

**HUBUNGAN ANTARA INDEKS MASSA TUBUH (IMT) DENGAN
METASTASIS PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DI RSUD
Dr. H. ABDUL MOELOEK LAMPUNG PERIODE
JANUARI - DESEMBER 2019**

(Skripsi)

**Oleh
FADILA GUSTIANI DARAZ
1958011023**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2023**

**HUBUNGAN ANTARA INDEKS MASSA TUBUH (IMT) DENGAN
METASTASIS PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DI RSUD
Dr. H. ABDUL MOELOEK LAMPUNG PERIODE
JANUARI-DESEMBER 2019**

Oleh

FADILA GUSTIANI DARAZ

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2022**

Judul Skripsi : **HUBUNGAN ANTARA INDEKS MASSA TUBUH (IMT) DENGAN METASTASIS PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DI RSUD DR.H. ABDUL MOELOEK LAMPUNG PERIODE JANUARI-DESEMBER 2019**

Nama Mahasiswa : **Fadila Gustiani Daraz**

Nomor Pokok Mahasiswa : 1958011023

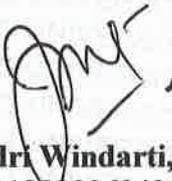
Program Studi : PENDIDIKAN DOKTER

Fakultas : KEDOKTERAN

MENYETUJUI

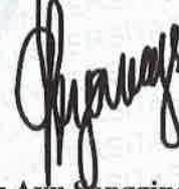
1. Komisi Pembimbing

Pembimbing I



Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA.
NIP. 197901282006042001

Pembimbing II



dr. Putu Ristyaning Ayu Sangging, M.Kes., Sp. PK(K).
NIP. 231401760222201

2. Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, SKM., M.Kes.
NIP. 197206281997022001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : **Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp. PA.**



Sekretaris : **dr. Putu Ristyning Ayu Sangging,
M. Kes., Sp. PK(K).**



Penguji
Bukan Pembimbing : **dr. Rizki Hanriko, S.Ked., Sp. PA.**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. Dyah Wulan S.R.W, S.K.M., M.Kes.
NIP. 197206281997022001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **19 Januari 2023**

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Fadila Gustiani Daraz

Nomor Pokok Mahasiswa : 1958011023

Tempat, Tanggal Lahir : Metro, 16 Agustus 2001

Alamat : Jl. P. Antasari, Perumahan Bukit Kencana blok D3,
Bandar Lampung

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Skripsi dengan judul “Hubungan Antara Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan Metastasis pada Pasien Kanker Payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung Periode Januari-Desember 2019” adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam akademik atau yang dimaksud dengan plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

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

Bandar Lampung, 19 Januari 2023

Pembuat pernyataan,



Fadila Gustiani Daraz

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Metro, Lampung pada tanggal 16 Agustus 2001 sebagai anak keempat dari empat bersaudara dari pasangan Bapak Dariyus dan Ibu Tati. Penulis memiliki 3 orang kakak perempuan yang bernama Dini Yulisetiani Daraz, Desmalinda Kurniati Daraz, dan Desmalina Kurniati Daraz. Penulis pernah bersekolah di SDN 1 Kalibalau Kencana pada tahun 2007, SMPN 1 Bandar Lampung pada tahun 2013, SMAN 2 Bandar Lampung pada tahun 2016, kemudian pada tahun 2019 penulis melanjutkan pendidikan sarjana di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Selama pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, penulis aktif dalam organisasi Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) dan *Center for Indonesian Medical Students' Activities* (CIMSAs) FK Unila sebagai anggota pada tahun kepengurusan 2020. Di tahun 2021, penulis melanjutkan menjadi sekretaris dinas Informasi dan Komunikasi BEM FK Unila, kemudian menjadi staf ahli dinas tersebut pada tahun 2022. Di organisasi CIMSAs, penulis termasuk dalam anggota *Standing Committee on Sexual and Reproductive Health and Rights Including HIV & AIDS* (SCORA) sebagai anggota *Media and Communication* pada tahun 2020.

SANWACANA

Puji syukur penulis sampaikan atas kehadiran Allah SWT, atas rahmat, nikmat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungan Antara Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan Metastasis pada Pasien Kanker Payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung Periode Januari-Desember 2019”.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, dorongan, kritik dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini, penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terima kasih kepada diri sendiri yang sudah bertahan dan berjuang. Kepada keluarga penulis, untuk orang tua yaitu ibu Tati dan ayah Dariyus dan kakak-kakak penulis yaitu Dini, Linda, dan Lina, terima kasih atas doa, dukungan, semangat, nasihat, serta perhatian yang sangat berarti dalam proses penyusunan skripsi dan selama menjalani masa studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung ini. Terima kasih telah selalu menjadi keluarga yang baik dan selalu menyemangati penulis.

Terima kasih kepada Prof. Dr. Dyah Wulan SRW, S.K.M., M.Kes. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan selaku Pembimbing Akademik yang telah bersedia meluangkan waktu, pikiran dan tenaganya untuk membimbing penulis serta memberikan masukan untuk penulis selama menjalankan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Terima kasih kepada Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, M.Kes., AIFO. selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu dan membimbing penulis serta memberikan masukan kepada penulis selama menjalankan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Terima kasih kepada Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA. selaku Pembimbing Utama, dr. Putu Ristyning Ayu Sangging, M.Kes., Sp.PK(K). selaku Pembimbing Kedua, dan dr. Rizki Hanriko, S.Ked., Sp.PA. selaku Pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta memberikan masukan dan dorongan kepada penulis. Terima kasih atas arahan serta masukan dalam proses penyusunan skripsi ini.

Terima kasih kepada seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama proses perkuliahan serta seluruh staf dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu proses penyusunan skripsi dan membantu penulis selama menjalankan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Terima kasih kepada seluruh staf bagian Instalasi Rekam Medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung yang telah bersedia membantu penulis dalam mengambil data rekam medis untuk kepentingan penyusunan skripsi ini serta seluruh staf bagian Pendidikan dan Pelatihan (Diklat) RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung yang telah bersedia membantu penulis dalam administrasi untuk pelaksanaan penelitian.

Terima kasih kepada sahabat-sahabat Kikim: Ona, Herina, Hany, Aldiesa, Tasya, Zhalif, Nando, Dika, Farhan, Aldi, Ali dan Machmud yang selalu memberikan motivasi dan bantuan kepada penulis selama berada di Fakultas Kedokteran, menjadi teman belajar, pendengar keluh kesah, dan saling menguatkan serta memotivasi hingga saat ini. Terima kasih kepada Farras Syamhudi yang juga selalu memberikan motivasi kepada penulis selama berada di Fakultas Kedokteran dan selama menyelesaikan skripsi serta selalu menguatkan penulis dengan menjadi pendengar yang baik.

Terima kasih untuk keluarga besar BEM FK UNILA dan teman-teman sejawat L19AMENTUM Fakultas Kedokteran Universitas Lampung angkatan 2019 atas

dukungan, bantuan, dan kerja sama yang telah diberikan serta telah menjadi teman seperjuangan selama ini.

Terima kasih kepada semua yang turut serta dalam membantu dan terlibat dalam pelaksanaan penyusunan skripsi yang tidak dapat disebutkan satu per satu. Peneliti menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan. Peneliti berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi orang banyak dan dapat menambah pengetahuan serta informasi bagi pembaca.

Bandar Lampung, 19 Januari 2023

Penulis

Fadila Gustiani Daraz

ABSTRACT

RELATION BETWEEN BODY MASS INDEX (BMI) AND METASTASIS IN BREAST CANCER PATIENTS IN RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK LAMPUNG PERIOD JANUARY - DECEMBER 2019

By

Fadila Gustiani Daraz

Background: Breast cancer is a disease in the breast in the form of cells that are continuously growing abnormally and uncontrollably. The number of patients with breast cancer continues to increase every year. In 2018, the number of new cases of breast cancer around the world was around 2,1 million people with 626.679 deaths. One of the factors believed to have a role in the development and growth of breast cancer is nutritional status which can be linked to the patient's body mass index. Obese patients have 1,5 times the risk of experiencing recurrence compared to patients with normal BMI. Low BMI is associated with local recurrence of breast cancer after treatment.

Purpose: The purpose of this study was to determine the relationship between body mass index, age, type and grade of cancer with metastases in breast cancer patients, and the location of metastases in breast cancer patients at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

Methods: This study is an analytical study with a cross sectional approach. The research sample was taken using total sampling and obtained as many as 80 people at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

Results: There is no significant relationship between body mass index, age, type, and grade of cancer with breast cancer metastases at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung. The most common metastatic location is in the pleura.

Conclusion: Body mass index is not associated with breast cancer metastases at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

Keywords: breast cancer, metastasis, body mass index

ABSTRAK

HUBUNGAN ANTARA INDEKS MASSA TUBUH (IMT) DENGAN METASTASIS PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DI RSUD Dr. H. ABDUL MOELOEK LAMPUNG PERIODE JANUARI-DESEMBER 2019

Oleh

Fadila Gustiani Daraz

Latar Belakang: Kanker payudara adalah suatu penyakit di payudara berupa sel yang terus-menerus tumbuh secara tidak normal dan tidak terkendali. Angka penderita kanker payudara terus meningkat setiap tahun. Pada tahun 2018, jumlah kasus baru kanker payudara di seluruh dunia berkisar 2,1 juta orang dengan jumlah kematian sebesar 626.679 orang. Salah satu faktor yang diyakini memiliki peran dalam perkembangan dan pertumbuhan kanker payudara adalah status gizi yang dapat dihubungkan dengan indeks massa tubuh pasien. Pasien obesitas memiliki risiko 1,5 kali mengalami rekurensi dibandingkan pasien dengan IMT normal. IMT yang rendah berkaitan dengan kekambuhan lokal kanker payudara setelah pengobatan.

Tujuan: Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara indeks massa tubuh, usia, jenis, dan *grade* kanker dengan metastasis pada pasien kanker payudara, dan mengetahui lokasi metastasis pada pasien kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian diambil menggunakan *total sampling* dan didapatkan sebanyak 80 orang di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

Hasil: Tidak ada hubungan yang signifikan antara indeks massa tubuh, umur, jenis, dan *grade* kanker dengan metastasis kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung. Lokasi metastasis terbanyak di pleura.

Kesimpulan: Indeks massa tubuh tidak berhubungan dengan metastasis kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

Kata kunci: kanker payudara, metastasis, indeks massa tubuh

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Kanker Payudara	6
2.1.1. Definisi dan Epidemiologi	6
2.1.2. Etiologi Kanker Payudara	7
2.1.3. Patofisiologi Kanker Payudara.....	8
2.1.4. Gejala Klinis.....	9
2.1.5. Jenis Kanker Payudara	11
2.1.6. Stadium Kanker Payudara	15
2.1.7. Klasifikasi TNM.....	16
2.1.8. Diagnosis Kanker Payudara	19
2.1.9. Penanganan Kanker Payudara.....	24
2.1.10. Faktor Prognosis dan Prediktif Kanker Payudara	27
2.2. Indeks Massa Tubuh.....	31
2.3. Metastasis Kanker Payudara	32
2.4. Hubungan IMT dengan Metastasis Kanker Payudara	33

2.5. Kerangka Teori.....	38
2.6. Kerangka Konsep	39
2.7. Hipotesis Penelitian.....	39
BAB III METODE	40
3.1. Desain Penelitian.....	40
3.2. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	40
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian	40
3.3.1. Teknik Pengambilan Sampel.....	41
3.3.2. Kriteria Sampel	41
3.3.2.1. Kriteria Inklusi	41
3.3.2.2. Kriteria Eksklusi.....	41
3.3.3. Besar Sampel.....	41
3.4. Definisi Operasional.....	42
3.5. Teknik Pengumpulan Data	43
3.5.1. Alat Pengumpulan Data	43
3.5.2. Metode Pengumpulan Data	43
3.6. Alur Penelitian.....	44
3.7. Pengolahan dan Analisa Data.....	45
3.7.1. Pengolahan Data.....	45
3.7.2. Analisa Data	45
3.8. Etika Penelitian.....	46
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	47
4.1. Hasil Penelitian.....	47
4.1.1. Distribusi Frekuensi	47
4.1.2. Hubungan Usia dengan Metastasis Kanker Payudara.....	49
4.1.3. Hubungan Jenis dengan Metastasis Kanker Payudara	49
4.1.4. Hubungan <i>Grade</i> dengan Metastasis Kanker Payudara	50
4.1.5. Hubungan IMT dengan Metastasis Kanker Payudara	50
4.2. Pembahasan	51
4.2.1. Distribusi Frekuensi	51
4.2.2. Hubungan Usia dengan Metastasis Kanker Payudara.....	54
4.2.3. Hubungan Jenis dengan Metastasis Kanker Payudara	55

4.2.4. Hubungan <i>Grade</i> dengan Metastasis Kanker Payudara	56
4.2.5. Hubungan IMT dengan Metastasis Kanker Payudara	57
4.3. Keterbatasan Penelitian	59
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	60
5.1. Simpulan.....	60
5.2. Saran	60
DAFTAR PUSTAKA	61
LAMPIRAN.....	68

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 1. Ukuran tumor menurut AJCC	17
Tabel 2. Kelenjar getah bening regional menurut AJCC	17
Tabel 3. Penyebaran jauh menurut AJCC	18
Tabel 4. <i>Staging</i> kanker payudara menurut AJCC	19
Tabel 5. Klasifikasi IMT menurut WHO	31
Tabel 6. Definisi operasional.....	42
Tabel 7. Distribusi frekuensi	47
Tabel 8. Hubungan Usia dengan Metastasis Kanker Payudara.....	49
Tabel 9. Hubungan Jenis Kanker dengan Metastasis Kanker Payudara.	49
Tabel 10. Hubungan <i>Grade</i> dengan Metastasis Kanker Payudara.....	50
Tabel 11. Hubungan IMT dengan Metastasis Kanker Payudara.....	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 1. Kerutan pada payudara	20
Gambar 2. Teknik spiral	21
Gambar 3. Peran potensial <i>adipocyte-derive leptin</i> pada kaskade metastatik kanker payudara	36
Gambar 4. Kerangka teori	38
Gambar 5. Kerangka konsep	39
Gambar 6. Alur penelitian	44

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah penyakit tidak menular yang terdiri dari sel-sel yang terus-menerus tumbuh secara tidak normal dan tidak terkendali. Sel kanker memiliki sifat ganas yang dapat tumbuh dari sel manapun di tubuh manusia. Kanker dapat merusak jaringan di sekitarnya dengan menyebar ke organ lain, yang dikenal sebagai metastasis. Kanker payudara adalah jenis kanker yang paling umum dan menyerang wanita di seluruh dunia. Laki-laki lebih kecil kemungkinannya untuk menyerang dengan rasio perbandingan laki-laki dan perempuan adalah 1:1000 kelahiran hidup (Brilliana & Notobroto, 2017). Berdasarkan data GLOBOCAN (*Global Cancer Statistics*) 2018 dari *International Cancer Research Center*, jumlah kasus kanker payudara yang baru terdeteksi di seluruh dunia adalah sekitar 2,1 juta orang (11,6%) dan total 626.679 orang (6,6%) (Bray *et al*, 2018).

