan dari dalam. Terapi kuratif-paliatif yang juga bersifat sebagai adjuvan dan neoadjuvanpaliatif adalah terapi sistemik. Terapi sistemik kanker payudara meliputi terapi hormonal, kemoterapi, dan terapi biologi (Kementerian Kesehatan RI, 2012; Sjamsuhidajat & Jong, 2013).



Gambar 4. Skema Penatalaksanaan Kanker Payudara (1) (Kementerian Kesehatan RI, 2012).



Gambar 5. Skema Penatalaksanaan Kanker Payudara (2) (Kementerian Kesehatan RI, 2012).



Gambar 6. Skema Radioterapi untuk Kanker Payudara (Kementerian Kesehatan RI, 2012).

Kanker payudara dapat dicegah dengan memahami faktor risiko dan kemudian menghindarinya. Seorang wanita yang memiliki riwayat keluarga menderita kanker payudara atau ovarium,

sebaiknya melakukan pemeriksaan payudara sendiri (SADARI) sebulan sekali sekitar hari ke-8 menstruasi baik untuk dilakukan sejak usia 18 tahun dan mamografi setiap tahunnya sejak usia 25 tahun (Kementerian Kesehatan RI, 2015).

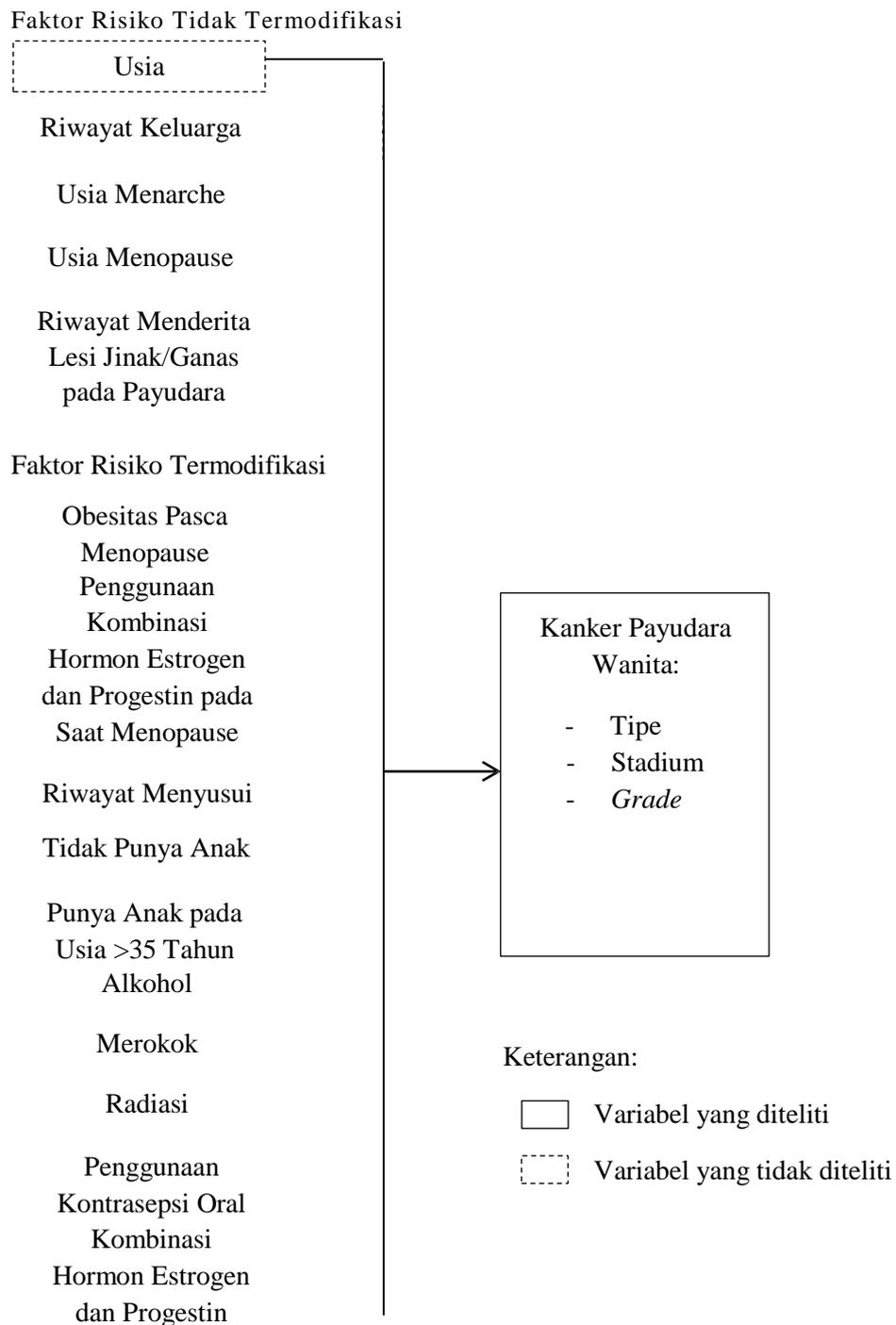
2.2.9 Prognosis

Prognosis kanker payudara dipengaruhi oleh stadium dan derajat diferensiasi. Seperti keganasan pada umumnya, prognosis kanker payudara ditunjukkan oleh rasio survival relatif. Rasio survival relatif adalah estimasi persentase pasien yang bertahan hidup untuk periode waktu tertentu setelah