

**HUBUNGAN KARAKTERISTIK KLINIS DAN HISTOPATOLOGI PADA  
PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN METASTASIS PARU DI RSUD  
ABDUL MOELOEK TAHUN 2022-2023**

**(Skripsi)**

**Oleh**

**Nabila Yoli Rahmadani  
2018011081**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2024**

**HUBUNGAN KARAKTERISTIK KLINIS DAN HISTOPATOLOGI PADA  
PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN METASTASIS PARU DI RSUD  
ABDUL MOELOEK TAHUN 2022-2023**

**Oleh**

**Nabila Yoli Rahmadani**

**Skripsi**

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

**Pada**

**Program Studi Pendidikan Dokter  
Jurusan Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2024**

Judul Skripsi : **HUBUNGAN KARAKTERISTIK KLINIS DAN HISTOPATOLOGI PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN METASTASIS PARU DI RSUD ABDUL MOELOEK TAHUN 2022-2023**

Nama Mahasiswa : **Nabila Yeli Rahmadani**

No. Pokok Mahasiswa : 2018011081

Program Studi : PENDIDIKAN DOKTER

Fakultas : KEDOKTERAN



Pembimbing 1

Pembimbing 2

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

**dr. Anisa Nuraisa Jausal, S.Ked., M.K.M**  
NIP 231804930731201

**MENGETAHUI**

Dekan Fakultas Kedokteran



**Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc**  
NIP 197601202003122001

**MENGESAHKAN**

**1. Tim Penguji**

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



---

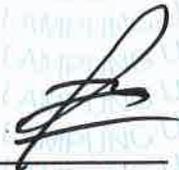
**Sekretaris : dr. Anisa Nuraisa Jausal, S.Ked., M.K.M**



---

**Penguji**

**Bukan Pembimbing : dr. Waluyo Rudiyanto, M.Kes., Sp. KKLP**



---

**2. Dekan Fakultas Kedokteran**



**Dr. drs. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc**  
**NIP 197601202003122001**

**Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 15 Januari 2024**

## SURAT PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul “HUBUNGAN KARAKTERISTIK KLINIS DAN HISTOPATOLOGI PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN METASTASIS PARU DI RSUD ABDUL MOELOEK TAHUN 2022-2023” adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarime.
2. Hak intelektual atas karya 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, 15 Januari 2024

Penulis



Nabila Yoli Rahmadani

NPM. 2018011081

## **SURAT PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul “HUBUNGAN KARAKTERISTIK KLINIS DAN HISTOPATOLOGI PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN METASTASIS PARU DI RSUD ABDUL MOELOEK TAHUN 2022-2023” adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan 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 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, 15 Januari 2024

Penulis

Nabila Yoli Rahmadani

NPM. 2018011081

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis dilahirkan di Bukittinggi pada tanggal 13 November 2001 sebagai anak keempat dari empat bersaudara dari pasangan Bapak Rusli dan Ibu Desyona. Penulis memiliki 3 kakak yang bernama Denny Aryona, Adil Patrianto, dan Ardhi Ghafaro. Penulis memiliki riwayat pendidikan sebagai berikut: Sekolah Dasar (SD) di SDN 01 BPA Bukittinggi pada tahun 2008, MTsN 1 Bukittinggi pada tahun 2014, SMAN 2 Bukittinggi pada tahun 2017. Pada tahun 2020 penulis melanjutkan sarjana di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Penulis diterima sebagai mahasiswi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Selama menjadi mahasiswi, penulis aktif mengikuti kegiatan lembaga kemahasiswaan yaitu FSI tahun 2020-2022 serta menjadi anggota Divisi BBQ periode 2021/2022 dan menjadi bendahara Divisi BBQ.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

*Sebuah persembahan sederhana untuk  
Mama, Papa, Keluarga, dan Kerabat  
tercinta*

Segala Puji bagi Allah SWT Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat, berkat, hidayah, serta kekuatan-Nya kepadaku, kedua orang tuaku, keluargaku, dan teman-temanku yang telah mendukung aku selama ini.

Terima kasih sebanyak-banyaknya atas doa, dukungan, kasih sayang, dan pengorbanan yang tidak pernah putus selama ini yang belum bisa dibalas satu persatu, semoga Allah senantiasa membalas semua kebaikan yang telah diberikan.

## SANWACANA

Syukur Alhamdulillah penulis sampaikan kepada Allah SWT, atas rahmat, nikmat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungan Antara Karakteristik Klinis dan Histopatologi pada Pasien Kanker Payudara dengan Metastasis Paru di RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung”

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:

1. Prof. Dr. Ir Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung.
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. Dr. dr. Indri Windarti, Sp. PA., selaku Ketua Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan selaku pembimbing I atas kesediannya meluangkan waktu, membimbing dengan penuh kesabaran, memberikan ilmu, nasihat, kritik, dan saran yang sangat bermanfaat selama proses penyelesaian skripsi ini.
4. Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, M. Kes., AIFO., selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter dan pembimbing akademik atas nasihat, motivasi, kritik, dan saran kepada penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
5. dr. Anisa Nuraisa Jausal, S.Ked, M.K.M selaku pembimbing II atas kesediannya meluangkan waktu, membimbing dengan penuh kesabaran, memberikan ilmu, nasihat, kritik, dan saran yang sangat bermanfaat selama proses penyelesaian skripsi ini.

6. dr. Waluyo Rudiyanto, M.Kes., Sp. KKLK selaku pembahas atas kesediannya meluangkan waktu, membimbing dengan penuh kesabaran, memberikan ilmu, nasihat, kritik, dan saran yang sangat bermanfaat selama proses penyelesaian skripsi ini.
7. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama proses perkuliahan.
8. Seluruh staf dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu proses penyusunan skripsi dan membantu penulis selama menjalankan studi.
9. Seluruh staf bagian rekam medis RSUD Abdoel Moeloek Bandar Lampung yang telah membantu selama proses penelitian penulis.
10. Kedua orang tua luar biasa, terkasih, dan tersayang, Mama dan Papa yang senantiasa menjadi semangat dan motivasi terbesar bagi penulis untuk menjalankan pendidikan hingga saat ini. Terima kasih atas doa, ridho, dukungan, semangat, nasihat, kerja keras, dan kasih sayang yang tidak pernah terputus sehingga kelancaran dan kemudahan senantiasa menemani perjalanan hidup dan juga studi penulis di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
11. Ketiga kakak tersayang, Kak Denny, Bang Adil dan Bang Ardhi, yang selalu memberikan doa, nasihat, semangat dan dukungan kepada penulis selama studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
12. Seluruh keluarga besar lainnya yang mungkin tidak bisa penulis ucapkan satu-satu yang selalu memberikan dukungan dan doa kepada penulis selama studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
13. Terkhusus sahabat terdekatku Dinda yang selalu menjadi rumah bagi penulis dalam keadaan senang, sedih, suka, cita sejak SD hingga titik akhir dalam penyelesaian studi ini.
14. Terkhusus sahabat "HOBIN" Hani, Odik, Ulya, Nandi yang selalu menjadi tumpahan penulis dalam keadaan senang, sedih, suka, cita sejak MTsN hingga titik akhir dalam penyelesaian studi ini.

15. Sahabat-sahabat Kosan Muslimah, Aul, Ami, Cipa, Ija dan Vio yang menciptakan suasana rumah di kosan selama penulis jauh dari keluarga.
16. Sahabat-sahabat Cito! Aca, Ami, Cipa, Farraz, Fayza Fadhil, Kems, Kezi, Rafi, dan Vio yang selalu membagi semangat, motivasi, dukungan dan ilmu sehingga perjalanan studi penulis terasa lebih mudah dan menyenangkan.
17. Teman-teman seperbimbingan Aflah dan Ellysa yang telah berjuang bersama dalam melakukan penelitian dan menyusun skripsi
18. Teman-teman KKN Desa Negeri Ratu Della, Lopia, Maman, Ibrahim, dan Dion yang telah menjadi keluarga baru bagi penulis dan senantiasa memberi bantuan
19. Teman-teman Trombosit 2020 Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas kebersemaannya selama ini. Semoga kedepannya kita dapat menjadi teman sejawat yang saling membantu dan mendukung.
20. Semua pihak yang turut membantu dan terlibat dalam perjalanan studi penulis dan penyusunan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, karena kesempurnaan itu hanya milik Allah SWT. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran untuk masukkan kedepannya. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi orang banyak dan dapat menambah pengetahuan serta informasi bagi pembaca. Aamiin.

Bandar Lampung, 15 Januari 2024  
Penulis

Nabila Yoli Rahmadani

## ABSTRACT

### RELATIONSHIP BETWEEN CLINICAL CHARACTERISTICS AND HISTOPATHOLOGY IN BREAST CANCER PATIENTS WITH LUNG METASTASIS AT RSUD ABDUL MOELOEK IN 2022-2023

By

NABILA YOLI RAHMADANI

**Background:** Distant metastasis, especially in the lungs, poses a treatment challenge in breast cancer. Breast cancer with distant metastasis is a leading cause of cancer-related mortality in Indonesia. This study aims to determine factors related to the occurrence of lung metastasis in breast cancer patients.

**Method:** This research uses an observational analytical research design with a cross sectional approach. The study sample consists of 96 breast cancer patients, including 47 with lung metastasis and 49 without metastasis, selected using purposive sampling. The dependent variable is lung metastasis. Independent variables include age, tumor size, histopathological type, subtype, grading, and involvement of lymph nodes. Statistical analysis is conducted using the chi-square test.

**Results:** Based on the research results, the incidence of lung metastasis in breast cancer patients at RSUD Abdul Moeloek is 49%. Variables associated with lung metastasis in breast cancer patients are size ( $p=0.002$ ), subtype ( $p=0.000$ ), involvement of lymph nodes ( $p=0.020$ ), and grading ( $p=0.000$ ). Meanwhile, variables that are not associated include age ( $p=0.148$ ) and histopathological type ( $p=0.202$ ).

**Conclusion:** Tumor size larger than 5 cm, TNBC subtype, presence of lymph node involvement, and high grading in breast cancer pose a risk for lung metastasis. However, there is no association between age and histopathological type with the occurrence of lung metastasis.

**Keywords:** Breast Cancer, Clinical Characteristics, Histopathology Characteristics, Lung Metastasis.

## ABSTRAK

### HUBUNGAN KARAKTERISTIK KLINIS DAN HISTOPATOLOGI PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN METASTASIS PARU DI RSUD ABDUL MOELOEK TAHUN 2022-2023

Oleh

NABILA YOLI RAHMADANI

**Latar Belakang:** Metastasis jauh terutama di organ paru merupakan masalah pengobatan pada kanker payudara. Kanker payudara dengan metastasis jauh menjadi salah satu penyebab kematian utama akibat kanker di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang memiliki hubungan terhadap kejadian metastasis paru pada pasien kanker payudara.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan desain penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian sebanyak 96 orang pasien kanker payudara, yaitu 47 dengan metastasis paru dan 49 tanpa metastasis yang diambil menggunakan metode *purposive sampling*. Variabel dependen yaitu metastasis paru. Variabel independen adalah usia, ukuran tumor, tipe histopatologi, subtipe, *grading*, keterlibatan kelenjar getah bening (KGB). Analisis statistik menggunakan uji *chi square*.