Menurut WHO (*World Health Organization*), setiap tahun 548.000 wanita meninggal akibat kanker payudara. Pada tahun 2019, Kementerian Kesehatan RI melaporkan kejadian kanker di Indonesia menempati urutan ke-8 di Asia Tenggara dan ke-23 di Asia (136,2 per 100.000 penduduk), dengan angka kejadian tertinggi adalah kanker paru-paru pada pria dan kanker payudara pada wanita (Humam, 2016). Di Lampung, angka kejadian kanker pada tahun 2013 sebesar 0,7 per 1000 perempuan, tahun 2014 meningkat menjadi 0,8 per 1000 perempuan dan tahun 2015 sebesar 1,6 per 1000 penduduk (Nurhayati dkk, 2019).

Salah satu faktor yang diduga berperan dalam perkembangan dan pertumbuhan kanker payudara adalah status gizi yang kemungkinan berhubungan dengan indeks massa tubuh pada pasien dewasa. Diperkirakan kelebihan berat badan dan obesitas bertanggung jawab atas 20 persen dari semua jenis kanker. *The International Agency for Research into Cancer* dan *the World Cancer Research Fund* melaporkan bahwa jenis kanker yang paling umum pada orang gemuk adalah adenokarsinoma endometrium, payudara pascamenopause, kerongkongan, usus besar, ginjal, dan prostat (Wargasetia, 2016).

Obesitas adalah kelebihan lemak tubuh, yang dapat diukur dengan indeks massa tubuh (IMT). Seseorang didiagnosis obesitas bila indeks massa tubuh (IMT) adalah 25-40 kg/m². Beberapa studi kasus menunjukkan bahwa diet tinggi lemak dan tinggi kalori dikaitkan dengan terjadinya kanker payudara. Terdapat data yang menunjukkan bahwa orang yang kelebihan berat badan setelah usia 50 tahun memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker payudara (Humam, 2016).

Ada banyak penelitian tentang korelasi antara indeks massa tubuh (IMT) dan tumor yang berhubungan dengan prognosis. Pasien obesitas memiliki risiko kekambuhan 1,5 kali (HR 1,5, 95% CI 1,1-2,1) dibandingkan dengan pasien dengan IMT normal (Turkoz *et al*, 2013). Selain itu, risiko kematian terkait kanker payudara meningkat, terutama setelah 10 tahun. IMT yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko metastasis awal (5 tahun pertama) dan akhir (lebih dari 5 tahun) serta kematian (Jiralerspong & Goodwin, 2016).

Mekanisme perkembangan dan penyebaran kanker payudara pada obesitas dapat melalui dua cara, yaitu leptin dan estrogen. Aromatase merupakan enzim yang berperan dalam mekanisme estrogen yang mendorong pertumbuhan tumor dalam sel stroma adiposa payudara. Sedangkan, leptin dihasilkan oleh adiposit. Adiposit yang mengalami hipertrofi dan hiperplasia menyebabkan perubahan patofisiologi yang berpengaruh pada perkembangan kanker payudara (Bhardwaj *et al.*, 2019; Barone *et al.*, 2019).

Dalam penelitian oleh Park *et al* tahun 2020, perubahan dari diet tinggi lemak ke diet biasa terbukti menghambat penyebaran kanker payudara dan

mengurangi jumlah sel kanker yang bermetastasis hingga 48%. Diet tinggi lemak mempromosikan metastasis sel kanker payudara dengan meningkatkan ekspresi molekul adhesi dan matriks-metalloproteinase-9, enzim pendegradasi membran basal yang mengatur metastasis sel kanker. Mengurangi asupan lemak dan makan makanan seimbang selama pembentukan atau metastasis kanker payudara dianggap dapat mengurangi metastasis kanker (Park *et al.*, 2020).

Pengendalian berat badan memang dapat mengurangi beberapa masalah kesehatan yang diakibatkan oleh kelebihan berat badan termasuk kanker, namun dampak kekurangan berat badan pada kesehatan juga perlu diperhatikan. Sampai saat ini, berat badan tetap menjadi masalah kesehatan masyarakat yang parah terutama di Asia Selatan, Afrika Tengah dan Timur. Pada tahun 2014, prevalensi *underweight* pada wanita di negara-negara Asia Selatan masih 24,0% (Chen *et al.*, 2020).

Berbeda dengan mengatasi obesitas, dampak kekurangan berat badan pada kanker payudara belum ditangani dengan baik. IMT yang rendah berkaitan dengan kekambuhan lokal kanker payudara setelah pengobatan. Sementara itu, *underweight* perlu lebih dipertimbangkan sebagai faktor risiko kekambuhan dan mortalitas kanker payudara dibandingkan individu yang memiliki berat badan normal. Meskipun bukti-bukti sebelumnya menunjukkan indeks massa tubuh yang rendah berhubungan dengan prognosis buruk pada kanker payudara, hal tersebut belum tentu berlaku untuk semua kelompok dan subtype kanker payudara. Oleh karena itu, pengaruh indeks massa tubuh yang rendah pada kanker payudara perlu untuk didiskusikan lebih lanjut (Chen *et al.*, 2020).

Berdasarkan latar belakang, masalah ini penting untuk dikaji lebih lanjut karena banyaknya kasus kanker payudara baik secara global, di Indonesia maupun di Lampung. IMT yang tinggi maupun rendah pada pasien kanker payudara diduga dapat menjadi faktor risiko untuk terjadinya metastasis. Dengan demikian, perlu diketahui apakah terdapat hubungan indeks massa tubuh (IMT) dengan metastasis kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan antara indeks massa tubuh (IMT) dengan metastasis pada pasien kanker payudara di Rumah Sakit Dr. H. Abdul Moeloek Lampung?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara indeks massa tubuh dengan metastasis kanker payudara.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai indeks massa tubuh, usia, jenis kanker, dan *grade* kanker pada pasien kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.
2. Mengetahui lokasi metastasis pada pasien kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.
3. Mengetahui hubungan antara usia, *grade* kanker dan jenis kanker dengan metastasis kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini:

1. Bagi Peneliti

Peneliti dapat mengetahui hubungan antara indeks massa tubuh dengan metastasis kanker payudara.

2. Bagi Ilmu Pengetahuan

- a. Memberi informasi ilmiah, wawasan dan pengetahuan mengenai hubungan indeks massa tubuh dengan metastasis kanker payudara.
- b. Dapat dijadikan bahan untuk melakukan intervensi diet pada pasien jika terbukti bahwa IMT berhubungan dengan terjadinya metastasis.

3. Bagi Masyarakat

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai salah satu bentuk pengaplikasian terutama dalam hal edukasi masyarakat dalam mencegah terjadinya penyakit dan penyebaran pada kanker payudara.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker Payudara

2.1.1. Definisi dan Epidemiologi

Kanker adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh sel tunggal yang berkembang secara tidak normal dan tidak terkendali sehingga menjadi tumor ganas yang dapat merusak sel atau jaringan yang sehat. Kanker payudara dapat berasal dari kelenjar kulit, saluran dan jaringan di luar rongga dada yang dapat terjadi pada salah satu atau kedua payudara. Sel kanker dapat membentuk massa jaringan ganas yang dapat menginvasi (menyerang) jaringan terdekat dan menyebar (bermetastasis) ke organ terdekat atau bahkan ke seluruh tubuh (Sari dan Khati, 2022). Organ metastatik yang paling umum adalah tulang, paru-paru, otak, dan hati. Setelah kekambuhan jauh terjadi, wanita dengan kanker payudara yang mengalami metastatik memiliki kelangsungan hidup rata-rata 2-3 tahun (Barone *et al.*, 2019).

Menurut data kanker terbaru dari database GLOBOCAN 2018, kanker payudara adalah salah satu kanker yang paling sering didiagnosis pada wanita di seluruh dunia, dengan perkiraan lebih dari 2 juta kasus baru dilaporkan pada tahun 2018. Hal ini diyakini merupakan penyebab utama kematian terkait kanker pada wanita, dengan 627.000 kematian di seluruh dunia (Barone *et al.*, 2019).

2.1.2. Etiologi Kanker Payudara

Penyebab kanker payudara masih belum dapat dipastikan karena banyak faktor yang saling berkaitan. Namun, ada beberapa faktor yang dianggap terkait dengan peningkatan risiko kanker payudara:

1. Faktor keluarga

Riwayat keluarga seperti ibu kandung, saudara kandung atau kerabat dekat yang pernah menderita kanker payudara dapat meningkatkan faktor risiko kanker payudara. Studi genetik telah mengungkapkan bahwa kanker payudara terkait dengan gen *Breast Cancer Susceptibility Gene 1* (BRCA-1) yang merupakan gen kerentanan kanker payudara (Humaera dan Mustofa, 2017).

2. Usia

Faktor risiko meningkat semakin bertambahnya usia. Hal ini diduga karena pengaruh pajanan hormon dalam waktu lama terutama hormone estrogen (Rianti dan Tirtawati, 2012). Probabilitas terkena kanker payudara adalah 60% pada usia 50 tahun dan 85% pada usia 70 tahun (Humaera dan Mustofa, 2017).

3. Hormonal

Faktor hormonal seperti *menstrual history* (*early menarche, late menopause*), dan penggunaan hormon dalam jangka waktu lama dapat berpengaruh terhadap meningkatnya risiko kanker payudara. Kehamilan pertama di usia lebih dari 35 tahun berisiko 1,5-4 kali lebih besar dibandingkan usia 20-34 tahun, sedangkan *nulliparity* 1,3-4 kali berisiko terkena kanker payudara (Ashariati, 2019). Pasien tidak menyusui secara eksklusif dapat membuat proses laktasi terus-menerus bekerja sehingga menyebabkan bendungan asi dan pengosongan saluran alveoli yang tidak sempurna. Hal

tersebut dapat menjadi salah satu faktor risiko kanker payudara (Firman dkk, 2022).

4. Gaya hidup

Wanita yang minum alkohol memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker payudara dibandingkan wanita yang tidak minum alkohol. Hal ini karena alkohol dapat meningkatkan sekresi estrogen dan menurunkan klerens estrogen pada wanita. Gaya hidup pasien pascamenopause yang tidak baik terlebih obesitas juga dapat meningkatkan risiko kanker payudara (Ashariati, 2019). Hal ini karena peningkatan sintesis estrogen dalam timbunan lemak. Tingkat estrogen yang tinggi menghambat pertumbuhan jaringan payudara, menyebabkan sel terus membelah, yang dapat menyebabkan kanker payudara (Firman dkk, 2019).

2.1.3. Patofisiologi Kanker Payudara

Kanker payudara terjadi akibat kerusakan DNA yang diakibatkan oleh mutasi genetik. Mutasi dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor termasuk paparan estrogen. Terkadang, terdapat bawaan kelainan DNA atau gen pro-kanker seperti BRCA-1 dan BRCA-2 pada seorang individu. Riwayat keluarga yang mengalami kanker ovarium atau payudara dapat meningkatkan risiko kanker payudara. Normalnya, ketika terdapat sel-sel dengan DNA abnormal atau pertumbuhan abnormal, sistem kekebalan tubuh akan menyerang sel tersebut. Hal ini tidak terjadi pada penderita kanker payudara sehingga menyebabkan pertumbuhan dan penyebaran tumor. Sel berproliferasi terus-menerus karena hilangnya kontrol proliferasi sel payudara. Meningkatnya jumlah sel tidak normal ini dapat membentuk benjolan yang disebut tumor atau kanker (Alkabban dan Ferguson, 2022).