didiagnosis kanker. Berdasarkan data terbaru, rasio survival relatif untuk wanita yang didiagnosa kanker payudara adalah 89% pada 5 tahun setelah diagnosis, 83% setelah 10 tahun, dan 78% setelah 15 tahun (*American Cancer Society*, 2015).

Angka harapan hidup 5 tahun keseluruhan untuk kanker stadium I adalah 87%; untuk stadium II, 75%; untuk stadium III, 46%; dan untuk stadium IV, 13% (Kumar *et al.*, 2013). Prognosis penderita keganasan payudara diperkirakan buruk jika usianya muda, menderita kanker payudara bilateral, mengalami mutasi genetik, dan adanya *grade* tumor yang tinggi dan seragam (Sjamsuhidajat & Jong, 2013).

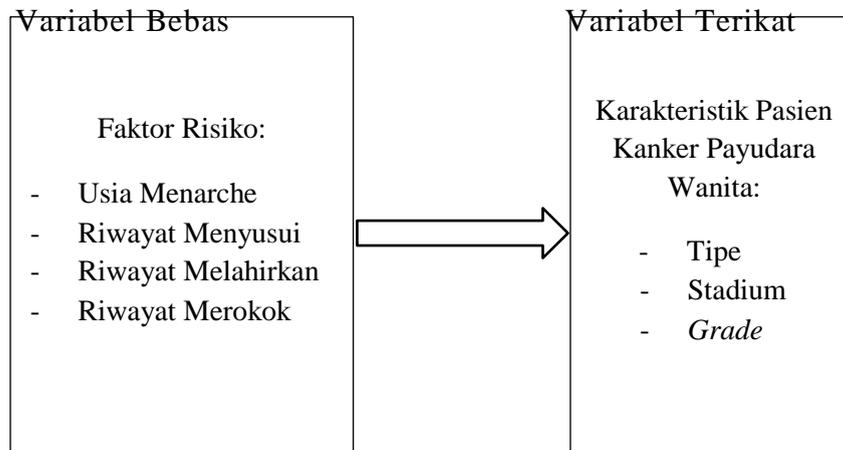
2.3 Kerangka Teori

Kerangka teori pada penelitian ini dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 7. Diagram Kerangka Teori (American Cancer Society, 2015)

2.4 Kerangka Konsep



Gambar 8. Diagram Kerangka Konsep (American Cancer Society, 2015)

2.5 Hipotesis

Dari konsep penelitian diatas maka dirumuskan hipotesis penelitian sebagai berikut:

H_0 : Tidak terdapat hubungan antara faktor risiko (usia menarche, riwayat menyusui, riwayat melahirkan, dan riwayat merokok) dengan karakteristik (tipe, stadium, dan *grade*) pasien kanker payudara wanita di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2016.