**Hasil:** Berdasarkan hasil penelitian, kejadian metastasis paru pada pasien kanker payudara di RSUD Abdul Moeloek adalah 49%. Variabel yang berhubungan dengan metastasis paru pada pasien kanker payudara, yaitu ukuran ( $p=0,002$ ), subtipe ( $p=0,000$ ), keterlibatan KGB ( $p=0,020$ ), dan *grading* ( $p=0,000$ ). Sementara variabel yang tidak berhubungan yaitu usia ( $p=0,148$ ) dan tipe histopatologi ( $p=0,202$ ).

**Simpulan:** Ukuran lebih dari 5 cm, subtipe TNBC, adanya keterlibatan KGB, dan *grading* tinggi pada kanker payudara berisiko untuk penyebaran ke paru. Namun, tidak terdapat hubungan antara usia dan tipe histopatologi dengan kejadian metastasis paru.

**Kata Kunci:** Kanker Payudara, Karakteristik Histopatologi, Karakteristik Klinis, Metastasis Paru.

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>i</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>iii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang Masalah .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus .....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Bagi Institusi.....	4
1.4.2 Bagi Masyarakat .....	4
1.4.3 Bagi Perkembangan Ilmu Pengetahuan .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
2.1 Kanker Payudara .....	6
2.1.1 Definisi Kanker Payudara .....	6
2.1.2 Epidemiologi Kanker Payudara.....	6
2.1.3 Faktor Risiko Kanker Payudara.....	7
2.1.4 Patofisiologi Kanker Payudara .....	9
2.1.5 Stadium Kanker Payudara.....	10
2.1.6 Tipe Kanker Payudara Berdasarkan Histopatologi.....	15
2.1.7 Subtipe Molekuler Kanker Payudara .....	17
2.1.8 Faktor Prognosis Kanker Payudara .....	19
2.2 Metastasis Paru .....	21
2.2.1 Definisi Metastasis Paru.....	21
2.2.2 Epidemiologi Metastasis Paru .....	22
2.2.3 Mekanisme Metastasis ke Paru .....	22
2.2.4 Diagnosis Metastasis Kanker Payudara ke Paru .....	27
2.2.5 Gambaran Radiologis Metastasis Paru .....	28
2.8 Kerangka Teori .....	30
2.9 Kerangka Konsep .....	31
2.10 Hipotesis .....	31

<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>32</b>
3.1 Jenis Penelitian.....	32
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	32
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	32
3.3.1 Populasi Penelitian.....	32
3.3.2 Sampel Penelitian .....	32
3.4 Metode Pengumpulan Data.....	33
3.5 Variabel .....	34
3.5.1 Variabel Bebas.....	34
3.5.2 Variabel Terikat .....	34
3.6 Defenisi Operasional .....	34
3.7 Prosedur Penelitian.....	36
3.7.1 Teknik Pengumpulan Data .....	36
3.7.2 Alur Penelitian.....	36
3.7.3 Pengolahan dan Analisis Data .....	37
3.8 Etika Penelitian .....	38
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>39</b>
4.1 Gambaran Umum Penelitian.....	39
4.2 Hasil Penelitian .....	39
4.2.1 Hasil Analisis Univariat .....	39
4.2.2 Hasil Analisis Bivariat .....	43
4.3 Pembahasan .....	49
4.3.1 Analisis Univariat .....	49
4.3.2 Analisis Bivariat .....	53
4.4 Keterbatasan Penelitian .....	60
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>61</b>
5.1 Kesimpulan .....	61
5.2 Saran .....	62
5.2.1 Bagi Institusi.....	62
5.2.2 Bagi Masyarakat .....	62
5.2.3 Bagi Perkembangan Ilmu Pengetahuan .....	62
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>63</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>70</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
2.1. Ringkasan perubahan edisi 8 AJCC.....	11
2.2. Kategori tumor (T).....	11
2.3. Kategori Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N) secara klinis .....	12
2.4. Kategori KGB regional (N) secara patologis .....	13
2.5. Kategori Metastasis Jauh (M).....	15
2.6. Stadium Klinis Berdasarkan Klasifikasi TNM.....	15
2.7. Perbedaan Efusi Pleura Keganasan dan TB.....	27
3.1. Definisi Operasional .....	34
4.1. Distribusi frekuensi menurut kejadian metastasis paru.....	40
4.2. Distribusi frekuensi responden menurut usia .....	40
4.3. Distribusi frekuensi responden menurut ukuran kanker .....	41
4.4. Distribusi frekuensi responden menurut tipe histopatologi.....	41
4.5. Distribusi frekuensi responden menurut subtype .....	42
4.6. Distribusi frekuensi responden menurut keterlibatan KGB .....	42
4.7. Distribusi frekuensi responden menurut grading kanker .....	43
4.8. Hubungan usia pasien kanker payudara dengan kejadian metastasis paru .....	43
4.9. Hubungan ukuran tumor dengan kejadian metastasis paru.....	44
4.10. Hubungan tipe histopatologi dengan kejadian metastasis paru .....	45
4.11. Hubungan subtype kanker payudara dengan kejadian metastasis paru .....	46
4.12. Hubungan keterlibatan KGB dengan kejadian metastasis paru.....	47
4.13. Hubungan grading kanker dengan kejadian metastasis paru.....	48

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
1. Mekanisme metastasis kanker payudara .....	24
2. Metastasis paru kanker payudara.....	26
3. Kerangka Teori.....	30
4. Kerangka Konsep .....	31
5. Alur penelitian .....	36

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang Masalah**

Salah satu penyebab utama kematian di dunia ialah kanker. Berdasarkan data Kemenkes, tahun 2020 terdapat 396,914 kasus baru dan mencapai angka kematian hingga 234,511. Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling umum dan dominan yang ditemukan pada wanita di Indonesia. Data *Global Burden Cancer* (GLOBOCAN) 2020 menunjukkan terdapat setidaknya 68.858 (16,6%) kasus kanker payudara dari total kasus baru dan mencapai angka kematian hingga lebih dari 22 ribu jiwa kasus (Kementerian kesehatan RI, 2022). Pada tahun 2014 YPKI (Yayasan Penyuluhan Kanker Indonesia) mendapatkan 190 kasus kanker payudara di Bandar Lampung, mengalami penurunan pada tahun 2015 menjadi 179 kasus dan kembali meningkat pada 2016 sebanyak 201 kasus (Nurhayati *et al.*, 2019). Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 sebanyak 1.40/1000 penduduk mengalami kanker payudara (Suganda *et al.*, 2021).

Kematian akibat kanker payudara paling utama akibat terjadinya metastasis jauh, yaitu kanker yang telah menyebar hingga ke organ tubuh yang lain. Hal ini ditunjukkan dengan bukti klinis dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan radiologis (Wangsa *et al.*, 2018). Paru-paru, tulang, dan hati adalah target organ yang paling umum untuk metastasis jauh kanker payudara. Umumnya metastasis jauh paru-paru hingga 31,4%, dan rata-rata kelangsungan hidup hanya 22 bulan setelah pengobatan untuk metastasisnya (Jin *et al.*, 2018). Data

otopsi menunjukkan dari 197 wanita yang meninggal akibat kanker metastasis, 80,7% memiliki metastasis paru-paru (Lin *et al.*, 2021).

Metastasis paru dari kanker payudara biasanya muncul tanpa gejala dan berkembang secara agresif jika tanpa perawatan yang tepat (Kozłowski *et al.*, 2015). Diperkirakan jika hanya sekitar 6-10% metastasis jauh yang terdeteksi pada diagnosis awal kanker payudara dan 25-50% terdeteksi saat ada kekambuhan. Data menunjukkan 22,43% kasus kanker payudara di Bali baru terdiagnosis pada stadium IV (Mariantto *et al.*, 2017). Metastasis jauh ini memiliki prognosis yang buruk, di Amerika Serikat angka ketahanan hidupnya 27% dan kematian mencapai 99% (Howlader *et al.*, 2018).

Onset terjadinya metastasis sulit untuk ditentukan, tetapi data menunjukkan pasien dengan usia yang lebih tua yakni >50 tahun lebih mungkin mengalami metastasis ke paru-paru. Sedangkan, pasien dengan usia <50 tahun lebih besar kemungkinan mengalami metastasis ke hati (Frank *et al.*, 2020). Penelitian Anwar pada 2020 juga menunjukkan terdapat pengaruh usia dengan kejadian metastasis paru pada kanker payudara (Anwar *et al.*, 2020). Ada dua jalur terjadinya metastasis jauh, yaitu jalur hematogen dan limfogen (Lin *et al.*, 2021).

Dalam terjadinya metastasis jauh ada beberapa faktor yang di anggap berperan dalam peningkatan risikonya, seperti keterlibatan kelenjar getah bening (KGB) dan *grade* yang tinggi (Anwar *et al.*, 2020). Dikatakan jika pasien dengan *grade* histologi tinggi lebih berisiko mengalami metastasis jauh dibanding pasien dengan *grade* histologi sedang atau rendah, meski beberapa penelitian bertolak belakang dengan pernyataan ini (Jamnasi *et al.*, 2016).

Data suatu penelitian menunjukkan jika terdapat hubungan antara subtype kanker dengan lokasi metastasis (Gong *et al.*, 2017). Data menunjukkan

metastasis pada paru-paru dan tulang paling umum pada tipe *triple negative breast cancer* (TNBC), metastasis pada tulang paling umum pada tipe luminal A dan luminal B, serta metastasis hati pada tipe *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2+) (Akrami *et al.*, 2017; Nurmayeni, 2023). Selain itu tipe histopatologi seperti *invasif lobular carcinoma* (ILC), *invasif ductal carcinoma*, dan lainnya memiliki hubungan dengan lokasi metastasisnya (Medeiros and Allan, 2019).

Meskipun berbagai pendekatan yang tersedia untuk pengobatan metastasis paru, seperti kemoterapi, radioterapi, dan terapi target, tetapi kelangsungan hidup pasien kanker payudara dengan metastasis paru masih sangat rendah. Mengetahui hubungan antara karakteristik klinis dan histopatologi pasien kanker payudara dengan metastasis paru penting karena akan mempengaruhi pilihan terapi dan menentukan kualitas dan tingkat ketahanan hidup pasien. Penelitian mengenai hubungan karakteristik klinis dan histopatologi pasien kanker payudara dengan metastasis paru masih belum dilakukan secara khusus, maka perlu dilakukan penelitian terkait hubungan karakteristik klinis dan histopatologi pasien kanker payudara dengan metastasis paru RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Apakah terdapat hubungan karakteristik klinis dan histopatologi pada pasien kanker payudara dengan metastasis paru di RSUD Abdul Moeloek tahun 2022-2023?”