Kanker membutuhkan waktu sekitar 7 tahun untuk tumbuh dari sebuah sel tunggal sampai menjadi massa yang cukup besar untuk dapat diraba (kira-kira berdiameter 1 cm). Karsinoma payudara bermetastasis dengan penyebaran langsung ke jaringan sekitarnya, melalui saluran limfe, dan melalui aliran darah (Alkabban dan Ferguson,2022).

2.1.4. Gejala Klinis

Kanker payudara pada tahap dini sering tidak menimbulkan keluhan dan biasanya baru diketahui setelah stadium kanker lanjut. Pada tahap dini, penderita masih terlihat merasa sehat, tidak nyeri, dan tidak ada keluhan yang mengganggu aktivitas. Karena gejala yang tidak dirasakan di tahap dini, banyak penderita yang berobat ketika sudah stadium lanjut sehingga lebih sulit untuk diobati. Pada tahap awal, gejala-gejala kanker payudara belum dirasakan, selanjutnya akan timbul gejala sebagai berikut:

1. Benjolan payudara

Benjolan payudara adalah gejala paling umum yang dirasakan pasien. Pada payudara, akan teraba massa utuh dengan konsistensi kenyal, biasanya pada kuadran atas dan bagian dalam, di bawah lengan, bentuknya tidak beraturan dan terfiksasi (Ikhuoria dan Bach, 2018).

2. Retraksi puting susu

Ciri-ciri kanker payudara yang umum dikenal adalah nyeri pada puting susu, nyeri payudara yang terus-menerus, ketidaknyamanan atau nyeri payudara yang tidak biasa, keluarnya cairan dari puting yang berdarah atau bening, kulit bersisik atau berlubang pada puting, benjolan atau pembengkakan pada payudara, pembengkakan pada kelenjar getah bening ketiak, puting tertarik

terbalik, kulit bersisik atau berlubang pada puting. Retraksi terjadi karena fiksasi tumor pada kulit atau akibat distorsi *ligamentum cooper*. Cara pemeriksaannya yaitu dengan SADARI. Kulit area mammae dipegang antara ibu jari dan jari telunjuk tangan pemeriksa lalu didekatkan untuk menimbulkan *dimpling* (Ikhuoria dan Bach, 2018).

3. Perubahan bentuk payudara

Ukuran atau bentuk puting mungkin dipengaruhi oleh perubahan alami atau perubahan berat badan. Namun, ketika puting tertarik masuk dan tidak kembali ke bentuk normalnya, hal ini dapat menandakan kanker payudara. Perubahan ukuran dan bentuk payudara setelah pubertas kemungkinan merupakan gejala pembengkakan saluran susu atau lobus jauh di dalam payudara dan dapat disebabkan oleh siklus hormonal bulanan, kanker payudara fibrokistik atau tanda penyakit yang lebih serius (Ikhuoria & Bach, 2018).

4. Nyeri Payudara

Jika mengalami nyeri payudara, perlu diperhatikan apakah itu berubah seiring dengan periode bulanan dan apakah dirasakan pada satu atau dua payudara. Meski terasa biasa saja, namun bisa jadi tidak nyaman dan mengkhawatirkan. Namun, apabila rasa sakit terjadi di satu sisi payudara atau di ketiak, disarankan untuk memeriksakan diri. Selain itu, menjaga catatan siklus menstruasi dapat membantu untuk memahami perubahan hormon dan akan berguna bagi dokter dalam mendiagnosis apa yang salah dalam tubuh (Ikhuoria dan Bach, 2018).

Payudara dapat menjadi keras, nodul limfa aksilaris membesar, dan atau nodus supraklavikula teraba pada daerah leher jika kanker sudah melibatkan nodul. Apabila tidak segera ditangani, pasien kanker

payudara dapat mengalami metastasis yang luas sehingga timbul gejala meliputi berat badan menurun, nyeri sekitar bahu, nyeri bagian sekitar pelvis dan pinggang, gangguan pencernaan, penglihatan kabur, sakit kepala, dan keluhan lainnya sesuai dengan lokasi metastasis (Brilliana dan Notobroto, 2017).

2.1.5. Jenis Kanker Payudara

1. Kanker Payudara Invasif

Sel kanker dapat merusak saluran dan dinding kelenjar susu dan menyerang jaringan ikat payudara di sekitarnya. Kanker dapat masuk ke bagian tubuh seperti kelenjar getah bening dan lainnya melalui pembuluh darah dan pembuluh limfe (Putra, 2015). Berikut adalah jenis-jenis kanker payudara invasif:

1. *Invasive ductal carcinoma no specific type (IDC-NST)*

Subtipe histologis IDC-NST adalah yang paling umum dan sekitar 40% sampai 75% dari semua karsinoma payudara invasif. IDC-NST biasanya memiliki variasi morfologi dan manifestasi klinis yang luas. Sel tumor bersifat pleomorfik, dengan nukleolus yang menonjol, dan banyak mitosis. Area nekrosis dan kalsifikasi kebanyakan dapat dideteksi (Nascimento & Otoni, 2020).

2. *Invasive lobular carcinoma*

Invasive lobular carcinoma adalah karsinoma kedua paling umum, sekitar 5% sampai 15% dari semua kasus yang baru didiagnosis dan umumnya mempengaruhi wanita usia lanjut. ILC memiliki ciri-ciri adanya sel tumor kecil sedikit *atypia* yang merata di seluruh stroma dalam pola konsentris. Di antara ILC

pleomorfik, sel tumor memiliki inti hiperkromatik dan eksentrik, mitosis dan apokrin yang menonjol (Nascimento & Otoni, 2020).

3. Karsinoma meduler

Subtipe khusus karsinoma payudara invasif, berupa sekitar 5% dari semua kasus kanker payudara, dan memiliki tingkat keterlibatan yang lebih rendah pada kelenjar getah bening aksila. Biasanya terjadi pada pasien berusia 30 sampai 40 tahun dan sering dikaitkan dengan mutasi pada BRCA-1 (gen kanker payudara 1). Secara mikroskopis, karsinoma meduler terbatas tegas, terdiri dari sel tumor besar dan pleomorfik, dengan pola pertumbuhan *syncytial*, gambaran mitosis yang sering dan infiltrat *limfoplasmacytic* yang menonjol. Fitur lain yang umum terlihat termasuk metaplasia sel spindel dan sel tumor raksasa (Nascimento & Otoni, 2020).

4. Karsinoma metaplastik

Dicirikan oleh komponen dominan diferensiasi metaplastik, mewakili sekitar 1% dari semua kasus dan mempengaruhi wanita terutama pada pascamenopause. Karsinoma metaplastik agresif dan sering melibatkan kelenjar getah bening. Secara morfologis, karsinoma ini merupakan tumor yang mengandung sel-sel karsinoma duktal yang bercampur dengan elemen histologis lainnya, seperti sel skuamosa, sel spindel atau diferensiasi mesenkim lainnya, seperti sel kondroid, sel tulang, dan sel mioepitel (Nascimento & Otoni, 2020).

5. Karsinoma apokrin

Merupakan 1% sampai 4% dari semua kasus, dengan diferensiasi apokrin yang menonjol terdiri dari setidaknya 90%

sel tumor. Karsinoma ini umumnya memiliki derajat histologis yang tinggi dengan prognosis buruk dan mempengaruhi kelompok usia yang lebih luas, tetapi lebih sering terlihat pada wanita pascamenopause. Secara mikroskopis, sel tumor berukuran besar dengan sitoplasma eosinofilik granular yang melimpah, hasil positif untuk pewarnaan PAS (*Periodic acid-reactive Schiff*), nukleolus menonjol, serta ditemukan sel tumor dengan inti multilobulasi (Nascimento & Otoni, 2020).

6. Karsinoma musinosa

Karsinoma musinosa juga dikenal sebagai karsinoma koloid, berupa lendir dan mukoid, dan berupa 2% dari semua kasus yang baru didiagnosis. Subtipe ini telah memiliki prognosis yang baik dan sering mempengaruhi wanita di atas 60 tahun. Secara morfologis, tumor ini memiliki jumlah musin ekstraseluler yang melimpah, mengelilingi kelompok kecil sel tumor dengan pola pertumbuhan yang berbeda dan dengan *severe nuclear atypia* (Nascimento & Otoni, 2020).

7. Karsinoma kribriiformis

Memiliki prognosis yang baik, umumnya mengenai pasien yang berusia sekitar 50 tahun dan merupakan sekitar 1% sampai 3,5% dari semua kasus kanker payudara. Secara mikroskopis, subtipe ini menunjukkan pulau-pulau sel tumor yang seragam, dengan *low grade atypia*, penampilan cribriform pada 90% tumor dan sering dikaitkan dengan DCIS (*ductal carcinoma in situ*) tanpa invasi stroma yang jelas (Nascimento & Otoni, 2020).

8. Karsinoma tubular

Berdiferensiasi baik, terjadi pada wanita antara 50 sampai 60 tahun dan merupakan sekitar 2% dari semua kasus yang baru

didiagnosis. Kebanyakan karsinoma tubulus berhubungan dengan berbagai lesi proliferasif yang berpotensi pramaligna. Subtipe ini dicirikan oleh proliferasi tubulus yang menonjol (>90%), dapat bersudut, oval atau memanjang, dengan disposisi yang tidak teratur dan lumen terbuka yang ditutupi oleh satu lapisan epitel, biasanya tanpa adanya nekrosis dan mitosis (Nascimento & Otoni, 2020).

9. Karsinoma neuroendokrin

Merupakan sekitar 0,5% sampai 5% dari semua kasus kanker payudara dan umumnya terjadi pada usia yang lebih tua. Jenis tumor ini memiliki karakteristik yang mirip dengan tumor neuroendokrin pada saluran cerna dan paru-paru yang secara konsisten mengekspresikan penanda *chromogranin A* dan *synaptophysin* pada lebih dari 50% sel neoplastik. Secara morfologis, terdapat pola pertumbuhan infiltratif dengan agregat padat sel tumor yang tersusun dalam pola alveolar, trabekular atau roset, dan juga dapat diamati palasada perifer. Sel neoplastik dapat memiliki ukuran yang berbeda dan umumnya memiliki sitoplasma granular eosinofilik yang halus (Nascimento & Otoni, 2020).

2. Non-invasif

1. *Ductal carcinoma in situ* (DCIS)

Kanker yang terjadi di kelenjar susu (penghubung alveolus, kelenjar penghasil susu, dan puting susu) disebut *ductal carcinoma in situ* (DCIS) jika kanker belum menyebar ke luar jaringan kelenjar susu. Sel kanker terperangkap dalam saluran susu dan tidak menyerang jaringan lemak dan ikat di sekitarnya. DCIS adalah bentuk paling umum dari kanker payudara non-invasif, terhitung sekitar 90% (Putra, 2015).

2. *Lobular carcinoma in situ* (LCIS)

LCIS dicirikan oleh proliferasi sel-sel kohesif yang umumnya kecil dan sering longgar yang berasal dari unit lobular duktus terminalis, dengan atau tanpa keterlibatan pagetoid dari duktus terminalis. Hal ini justru perlu lebih diwaspadai karena merupakan tanda meningkatnya risiko kanker payudara, meskipun lebih jarang (Putra, 2015).

2.1.6. Stadium Kanker Payudara

Stadium kanker adalah penyakit berdasarkan hasil evaluasi medis dalam mendiagnosis kanker pasien, seberapa jauh penyebaran kanker, apakah sudah menyebar ke organ atau jaringan sekitar, atau menyebar ke tempat lain. Stadium kanker hanya diketahui pada tumor ganas atau kanker dan tidak ada pada tumor jinak. Berikut adalah stadium kanker payudara:

a. Stadium I

Kanker payudara stadium I juga dikenal sebagai stadium awal atau paling awal dari kanker yang dapat menyebar (invasif). Pada stadium ini tumor masih sangat kecil dan belum menyebar (Koh & Kim, 2019).

b. Stadium II

Kanker payudara stadium II disebut juga dengan stadium *invasive* atau kanker payudara invasif, pada stadium ini tumor biasanya berukuran 2-5 cm dan dapat menyebar ke kelenjar getah bening di bawah lengan pada sisi yang sama persis dengan tumor (Koh & Kim, 2019).

c. Stadium III

Kanker payudara stadium III juga dikenal sebagai kanker payudara lokal stadium awal. Pada pasien dengan penyakit ini, tumor berdiameter kurang dari 5 cm dan telah menyebar ke titik-titik kelenjar limfatik di aksila atau tumor berdiameter lebih besar dari 5 cm dan telah menyebar ke titik-titik di limfatik aksila (Koh & Kim, 2019).

d. Stadium IV

Kanker payudara stadium IV juga dikenal sebagai kanker payudara metastatik. Pada stadium ini, kanker sudah menyebar melalui payudara, ketiak dan kelenjar getah bening lainnya di dekat payudara. Penderita dapat memiliki tumor dengan ukuran berapapun, namun cenderung sudah menyebar ke tempat yang lebih jauh yaitu tulang, paru-paru, otak atau hati (Koh dan Kim, 2019).