H_a : Terdapat hubungan antara faktor risiko (usia menarche, riwayat menyusui, riwayat melahirkan, dan riwayat merokok) dengan karakteristik (tipe, stadium, dan *grade*) pasien kanker payudara wanita di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2016.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*, yaitu suatu penelitian untuk mempelajari dinamika korelasi dengan cara pendekatan observasi atau pengumpulan data sekaligus pada suatu saat (*point, time, and approach*) (Notoatmodjo, 2010).

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung pada bulan September sampai dengan Oktober 2016.

3.3 Populasi dan Sampel

Populasi yang diambil dalam penelitian ini adalah semua pasien kanker payudara wanita, rawat jalan maupun rawat inap, yang teregistrasi di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2016. Sampel diambil dengan menggunakan metode *purposive sampling*, yaitu pengambilan sampel yang didasarkan pada suatu pertimbangan tertentu yang dibuat oleh peneliti seperti ciri atau sifat-

sifat populasi yang sudah diketahui sebelumnya (Notoatmodjo, 2010).

Sampel dihitung menggunakan rumus Slovin sebagai berikut:

$$n = \frac{N}{1+Ne^2}$$

Keterangan :

n : jumlah sampel

N : jumlah populasi

e : batas toleransi kesalahan (*error tolerance*)

Jumlah populasi pasien kanker payudara wanita di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2015 yang didapat saat survei adalah 554 untuk pasien rawat jalan dan 155 untuk pasien rawat inap, sehingga didapatkan N = 709. Maka didapatkan hasil perhitungan:

$$\begin{aligned} n &= \frac{709}{1+709(0,1)^2} \\ &= 87,6390606 \approx 88 \end{aligned}$$

Jadi, dibutuhkan sampel minimal sebanyak 88 pasien. Untuk mencegah *drop out* ditambahkan 10% menjadi 96 pasien.

3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.4.1 Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

3.4.1.1 Pasien wanita yang menderita kanker payudara yang teregistrasi di Bagian Rekam Medik di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

3.4.1.2 Terdapat hasil pemeriksaan patologi anatomi pasien wanita yang menderita kanker payudara.

3.4.2 Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

3.4.2.1 Pasien laki-laki yang menderita kanker payudara.

3.4.2.2 Data rekam medis pasien kanker payudara wanita tidak lengkap.

3.4.2.3 Pasien tidak bersedia untuk diteliti.

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel bebas dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