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan karakteristik klinis dan histopatologi pasien kanker payudara dengan metastasis paru di RSUD Abdul Moeloek tahun 2022-2023.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui gambaran jumlah pasien kanker payudara dengan metastasis paru menurut karakteristik klinis meliputi usia dan ukuran tumor pasien kanker payudara dengan metastasis paru di RSUD Abdul Moeloek.
2. Mengetahui gambaran jumlah pasien kanker payudara dengan metastasis paru menurut karakteristik histopatologi meliputi tipe histopatologi, subtipe, *grading*, dan keterlibatan kelenjar getah bening pasien kanker payudara dengan metastasis paru di RSUD Abdul Moeloek.
3. Menganalisis hubungan karakteristik klinis meliputi usia dan ukuran tumor pasien kanker payudara dengan metastasis paru di RSUD Abdul Moeloek.
4. Menganalisis hubungan karakteristik histopatologi meliputi tipe histopatologi, subtipe, *grading*, dan keterlibatan kelenjar getah bening pasien kanker payudara dengan metastasis paru di RSUD Abdul Moeloek.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Bagi Institusi**

Hasil penelitian dapat memberikan informasi sebagai referensi dan berkontribusi dalam pengembangan ilmu kesehatan tentang hubungan karakteristik klinis dan histopatologi pasien kanker payudara dengan metastasis paru di RSUD Abdul Moeloek.

### **1.4.2 Bagi Masyarakat**

Hasil penelitian ini dapat membantu agar masyarakat lebih waspada, terutama pasien kanker payudara mengenai kemungkinan terjadinya penyebaran kanker ke paru. Sehingga pasien menjadi lebih peka

terhadap apa yang dirasakannya terkait perkembangan penyakitnya dan dapat ditangani lebih dini.

#### **1.4.3 Bagi Perkembangan Ilmu Pengetahuan**

Hasil penelitian dapat menjadi salah satu sumber informasi di daerah setempat untuk dijadikan penentuan arah kebijakan pelayanan kasus kanker payudara dengan metastasis paru, perencanaan terapi lanjutan, perencanaan pencegahan serta cakupan deteksi dini melalui skrining terlaksana lebih dini agar angka kematian dan kesakitan dapat berkurang.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Kanker Payudara**

##### **2.1.1 Definisi Kanker Payudara**

Kanker adalah penyakit tidak menular akibat pertumbuhan dan perkembangan sel yang sangat cepat dan tidak terkendali sehingga mengganggu metabolisme tubuh. Sel atau jaringan tumbuh secara abnormal hingga menjadi ganas yang merusak sel atau jaringan yang sehat. Sel abnormal akan menyerang sel-sel sehat di sekitarnya bahkan dapat menyebar ke bagian lain hingga memasuki sistem peredaran darah atau sistem limfatik (Ketut dan Kartika, 2022). Payudara merupakan organ ektodermal, khas mamalia, yang strukturnya mencerminkan fungsi spesifiknya dalam memproduksi ASI untuk menyusui. Payudara sebagai salah satu organ aksesoris dari sistem reproduksi dan berperan penting karena memproduksi ASI pada masa laktasi. Kanker payudara (*Carcinoma Mammae*) merupakan tumor (benjolan abnormal) ganas yang tumbuh dalam jaringan payudara (Hero, 2021).

##### **2.1.2 Epidemiologi Kanker Payudara**

Salah satu penyebab utama kematian di dunia ialah kanker. Berdasarkan data Kemenkes, tahun 2020 terdapat 396.914 kasus baru dan mencapai angka kematian hingga 234.511. Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling umum dan dominan yang ditemukan pada wanita di Indonesia. Data *Global Burden Cancer* (GLOBOCAN) 2020

menunjukkan terdapat setidaknya 68.858 (16,6%) kasus kanker payudara dari total kasus baru dan mencapai angka kematian hingga lebih dari 22 ribu jiwa kasus (KEMENKES, 2022). Pada tahun 2014 YPKI (Yayasan Penyuluhan Kanker Indonesia) mendapatkan 190 kasus kanker payudara di Bandar Lampung, mengalami penurunan pada tahun 2015 menjadi 179 kasus dan kembali meningkat pada 2016 sebanyak 201 kasus (Nurhayati *et al.*, 2019). Berdasarkan data RISKESDAS 2018 sebanyak 1.40/1000 penduduk mengalami kanker payudara (Suganda *et al.*, 2021).

### **2.1.3 Faktor Risiko Kanker Payudara**

Penyebab pasti munculnya sel kanker belum ada, tetapi 5-10% kanker payudara berkaitan dengan mutasi gen *tumor suppressor* yaitu gen 1 (BRCA1) dan gen 2 (BRCA2) yang diturunkan secara hereditas. Kanker berawal dari perkembangan sel yang abnormal kemudian berkumpul membentuk kanker. Selanjutnya akan membentuk sebuah benjolan di payudara, benjolan ini dapat menyebar ke jaringan sekitarnya ataupun bagian tubuh lainnya (Nurrohmah *et al.*, 2022).

Beberapa hal selain faktor keturunan yang dapat meningkatkan risiko karena kanker payudara, yaitu:

#### **a. Usia**

Usia menjadi salah satu faktor risiko paling kuat akan terjadinya kanker payudara. Kanker payudara memiliki masa laten yang panjang sekitar 10-15 tahun, sehingga lebih banyak dijumpai pada wanita berusia >50 tahun. Kasusnya sebagian besar didiagnosis setelah menopause (40-50 tahun) (Akhsanti *et al.*, 2015). Kanker payudara invasi dijumpai pada >80% wanita usia 50 tahun ke atas. Kasus kanker payudara berbanding lurus dengan usia penderita dengan median 62 tahun (American Cancer Society, 2020).

**b. Jenis Kelamin**

Dibandingkan dengan pria, kanker payudara paling umum menyerang wanita. Berdasarkan studi di Inggris, 99% kanker payudara terjadi pada wanita sedangkan pada pria hanya 1%, tetapi tidak menutup kemungkinan juga menyerang pria (Hati, 2019).

**c. Riwayat Pribadi Kanker Payudara**

Pasien dengan riwayat kanker payudara pada salah satu payudara memiliki risiko 3-4 kali lipat mengalami pengembangan kanker di bagian lain dari payudara yang sama atau pada payudara kontra lateral. Penderita tumor jinak (*benign*) seperti *benign distal hiperplasia* atau *labuloh labuloh in situ* berisiko tinggi untuk menderita kanker payudara (Prasetyowati dan Katharina, 2014).

**d. Riwayat Keluarga Dengan Kanker Payudara**

Riwayat keluarga dan generik menjadi faktor utama kejadian kanker payudara. Wanita dengan ibu, saudara perempuan, atau anak perempuannya yang menderita kanker payudara, memiliki risiko tiga kali lebih besar untuk menderita kanker payudara. Data menunjukkan 5-10% kasus kanker payudara disebabkan oleh faktor genetik. Terkait dengan mutasi gen proto-onkogen (HER2) dan gen supresor tumor (BRAC1 dan BRAC2) pada epitel payudara. Hal ini yang memicu sel tambah dan berkembang sangat cepat dan tidak terkendali (Hati, 2019).

**e. Usia Menarche Dini**

Perempuan yang mengalami *menarche* pada usia dini yaitu kurang dari 12 tahun, maka tubuhnya akan terpapar estrogen lebih cepat. Estrogenlah yang dapat menyebabkan abnormalisasi proliferasi sel pada bagian tubuh tertentu (Prasetyowati dan Katharina, 2014). Mekanisme estrogen dalam kanker payudara masih belum diketahui pasti apakah akibat adanya stimulasi estrogen terhadap pembelahan sel epitel atau sebagai mutagen yang berakibat timbulnya sel kanker (Hati, 2019).

**f. Usia Melahirkan Anak Pertama**

Pada wanita yang belum memiliki anak atau wanita yang melahirkan anak pertama pada usia >30 tahun berisiko lebih tinggi mengalami kanker payudara (Hati, 2019). Studi menyatakan jika dimasa kehamilan terjadi perubahan pada payudara dan diyakini memberi efek perlindungan sehingga mencegah terkena kanker payudara. Maka disimpulkan jika risiko kanker payudara menurun setiap penambahan kelahiran (Listyawardhani *et al.*, 2018).

**g. Penggunaan Kontrasepsi Hormonal**

Terdapat kandungan estrogen eksogen di dalam kontrasepsi hormonal yang dapat memicu proliferasi duktus dalam kelenjar payudara. Estrogen yang terdapat di dalam oral kontrasepsi atau pil juga dapat mengganggu ekspresi gen pada enzim yang mengatur *splicing* mRNA. Hal inilah yang menyebabkan hilangnya kontrol terhadap proliferasi dan apoptosis sel (Nissa *et al.*, 2017).

**h. Riwayat Obesitas**

Berdasarkan data penelitian, risiko kanker payudara akan meningkat pada orang yang obesitas karena adanya peningkatan sintesis estrogen akibat timbunan lemak. Estrogen yang tinggi akan mempengaruhi pertumbuhan jaringan payudara dan dapat tumbuh tidak terkendali (Irena *et al.*, 2018).

**2.1.4 Patofisiologi Kanker Payudara**

Pada orang sehat, akan ada sistem imun yang menyerang sel yang tumbuh abnormal atau sel dengan DNA yang rusak. Tetapi, pada penderita kanker payudara perlindungan tubuh oleh sistem imun ini gagal. Penyebab dari kerusakan DNA dan mutasi genetik merupakan pengaruh dari paparan estrogen yang berlebih (Simon dan Robb, 2022).

Tiga karakteristik utama kanker:

**a. Diferensiasi**

Menyatakan berapa tingkat kemiripan neoplasma berkembang dengan parenkim asalnya. Sel yang diferensiasinya baik atau mirip dengan sel aslinya disebut anaplasia. Sedangkan sel kanker memiliki diferensiasi yang beragam mulai dari morfologi hingga fungsinya sehingga disebut *undifferentiated cells* (Kumar, 2017).

**b. Invasi Lokal**

Sel kanker akan berkembang diikuti infiltrasi, invasi dan destruksi jaringan sekitarnya. Saat masih jinak sel tumor tumbuh secara lokal, saat menjadi ganas atau kanker akan menginvasi jaringan sekitarnya (Kumar, 2017).

**c. Metastasis**

Merupakan penyebaran tumor ke jaringan atau organ yang jauh dan tidak berhubungan dengan jaringan atau organ asal sel tumor. Penyebaran dapat terjadi melalui 2 jalur yaitu secara hematogen dan limfogen. Saat tumor menjadi ganas dan sudah menginvasi, maka kemungkinan terjadinya metastasis akan sangat tinggi (Kumar, 2017).