2.1.7. Klasifikasi TNM

TNM merupakan sebuah singkatan yaitu “T” adalah *tumor size* atau ukuran tumor, “N” adalah *node* atau kelenjar getah bening dan “M” adalah metastatis atau penyebaran jauh. Perlu dilakukan penilaian ketiga faktor secara klinis sebelum dilakukan operasi, sesudah operasi dan sebelum dilakukan pemeriksaan histopatologi. Menurut *The American Joint Committee on Cancer (AJCC)* tahun 2018, penilaian TNM sebagai berikut:

1) T (*Tumor Size*), Ukuran Tumor**Tabel 1.** Ukuran tumor menurut AJCC

Kategori T	Kriteria T
TX	Tidak dapat menilai tumor
T0	Tumor primer tidak ada
Tis (DCIS)	Karsinoma duktal in situ
Tis (Paget)	Penyakit Paget pada puting tidak terkait dengan karsinoma invasif pada parenkim payudara yang mendasarinya, karsinoma dikategorikan berdasarkan ukuran dan karakteristik penyakit pada parenkim meskipun keberadaan penyakit Paget tetap harus diperhatikan.
T1	Tumor ≤ 20 mm
T1mi	Tumor ≤ 1 mm
T1a	Tumor > 1 mm tapi ≤ 5 mm
T1b	Tumor > 5 mm tapi ≤ 10 mm
T1c	Tumor > 10 mm tapi ≤ 20 mm
T2	Tumor > 20 mm tapi ≤ 50 mm
T3	Tumor > 50 mm
T4	Tumor dengan ukuran berapa pun dengan perluasan ke dinding dada atau ke kulit (ulserasi atau nodul makroskopik); invasi dermis saja tidak memenuhi syarat sebagai T4
T4a	Ekstensi ke dinding dada, tidak termasuk hanya perlekatan/invasi otot pektoralis
T4b	Ulserasi dan/atau nodul satelit makroskopik ipsilateral dan/atau edema (termasuk peau d'orange) kulit, yang tidak memenuhi kriteria karsinoma inflamasi
T4c	Tumor dengan kriteria T4a dan T4b
T4d	<i>Inflammatory carcinoma</i>

(Kalli *et al.*, 2018)2) N (*Node*), Kelenjar Getah Bening Regional**Tabel 2.** Kelenjar getah bening regional menurut AJCC

Kategori cN	Kriteria cN
cNX	Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai (misalnya, diangkat sebelumnya)
cN0	Tidak ada metastasis kelenjar getah bening regional
cN1	Metastasis ke kelenjar getah bening aksila tingkat I,II ipsilateral yang dapat digerakkan
cN1mi	Mikrometastasis
cN2	Metastasis pada kelenjar getah bening aksila tingkat I, II ipsilateral yang secara klinis terfiksasi atau kusut; atau pada kelenjar susu internal ipsilateral yang terdeteksi secara klinis tanpa adanya metastasis kelenjar getah bening aksila yang terbukti secara klinis

cN2a	Metastasis pada kelenjar getah bening aksila tingkat I, II ipsilateral yang terfiksasi satu sama lain (kusut) atau ke struktur lain
cN2b	Metastasis hanya pada kelenjar susu internal ipsilateral yang terdeteksi secara klinis dan tanpa adanya metastasis kelenjar getah bening aksila tingkat I, II yang terbukti secara klinis
cN3	Metastasis pada kelenjar getah bening infraklavikula (tingkat III aksila) ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan kelenjar getah bening aksila tingkat I, II; atau pada kelenjar getah bening mammae interna ipsilateral yang terdeteksi secara klinis dengan metastasis kelenjar getah bening aksila tingkat I, II yang terbukti secara klinis; atau metastasis pada kelenjar getah bening supraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila atau payudara internal
cN3a	Metastasis pada kelenjar getah bening infraklavikula ipsilateral
cN3b	Metastasis pada kelenjar getah bening mammae interna ipsilateral dan kelenjar getah bening aksila
cN3c	Metastasis di kelenjar getah bening supraklavikula ipsilateral

(Kalli *et al.*, 2018)

3) M (Metastasis), Penyebaran Jauh

Tabel 3. Penyebaran jauh menurut AJCC

Kategori M	Kriteria M
M0	Tidak ada bukti klinis atau radiografi metastasis jauh
cM0 (i+)	Tidak ada bukti klinis atau radiografi dari metastasis jauh, tetapi deposit sel tumor terdeteksi secara mikroskopis dalam darah yang bersirkulasi, sumsum tulang, atau jaringan nodal non-regional lainnya yang tidak > 0,2 mm pada pasien tanpa gejala atau tanda metastasis
cM1	Metastasis jauh terdeteksi dengan cara klinis dan radiografi
pM1	Setiap metastasis yang terbukti secara histologis di organ jauh; atau jika pada kelenjar non-regional, metastasis lebih besar dari 0,2 mm

(Kalli *et al.*, 2018)

Ketiga faktor tersebut kemudian digabung dan akan diperoleh *staging* kanker sebagai berikut:

Tabel 4. *Staging* kanker payudara menurut AJCC

Stage	TNM
0	Tis, N0, M0
IA	T1, N0, M0
IB	T0, N1mi, M0
	T1, N1mi, M0
IIA	T0, N1, M0
	T1, N1, M0
	T2, N0, M0
IIB	T2, N1, M0
	T3, N0, M0
IIIA	T0, N2, M0
	T1, N2, M0
	T2, N2, M0
	T3, N1, M0
	T3, N2, M0
IIIB	T4, N0, M0
	T4, N1, M0
	T4, N2, M0
IIIC	AnyT, N3, M0
IV	AnyT, AnyN, M1

(Kalli *et al.*, 2018)

2.1.8. Diagnosis Kanker Payudara

1. Kesadaran diri payudara

Cara pemeriksaan adalah sebagai berikut:

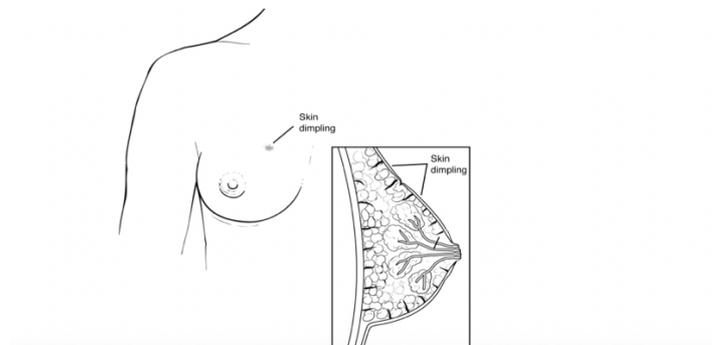
- a. Berdirilah di depan cermin dan periksa apakah ada kelainan di bagian dada. Biasanya kedua payudara tidak sama dan putingnya tidak sejajar. Perhatikan apakah ada kerutan, lubang atau puting susu.
- b. Letakkan kedua tangan di atas kepala dan lihat kembali kedua payudara.
- c. Tekuk badan hingga dada turun, lalu periksa kembali.

- d. Berbaring di tempat tidur, letakkan tangan kiri di belakang kepala dan letakkan bantal di bawah bahu kiri. Rasakan payudara kiri dengan telapak jari kanan untuk memeriksa benjolan. Cari juga benjolan atau bengkak di ketiak kiri sampai puting dan sekitarnya (American Cancer Society, 2019).

2. Pemeriksaan Fisik

a. Tindakan Inspeksi

Minta klien untuk mengangkat kedua lengan ke atas, kemudian menekan kedua tangan ke pinggang untuk mengencangkan otot dada. Pada setiap posisi, periksa ukuran, bentuk dan kesimetrisan puting susu serta periksa kelainan kulit seperti benjolan dan *skin dimpling*. Kemudian, minta klien untuk mencondongkan tubuh ke depan untuk melihat apakah kedua payudara menggantung dengan simetris (Kemenkes RI, 2015).



(Kemenkes RI, 2015).

Gambar 1. Kerutan pada payudara

b. Palpasi

1. Minta klien berbaring di meja pemeriksaan.
2. Letakkan bantal di bawah punggung pada sisi yang akan diperiksa untuk melebarkan jaringan ikat payudara untuk memudahkan pemeriksaan payudara.
3. Letakkan kain bersih di perut.
4. Letakkan tangan kiri pasien di atas kepala. Lihatlah payudaranya apakah terlihat seperti payudara asli dan apakah ada kerutan atau lekukan.
5. Rasakan payudara di permukaan ketiga jari tengah menggunakan teknik spiral, dimulai dari bagian luar payudara. Setelah setiap putaran, tekan payudara dengan kuat dan gerakkan jari secara bertahap ke arah areola. Lanjutkan sampai semua bagian diperiksa. Perhatikan apakah ada benjolan atau nyeri. Basahi ujung jari dengan sabun encer atau betadine untuk mempermudah menemukan benjolan di ketiak.



(Kemenkes RI, 2015).

Gambar 2. Teknik spiral

6. Remas puting dengan lembut menggunakan ibu jari dan telunjuk. Lihat apakah cairannya bening, keruh atau berdarah. Keluarnya cairan keruh dari satu atau kedua

payudara dianggap normal hingga satu tahun setelah kelahiran atau penghentian menyusui.

7. Ulangi langkah ini pada payudara kiri.
8. Untuk mengidentifikasi perlekatan payudara, minta ibu duduk dan angkat lengan kiri setinggi bahu. Jika perlu, minta ibu untuk meletakkan tangannya di bahu pemeriksa. Tekan di bagian luar otot dada, gerakkan jari-jari ke pangkal ketiak untuk memeriksa kelenjar getah bening yang membesar atau nyeri tekan. Penting untuk melakukan palpasi di dasar payudara karena disini biasanya kanker terjadi.
9. Ulangi langkah ini untuk payudara kiri.
10. Setelah selesai pemeriksaan, minta ibu untuk memakai kembali pakaiannya.
11. Catat hasilnya dan tunjukkan pada ibu cara melakukan SADARI (Kemenkes RI, 2015).

3. Pemeriksaan penunjang

Pedoman *American Cancer Society* untuk deteksi dini kanker payudara bervariasi tergantung pada usia wanita. pemeriksaan ini termasuk mammografi, *clinical breast examination* (CBE), dan *magnetic resonance imaging* (MRI) dapat dilakukan untuk wanita berisiko tinggi. Berikut pemeriksaan yang dapat dilakukan:

a. Mammografi

Mammografi adalah prosedur x-ray dosis rendah yang memungkinkan visualisasi struktur internal payudara. Rata-rata mamografi akan mendeteksi 80%-90% kanker payudara pada wanita tanpa gejala. *The American Cancer Society* merekomendasikan bahwa wanita menerima mammogram tahunan dimulai pada usia 40 tahun. Mammogram sangat

penting diterima secara teratur karena telah banyak kanker payudara didiagnosis sebagai kanker yang lebih lanjut karena tidak menerima mammogram secara teratur (*American Cancer Society, 2019*).

b. *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*

MRI adalah pemeriksaan yang dilakukan dengan menggunakan medan magnet untuk menghasilkan gambar penampang tubuh yang detail. Pemeriksaan MRI untuk pencitraan payudara menggunakan bahan kontras, biasanya gadolinium DTPA yang disuntikkan ke pembuluh darah kecil di lengan sebelum atau selama pemeriksaan. Hal ini dilakukan untuk meningkatkan kemampuan MRI dalam menangkap gambar detail jaringan payudara. Pemeriksaan MRI dianjurkan bersama dengan mammogram tahunan karena MRI tidak dimaksudkan untuk menggantikan mammogram (*American Cancer Society, 2019*).

c. *USG payudara*

USG payudara dilakukan apabila pada pemeriksaan SADARI terdapat benjolan sehingga dibutuhkan pemeriksaan lanjutan dengan USG maupun mammografi. USG dilakukan terutama untuk membuktikan adanya massa kistik dan solid atau padat yang mengarah pada keganasan dan dilakukan pada perempuan di bawah usia 40 tahun (*Kemenkes RI, 2015*).

2.1.9. Penanganan Kanker Payudara

1. Operasi

Pembedahan merupakan terapi yang paling awal untuk pengobatan kanker payudara. Tujuan utama dari operasi kanker payudara adalah untuk mengangkat kanker dan menentukan stadiumnya. Perawatan bedah melibatkan mastektomi (operasi pengangkatan seluruh payudara) atau *breast conservation surgery* (BCS). Dengan BCS (juga dikenal sebagai mastektomi parsial atau lumpektomi), hanya jaringan kanker, ditambah tepi jaringan normal (margin tumor) yang diangkat. Dalam kebanyakan kasus, BCS diikuti oleh radiasi ke payudara. Mastektomi juga dapat diikuti dengan radiasi (*American Cancer Society, 2019*).

Metastasectomy adalah pengangkatan tumor metastatik pada kanker payudara. Prosedur ini masih kontroversial di kalangan profesional, namun, jika ada indikasi dan kondisi tertentu, harapan hidup lebih lama setelah pengangkatan metastasis. Prosedur ini dilakukan pada kanker payudara yang telah bermetastasis ke kulit, paru-paru, hati, dan payudara sebelahnya. Dalam kasus metastasis otak, manfaat klinis dari pengangkatan metastasis masih kontroversial. Indikasi untuk prosedur ini adalah tumor metastatik individu pada suatu organ atau gejala dan tanda akibat tekanan pada organ sekitarnya. Syarat untuk metastasektomi adalah keadaan umum cukup baik dengan masa bebas penyakit > 36 bulan (*Kemenkes RI, 2018*).