3.5.1.1 Usia menarche

3.5.1.2 Riwayat menyusui

3.5.1.3 Riwayat melahirkan

3.5.1.4 Riwayat merokok

3.5.2 Variabel terikat dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

3.5.2.1 Tipe berdasarkan klasifikasi histopatologis

3.5.2.2 Stadium

3.5.2.3 Grade

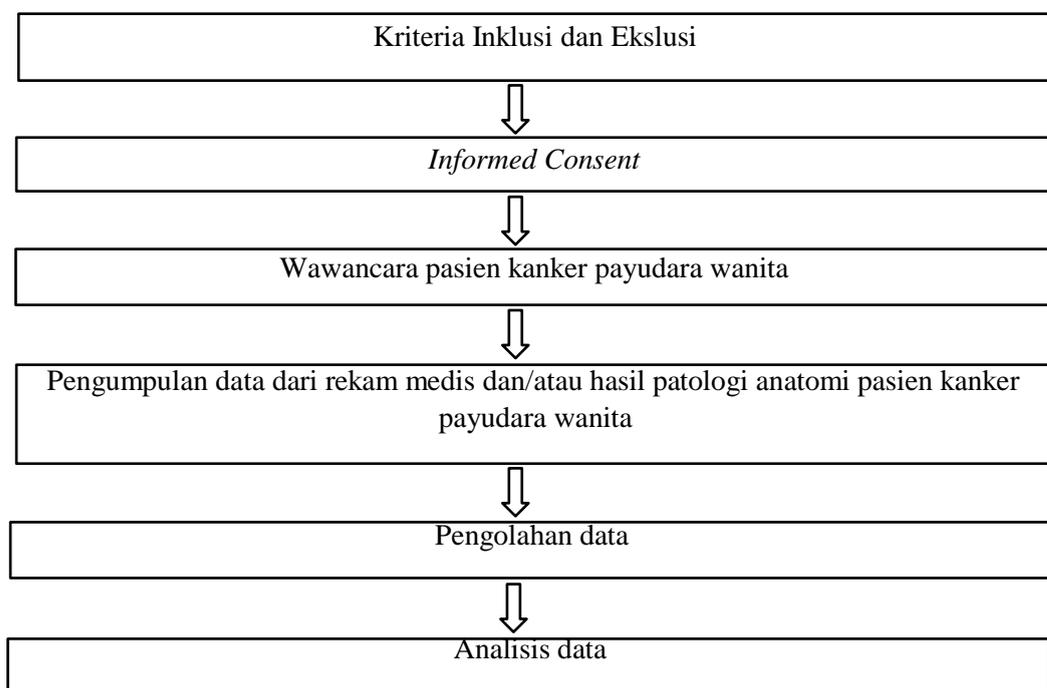
3.6 Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1	Usia Menarche	Usia pertama kali mengalami menstruasi (Anggraini, 2001)	Wawancara	<ul style="list-style-type: none"> ● < 12 tahun ● ≥ 12 tahun 	Ordinal
2	Riwayat Menyusui	Periode waktu menyusui (memberikan ASI) (Anggorowati, 2013)	Wawancara	<ul style="list-style-type: none"> ● Tidak Menyusui ● < 12 bulan ● ≥ 12 bulan 	Ordinal
3	Riwayat Melahirkan	Usia melahirkan pertama kali (Anggorowati, 2013)	Wawancara	<ul style="list-style-type: none"> ● Nulipara ● ≤ 35 tahun ● > 35 tahun 	Ordinal
4	Riwayat Merokok	Kebiasaan merokok secara aktif (Anggorowati, 2013)	Wawancara	<ul style="list-style-type: none"> ● Tidak Merokok ● Merokok 	Nominal
5	Tipe	Tipe kanker payudara berdasarkan klasifikasi histopatologisnya (Kumar <i>et al.</i> , 2013)	Data Rekam Medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung	<ul style="list-style-type: none"> ● Insitu ● Invasif 	Ordinal
6	Stadium	Penyebaran kanker berdasarkan data rekam medis terakhir (Kementerian Kesehatan RI, 2015)	Data Rekam Medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung	<ul style="list-style-type: none"> ● Stadium I ● Stadium II ● Stadium III ● Stadium IV 	Ordinal

7	<i>Grade</i>	Derajat diferensiasi kanker berdasarkan data rekam medis terakhir (Kumar <i>et al.</i> , 2013)	Data Rekam Medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung	• 1 • 2 • 3	Ordinal
---	--------------	--	--	-------------------	---------

3.7 Prosedur Penelitian



Gambar 9. Diagram Prosedur Penelitian

3.8 Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

3.8.1 Alat tulis

3.8.2 Lembar persetujuan (*informed consent*)

3.8.3 Lembar daftar pertanyaan wawancara

3.8.4 Hasil pemeriksaan patologi anatomi

3.9 Cara Pengumpulan Data

Data yang diteliti pada penelitian ini adalah data primer yang didapat dari hasil wawancara langsung dengan pasien dan data sekunder yang didapat berupa dokumentasi dari hasil pemeriksaan patologi anatomi dan/atau rekam medik pasien wanita yang menderita kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

3.10 Pengolahan Data

Setelah data dikumpulkan, selanjutnya dilakukan *editing* data (memeriksa kelengkapan data yang dimaksud), *koding* (mengubah data berbentuk kalimat atau huruf menjadi data angka atau bilangan), *data entry* (data yang telah di-*koding* dimasukkan ke dalam *software* komputer), dan *cleansing* (pengecekan kembali semua data dari setiap sumber data yang telah dimasukkan untuk melihat kemungkinan adanya kesalahan kode, ketidaklengkapan, dan sebagainya, kemudian dilakukan koreksi).