### **2.1.5 Stadium Kanker Payudara**

*American Joint Committee on Cancer (AJCC)* menentukan stadium atau tingkat keganasan dengan melihat 3 indikator, yaitu T (tumor primer), N (nodul regional), dan M (metastasis jauh). Pada 2017, AJCC menyusun lagi pembagian stadium kanker payudara dalam *AJCC cancer staging manual* edisi 8, dengan rincian yang tertera pada Tabel 2.1.

**Tabel 2.1.** Ringkasan perubahan edisi 8 AJCC

	Perubahan pada anatomi (T, N, M)
Klasifikasi definisi (T) yang ambigu sebelumnya	Dimensi maksimum tumor terbesar diukur tanpa menambahkan fokus satelit Beberapa kanker didokumentasikan menggunakan pengubah (m) Nodul tumor satelit di kulit harus terpisah dari massa utama untuk memenuhi syarat T4b
Pengukuran kelenjar getah bening metastatik pada patologi (N)	Penentuan stadium patologis metastasis kelenjar getah bening hanya menggunakan deposit tumor terbesar yang berdekatan untuk pN
Pengertian metastasis jauh (M)	pM0 bukan kategori valid; cM0, cM1, dan pM1 digunakan

**Sumber:** (AJCC,2017)

### a. Kategori tumor

Edisi ke-8 mengklarifikasi bahwa hanya dimensi maksimum dari tumor terbesar yang diukur, tanpa menambahkan fokus satelit mikroskopis kecil dari tumor tersebut. Dalam hal ini, beberapa jenis kanker didokumentasikan menggunakan pengubah (m). Pada pencitraan, kategori tumor harus diukur diameter terpanjang, beberapa nodul tumor harus diidentifikasi, dan invasi lokoregional harus dievaluasi dengan pemeriksaan cermat pada puting, kulit, dan dinding dada di bawahnya. Pembagian stadium berdasarkan kategori tumor (T) dapat dilihat pada Tabel 2.2 (Koh dan Kim, 2019).

**Tabel 2.2.** Kategori tumor (T)

Stadium	Definisi
TX	Tumor primer tidak bisa diperiksa
TO	Tumor primer tidak terbukti
Tis (DCIS)	Ductal Carcinoma in situ
Tis (Paget's)	Penyakit Paget pada I TIDAK terkait dengan karsinoma invasif dan/atau karsinoma in situ (DCIS) pada payudara yang mendasarinya parenkim. Karsinoma pada parenkim payudara yang berhubungan dengan penyakit Paget dikategorikan berdasarkan ukuran dan karakteristik penyakit parenkim, meskipun keberadaan penyakit Paget masih harus diperhatikan
T1	
T1mi	Tumor $\leq 20$ mm pada dimensi terbesar
T1a	Tumor $\leq 1$ mm pada dimensi terbesar

**Tabel 2.2.** Kategori tumor (T) (lanjutan)

Stadium	Definisi
T1b	Tumor >1 mm tapi <5 mm pada dimensi terbesar
T1c	Tumor >5 mm tapi ≤ 10 mm pada dimensi terbesar
T2	Tumor >10 mm tapi ≤20 mm pada dimensi terbesar
T3	Tumor > 20 mm tapi ≤50 mm pada dimensi terbesar
T4	Tumor > 50 mm pada dimensi terbesar
T4a	Tumor dengan ukuran berapa pun dengan perluasan langsung ke dinding dada dan/atau ke kulit (ulserasi atau nodul makroskopik); invasi dermis saja tidak memenuhi syarat sebagai T4
T4b	Perluasan ke dinding dada, tidak termasuk otot pectoralis
T4c	Edema (termasuk peau d'orange) atau ulserasi kulit payudara atau satellite skin nodules pada payudara yang sama
T4d	Gabungan T4a dan T4b
	Inflammatory carcinoma

Sumber: (Koh dan Kim, 2019)

### b. Kategori N (Kelenjar Getah Bening)

Penentuan stadium nodal menggunakan kategori N klinis (cN) dan N patologis (pN) yang terpisah. Metode konfirmasi kelenjar getah bening metastatik harus diperhatikan: cN, dikonfirmasi oleh temuan klinis; cN(f), dikonfirmasi dengan aspirasi jarum halus atau biopsi inti; atau cN(sn), dikonfirmasi dengan biopsi kelenjar sentinel. Pembagian stadium berdasarkan kategori kelenjar getah bening secara klinis dapat dilihat pada Tabel 2.3 (Koh dan Kim, 2019).

**Tabel 2.3.** Kategori Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N) secara klinis

Stadium	Definisi
cNx	KGB regional tak dapat dinilai (mis: sudah diangkat)
cN0	Tak ada metastasis KGB regional
cN1	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral level I dan II yang masih dapat digerakkan
cN2	Metastasis pada kelenjar getah bening aksila tingkat I, II ipsilateral yang secara klinis terfiksasi atau kusut; atau secara klinis terdeteksi kelenjar susu internal ipsilateral tanpa adanya metastasis kelenjar getah bening aksila yang terbukti secara klinis
cN2a	Metastasis di kelenjar getah bening aksila tingkat I, II ipsilateral yang terfiksasi satu sama lain (matted) atau ke struktur lain
cN2b	Metastasis hanya pada KGB mamaria interna ipsilateral yang terdeteksi secara klinis dan tanpa adanya bukti klinis level I, II metastasis kelenjar getah bening aksila
cN3	Metastasis pada kelenjar getah bening infraklavikula (tingkat III aksila) ipsilateral dengan atau tanpa kelenjar getah bening aksila

**Tabel 2.3.** Kategori Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N) secara klinis (lanjutan)

Stadium	Definisi
	tingkat I, II keterlibatan; atau pada kelenjar getah bening mammae internal ipsilateral yang terdeteksi secara klinis dengan tingkat I, II yang terbukti secara klinis metastasis kelenjar getah bening aksila; atau metastasis di kelenjar getah bening supraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa aksila atau keterlibatan kelenjar getah bening mammae 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

Sumber: (Koh dan Kim, 2019)

Edisi ini juga dengan jelas menunjukkan stadium patologis itu metastasis kelenjar getah bening hanya menggunakan deposit tumor terbesar yang berdekatan untuk pN. Klasifikasi patologis ditentukan oleh daerah kelenjar getah bening yang terlibat dan jumlah metastasis kelenjar getah bening aksila ipsilateral. Pembagian stadium berdasarkan kategori kelenjar getah bening secara klinis dapat dilihat pada Tabel 2.4 (Koh dan Kim, 2019).

**Tabel 2.4.** Kategori KGB regional (N) secara patologis

Stadium	Definisi
pNX	Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai (misalnya tidak diangkat untuk pemeriksaan patologi atau telah diangkat sebelumnya)
pN0	Tidak ada metastasis kelenjar getah bening regional yang teridentifikasi atau hanya ITC
pN0 (i+)	Hanya ITC (kelompok sel ganas tidak lebih besar dari 0,2 mm) di kelenjar getah bening regional
pN0 (mol+)	Temuan molekuler positif melalui reaksi berantai transkriptase-polimerase terbalik; tidak ada ITC yang terdeteksi
pN1	Mikrometastasis: atau metastasis di 1-3 kelenjar getah bening aksila; dan/atau kelenjar getah bening mammae internal yang secara klinis negatif dengan mikrometastasis atau makrometastasis melalui biopsi kelenjar getah bening sentinel
pN1mi	Mikrometastasis (kira-kira 200 sel, lebih besar dari 0,2 mm. tetapi tidak ada yang lebih besar dari 2,0 mm)
pN1a	Metastasis pada 1-3 kelenjar getah bening aksila, setidaknya satu metastasis lebih besar dari 2,0 mm

**Tabel 2-4.** Kategori KGB regional (N) secara patologis (lanjutan)

Stadium	Definisi
pN1ac	Gabungan pN1a dan pN1b
pN2	Metastasis pada 4-9 kelenjar getah bening aksila: atau kelenjar getah bening mammae interna ipsilateral positif dengan pencitraan tanpa adanya metastasis kelenjar getah bening aksila
pN2a	Metastasis di 4-9 kelenjar getah bening aksila (setidaknya satu deposit tumor lebih besar dari 2,0 mm)
pN2b	Metastasis pada kelenjar getah bening mammae interna yang terdeteksi secara klinis dengan atau tanpa konfirmasi mikroskopis; dengan kelenjar getah bening aksila yang secara patologi negatif
pN3	Metastasis pada 10 atau lebih kelenjar getah bening aksila: atau pada kelenjar getah bening infraklavikula (aksila tingkat I): atau kelenjar getah bening mammae interna ipsilateral positif dengan pencitraan jika terdapat satu atau lebih kelenjar getah bening aksila tingkat I dan II positif; atau pada lebih dari 3 kelenjar getah bening aksila dan mikrometastasis atau makro metastasis melalui biopsi kelenjar getah bening sentinel pada kelenjar getah bening mammae interna ipsilateral yang secara klinis negatif: atau pada kelenjar getah bening supraklavikular ipsilateral
pN3a	Metastasis pada 10 atau lebih kelenjar getah bening aksila (setidaknya satu tumor lebih besar dari 2,0 mm); atau metastasis ke kelenjar getah bening infraklavikula (tingkat III aksila).
pN3b	pN1a atau pN2a dengan adanya cN2b (kelenjar getah bening payudara internal positif berdasarkan pencitraan); Atau pN2a dengan adanya pN1b
pN3c	Metastasis pada kelenjar getah bening supraklavikula ipsilateral

**Sumber:** (Koh dan Kim, 2019)

### c. Kategori metastasis (M)

Edisi ke-8 mengklarifikasi bahwa pM0 bukan kategori yang valid; biopsi jinak pada lesi yang mencurigakan tidak menjamin tidak adanya lesi metastasis di tempat lain, dan oleh karena itu, hanya nilai cM0, cM1, dan pM1 yang digunakan. Tahap M1 ditetapkan ketika metastasis jauh terjadi ditemukan, termasuk metastasis kelenjar getah bening kontralateral. Pembagian stadium berdasarkan kategori metastasis jauh (M) secara klinis dapat dilihat pada Tabel 2.5 (Koh dan Kim, 2019).

**Tabel 2.5.** Kategori Metastasis Jauh (M)

<i>Stage</i>	<i>Definisi</i>
M0	Tidak ada bukti klinis atau radiografi metastasis jauh
Cm0 (i+)	Tidak ada bukti klinis atau radiografi dari metastasis jauh, tetapi deposit sel tumor yang terdeteksi secara molekuler atau mikroskopis dalam sirkulasi darah, sumsum tulang, atau jaringan nodal non-regional lainnya yang tidak lebih besar dari 0,2 mm pada pasien tanpa gejala atau tanda metastasis
Cm 1	Metastasis jauh terdeteksi dengan cara klinis dan radiografi
Pm 1	Setiap metastasis yang terbukti secara histologis di organ jauh; atau jika pada kelenjar non-regional, metastasis lebih besar dari 0,2 mm

Sumber: (Koh dan Kim, 2019)

Berdasarkan ketiga kategori tersebut, maka stadium kanker tertera pada Tabel 2.6.