2. Terapi radiasi

Terapi radiasi sering digunakan setelah operasi untuk menghancurkan sel-sel kanker yang tersisa di payudara, dinding dada, atau area ketiak dan mengurangi risiko kekambuhan. *Breast conserving surgery* hampir selalu diikuti dengan terapi radiasi ke

payudara. Radiasi juga dapat digunakan untuk mengobati gejala kanker payudara stadium lanjut, terutama bila telah menyebar ke sistem saraf pusat atau tulang. Terapi radiasi dapat diberikan sebagai radiasi sinar eksternal, terapi radiasi internal (*brachytherapy*), atau kombinasi keduanya. Metodenya tergantung pada jenis, stadium, dan lokasi tumor, serta karakteristik pasien dan preferensi dokter dan pasien. Radiasi sinar eksternal adalah jenis radiasi standar, di mana radiasi dari mesin di luar tubuh difokuskan pada area yang terkena kanker. *Brachytherapy* menggunakan sumber radioaktif yang ditempatkan dalam kateter atau perangkat lain yang dimasukkan ke dalam rongga yang tersisa setelah BCS dan terkadang menjadi pilihan bagi pasien dengan kanker payudara stadium awal. Pilihan lain yang jarang dilakukan yaitu terapi radiasi intraoperatif, di mana sebagian kecil radiasi diberikan ke dalam rongga yang ditinggalkan oleh pengangkatan tumor selama BCS (*American Cancer Society, 2019*).

3. Kemoterapi

Kemoterapi diberikan berupa obat tunggal atau kombinasi dari beberapa kombinasi obat kemoterapi. Kemoterapi diberikan secara bertahap, biasanya hingga 6-8 siklus untuk mencapai efek yang diharapkan dengan efek samping yang dapat diterima. Hasil pemeriksaan imunohistokimia dilakukan sebagai bahan pertimbangan untuk menentukan rejimen kemoterapi yang akan diberikan. Beberapa kombinasi kemoterapi yang sudah menjadi standar lini pertama (*first line*):

1. CMF

Siklofosfamid 100 mg/m^2 hari 1-14 (oral) (dapat diganti dengan injeksi siklofosfamid 500 mg/m^2 hari 1 dan 8), metotreksat 50 mg/m^2 i.v hari 1 dan 8, fluorouracil 500 mg/m^2 i.v pada hari 1 dan 8, dengan interval 3-4 minggu sebanyak 6 siklus.

2. KAF

Cyclophosphamide 500 mg/m² hari 1, doxorubin 50 mg/m² hari 1, fluorouracil 500 mg/m² hari 1, dengan interval 3 minggu atau 21 hari sebanyak 6 siklus.

3. CEF

Cyclophosphamide 500 mg/m² hari 1, epirubicin 70 mg/m² hari 1, fluorouracil 500 mg/m² hari 1 dengan interval 3 minggu atau 21 hari sebanyak 6 siklus.

Pilihan kemoterapi untuk kelompok HER2-negatif adalah paclitaxel atau docetaxel-cyclophosphamide dosis AC+ terkonsentrasi. Pilihan kemoterapi untuk HER2 positif adalah AC+TH atau TCH (Depkes RI, 2018).

4. Terapi hormonal (endokrin)

Pemeriksaan immunohistokimia memegang peranan penting dalam menentukan pilihan kemoterapi 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 (Kemenkes RI, 2018).

5. Imunoterapi

Obat imunoterapi adalah bidang pengobatan kanker payudara yang sedang berkembang. Obat-obatan ini merangsang sistem kekebalan

tubuh seseorang untuk mengenali dan menghancurkan sel kanker secara lebih efektif. Inhibitor pos pemeriksaan adalah salah satu jenis obat imunoterapi yang telah diidentifikasi untuk mengobati beberapa jenis kanker payudara, terutama subtipe triple negatif. Obat-obatan yang menargetkan pos pemeriksaan ini membantu memulihkan respons imun terhadap sel kanker payudara. Atezolizumab menargetkan "pos pemeriksaan" PD-L1 dan dapat digunakan bersama dengan obat kemoterapi nabpaclitaxel pada pasien dengan kanker payudara triple negatif stadium lanjut yang tumornya membuat protein PD-L1. Penelitian tentang obat imunoterapi lain untuk pengobatan kanker payudara metastatik masih berlangsung (*American Cancer Society*, 2019).

2.1.10. Faktor Prognosis dan Prediktif Kanker Payudara

1. Faktor prognosis

a. Ukuran tumor

Pengukuran tumor wajib untuk menilai prognosis kanker payudara karena ada kemungkinan meningkatnya pembentukan metastasis seiring dengan meningkatnya ukuran tumor. Pasien dengan ukuran tumor <1 cm memiliki kelangsungan hidup mendekati 100% yaitu 5 tahun, dibandingkan dengan pasien ukuran tumor 1-3 cm yaitu 89% dan untuk pasien dengan ukuran tumor 3-5 cm adalah 86% (Nicolini *et al*, 2017).

b. *Grade* tumor

Grade tumor digunakan untuk menentukan prognosis pasien kanker payudara dengan membandingkan penampakan mikroskopis sel kanker payudara dengan jaringan payudara

normal. Salah satu sistem penilaian yang banyak digunakan adalah sistem Nottingham. Ini menggunakan tiga fitur mikroskopis untuk menentukan tingkat tumor, pleomorfisme nuklir, pembentukan kelenjar atau tubular, dan jumlah sel yang membelah. Masing-masing faktor ini dinilai dari 1 hingga 3 (1 paling dekat dengan payudara normal dan 3 paling kecil). Grade 1 diberikan jika skor tumor total adalah 3-5. Jika skor total adalah 6 atau 7, tumor akan ditetapkan sebagai grade 2. Jika skor total adalah 8 atau 9, tumor akan ditetapkan sebagai grade 3 (Nicolini *et al.*, 2017).

c. Usia

Usia pasien kanker payudara merupakan faktor prognostik independen yang penting. Terlepas dari ukuran tumor, usia ditemukan menjadi faktor penting, dengan wanita yang lebih muda memiliki tingkat kelangsungan hidup yang jauh lebih rendah daripada wanita yang lebih tua. Kanker payudara yang lebih agresif ditemukan terutama pada pasien yang lebih muda (20-39 tahun), sedangkan jenis kanker payudara dengan prognosis yang lebih baik dikaitkan dengan pasien yang lebih tua (≥ 40 tahun). Wanita muda memiliki ER positif yang lebih rendah, tumor yang lebih besar, tingkat ekspresi reseptor 2 faktor pertumbuhan epidermal manusia yang lebih tinggi, tumor tingkat tinggi, kepositifan kelenjar getah bening dan kecenderungan penurunan kelangsungan hidup bebas penyakit. (Koleckova *et al.*, 2017).

d. Biomarker molekuler

Tidak hanya memberikan informasi prognostik, biomarker molekuler dapat memprediksi respons terhadap pengobatan yaitu *Oncotype DX*, *MammaPrint* dan uPA/PAI-1 (Femtele). *Oncotype DX* menggunakan RT-PCR, pengujian

mengukur ekspresi 21 gen pada tingkat mRNA. *Oncotype DX* memiliki dua kegunaan utama pada kanker payudara yaitu memprediksi kemungkinan kekambuhan penyakit dan mengidentifikasi pasien yang mungkin mendapat manfaat dari kemoterapi adjuvan. *MammaPrint* menggunakan *microarrays* untuk mengukur ekspresi 70 gen yang terlibat dalam semua sifat kanker utama. Mengukur uPA dan PAI-1 mengukur dua protein dalam ekstrak kanker payudara segar atau beku segar dengan ELISA. Pasien dengan kadar tinggi dari kedua protein ini memiliki hasil yang jauh lebih buruk daripada mereka yang memiliki kadar rendah (Nicolini *et al.*, 2017).

2. Faktor prediktif

a. Reseptor Estrogen dan Progesteron (ER dan PR)

ER, yaitu ER- α , adalah biomarker paling penting yang tersedia untuk kanker payudara. Pengukuran ER wajib dilakukan pada semua kasus kanker payudara yang baru didiagnosis juga pada lesi rekuren atau metastasis. Meskipun ER dapat memberikan informasi prognostik dan terapeutik, penggunaan klinisnya yang paling penting adalah sebagai biomarker prediktif untuk terapi hormon. Jika pasien ER positif, suntikan hormonal harus diberikan atau setidaknya dipertimbangkan untuk digunakan. Di sisi lain, jika ER tidak ada, endokrinologi harus ditahan. Sebagai prediktor untuk terapi hormon, ER digunakan dalam pengobatan penyakit baru, adjuvan, dan lanjut (Nicolini *et al.*, 2017).

b. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2)

Seperti halnya ER, pengukuran HER2 sekarang wajib dilakukan pada semua kasus baru kanker payudara invasif

dan pada lesi rekuren atau metastasis. Ekspresi berlebih HER2 mendorong pertumbuhan tumor dengan mengaktifkan jalur pensinyalan MAPK dan PI3K/AKT, sehingga mendorong proliferasi sel, invasi, dan metastasis. Selain itu, ekspresi berlebih HER2 yang dapat meningkatkan karsinogenesis atau pertumbuhan tumor adalah dengan kerusakan membran. Distorsi ini dapat mengakibatkan sel menjadi kurang terikat pada matriks ekstraseluler atau sel tetangga sekitarnya dan dengan demikian lebih rentan terhadap fenotip invasif. Sementara ER hadir pada sekitar 80% kanker payudara, gen HER2 hanya diperkuat atau diekspresikan pada 15-20% kasus invasif. Secara umum, tumor HER2 positif lebih sering ditemukan ER negatif daripada tumor ER positif (Nicolini *et al.*, 2017).

c. Mutasi P53

Penelitian oleh Yamamoto *et al.* tahun 2014 menunjukkan bahwa akumulasi p53 adalah prediktor kuat dari kekambuhan awal dan akhir. Mutasi gen TP53 adalah salah satu mutasi somatik yang paling sering pada kanker payudara. Selain itu, pasien dengan ekspresi p53 tinggi memiliki kelangsungan hidup bebas penyakit yang secara signifikan lebih pendek. Akumulasi p53 adalah prediktor kuat dari kekambuhan awal dan akhir pada pasien kanker payudara ER-positif yang diobati dengan inhibitor aromatase sebagai terapi tambahan endokrin. Oleh karena itu, perubahan gen TP53 dapat menjadi karakteristik biologis utama kanker payudara ER-positif (Yamamoto *et al.*, 2014).

2.2. Indeks Massa Tubuh

Sejak 1995, WHO menyarankan untuk menggunakan Indeks Massa Tubuh (IMT) sebagai alat pemantauan keadaan tubuh yang dikategorikan sebagai *underweight*, normal, *overweight*, dan *obese* (Philip *et al.*, 2021). Berikut klasifikasi IMT menurut WHO *guidelines*:

Tabel 5. Klasifikasi IMT menurut WHO

Klasifikasi	WHO IMT (kg/ m ²)
Kurus (<i>underweight</i>)	<18,5
Normal	18,5-24,9
Gemuk (<i>overweight</i>)	25-29,9
Obesitas	>30

(Lim *et al.*, 2017).

IMT dihitung dengan cara membagi nilai berat badan dalam kilogram dengan tinggi badan dalam meter kuadrat (Lim *et al.*, 2017). Secara matematis dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\text{IMT} = \frac{\text{berat badan (kg)}}{(\text{tinggi badan (m)})^2}$$

Perhitungan IMT adalah salah satu metode skrining yang baik. Hal ini karena prosedur IMT mudah dilakukan, tidak invasif, dan tidak membahayakan. Namun, komponen perhitungan yang hanya menggunakan data berat dan tinggi badan memiliki keterbatasan dalam menilai lemak tubuh karena setiap peningkatan IMT tidak selalu diikuti oleh peningkatan lemak tubuh. Individu dengan massa otot yang lebih tinggi juga bisa meningkatkan nilai IMT. Meskipun memiliki batasan klinis, IMT merupakan pengukuran yang direkomendasikan untuk menilai massa tubuh (Gutin I, 2018).

2.3. Metastasis Kanker Payudara

Proses invasi-metastatik diawali dari invasi lokal. Invasi dimulai dengan migrasi sel kanker dari tumor primer lokal ke stroma sekitarnya dan kemudian ke jaringan normal yang berdekatan. Pada tahap ini, sel tumor epitel primer mengalami serangkaian perubahan morfologi dan biokimia, mengembangkan fenotipe mesenkim yang terkait dengan motilitas tinggi dan resistensi terhadap anoikis dalam proses yang dikenal sebagai *epithelial-mesenchymal transition* (EMT). EMT dimulai dengan hilangnya protein sambungan sel yang terlibat dalam jaringan epitel, seperti E-cadherin, claudins, occludins, dan catenins diikuti oleh ekspresi penanda mesenkimal seperti N-cadherin dan vimentin. Perubahan sifat dan karakteristik seluler ini dimediasi *transforming growth factor- β* (TGF- β), *epidermal growth factor* (EGF), dan *insulin-like growth factor* (IGF)] dan faktor transkripsi pengaktif EMT (Snail, Slug, Rotate dan ZEB-1/2) yang mengaktifkan migrasi sel tumor sehingga mengarah pada pembentukan lamellipodia, filopodia, dan infiltrat. Selama perkembangan, sel-sel mammae ganas memprogram ulang fungsi sel stroma inang, termasuk adiposit, fibroblas, sel endotel, berbagai sel yang berasal dari sumsum tulang, dan sel infiltrasi sistem kekebalan (Barone *et al.*, 2019).