3.11 Analisis Data

Analisis data yang dilakukan terdiri dari analisis univariat dan analisis bivariat.

3.11.1 Analisis Univariat

Analisis univariat yaitu analisis yang dilakukan pada tiap variabel dari hasil penelitian dan menghasilkan distribusi dan persentase dari tiap variabel.

3.11.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan terhadap variabel bebas dengan variabel terikat yang diduga berhubungan. Analisis dari hasil uji statistik dilakukan dengan uji parametrik *Chi-square* untuk mengetahui kebermaknaan hubungan antara dua variabel. Uji *Chi-square* digunakan karena mencari hubungan variabel kategorik dengan kategorik. Syarat uji *Chi-square* adalah sel yang mempunyai nilai *expected* kurang dari lima maksimal 20% dari jumlah sel. Jika syarat *Chi-square* tidak terpenuhi, maka dapat digunakan uji *Fisher* untuk tabel 2x2, uji Mann-Whitney untuk tabel 2xk, dan uji Kruskal-Wallis untuk tabel nxk (Notoatmodjo, 2010). Pada penelitian ini uji analisis bivariat yang digunakan adalah uji *Fisher* pada semua hubungan antar variabel, kecuali hubungan riwayat menyusui dengan stadium dan hubungan riwayat menyusui dengan *grade* yang menggunakan uji *Chi-square*.

Penelitian ini menggunakan nilai p sebesar 0,05. Nilai p adalah besarnya nilai probabilitas yang dihasilkan dari konversi nilai statistik dari hasil penelitian dalam kondisi hipotesis nol diterima. Sehingga apabila $p > 0,05$ hipotesis nol diterima sedangkan $p \leq 0,05$ hipotesis nol ditolak. Keputusan menerima dan menolak hipotesis nol dapat pula dilakukan dengan cara menghitung nilai interval kepercayaan. Pada perbandingan proporsi, hipotesis nol diterima apabila pada interval kepercayaan terdapat angka satu.

Pada perbedaan proporsi dan perbedaan rerata, hipotesis nol diterima apabila pada interval kepercayaan terdapat angka nol. Nilai p memberikan informasi besarnya nilai probabilitas dari hasil penelitian bila hipotesis nol benar sementara interval kepercayaan memberikan informasi prediksi nilai dalam bentuk interval yang akan diperoleh pada populasi penelitian. Jika nilai p menerima hipotesis nol maka nilai interval kepercayaan juga akan menerima hipotesis nol. Jika nilai interval kepercayaan menerima hipotesis nol maka nilai p juga akan menerima hipotesis nol. Nilai Interval Kepercayaan/ *Confidence Interval* (CI) pada penelitian ini adalah 95% (Dahlan, 2014).

Untuk mengetahui seberapa besar risiko variabel independen terhadap variabel dependen maka harus diketahui nilai *Odds Ratio* (OR) dengan interpretasi sebagai berikut:

OR = 1, berarti tidak terdapat asosiasi antara faktor risiko dengan penyakit;

OR > 1, berarti terdapat asosiasi positif antara faktor risiko dengan penyakit;

OR < 1, berarti terdapat asosiasi negatif antara faktor risiko dengan penyakit.

Semakin besar ukuran OR maka semakin kuat asosiasi antara faktor risiko dan penyakit. Penelitian ini menggunakan desain penelitian *cross sectional*, maka ukuran asosiasi yang

digunakan adalah POR (*Prevalence Odds Ratio*) dengan rumus dan interpretasi yang sama dengan OR (Notoatmodjo, 2010).

3.12 Etika Penelitian

Penelitian ini telah lolos kaji Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor persetujuan etik penelitian yaitu No. 152/UN26.8/DL/2017.