**Tabel 2.6.** Stadium Klinis Berdasarkan Klasifikasi TNM

<i>Stage</i>	<i>TNM</i>
0	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0
II A	T0, N1mi, M0 T1, N1mi, M0
II B	T2, N0, M0 T2, N1, M0
III A	T3, N0, M0 T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0
III B	T3, N1, M0 T3, N2, M0 T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0
III C	Any T, N3, M0
IV	Any T, Any N, M1

Sumber: (Koh dan Kim, 2019)

## 2.1.6 Tipe Kanker Payudara Berdasarkan Histopatologi

### a. *Ductal Carcinoma In Situ* (DCIS)

Merupakan kanker payudara jenis pra-invasif atau non-invasif, yaitu sel pitel duktus telah menjadi sel kanker, tetapi belum menyebar ke

jaringan payudara terdekat. DCIS juga disebut karsinoma *intraductal* atau kanker payudara stadium 0. Sehingga jenis ini tidak dapat bermetastasis ke luar. Jenis ini merupakan jenis kanker payudara yang masih sangat dini sehingga dapat diobati, tetapi jika tidak diobati atau tidak terdeteksi, maka dapat berkembang menjadi jenis lainnya hingga dapat bermetastasis (Simon dan Robb, 2022).

**b. Lobular Carcinoma In Situ (LCIS)**

Kanker payudara non-invasif dimana sel abnormal ditemukan di lobulus payudara. LCIS jarang meningkat menjadi invasif, tetapi jika terjadi peningkatan menjadi invasif maka akan meningkatkan risiko kanker payudara terjadi secara bilateral (*American Breast Cancer*, 2021)

**c. Invasive Ductal Carcinoma (IDC)**

IDC dimulai di epitel duktus payudara, kemudian kanker menerobos atau keluar dinding saluran atau duktus, dan tumbuh ke dalam jaringan payudara terdekat. Pada titik ini, mungkin dapat menyebar ke bagian lain dari tubuh melalui sistem getah bening dan aliran darah (*American Cancer Society*, 2021).

**d. Invasive Lobular Carcinoma (ILC)**

ILC dimulai di lobulus payudara dan menyebar ke bagian payudara lainnya. Serta dapat bermetastasis ke bagian tubuh lainnya. ILC lebih sulit dideteksi pada pemeriksaan fisik dan pencitraan, seperti mammogram, daripada IDC dan jenis invasif lainnya (*American Cancer Society*, 2021).

**e. Triple Negative Breast Cancer (TNBC)**

Setelah diagnosis kanker payudara dibuat menggunakan tes pencitraan dan biopsi, sel-sel kanker akan diperiksa protein tertentu. Jika sel tidak memiliki reseptor estrogen (ER) atau progesteron (PR), dan juga tidak membuat *epidermal growth factor receptor 2* (HER-2) terlalu banyak atau negatif, kanker dianggap sebagai kanker payudara *triple-negatif*

atau TNBC. TNBC berbeda dari jenis kanker payudara invasif lainnya karena cenderung tumbuh dan menyebar lebih cepat, memiliki lebih sedikit pilihan pengobatan, dan cenderung memiliki prognosis yang lebih buruk (Howlader *et al.*, 2018).

**f. *Inflammatory Breast Cancer (IBC)***

Merupakan kanker payudara yang agresif dan tumbuh cepat hingga menyerang ke kulit dan pembuluh getah bening payudara. IBC menyebabkan gejala radang payudara seperti kemerahan dan bengkak, yang disebabkan oleh sel kanker yang menyumbat pembuluh getah bening di kulit sehingga menyebabkan payudara terlihat mengalami inflamasi (American Cancer Society, 2021).

**g. *Paget Disease***

Merupakan jenis kanker payudara yang melibatkan kulit puting dan areola dan biasanya terjadi unilateral. Dalam 80-90% kasus, biasanya ditemukan bersama dengan DCIS atau IDC. Kulit puting dan areola akan terlihat berkerak, bersisik, dan merah. Terdapat darah atau cairan kuning yang keluar dari puting. Terkadang puting terlihat rata atau terbalik serta muncul rasa terbakar atau gatal (American Cancer Society, 2021).

### **2.1.7 Subtipe Molekuler Kanker Payudara**

Klasifikasi kanker payudara yang paling umum dan diterima secara luas adalah dari perspektif imunohistokimia, berdasarkan ekspresi reseptor hormon berikut: estrogen (ER), progesteron (PR) dan faktor pertumbuhan epidermal manusia (HER2). Dengan demikian, empat subtipe kanker payudara berikut dikenal luas: luminal A, luminal B, HER2-positif, dan *triple-negatif*. Berikut penjelasannya:

**a. Luminal A**

Ditandai dengan ER (+) dan/atau PR (+) dan HER2 (-), serta memiliki ekspresi penanda proliferasi sel Ki67 yang rendah (<20%). Secara klinis penyakit ini derajat rendah, tumbuh lambat, dan memiliki prognosis terbaik dengan insiden kambuhan yang lebih sedikit dan tingkat kelangsungan hidup yang lebih tinggi. Kekambuhan lebih sering terjadi pada tingkat tulang, dengan tingkat kekambuhan visceral dan sistem saraf pusat (SSP) yang lebih rendah. Demikian juga, mereka memiliki kelangsungan hidup yang lebih lama jika kambuh (Borunda *et al*, 2022).

**b. Luminal B**

Tumor luminal B memiliki tingkat yang lebih tinggi dan prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan luminal A akibat peningkatan Ki67. Ditandai dengan ER (+) dan dapat menjadi PR (-) dan memiliki ekspresi Ki67 yang tinggi (> 20%). Meskipun metastasis tulang sering terjadi, mereka memiliki tingkat metastasis visceral yang lebih tinggi, dan kelangsungan hidup dari diagnosis hingga metastasis lebih rendah (Borunda *et al*, 2022).

**c. HER2-enriched**

Subtipe HER2-positif lebih agresif dan tumbuh cepat. Dalam hal ini, dua subkelompok dapat dibedakan: luminal HER2 (E+, PR+, HER2+ dan Ki-67:15–30%) dan diperkaya HER2 (HER2+, E-, PR-, Ki-67>30%). Keduanya memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan subtipe luminal, dan memerlukan obat spesifik yang diarahkan terhadap protein HER2. Lokalisasi tulang adalah tempat yang paling umum untuk penyebaran penyakit, dan metastasis visceral juga lebih sering terjadi pada subkelompok ini dibandingkan dengan kelompok sebelumnya (Borunda *et al*, 2022).

#### ***d. Triple Negative***

Ditandai dengan ER, PR, dan HER2 nya (-). Subtipe ini selanjutnya diklasifikasikan menjadi beberapa subkelompok tambahan termasuk seperti basal (BL1 dan BL2), *claudin-low*, *mesenchymal* (MES), *receptor androgen luminal* (LAR), dan imunomodulator (IM), dua yang pertama paling sering dengan 50–70% dan 20–30% kasus TNBC ditandai dengan agresivitasnya, kekambuhan dini, dan kecenderungan yang lebih besar untuk hadir dalam stadium lanjut. Ini menghadirkan tingkat proliferasi yang tinggi, perubahan gen perbaikan DNA dan peningkatan ketidakstabilan genom (Borunda *et al*, 2022).

### **2.1.8 Faktor Prognosis Kanker Payudara**

Faktor ini dapat digunakan untuk melihat potensi metastasis pada kanker, selain itu juga sebagai indikator pertumbuhan sel kanker dan invasi sel kanker.

#### **a. Jenis tumor**

Karakteristik patologis dari jenis tumor memiliki peran sebagai faktor yang mempengaruhi prognosis dalam kanker payudara. Prognosis terbaik ditemukan pada *tubular carcinoma*, sementara prognosis yang kurang menguntungkan terlihat pada *ductal carcinoma non-specified type* (NST) (Nicolini *et al.*, 2018).

#### **b. Stadium tumor**

Semakin tinggi risiko kekambuhan, penyebaran yang lebih luas, dan kemungkinan metastasis jauh. Menurut suatu studi, lebih banyak dijumpai tumor pada stadium 2 dibandingkan tumor stadium 1 dan 3. Selain itu, jenis lobular adalah yang paling banyak dijumpai pada stadium 2 tersebut, diikuti oleh karsinoma duktal invasif (Nicolini *et al.*, 2018).

**c. Usia saat diagnosis**

Kanker payudara pada wanita berusia <35 tahun punya prognosis lebih buruk karena sifat tumornya yang agresif. Dibanding wanita yang lebih tua dengan prognosis yang lebih baik. Usia telah dilaporkan menjadi faktor yang mempengaruhi prognosis di antara wanita dengan usia lebih dari 35 tahun serta menunjukkan angka 10 tahun bebas kekambuhan yang buruk (Nicolini *et al.*, 2018).

**d. Ki-67**

Ki67 dianggap sebagai faktor prognostik dalam perkembangan kanker payudara. Dalam tinjauan literatur, Ki67 diidentifikasi sebagai faktor yang berpengaruh pada perkembangan tumor dan terkait dengan prognosis yang tidak baik. Suatu studi menunjukkan jika karsinoma meduler memiliki ekspresi Ki67 tertinggi, diikuti oleh karsinoma musinosa. Meskipun keduanya menunjukkan tingkat kambuh dan keterlibatan kelenjar getah bening lebih rendah dibandingkan dengan jenis karsinoma lainnya, tingkat ekspresi Ki67 yang tinggi tetap menjadi indikator potensial untuk memperkirakan perkembangan dan prognosis buruk pada kanker payudara (Takalkar dan Advani, 2018).

**e. Grading tumor**

*Grading* ialah penilaian berdasarkan derajat diferensiasi atau perbedaan bentuk yang terdiri dari pembentukan tubulus, pleomorfisme inti, dan aktivitas mitosis. Tumor *grade* rendah dinyatakan cenderung memiliki perilaku yang tidak terlalu agresif, sementara tumor *grade* tinggi sangat agresif. *Grading* merupakan faktor penentu prognosis yang kuat, karena dilihat secara molekuler dan jika dianalisis dengan benar dapat menambah informasi yang lebih unggul dibandingkan dengan metode molekuler komersial yang ada pada saat ini (Nicolini *et al.*, 2018).

**f. Ukuran tumor**

Terjaidnya metastasis meningkat seiring meningkatnya ukuran tumor, terlepas dari jumlah metastasis kelenjar getah bening (Takalkar dan Advani, 2018). Pasien dengan ukuran tumor <1 cm ditemukan memiliki kelangsungan hidup 5 tahun secara keseluruhan mendekati 100%, dibandingkan dengan 89% untuk pasien dengan ukuran tumor 3-5 cm (Nicolini *et al.*, 2018).