Selanjutnya, proses intravasasi terjadi berupa masuknya sel tumor secara aktif ke dalam limfatik atau pembuluh darah. Hal ini diperantarai oleh mekanisme *remodeling* sitoskeletal dan aktivasi enzim pengubah ECM. Langkah selanjutnya dari kaskade invasi-metastasis adalah ekstravasasi, di mana sel-sel kanker menempel pada endotel vaskular di organ target dan meninggalkan sirkulasi. Peristiwa ini dikaitkan dengan ekspresi molekul adhesi sel spesifik dan sekresi faktor yang menginduksi hiperpermeabilitas vaskular. Kanker payudara sering bermetastasis ke tempat-tempat seperti paru-paru, tulang, hati dan otak, yang tidak memiliki hubungan vaskular langsung dengan jaringan kelenjar susu. Proses selanjutnya adalah terbentuknya mikrometastasis setelah perkembangannya tidak terdeteksi secara klinis. Sel kanker payudara akan tumbuh sampai membentuk

metastasis makroskopik (transisi mikrometastatik ke makrometastatik) (Barone *et al.*, 2019).

2.4. Hubungan IMT dengan Metastasis Kanker Payudara

1. IMT tinggi (*overweight* dan obesitas)

a. Estrogen

Dalam siklus normal, tempat primer sintesis hormon estrogen adalah di ovarium dan juga dapat diproduksi dalam jaringan lemak. Wanita *overweight* atau obesitas terlebih pascamenopause akan memiliki konsentrasi estrogen yang tinggi dalam sirkulasi karena sebagian besar estrogen diproduksi di jaringan adiposa. Selain itu, di jaringan adiposa perifer, wanita *overweight* atau obesitas memiliki aktivitas enzim aromatase yang tinggi sehingga dengan dirangsang oleh interleukin-6 (IL-6) dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dapat mengubah androstenedion menjadi estrogen dan testosteron menjadi estradiol. Peningkatan kadar estradiol tersebut penting dalam perkembangan dan pertumbuhan kanker payudara, termasuk metastasis (Wang *et al.*, 2020).

Pada kanker payudara, estrogen dapat bertindak melalui mekanisme yang terkait dengan regulasi ekspresi gen. Mekanisme ini dapat bergantung pada elemen estrogen-respon (ERE) dan dapat juga tidak bergantung pada ERE. Dalam aktivasi genom yang bergantung pada ERE, pengikatan estrogen pada reseptornya berhubungan dengan peningkatan interaksi dengan protein koaktivator untuk mengikat ERE dalam DNA untuk menghasilkan perubahan ekspresi gen yang mengatur pertumbuhan, diferensiasi, apoptosis, dan angiogenesis. Dalam aktivasi yang tidak bergantung pada ERE, kompleks estrogen-ER dapat berinteraksi dengan faktor transkripsi terikat DNA lainnya seperti Fos/Jun untuk mengikat situs AP-1 atau SP1 di

daerah promotor gen target sehingga menghasilkan aktivasi transkripsi gen. Mekanisme juga dapat terjadi akibat tindakan yang dimediasi melalui aktivasi ER yang terlokalisasi dekat atau pada membran plasma. ER terkait membran dapat berinteraksi dengan banyak protein termasuk protein adaptor, protein G, Src, reseptor faktor pertumbuhan (EGFR, IGFR1, HER2), kinase sitoplasma (MAPKs, PI3K, AKT) serta enzim pensinyalan (adenil siklase). Tindakan yang dimediasi oleh mekanisme ini tidak tergantung pada perubahan transkripsi gen. Hal ini juga dapat mempengaruhi perkembangan tumor (Bhardwaj *et al.*, 2019).

b. Leptin

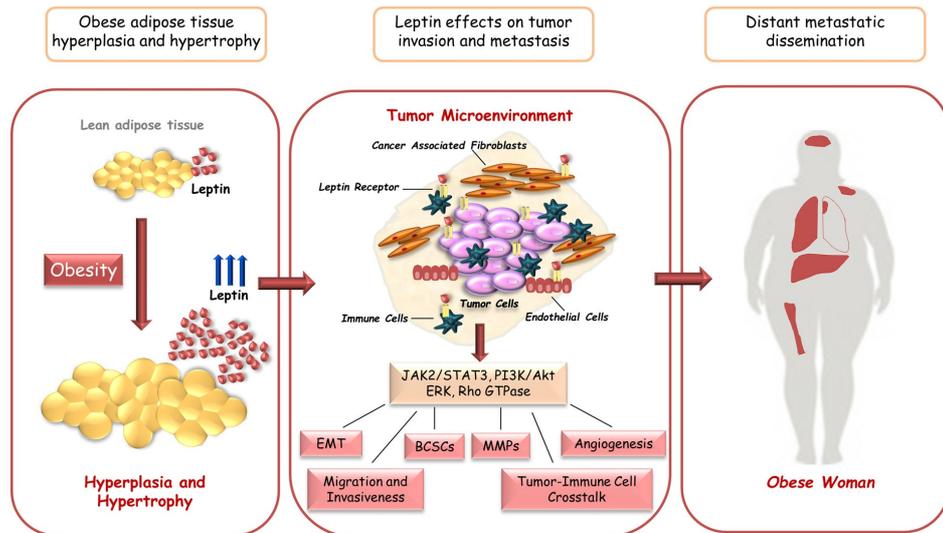
Adiposit menghasilkan faktor leptin yang dianggap sebagai pengatur utama nafsu makan serta homeostasis keseimbangan energi. Pada obesitas, sel adiposit mengalami hipertrofi dan hiperplasia yang menyebabkan perubahan patofisiologi seperti peningkatan kadar asam lemak bebas (FFA) dan trigliserida, peningkatan kadar glukosa darah, dan resistensi insulin. Di antara adipokin, tingkat sirkulasi leptin meningkat sebanding dengan IMT dan massa lemak tubuh total sehingga dianggap berperan penting dalam penyebaran kanker payudara (Barone *et al.*, 2019).

Leptin bekerja melalui reseptor leptin transmembran (ObR), terdiri dari enam isoform (ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObRe, dan ObRf) yang diturunkan dari penyambungan RNA alternatif dari gen *db* dan berbagi domain pengikatan leptin yang sama tetapi motif intraseluler yang berbeda. ObRb adalah satu-satunya isoform yang mengandung domain intraseluler yang diperlukan untuk aktivasi pensinyalan JAK-STAT oleh leptin. Selain jalur JAK-STAT, pengikatan leptin ke reseptor ObRb juga memodulasi substrat reseptor insulin (IRS), phosphoinositide-3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), protein kinase C (PKC), mitogen-activated protein kinases (MAPKs), dan Rho-family GTPase yang meningkatkan

proliferasi dan transformasi kanker payudara serta secara khusus mempengaruhi tahap kaskade metastatik (Barone *et al.*, 2019).

Melalui aktivasi jalur PI3K/Akt/ATF-2 tersebut, leptin mendorong migrasi dan invasi tumor payudara melalui ekspresi IL-18 dalam sel kanker payudara yang mengarah pada invasi. Selain itu, jalur aktivasi juga dapat secara langsung mempengaruhi IL-8 dalam menstimulasi sel kanker payudara dalam menjalankan *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) dan mempengaruhi pengaturan ekspresi *matrix metalloproteinase* (MMP) pada kanker payudara. Melalui aktivasi pensinyalan STAT3, leptin juga mampu merangsang pembentukan *breast cancer stem cells* (BCSC) (Li *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2015).

Aktivasi jalur ini oleh leptin juga mempengaruhi angiogenesis, yaitu pembuluh darah yang menginvasi dan tumbuh di lingkungan tumor dan merupakan salah satu penanda kanker. Adiposit mengatur angiogenesis dengan mensekresi leptin yang secara sinergis merangsang pertumbuhan vaskular bersamaan dengan VEGF dan faktor pertumbuhan fibroblas (FGF) 2. Selain itu, leptin menginduksi proliferasi fibroblas dan menarik makrofag bersama dengan sel inflamasi lainnya di lingkungan mikrotumor, sehingga mendorong angiogenesis melalui beberapa faktor pertumbuhan atau pensinyalan sitokin. Leptin juga mendorong invasi dan metastasis sel kanker payudara dengan merangsang ekspresi IL-18 melalui ObR, NF- κ B dan NF- κ B1 dalam *tumor associated macrophages* (TAMs) (Li *et al.*, 2016; Gonzalez-Perez *et al.*, 2013; Guo *et al.*, 2012).



(Barone *et al.*, 2019)

Gambar 3. Peran potensial *adipocyte-derive leptin* pada kaskade metastatik kanker payudara

Invasi dan metastasis jauh oleh sel kanker adalah peristiwa yang menyebabkan sebagian besar kematian akibat kanker. Leptin berpotensi memiliki dampak kuat pada penyebaran kanker ke organ yang berbeda. Terlepas dari efek patologis yang telah disebutkan di atas, leptin dapat mempengaruhi proses penyakit melalui sejumlah mekanisme seperti peningkatan proliferasi sel, angiogenesis, dan interaksi dengan berbagai sitokin (Ray & Cleary, 2017).

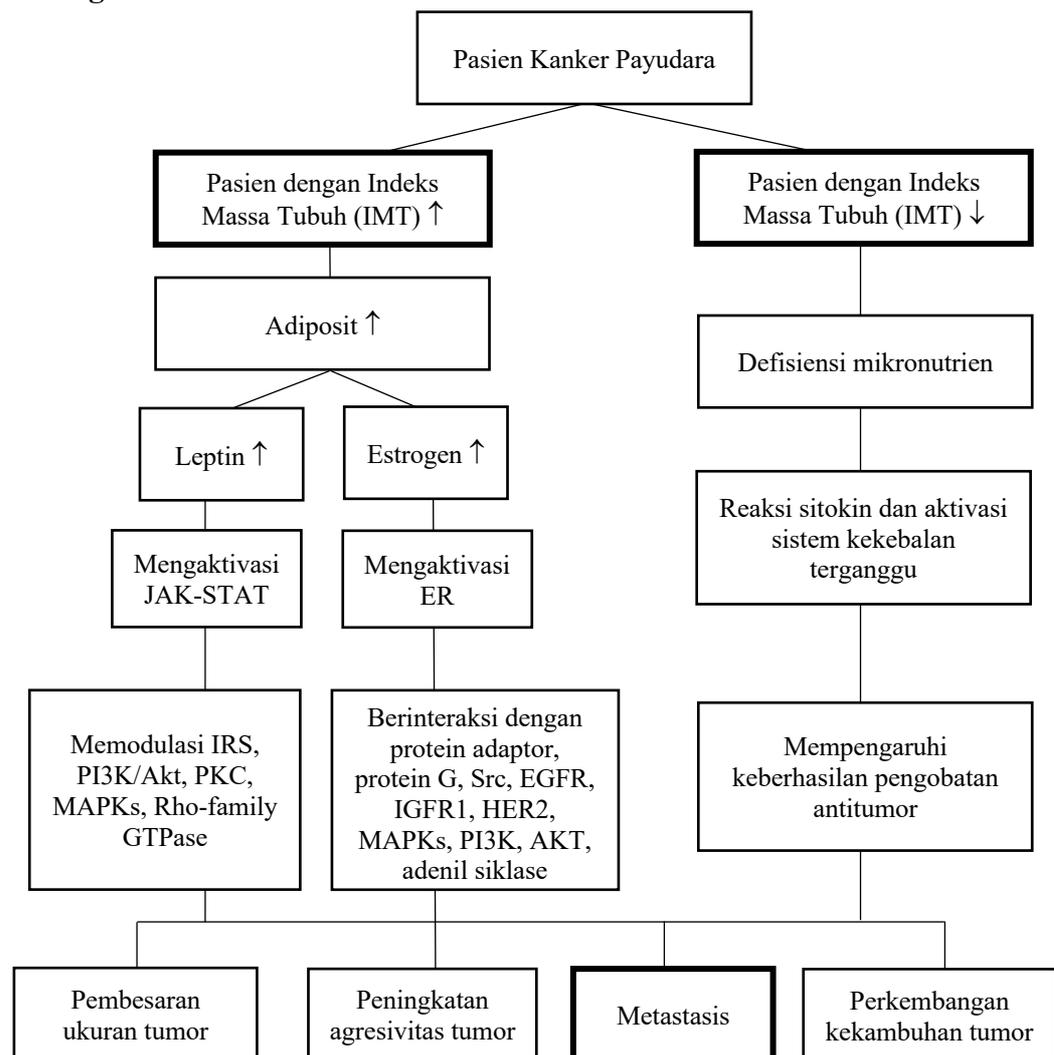
Peningkatan rasio serum leptin/adiponektin pada pasien kanker payudara berkorelasi positif dengan ukuran tumor serta metastasis kelenjar getah bening. Ekspresi leptin dan/atau reseptornya dalam sampel kanker payudara juga berkorelasi dengan agresivitas tumor. Demikian pula, pasien dengan kanker payudara yang memiliki peningkatan kadar transkrip mRNA ObR pada tumor payudara mereka, bersamaan dengan peningkatan kadar leptin serum, memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien dengan leptin serum rendah (Barone *et al.*, 2019).