3.13 Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan pada penelitian ini antara lain pada variasi data/sampel yang diteliti dan referensi penelitian sebelumnya mengenai hubungan faktor risiko dan karakteristik pasien kanker payudara wanita yang masih belum banyak tersedia.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan analisis faktor-faktor yang berhubungan dengan karakteristik pasien kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2016 dapat diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

- 5.1.1 Frekuensi terbanyak pasien kanker payudara yang diteliti di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung adalah pada rentang usia 36–55 tahun, usia menarche ≥ 12 tahun, riwayat menyusui ≥ 12 bulan, riwayat melahirkan ≤ 35 tahun, tidak memiliki riwayat merokok secara aktif, tipe duktal invasif, stadium III, dan *grade* 3.
- 5.1.2 Tidak terdapat hubungan antara faktor risiko (usia menarche, riwayat menyusui, riwayat melahirkan, dan riwayat merokok) dengan karakteristik (tipe histopatologis, stadium, dan *grade*) pasien kanker payudara wanita di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan mengenai analisis faktor-faktor yang berhubungan dengan karakteristik pasien kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2016, penulis menyarankan hal-hal sebagai berikut:

- 5.2.1 Bagi peneliti lain disarankan untuk meneliti faktor-faktor risiko lain yang diduga menyebabkan kanker payudara.
- 5.2.2 Bagi peneliti lain disarankan untuk meneliti dalam jumlah sampel yang lebih besar.
- 5.2.3 Bagi peneliti lain disarankan untuk meneliti lebih lanjut mengenai hubungan faktor-faktor risiko terhadap karakteristik kanker payudara.

DAFTAR PUSTAKA

- Agur AMR, Dalley AF. 2013. *Grant's Atlas of Anatomy*. 13th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins. hlm. 4–11.
- American Cancer Society. 2014. *Breast Cancer: What is breast cancer?*. Tersedia dari: <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-what-is-breast-cancer> [diakses tanggal 21 Mei 2016]
- American Cancer Society. 2015. *Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016*. Tersedia dari: <http://cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acs-046381.pdf> [diakses tanggal 21 Mei 2016]
- Andreoli TE. 2010. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier. hlm. 593–628.
- Anggorowati L. 2013. Faktor Risiko Kanker Payudara Wanita. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 8(2): 121–6.
- Anggraini MT. 2001. Hubungan Antara Usia Saat Timbulnya Menarche Dengan Usia Saat Terjadinya Menopause Wanita Di Kecamatan Kartasura. *Jurnal Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang*. hlm. 203–9.
- Ayu G, Dewi T, Hendrati LY. 2015. Analisis Risiko Kanker Payudara Berdasar Riwayat Pemakaian Kontrasepsi Hormonal dan Usia. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 3(1): 12–23.
- Baba AI, Cătoi C. 2007. *Comparative Oncology*. Bucharest: The Publishing House of the Romanian Academy.
- Bernstein L. 2002. Epidemiology of Endocrine-Related Risk Factors for Breast Cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 7(1): 3–15.
- Bérubé S, Lemieux J, Moore L, Maunsell E, Brisson J. 2014. Smoking at Time of Diagnosis and Breast Cancer-Specific Survival: New Findings and Systematic Review with Meta-Analysis. *Breast Cancer Research*. 16(2): 42–53.
- Bickley LS, Szilagyi PG. 2009. *BATES Buku Ajar Pemeriksaan Fisik dan Riwayat Kesehatan*. Edisi ke-8. Jakarta: EGC. hlm. 303–322.