**g. Keterlibatan kelenjar getah bening**

Melalui investigasi *multicenter* yang dilakukan di Kanada, status kelenjar getah bening (nodul negatif *versus* nodul positif /jumlah nodul yang dibedah) didapatkan menjadi prediktor yang signifikan terhadap kekambuhan lokal, regional, dan metastasis jauh, serta kelangsungan hidup. Studi ini juga menunjukkan status kelenjar getah bening tidak tergantung pada tingkat tumor, jenis operasi dilakukan, ukuran tumor, kemoterapi yang diberikan dan usia pasien (Takalkar dan Advani, 2018).

**2.2 Metastasis Paru****2.2.1 Definisi Metastasis Paru**

Metastasis berarti telah terjadi penyebaran ke tempat lain, saat sudah mencapai organ atau bagian tubuh lain maka disebut sebagai metastasis jauh. Ada dua tipe metastasis, yaitu metastasis *de novo* dan metastasis rekuren. Metastasis *de novo* ialah metastasis yang ditemukan langsung pada waktu pertama kali didiagnosis kanker payudara, sedangkan metastasis rekuren ialah metastasis yang ditemukan setelah beberapa waktu setelah diagnosis awal ditegakkan. Pasien dengan metastasis paru akan memiliki keluhan seperti batuk dan sesak nafas (Mariotto *et al.*, 2017).

### 2.2.2 Epidemiologi Metastasis Paru

Metastasis paru-paru adalah metastasis jauh paling sering dari kanker payudara, secara klinis muncul pada 15-25% pasien kanker payudara metastatik. Data otopsi dari 197 wanita yang meninggal dengan kanker payudara metastatik selama 50 tahun mengungkapkan bahwa 80,7% pasien memiliki metastasis paru atau pleura (Wangsa *et al.*, 2018). Studi lainnya juga menunjukkan jika sekitar 60% pasien kanker payudara metastatik menderita metastasis paru atau tulang (Nurhayati *et al.*, 2019). Penelitian Miranti, 2022 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang menunjukkan dalam periode 1 tahun terdapat 93 pasien yang mengalami kanker payudara dengan metastasis jauh dengan lokasi paling seringnya adalah paru-paru sebanyak 34,4 % diikuti oleh tulang sebanyak 25,8% (Miranti *et al.*, 2022).

Onset terjadinya metastasis sulit untuk ditentukan, tetapi data menunjukkan pasien dengan usia yang lebih tua yakni >50 tahun lebih mungkin mengalami metastasis ke paru-paru. Sedangkan, pasien dengan usia <50 tahun lebih besar mengalami metastasis ke hati (Frank *et al.*, 2020). Selain itu, berdasarkan penelitian Anwar pada 2020 pasien yang tinggal di wilayah pedesaan mengalami keterlambatan diagnosis (Anwar *et al.*, 2020). Sehingga data seperti usia dan tempat tinggal berhubungan dengan terjadinya metastasis jauh. Ada dua jalur terjadinya metastasis jauh, yaitu jalur hematogen dan limfanogen (Lin *et al.*, 2021).

### 2.2.3 Mekanisme Metastasis ke Paru

Ada dua teori yang menjelaskan proses metastasis jauh kanker payudara yaitu *seed and soil theory* dan *metastatic organotropism*.

#### a. *Seed and Soil Theory*

Teori ini di usulkan oleh Steven Paget pada 1889. Dikatan jika sel tumor adalah *seed* (benih) dengan potensi menyebar dan organ atau

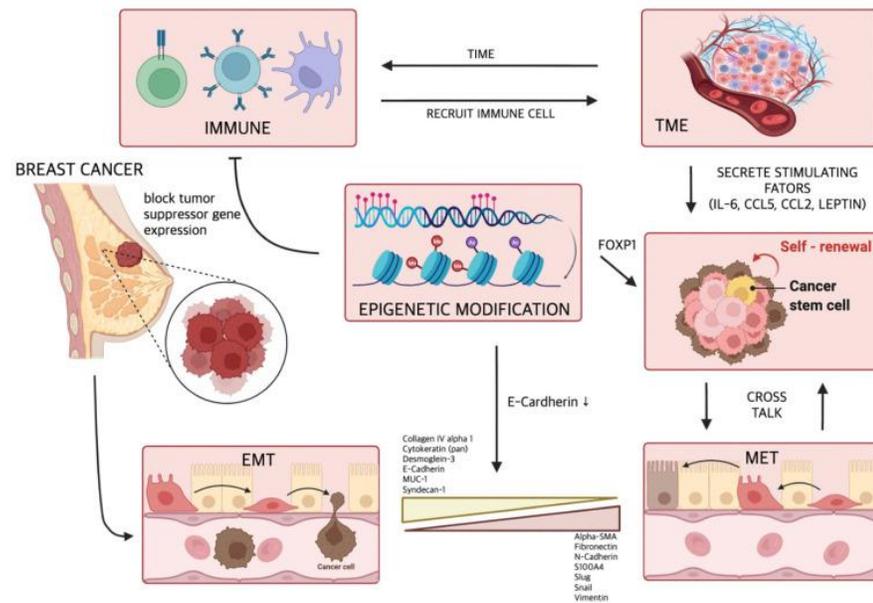
jaringan menjadi *soil* (tanah) menjadi lingkungan bagi penyebaran dan pertumbuhan benih. Melalui teori ini disimpulkan jika metastasis hanya akan terjadi jika seed dan soil bersifat kompatibel (Medeiros and Allan, 2019). Hal ini bertentangan dengan hipotesis mekanistik yang berlaku dimana Rudolf Virchow menganggap jika metastasis merupakan penangkapan emboli sel tumor di dalam pembuluh darah (Litak *et al.*, 2022).

***b. Metastatic Organotropism***

Teori ini menjelaskan jika metastasis jauh ditentukan oleh berbagai faktor, yaitu: subtype kanker, lingkungan mikro imun host, fitur molekuler sel kanker, *cross-talk* dan interaksi dengan sel lokal. Dibuktikan dengan beberapa penelitian yang menunjukkan subtype *triple negative* lebih banyak metastasis ke paru, tipe HER2 ke hati dan otak, dan luminal A dan luminal B lebih banyak ke metastasis tulang (Chen *et al.*, 2018).

Pada awal 1900-an James Ewing mengajukan teori yang berbeda, dimana ia menyatakan jika metastasis spesifik organ terjadi semata-mata oleh pola aliran darah fisiologis (Medeiros dan Allan, 2019). Rudolf Virchow juga mengajukan sebuah hipotesis tetapi tidak sejalan dengan dua teori diatas, ia menyatakan jika metastasis terjadi karena emboli sel tumor ditangkap di dalam pembuluh darah (Litak *et al.*, 2022).

Proses metastasis jauh dapat dilihat pada Gambar 1.



Sumber: (Park *et al.*, 2022)

**Gambar 1.** Mekanisme metastasis kanker payudara

Proses metastasis jauh melibatkan perjalanan yang kompleks seperti pada Gambar 1, dimulai dengan *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) dimana terjadinya perubahan dari sel epitel menjadi sel mesenkim. Perubahan ini terjadi dengan ikatan antar sel yang kuat, selama proses ini sel dapat bermigrasi melalui pembuluh darah dan pembuluh limfatik dan dapat menyerang daerah lain. Saat sudah mencapai tempat baru maka sel akan menjalani proses *mesenchymal-epithelial transition* (MET), dimana sel akan kembali menjadi sel epitel dengan ikatan erat di tempat yang jauh (Park *et al.*, 2022).

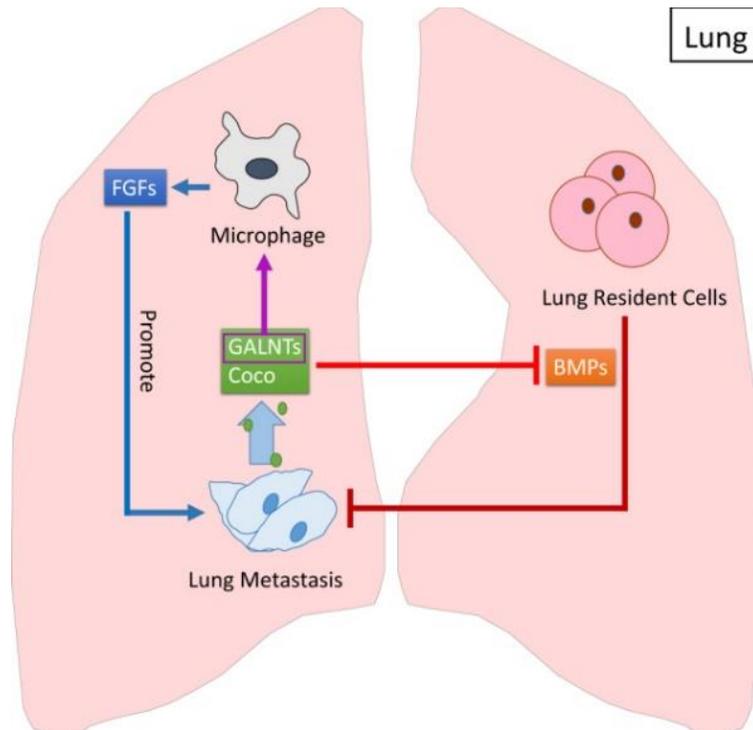
Sesuai dengan teori Ewing dalam Medeiros and Allan (2019), paru-paru adalah kapiler utama pertama yang dijumpai sel kanker saat keluar ke aliran darah. Saat sel kanker bersirkulasi maka ia dapat bersentuhan langsung dengan pembuluh darah permukaan. Ukuran sel kanker yang biasanya dapat 5 kali lebih besar dibanding kapiler paru, maka sel kanker akan ditangkap oleh jaringan kapiler dan

kemungkinan terjadinya ekstrasvasasi ke jaringan paru-paru tinggi. Untuk memfasilitasi ekstrasvasasi transendotel, tumor harus mengekspresikan penanda permukaan sel yang spesifik untuk lingkungan mikro paru. Namun meski melalui proses fisik ini ekstrasvasasi dapat terjadi, kemampuan sel kanker untuk berhasil bertransisi ke mikrometastasis dan kemudian berkembang menjadi makrometastasis cukup jarang. Lalu terjadinya metastasis bergantung pada kolaborasi optimal teori *seed dan soil*, sehingga kemungkinan teori Paget dan Ewing sangat saling melengkapi satu sama lainnya (Medeiros dan Allan, 2019).

Metastasis paru dimulai pada tingkat arteriol kecil paru, dari arteriol kemudian sel kanker ekstrasvasasi, yaitu sel kanker menembus lapisan endotel paru-paru yang erat dan membran basal di bawahnya. Begitu berada di parenkim paru, sel-sel kanker metastatik mulai berproliferasi dan harus bertahan dalam lingkungan mikro berisi matriks ekstraseluler dan sel khusus untuk respirasi (Tsuji dan Plock, 2017).