2. IMT rendah (*underweight* dan normal)

Ada beberapa kemungkinan mekanisme yang mendasari hubungan antara kurus atau *underweight* dan hasil yang buruk setelah pengobatan kanker payudara. Sel tumor berinteraksi dengan sel imun yang bersirkulasi melalui berbagai sinyal molekuler, dari karsinogenesis awal hingga metastasis. Melalui interaksi sistemik dan lokal ini, sel imun dapat menghambat atau mendorong perkembangan tumor dan juga mempengaruhi kemanjuran pengobatan antitumor sistemik. Pada pasien yang menunjukkan kekurangan gizi kronis dan defisiensi mikronutrien, reaksi sitokin dan aktivasi selanjutnya dari sistem kekebalan terganggu yang dapat mempengaruhi interaksi sistem kekebalan tumor (Chen *et al*, 2020).

Terdapat kemungkinan bahwa setidaknya beberapa pasien *underweight* kekurangan gizi mungkin dapat dikaitkan dengan peningkatan risiko kekambuhan kanker. Kategori *underweight* dapat mencakup pasien kurang gizi dan pasien sehat aktif dengan tipe tubuh kurus yang diturunkan. Oleh karena itu, hubungan rinci antara kekambuhan kanker payudara dan kekurangan gizi masih harus dieksplorasi (Chen *et al*, 2020).

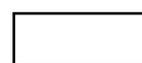
2.5. Kerangka Teori



Keterangan: Pada pasien dengan peningkatan indeks massa tubuh, adiposit akan meningkat, menyebabkan peningkatan kadar estrogen dan kadar leptin (Wang *et al.*, 2020). Kadar leptin yang meningkat menyebabkan aktivasi jalur pensinyalan JAK-STAT yang akan memodulasi IRS, PI3K/AKT, PKC, MAPKs, Rho-family GTPase (Barone *et al.*, 2019). Selain itu, kadar estrogen yang meningkat juga menyebabkan aktivasi ER yang berinteraksi dengan protein adaptor, protein G, Src, EGFR, IGFR1, HER2, MAPKs, PI3K, AKT, adenil siklase (Bhardwaj *et al.*, 2019). Pasien IMT rendah mengalami defisiensi mikronutrien yang akan mengganggu reaksi sitokin dan aktivasi sistem kekebalan. Ini berpengaruh pada keberhasilan pengobatan antitumor. Mekanisme tersebut akhirnya akan mempengaruhi pembesaran ukuran tumor, agresivitas, kekambuhan, dan metastasis pada kanker payudara (Chen *et al.*, 2020).



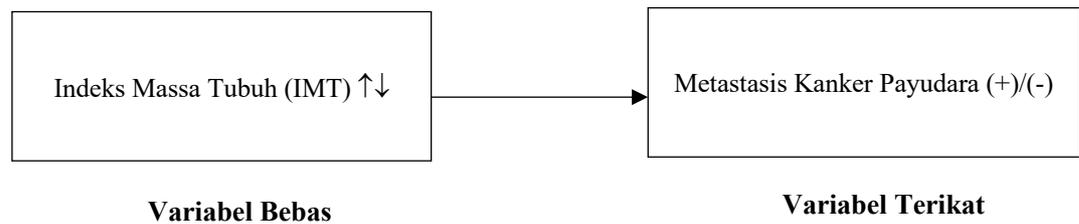
: Variabel yang diteliti



: Variabel yang tidak diteliti

Gambar 4. Kerangka teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka konsep

2.7. Hipotesis Penelitian

2.7.1. Hipotesis Null (Ho)

Tidak terdapat hubungan antara Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan metastasis kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

2.7.2. Hipotesis Alternatif (Ha)

Terdapat hubungan antara Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan metastasis kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1.Desain Penelitian

Desain penelitian yang digunakan adalah penelitian analitik dengan pendekatan studi *cross sectional*. Ini merupakan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui apakah ada hubungan antara variabel independen (indeks massa tubuh) dan variabel dependen (metastasis kanker payudara) menggunakan data sekunder rekam medis pasien kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Januari-Desember 2019.

3.2.Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung pada September-Desember 2022.

3.3.Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien kanker payudara di Rumah Sakit Dr. H. Abdul Moeloek Lampung periode Januari-Desember 2019. Sampel dalam penelitian ini merupakan pasien kanker payudara yang sebelumnya telah dilakukan pemeriksaan berat badan dan tinggi badan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

3.3.1. Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *total sampling* yaitu teknik pengambilan sampel berupa jumlah sampel sama dengan populasi sehingga jumlah sampel sebanyak 134 orang. Pada penelitian ini pengambilan sampel didasarkan pada kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan.

3.3.2. Kriteria Sampel

3.3.2.1 Kriteria Inklusi

1. Data rekam medik seluruh pasien yang terdiagnosis kanker payudara dengan metastasis dan non-metastasis di RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung periode Januari – Desember 2019.
2. Rekam medik pasien kanker payudara yang disertai data pemeriksaan berat badan dan tinggi badan.

3.3.2.2 Kriteria Eksklusi

1. Data rekam medik yang tidak jelas, tidak lengkap, atau tidak terbaca.
2. Pasien yang belum melakukan pemeriksaan seperti biopsi dan MRI.
3. Pasien yang belum melakukan perawatan seperti kemoterapi dan operasi mastektomi atau MRM.

3.3.3. Besar Sampel

Penghitungan besar sampel menggunakan rumus Slovin sebagai berikut:

$$n = \frac{N}{1 + N(e)^2}$$

$$n = \frac{134}{1 + 134(0,05)^2}$$

$$n = \frac{134}{1 + 0,335} = \frac{134}{1,335} = 100$$

Besar sampel yang diharapkan pada penelitian ini adalah 100 orang.

Keterangan:

- n = Besar sampel
 N = Jumlah populasi
 e = Margin error yang ditoleransi

3.4. Definisi Operasional

Tabel 6. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1	Metastasis	Pasien yang terdiagnosa menderita kanker payudara yang sel kankernya mengalami penyebaran (Sari dan Khati, 2022).	Pemeriksaan penunjang	1. Tidak metastasis 2. Metastasis	Nominal
2	Indeks Massa Tubuh	Hasil perhitungan berat badan (kg) dibagi tinggi badan (m) pangkat dua dan dikategorikan berdasarkan pengelompokan IMT pada populasi Indonesia (Lim <i>et al.</i> , 2017; Kemenkes RI, 2014).	Pengukur TB dan BB	1. <i>Underweight</i> (<18,5) 2. Normal (18,5-24,9) 3. <i>Overweight</i> (25-29,9) 4. Obesitas (>30) (Lim <i>et al.</i> , 2017).	Ordinal
3	Usia	Usia saat pasien didiagnosis kanker payudara.	Data rekam medis	1. <48 2. ≥48	Ordinal
4	Lokasi	Organ-organ yang mengalami metastasis yang menyebar melalui pembuluh darah atau limfa (Sari dan Khati, 2022).	Pemeriksaan penunjang	3. Paru 4. Tulang 5. Hati	Nominal
5	Grade	Hasil penilaian mikroskopis sel kanker berdasarkan jumlah sel yang mengalami mitosis, kemiripan bentuk sel ganas dengan sel asal, dan susunan homogenitas	Pemeriksaan penunjang	1. I 2. II 3. III	Ordinal

6	Jenis	dari sel (Agustina, 2017). Kanker bersifat non-invasif (tidak menyebar) dan invasif ke bagian tubuh, seperti kelenjar limfa dan lainnya, melalui peredaran darah (Putra, 2015).	Pemeriksaan penunjang	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Invasif carcinoma no special type</i> 2. <i>Invasif lobular carcinoma</i> 3. <i>Mucinous carcinoma</i> 4. <i>Ductal & lobular carcinoma</i> 	Nominal
---	-------	--	-----------------------	--	---------

3.5. Teknik Pengumpulan Data

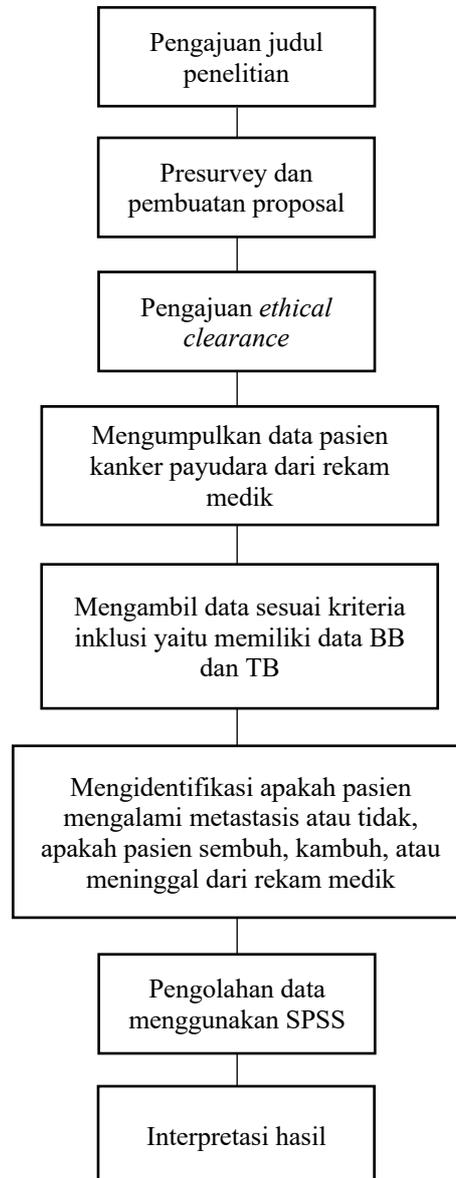
3.5.1. Alat Pengumpulan Data

Alat pengumpulan data yang digunakan berupa daftar tabel yang dibuat dan sudah memuat variabel-variabel penelitian yaitu data pasien penderita kanker payudara serta data yang mendukung lainnya.

3.5.2. Metode Pengumpulan Data

Pengumpulan data dalam penelitian ini dilakukan setelah mendapat izin dari Rumah Sakit Abdul Moeloek Lampung. Kemudian, nomor rekam medik pasien yang terdiagnosis kanker payudara dalam periode Januari-Desember 2019 dikumpulkan untuk memperoleh rekam medik pasien.

3.6. Alur Penelitian



Gambar 6. Alur penelitian

3.7. Pengolahan dan Analisa data

3.7.1. Pengolahan Data

Data yang dikumpulkan akan melalui pengolahan data meliputi:

1. Pemeriksaan data (*editing*)

Proses *editing* berupa memeriksa data pasien kanker payudara yang telah diperoleh setelah melakukan pengumpulan data (Hulu dan Sinaga, 2019).

2. Pemberian kode (*coding*)

Pemberian kode untuk memudahkan pengelompokkan data sesuai kategori (Hulu dan Sinaga, 2019).

3. Pemasukan data (*entry data*)

Memasukkan atau memindahkan data pasien untuk menganalisis dengan SPSS (Hulu dan Sinaga, 2019).

4. Pembersihan data (*cleaning data*)

Pengecekan kembali data pasien metastasis disertai IMT pasien yang sudah dimasukkan ke dalam SPSS untuk mengetahui apakah data yang dimasukkan terdapat kesalahan atau tidak (Hulu dan Sinaga, 2019).

5. Penyusunan data (*tabulating data*)

Penyusunan data dilakukan agar mudah disajikan dan dianalisis (Hulu dan Sinaga, 2019).

3.7.2. Analisis Data

a. Analisis Univariat

Analisis yang bertujuan untuk mengetahui distribusi frekuensi pada setiap variabel penelitian yaitu indeks massa tubuh dan metastasis kanker payudara (Hulu dan Sinaga, 2019).

b. Analisis Bivariat

Analisis yang digunakan untuk menguji hubungan antara dua variabel, yaitu hubungan antara indeks massa tubuh dan metastasis kanker payudara (Hulu dan Sinaga, 2019). Penelitian ini menggunakan jenis uji statistik *chi square* (X^2) dengan jumlah tabel

BxK untuk melihat hubungan antar data kategorik. Apabila p value $< 0,05$ maka dapat disimpulkan signifikan. Uji alternatif berupa uji *fisher*. Alternatif uji *chi square* untuk tabel selain 2x2 dan 2xK adalah penggabungan sel. Setelah dilakukan penggabungan sel, akan terbentuk suatu tabel BxK yang baru untuk dilakukan uji hipotesis (Dahlan, 2014).

3.8.Etika Penelitian

Pada penelitian ini tidak dilakukan intervensi pada sampel penelitian karena data yang digunakan berasal dari rekam medik. Sebelum melakukan penelitian, dibutuhkan *ethical clearance* yang diperoleh dari Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 3848/UN26.18/PP.05.02.00/2022. Identitas sampel pada penelitian ini akan dirahasiakan dan tidak akan dipublikasikan tanpa seizin subyek penelitian.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan mengenai Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Metastasis pada Pasien Kanker Payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung, diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

1. Pada penelitian ini, rerata usia pasien kanker payudara adalah 48 tahun. *Grade* III, jenis *no special type* (NST), dan kategori IMT normal adalah yang paling banyak ditemukan. Metastasis jarang dijumpai pada pasien kanker payudara.
2. Lokasi metastasis jauh yang dijumpai adalah pada pleura, tulang dan hati.
3. Tidak terdapat hubungan antara usia, *grade*, jenis kanker dan IMT dengan metastasis kanker payudara.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil dan pembahasan penelitian, peneliti menyarankan beberapa hal, yaitu:

1. Kepada klinisi, disarankan untuk mengedukasi pasien kanker payudara untuk mulai mengembangkan kesadaran diri terhadap terjadinya metastasis agar dapat dideteksi lebih dini.
2. Bagi peneliti selanjutnya, disarankan melakukan penelitian dengan desain penelitian yang berbeda dan memperhatikan faktor-faktor lain yang berhubungan dengan metastasis kanker payudara.