- Butt S, Borgquist S, Anagnostaki L, Landberg G, Manjer J. 2014. Breastfeeding in Relation to Risk of Different Breast Cancer Characteristics. *BioMed Central Research Notes*. 7: 216–228.
- Crushieri A, Grace PA, Darzi A, Borley N, Rowley DI. 2003. *Clinical Surgery*. 2nd ed. Massachussets: Blackwell Publishing. hlm. 428–440.
- Dahlan, MS. 2014. *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan Seri 1*. Edisi ke-6. Jakarta: Epidemiologi Indonesia. hlm. 30–7.
- Dinas Kesehatan Kota Bandar Lampung. 2013. *Laporan Dinas Kesehatan Kota Bandar Lampung 2013*.
- Dossus L, Benusiglio PR. 2015. Lobular Breast Cancer: Incidence and Genetic and Non-Genetic Risk Factors. *Breast Cancer Research*. 17: 37–45.
- Eroschenko VP. 2010. *Atlas Histologi diFiore dengan Korelasi Fungsional*. 12th ed. Jakarta: EGC.
- Gartner LP, Hiatt JL. 2012. *Atlas Berwarna Histologi Edisi Kelima*. 5th ed. Pamulang: Binarupa Aksara. hlm. 398–400.
- GLOBOCAN. 2012. *Section of Cancer Surveillance*. Tersedia dari: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx [diakses tanggal 16 Mei 2016]
- Hall JE. 2014. *Guyton dan Hall: Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi Keduabelas*. 12th ed. Singapore: Elsevier. hlm. 1076.
- Hartaningsih NMD, Sudarsa IW. 2014. Kanker Payudara pada Wanita Usia Muda di Bagian Bedah Onkologi Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar tahun 2002 – 2012. *E-Jurnal Medika Udayana*. 3(6): 1–14.
- Johnson N, Dudbridge F, Orr N, Gibson L, Jones ME, Schoemaker MJ, et al. 2014. Genetic Variation at CYP3A is Associated with Age at Menarche and Breast Cancer Risk : A Case-Control Study. *Breast Cancer Research*. 16(3): 51–64.
- Karp GC. 2010. *Cell and Molecular Biology Concepts and Experiments*. 6th ed. Hoboken: Wiley. hlm. 650–70.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2015. *Panduan Program Nasional Gerakan Pencegahan dan Deteksi Dini Kanker: Kanker Leher Rahim dan Kanker Payudara*. Tersedia dari: <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004> [diakses tanggal 21 Mei 2016]
- Kementerian Kesehatan RI. 2012. *Kanker Payudara Familial*. Tersedia dari: <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPKPayudara.pdf> [diakses tanggal 21 Mei 2016]
- Kobrinisky BNL, Klug MG, Hokanson PJ, Sjolander DE, Burd L. 2016. Impact of

- Smoking on Cancer Stage at Diagnosis. *Journal Clinical Oncology*. 21(5): 907–13.
- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. 2013. *Buku Ajar Patologi Volume 2*. Edisi ke-7. Jakarta: EGC. hlm 788–801.
- Lanfranchi A, Brind J. 2005. *Breast Cancer : Risk and Prevention*. New York: Poughkeepsie.
- Largent JA, Ziogas A, Anton-culver H. 2005. Effect of Reproductive Factors on Stage, Grade, and Hormone Receptor Status in Early-Onset Breast Cancer. *Breast Cancer Research*. 7(4): 541–54.
- Maas P, Barrdahl M, Joshi AD, Auer PL, Gaudet MM, Milne RL, et al. 2016. Breast Cancer Risk From Modifiable and Nonmodifiable Risk Factors Among White Women in the United States. *JAMA Oncology*. 2(10): 1295–1302.
- Mescher AL. 2012. *Histologi Dasar Junqueira Teks & Atlas*. Edisi ke-12. Jakarta: EGC. hlm. 396–402.
- Moore KL, Dalley AF. 2013. *Anatomi Berorientasi Klinis Jilid 1*. Edisi ke-5. Jakarta: Penerbit Erlangga. hlm. 105–12.
- Nani D. 2009. Analisis Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Kanker Payudara di Rumah Sakit Pertamina Cilacap. *Jurnal Keperawatan Soedirman*. 4(2): 61–6.
- Notoatmodjo S. 2010. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta. hlm. 37–41.
- Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. 2013. *LANGE Current Medical Diagnosis & Treatment 2013*. 52nd ed. McGraw Hill. hlm. 1593–4.
- Prabandari F, Fajarsari D. 2016. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kejadian Kanker Payudara di RSUD Dadi Keluarga Purwokerto. *Jurnal Ilmiah Kebidanan*. 7(1): 105–18.
- Prawirohardjo S, Wiknjosastro H. 2014. *Ilmu Kandungan*. Edisi ke-3. Jakarta: PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. hlm. 398–423.
- Rahmatya A. 2012. Artikel Penelitian Hubungan Usia dengan Gambaran Klinikopatologi Kanker. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 4(2): 478–84.
- Rahniayu A, Susilo I. 2011. Ekspresi Epidermal Growth Factor Receptor pada Karsinoma Duktal Invasif Payudara Triple Negative Hubungannya dengan Ekspresi Ki-67, Besar Tumor, dan Derajat Histologik. *Majalah Patologi Indonesia*. 20(2): 16–21.
- Rianti E, Tirtawati GA, Novita H. 2012. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Risiko Kanker Payudara Wanita. *Jurnal Health Quality* 3(1): 10–23.