Terdapat sinyal anti metastatik di paru-paru, yaitu *Lung-derived bone morphogenetic proteins* (BMPs), sel kanker harus melawan efek penghambatannya untuk membentuk metastasis. Selain itu, terdapat juga yang mendukung terjadinya metastasis atau promotor metastasis, yaitu “Coco” yang mengaktifkan kembali sel kanker payudara yang tidak aktif untuk tumbuh di paru-paru dengan menekan *BMPs-mediated CSCs inhibition* (Chen *et al.*, 2018).

Proses metastasis ke paru dapat dilihat pada Gambar 2.



Sumber: (Chen *et al.*, 2018)

**Gambar 2.** Metastasis paru kanker payudara

Salah satu polipeptida, *N*-asetil galaktosaminiltransferase (GALNT), menghambat BMP dan karenanya memfasilitasi inisiasi metastasis paru dengan memodulasi sifat pembaharuan diri *cancer stem cell* (CSC). Ditingkatkan oleh pensinyalan KRAS-P13K-c-JUN, GALNT14 juga menginduksi infiltrasi makrofag pemicu tumor dan mengeksploitasi faktor pertumbuhan fibroblas yang diturunkan dari makrofag (FGFs). Selain itu, GALNT14 berfungsi sebagai penanda prognostik untuk kekambuhan paru pada pasien kanker payudara (Chen *et al.*, 2018).

Paru-paru memiliki ekspresi *chemokine ligand 12* (CXCL12) lebih tinggi dibanding organ lainnya, sedangkan kanker payudara sangat banyak mengekspresikan *chemokine receptor 4* (CXCR4). Organ yang

memiliki ekspresi CXCL12 yang tinggi dikaitkan menjadi situs umum terjadinya organ target metastasis jauh. Interaksi CXCR4-CXCL12 mendorong migrasi sel kanker payudara ke organ target metastasis jauh kanker payudara (Marpaung *et al.*, 2021). Disebutkan juga akibat peningkatan makrofag dan kepadatan pembuluh mikro. Selain itu, banyak laporan menunjukkan VEGF, estrogen, hipoksia, dan NF- $\kappa$ B dapat meningkatkan regulasi CXCR4.

#### **2.2.4 Diagnosis Metastasis Kanker Payudara ke Paru**

Pasien dengan keluhan sesak nafas dan memiliki gejala kanker payudara atau menjadi penyintas kanker payudara maka dapat dicurigai mengalami metastasis ke paru (Simanjuntak, 2015). Pada salah satu kasus dilakukan pemeriksaan fisik, radiologi, dan biopsi untuk melihat apakah benar sudah terjadi metastasis ke paru. Rinciannya yaitu:

a. Pemeriksaan fisik

Pada palpasi ditemukan vokal fremitus kanan lebih lemah dibanding kiri. Saat perkusi terdengar bising ketok redup di kanan dan sonor di paru kiri. Terdengar pelemahan suara napas vesikuler paru kanan pada auskultasi.

b. Rongent thoraks

Didapatkan gambaran efusi pleura berupa penumpukan sudut kostofrenikus kanan pada foto posteroanterior.

c. Analisis cairan pleura

Dilakukan pemeriksaan penunjang untuk memastikan apakah efusi yang terjadi akibat metastasis kanker atau keganasan atau akibat tuberkulosis. Rincian perbedaan hasil analisis akibat keganasan dan akibat tuberkulosis dapat dilihat pada Tabel 2.7.

(Rizka *et al.*, 2022).

**Tabel 2.7.** Perbedaan Efusi Pleura Keganasan dan TB

Penyebab	Keganasan	Tuberkulosis
Tampilan	Turbid hingga berdarah	Serosang (campuran darah dan serosa)
Hitung jenis leukosit	1-10.000 limfosit	5-10.000 limfosit
Eritrosit	<100.000	<10.000
pH	Normal hingga ↓	Normal hingga ↓
Glukosa	Normal hingga ↓	Normal hingga ↓
Keterangan	Pemeriksaan sitologi	Pemeriksaan marker TB ADA: >70 IU/L → TB, jika <40 IU/L bukan

Sumber: (Sudarsih *et al.*, 2014)

Pasien akan mengeluhkan sesak napas, ketika dipalpasi akan ditemukan vokal fremitus yang melemah, bising ketok meredup saat perkusi, serta penurunan suara napas vesikuler pada paru kanan dapat disebabkan oleh efusi pleura. Cairan dalam rongga pleura atau efusi tersebut menghalangi getaran suara mencapai dinding toraks sehingga vokal fremitus melemah. Adanya cairan menyebabkan bising ketok redup saat diperkusi. Bunyi pernapasan yang lemah juga dapat disebabkan efusi pleura, karena cairan merupakan rintangan bagi bising vesikuler, serta adanya efusi mengakibatkan alveolus tidak dapat mengembang dengan luas. Pada pemeriksaan biopsi patologi anatomi didapatkan *Invasive Carcinoma*. *Invasif carcinoma* adalah kanker yang telah menyebar dan merusak jaringan (Rizka *et al.*, 2022).

### 2.2.5 Gambaran Radiologis Metastasis Paru

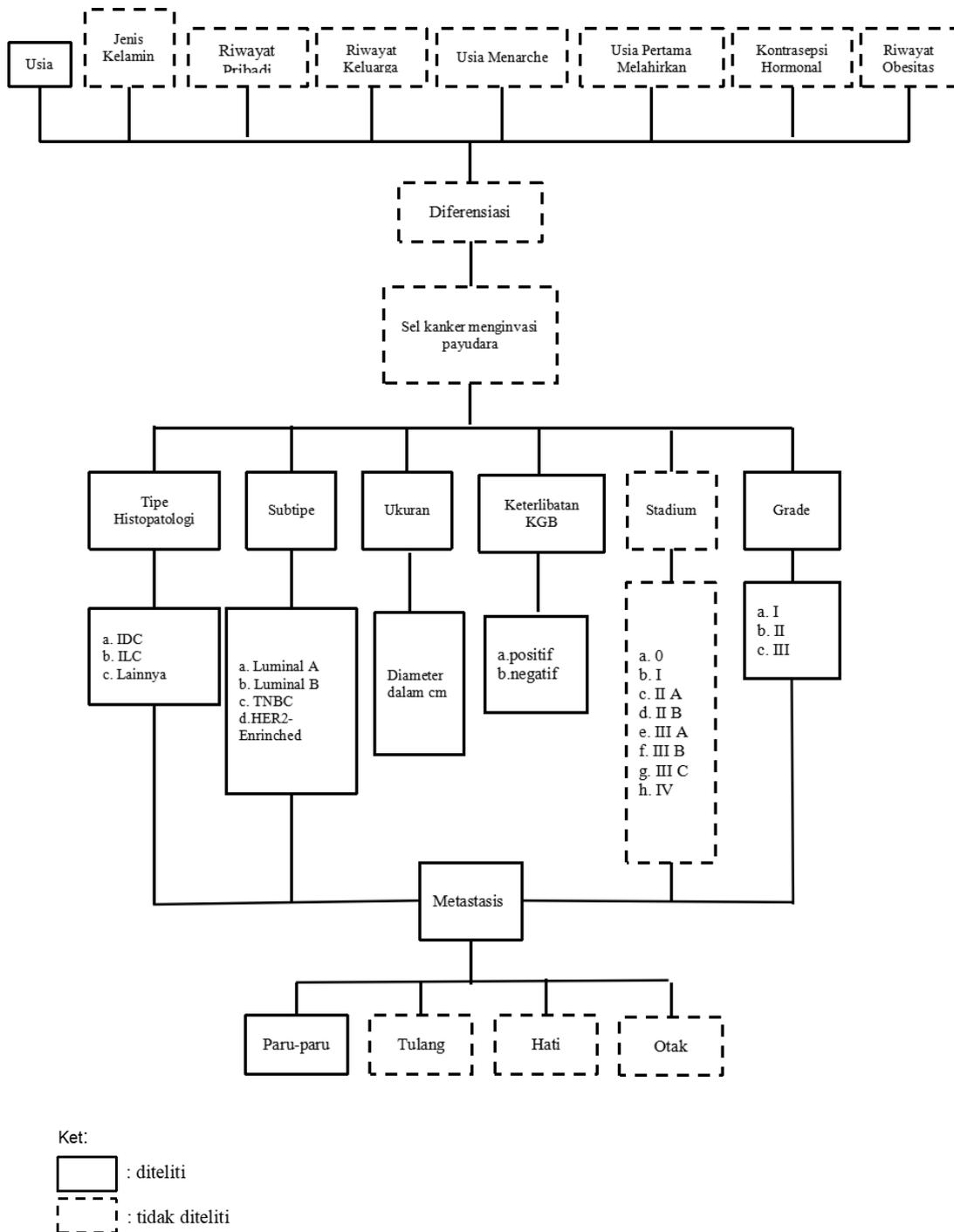
Pemeriksaan *imaging* direkomendasikan untuk melihat metastasis atau penyebaran dari kanker payudara salah satunya adalah foto thorax PA (Postero Anterior). Pemeriksaan thorax pada umumnya menggunakan proyeksi AP atau PA jika yang diambil proyeksi AP, maka bayangan jantung akan termagnifikasi (besar) dan menutupi sebagian paru karena letak jantung jauh dari film, itulah sebabnya dipilih proyeksi PA yang

bertujuan untuk memperjelas tanda-tanda yang ada di jaringan paru (Sudarsih *et al.*, 2014). Pada proyeksi PA bertujuan memperlihatkan kedua lapangan paru, sternal *angle* berjarak sama, trachea dipertengahan *columna vertebrae*, tampak contour jantung dan diafragma. Tujuan dari proyeksi lateral yaitu untuk melihat gambaran *restrosternal spaces*, juga massa di anterior mediastinum (*sternum subcutis*), cairan pleura, atau konsolidasi posterior basal paru (Simanjuntak, 2015).

Menurut teori Loeser (2015), secara radiologis dalam kasus kanker payudara pemeriksaan yang paling rutin dilakukan adalah dengan melakukan pemeriksaan foto thorax dimana terlihat gambaran berbagai nodul yang berkalsifikasi atau bergelembung. Dari foto toraks, juga bisa didapatkan gambaran penumpukan sudut kostofrenikus kanan pada foto posteroanterior (Simanjuntak, 2015; Safitri, 2021).