DAFTAR PUSTAKA

Agustina R, Windarti I, Ramadhian MR, Rahmanisa S, Kurniawaty E. Hubungan Derajat Diferensiasi Histopatologik dengan Rekurensi Kanker Payudara di Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek Bandar Lampung. *Majority*. 6(3): 1-5.

Akrami M, Sepahdar A, Arasteh P, Tahmasebi S, Zangouri V, Askari A, *et al*. 2018. Do site and type of metastasis in breast cancer show a changing pattern with increased age? A cross comparison of clinicopathological characteristics between age groups. *World Journal of Surgical Oncology*. 16: 147.

Alkabban FM & Ferguson T. 2022. *Breast Cancer*. Treasure Island (FL).

American Cancer Society. 2019. *Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020*. Atlanta: American Cancer Society, Inc.

Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harissis HV, Mitsis M. 2017. Breast cancer in young women: an overview. *Updates in Surgery*. 69(3): 313-7.

Ashariati A. 2019. *Manajemen Kanker Payudara Komprehensif*. Surabaya: Universitas Airlangga.

Barone I, Giordano C, Bonofiglio D, Ando S, Catalano S. 2019. The Weight of Obesity in Breast Cancer Progression and Metastasis: Clinical and Molecular Perspectives. *Seminars in Cancer Biology*. Italy: University of Calabria.

Bennett C, Carrol C, Wright C, Awad B, Park Jm, Farmer M, *et al*. 2022. Breast Cancer Genomics: Primary and Most Common Metastases. *Cancers (Basel)*. 14(13): 3046.

Bhardwaj P, Au CC, Benito-Martin A, Ladumor H, Oshchepkova S, Moges R, *et al.* 2019. Estrogens and Breast Cancer: Mechanisms involved in obesity-related development, growth, and progression. *Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology*. 189: 161-70.

Boonyaratanakornkit V, Pateetin P. 2015. The Role of ovarian sex steroids in metabolic homeostasis, obesity, and postmenopausal breast cancer: Molecular mechanisms and therapeutic Implications. *Biomed Res Int*. 140-96.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. 2018. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 68: 394-424.

Brilliana A & Notobroto HB. 2017. Faktor yang Berhubungan dengan Perilaku Ibu Rumah Tangga Melakukan Pemeriksaan Payudara Sendiri (SADARI). *The Indonesian Journal of Public Health*. 12(2): 143–53.

Brown KA, Simpson ER. 2015. Estrogens, obesity, inflammation, and breast cancer: What is the link?. *Semin Reprod Med*. 33:208–12.

Chen B, Lai J, Guo L, Dai D, Chen R, Wei G, *et al.* 2020. Adverse Effects of Being Underweight on Young Female Breast Cancer Patients with Lymph Node Metastases. *Journal of Cancer*. 11(7): 1976-84.

Chen J, Zhu S, Xie XZ, Guo, SF, Tong LQ, Zhou S, & Xiong W. 2013. Analysis of clinicopathological factors associated with bone metastasis in breast cancer. *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical Sciences*. 33(1):122-5.

Dahlan S. 2014. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Edisi 6. Salmha Medika: Jakarta.

Firman N, Syahril E, Abdi DA, Nulanda M, Dewi AS. 2022. Gambaran Faktor Risiko Pasien Kanker Payudara di RS Ibnu Sina Makassar Tahun 2019. *Fakumi Medical Journal*. 2(5).

Georgalas I, Paraskevopoulos T, Koutsandrea C, Kardara E, Malamos P, Ladas D, *et al.* 2015. Ophthalmic Metastasis of Breast Cancer and

Ocular Side Effects from Breast Cancer Treatment and Management: Mini Review. *BioMed Research International*: 1-8.

Gennari A, Nanni O, Puntoni M, DeCensi A, Scarpi E, Conte P, *et al.* 2013. Body Mass Index and Prognosis of Metastatic Breast Cancer Patients Receiving First-Line Chemotherapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 22(10): 1862-7.

Gonzalez-Perez RR, Lanier V, Newman G. 2013. Leptin's Pro-angiogenic Signature in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 5(3): 1140-1162.

Guo S, Liu M, Wang G, Torroella-Kouri M, Gonzalez-Perez RR. 2012. Oncogenic role and therapeutic target of leptin signalling in breast cancer and cancer stem cells. *BBA*. 1825(2): 207-22.

Gutin I. 2018. In *BMI We Trust: Reframing the Body Mass Index as a Measure of Health*. *Social theory & health : STH.* 16(3):256.

Hardiano R, Huda N, Jumaini. 2015. Gambaran Indeks Massa Tubuh Pada Pasien Kanker Yang Menjalani Kemoterapi. *JOM*. 2(2): 1381-8.

Hulu VT & Sinaga TR. 2019. Analisis Data Statistic Parametrik Aplikasi SPSS dan STATCAL (Sebuah Pengantar untuk Kesehatan). Medan: Yayasan Kita Menulis.

Humaera R & Mustofa S. 2017. Diagnosis dan Penatalaksanaan Karsinoma Mammae Stadium 2. *J Medula Unila*. 7(2) : 103-7.

Humam N. 2016. Hubungan Obesitas dengan Kejadian Tumor Payudara di Rumah Sakit Syekh Yusuf Kabupaten Gowa Tahun 2014. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Makassar.

Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Gorski B, Domagala P, Cybulski C, *et al.* 2013. Ten-year survival in patients with BRCA1-negative and BRCA1-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 31: 3191-6.

Irena R. 2018. Hubungan Obesitas dengan Kejadian Kanker Payudara di RSUD Bangkinang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2(1): 1-8.

Jiralerspong S & Goodwin PJ. 2016. Obesity and Breast Cancer Prognosis: Evidence, Challenges, and Opportunities. *Journal of Clinical Oncology*. 34(35): 4203-16.

Kalli S, Alan S, Cohen S, Naber SP, Makim SS, Bahl M. 2018. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition : What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics*. 38: 1921-33.

Kementerian Kesehatan RI. 2015. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 34 Tahun 2015 tentang Penanggulangan Kanker Payudara dan Kanker Leher Rahim. Jakarta: Menteri Kesehatan RI.

Kementerian Kesehatan RI. 2018. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/414/2018 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Payudara. Jakarta: Menteri Kesehatan RI.

Koh J & Kim MJ. 2019. Introduction of a New Staging System of Breast Cancer for Radiologists: Emphasis on the Prognostic Stage. *Korean Journal of Radiology*. 20(1): 69-82.

Kolečkova M, Kolář Z, Ehrmann J, Kořínková G, Trojanec R. 2017. Age-associated prognostic and predictive biomarkers in patients with breast cancer. *Oncology Letters*. 13: 4201-07.

Kurnianingrum LL & Tjahjadi H. 2022. Profil Klinikopatologik Karsinoma Payudara Invasif Metastasis Jauh di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM Tahun 2019. *Maj Patol Indones*. 31(1): 359-67.

Lee SJ, Park S, Ahn HK, Yi JH, Cho EY, Sun JM, *et al*. 2012. Implications of Bone-Only Metastases in Breast Cancer: Favorable Preference with Excellent Outcomes of Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Cancer Research and Treatment*. 43(2): 89-95.

Li K, Wei L, Huang Y, Wu Y, Su M, Pang X, Li K, *et al.* 2016. Leptin Promotes Migration and Invasion of Breast Cancer Cells by Stimulating IL-8 Production in M2 Macrophages. *Oncotarget* 7. 40: 65441-53.

Lim JU, Lee JH, Kim JS, Hwang YI, Kim TH, Lim SY, *et al.* 2017. Comparison of world health organization and asia-pasific body mass index classifications in COPD Patients. *International journal of COPD*. 12: 2465-75.

Lopes CM, Montemor Netto MR, Mansani FP, Stival RSM, Cassapula MR, Oliveira TFB. 2015. Clinical, histomorphological, and therapeutic prognostic factors in patients with triple-negative invasive breast cancer. *51(6):397-406*.

Martel S, Poletto E, Ferreira AR, Mastro LD, Minisini AM, Puglisi F, *et al.* 2018. Impact of body mass index on the clinical outcomes of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *The Breast*. 37:142-7.

Narisuari IDAPM & Manuaba IBTW. 2020. Prevalensi dan Gambaran Karakteristik Penderita Kanker Payudara di Poliklinik Bedah Onkologi RSUP Sanglah, Bali, Indonesia tahun 2016. *Intisari Sains Medis*. 11(1):183-9.

Nascimento RG, Otoni KM. 2020. Histological and Molecular Classification of Breast Cancer: What Do We Know?. *Brazilian Society of Mastology*.

Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. 2017. Prognostic and Predictive Biomarkers in Breast Cancer: Past, Present and Future. *Seminars in Cancer Biology*. Ireland: University College Dublin.

Nurhayati, Arifin Z, Hardono. 2019. Analisis Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Kanker Payudara. *Holistic Jurnal Kesehatan*. 13(2): 175-85.

Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, and Scherer PE. 2014. Obesity and cancer—mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol*. 2014. 10(8): 455-65.

Parannuan C. 2013. Skripsi Pengaruh Obesitas Terhadap Kejadian Kanker Payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudiro Husodo dan RSUD Labuang Baji Makassar. Universitas Hasanuddin Makassar.

Park SH, Jung IK, Kim JH. 2020. Effect of Dietary Changes from High-fat Diet to Normal Diet on Breast Cancer Growth and Metastasis. *Journal of Nutrition and Health*. 53(4). 369-80.

Philip W, James T, Jackson-leach R, Mhurchu CN, Kalamara E, Shayeghi M, *et al.* 2021. Overweight and Obesity (High Body Mass Index). *Comparative Quantification of Health Risks*. Chapter 8: 497-596.

Putra PKBS, Sumadi IWJ, Sriwidayani NP, Setiawan IGB. 2020. Karakteristik Klinikopatologik Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Tulang di RSUP Sanglah pada Tahun 2014 – 2018. *E-CliniC*. 8(1): 146-51.

Putra SR. 2015. *Buku Lengkap Kanker Payudara*. Yogyakarta : Penerbit Laksana.

Rahmatya A, Khambri D, Mulyani H. 2020. Hubungan Usia dengan Gambaran Klinikopatologi Kanker Payudara di Bagian Bedah RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2015: 4(2).

Rakasiwi NPD, Setiawan GB, Aryana IGNW. 2020. Karakteristik Kanker Payudara dengan Metastasis Tulang Tahun 2015-2017 Di RSUP Sanglah Denpasar. *Jurnal Medika Udayana*. 9(1): 17-22.

Rondonuwu IA, Haroen H, Wantania FE. Profil kanker payudara di RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado tahun 2013- 2014. *e-CliniC*. 2016; 4(1):304-9.

Rianti E, Tirtawati GA, Novita H. 2012. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Risiko Kanker Payudara Wanita. *Journal Health Quality*. 3(1): 10-23.

Safarudin, Prihartono NA, dan Gautama W. 2016. Pengaruh Indeks Massa Tubuh terhadap Disease-Free Survival Lima Tahun Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit Kanker “Dharmais” Jakarta. *Indonesian Journal of Cancer*. 10(1): 19-28.

Sangrajrang S, Chaiwerawattana A, Ploysawang P, *et al.* 2013. Obesity, diet and physical inactivity and risk of breast cancer in Thai women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 14:7023–7.

Sari UM & Khati SA. 2022. Hubungan Pemakaian Kontrasepsi Hormonal dengan Kejadian Kanker Payudara. *Jurnal Kesehatan Tambusai*. Volume 3. Nomor 2.

Simon A & Manuaba TW. 2016. Pengaruh Grading dan Lymphovaskuler Invasion Terhadap Metastasis Kelenjar Getah Bening Axilla Pada Kanker Payudara. *E-jurnal Medika*. 5(6).

Syafar M. 2021. Karakteristik Pasien Kanker Payudara Subtipe Triple Negatif di RS. UNHAS. Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, dkk. 2013. The Prognostic Impact of Obesity on Molecular Subtypes of Breast Cancer in Premenopausal Women. *JBUON* 2013; 18(2): 335-41.

Wargasetia. 2016. Memahami Kaitan Obesitas Dan Kanker: Peluang untuk Pencegahan Kanker. *Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana*. 1(3).

Wang L, Tang C, Cao H, Li K, Pang X, Zhong L, *et al*. 2015. Activation of IL-8 via Pi3K/Akt-dependent Pathway is Involved in Leptin-mediated Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Breast Cancer Cells. *Cancer Biol. Ther*. 16(8).

Wang J, Cai Y, Yu F, Ping Z, Liu L. 2020. Body Mass Index Increases the Lymph Node Metastasis Risk of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis With 52904 Subjects From 20 Cohort Studies. *BMC Cancer*. 20:601.

Yamamoto M, Hosoda M, Nakano K, Jia S, Hatanaka Kc, Takakuwa E, *et al*. 2014. p53 Accumulation is a Strong Predictor of Recurrence in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Patients Treated with Aromatase Inhibitors. *Cancer Science*. 2015: 81-8.

Yanti M. 2016. Skripsi Faktor Risiko Kanker Payudara pada Wanita di Poliklinik Bedah RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2016. Universitas Andalas Padang.