- Rosenberg LU, Magnusson C, Lindström E, Wedrén S, Hall P, Dickman PW. 2006. Menopausal Hormone Therapy and Other Breast Cancer Risk Factors in Relation to The Risk of Different Histological Subtypes of Breast Cancer : A Case-Control Study. *Breast Cancer Research*. 8(1): 1–13.
- Ross MH, Pawlina W. 2011. *Histology A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins. hlm. 863–70.
- Sherwood L. 2013. *Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem*. Edisi ke-6. Jakarta: EGC. hlm. 840.
- Shier D, Butler J, Lewis R. 2012. *Hole's Essentials of Anatomy and Physiology*. 11th ed. New York: McGraw Hill. hlm. 525–6.
- Situmorang LR. 2007. Hubungan Menyusui dengan Kanker Payudara pada Pasien Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta tahun 2007 [tesis]. Depok: Universitas Indonesia.
- Sjamsuhidajat R, de Jong W. 2013. *Buku Ajar Ilmu Bedah*. Edisi ke-3. Jakarta: EGC. hlm. 471–496.
- Snell RS. 2012. *Anatomi Klinis Berdasarkan Sistem*. Jakarta: EGC. hlm. 87–92.
- Sundquist K, Hemminki K. 2013. Do Reproductive Factors Influence T , N , and M Classes of Ductal and Lobular Breast Cancers ? A Nation-Wide Follow-Up Study. *PLOS One*. 8(5): 1–10.
- Suzuki A, Tsutomi Y, Shimizu M, Matsuzawa A. 1994. *Karnofsky Performance Status Scale Definitions Rating (%)*. Oxford Textbook of Palliative Medicine. 6: 2. Tersedia dari: <http://doi.org/10.1038/sj.cdd.4400532> [diakses tanggal 23 Mei 2016]
- Thangjam S, Laishram RS, Debnath K. 2014. Breast Carcinoma in Young Females Below The Age of 40 Years: A Histopathological Perspective. *South Asian J Cancer*. 3(2): 97–100.
- TwoRoger SS, Hankinson SE. 2006. Prolactin and Breast Cancer Risk. *Cancer Lett*. 243(2):160–9.
- Windarti I. 2014. Characteristic of Breast Cancer in Young Women in H . Abdul Moeloek Hospital Bandar Lampung. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*. 4(7): 131–5.
- World Health Organization. 2010. *Cancers*. Tersedia dari: http://who.int/nmh/publications/fact_sheet_cancers_en.pdf [diakses tanggal 21 Mei 2016]
- Wulandari WT. 2014. Pengaruh Riwayat Menyusui terhadap Kejadian Kanker Payudara. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*.
- Yayasan Kanker Indonesia. 2016. *Apakah Kanker Itu?*. Tersedia dari:

<http://yayaskankerindonesia.org/tentang-kanker/#a01> [diakses tanggal 21 Mei 2016]