## 2.8 Kerangka Teori

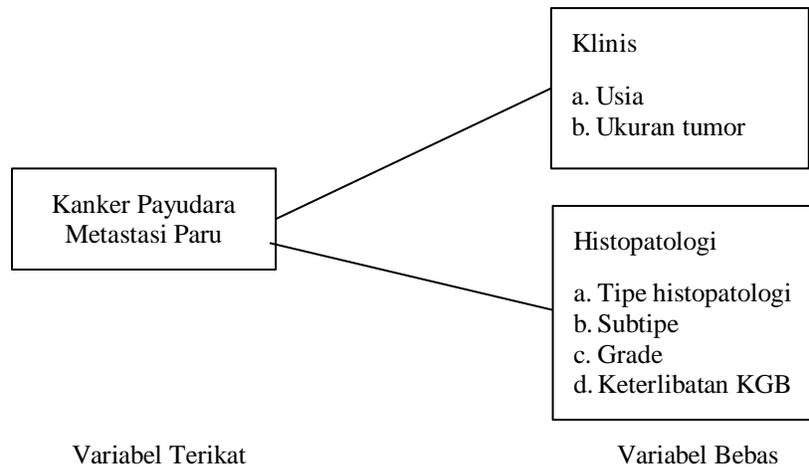
Kerangka teori pada penelitian ini ditampilkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Kerangka Teori

## 2.9 Kerangka Konsep

Kerangka konsep pada penelitian ini ditampilkan pada Gambar 4.



**Gambar 4.** Kerangka Konsep

## 2.10 Hipotesis

Hipotesis yang akan dibuktikan kebenarannya dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. H1: Terdapat hubungan antara status klinis meliputi usia dan ukuran tumor pasien kanker payudara dengan metastasis paru di RSUD Abdul Moeloek tahun 2022-2023.  
H0: Tidak terdapat hubungan antara status klinis usia dan ukuran tumor pasien kanker payudara dengan metastasis paru di RSUD Abdul Moeloek tahun 2022-2023.
2. H1: Terdapat hubungan antara status histopatologi meliputi tipe, subtipe, *grading*, dan keterlibatan kelenjar getah bening pasien kanker payudara dengan metastasis paru di RSUD Abdul Moeloek tahun 2022-2023.  
H0: Tidak terdapat hubungan antara status histopatologi meliputi tipe, subtipe, *grading*, dan keterlibatan kelenjar getah bening pasien kanker payudara dengan metastasis paru di RSUD Abdul Moeloek tahun 2022-2023.

## **BAB III METODE PENELITIAN**

### **3.1 Jenis Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* untuk mengetahui hubungan karakteristik klinis dan histopatologi pasien kanker payudara dengan metastasis paru di RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung.

### **3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di bagian rekam medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. Penelitian ini dilakukan pada bulan November - Desember 2023.

### **3.3 Populasi dan Sampel Penelitian**

#### **3.3.1 Populasi Penelitian**

Populasi penelitian adalah semua pasien kanker payudara dengan metastasis paru/pleura, baik metastasis *de novo* maupun rekuren dan pasien tanpa kanker payudara metastasis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung yang tercatat di rekam medik pada periode 2022-2023.

#### **3.3.2 Sampel Penelitian**

Besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini diambil dengan teknik *purposive sampling*. Sampel yang diteliti ialah pasien kanker payudara sesuai kriteria inklusi dan eksklusi.

a. **Kriteria inklusi**

1. Pasien kanker payudara yang memiliki catatan rekam medis terkait usia, ukuran tumor, tipe histopatologi, subtipe, grading tumor, keterlibatan kelenjar getah bening (KGB).
2. Pasien kanker payudara yang telah didiagnosis mengalami metastasis paru/ pleura di RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung.
3. Pasien kanker payudara yang tidak mengalami metastasis.

b. **Kriteria eksklusi**

1. Data rekam medis pasien kanker payudara dengan metastasis selain paru di RSUD Abdul Moeloek.
2. Pasien yang mengalami metastasis setelah lebih dari 5 tahun terdiagnosis kanker payudara.

Berikut rumus sampel penelitian:

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

$$n = \frac{378}{1+378(0,1)^2} = 80$$

$n$  = jumlah sampel minimal yang dibutuhkan

$N$  = jumlah populasi

$e$  = *margin of error* (10%)

### 3.4 Metode Pengumpulan Data

Pada penelitian ini dilakukan pengambilan data melalui catatan dalam rekam medis pasien sebagai data sekunder untuk mengetahui data terkait usia, tipe histopatologi, subtipe, *grade* dan keterlibatan kelenjar getah bening (KGB) kanker payudara.

### 3.5 Variabel

#### 3.5.1 Variabel Bebas

Pada penelitian ini variabel bebasnya ialah usia, ukuran, tipe histopatologi, subtipe, *grade* dan keterlibatan KGB kanker payudara.

#### 3.5.2 Variabel Terikat

Pada penelitian ini variabel terikatnya ialah metastasis paru pada kanker payudara.

### 3.6 Defenisi Operasional

Definisi operasional penelitian ini ditampilkan pada Tabel 3.1.

**Tabel 3.1.** Definisi Operasional

Variabel	Defenisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
<b>Variabel Dependen</b>					
Metastasis Paru	sel-sel kanker yang telah menyebar ke area tubuh yang baru yaitu paru (Park <i>et al.</i> , 2022)	Rekam medis	Mengambil data dari catatan rekam medis pasien	1 = Ya 2 = Tidak	Nominal
<b>Variabel Independen</b>					
Usia	Usia pasien saat didiagnosis (Nicolini <i>et al.</i> , 2018)	Rekam medis	Mengambil data dari catatan rekam medis pasien	1 = $\geq 50$ tahun 2 = $< 50$ tahun	Ordinal
Tipe histopatologi	<i>Invasive Ductal Carcinoma</i> dapat dikelompokkan menjadi " <i>No Special Type</i> " jika tidak ada ciri morfologi khusus; " <i>Special Type</i> " jika terdapat ciri seluler dan molekuler tertentu yang berbeda (Nascimento dan Otoni, 2020)	Rekam medis	Mengambil data dari catatan rekam medis pasien	1 = IDC 2 = ILC 3 = Lainnya	Nominal

**Tabel 3.1.** Definisi Operasional (Lanjutan)

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
Keterlibatan KGB	Ditemukannya sel-sel tumor pada lumen pembuluh limfa dikonfirmasi dengan pemeriksaan PA (Takalkar dan Advani, 2018)	Rekam medis	Laporan hasil histologi PA	1 = positif 2 = negatif	Nominal
Grading	Grading ialah penilaian secara mikroskopis, diferensiasi histologis (pembentukan tubulus, pleomorfisme inti, dan proliferasi) (Tsang dan Tse, 2020)	Rekam medis	Laporan hasil histologi PA	1 = grade III 2 = grade II 3 = grade I	Ordinal
Subtipe	Subtipe molekular ditentukan melalui pemeriksaan imunohistokimia (IHK) (Akrami et al., 2017)	Rekam medis	Laporan hasil histologi PA	1 = Luminal A (ER/PR+, HER2-, Ki-67 < 20%) 2 = Luminal B (ER/PR+, HER2+/-, Ki-67 > 20%) 3 = HER2-enriched (ER/PR-, HER2+) 4 = TNBC (ER/PR-, HER2-)	Nominal
Ukuran	Diameter dalam centimeter (cm) (Nicolini et al., 2018)	Rekam medis	Mengambil data dari catatan rekam medis pasien	1 = < 2 cm 2 = 2-5 cm 3 = ≥ 5 cm	Ordinal

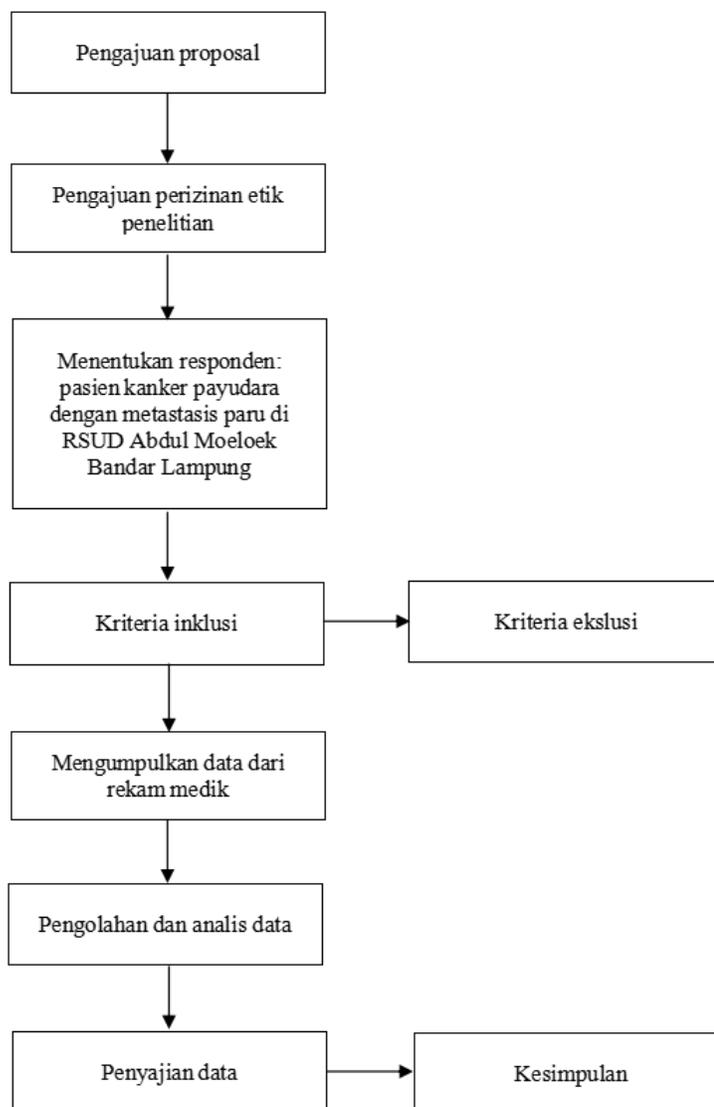
### 3.7 Prosedur Penelitian

#### 3.7.1 Teknik Pengumpulan Data

Pengambilan sampel menggunakan teknik *purposive sampling*, yaitu pengambilan sampel secara sengaja sesuai dengan kriteria sampel yang dibutuhkan. Data usia, tipe histopatologi, subtipe, *grade* dan keterlibatan kelenjar getah bening (KGB) kanker payudara diperoleh dari rekam medis.

#### 3.7.2 Alur Penelitian

Alur pada penelitian ini ditampilkan pada Gambar 5.



**Gambar 5.** Alur penelitian

### 3.7.3 Pengolahan dan Analisis Data

#### 1. Pengolahan Data

Data yang terkumpul diolah melalui *software* analisis statistik. Kegiatan-kegiatan dalam mengolah data antara lain:

##### a. *Editing*

Memisahkan antara data yang memenuhi kriteria inklusi dengan yang tidak memenuhi. Pada awalnya terdapat 178 data, setelah dipisahkan hanya 96 data yang memenuhi kriteria.

##### b. *Coding*

Memberikan kode tertentu serta mengelompokkan data agar lebih mudah di analisis. Kode masing-masing variabel disesuaikan dengan kode pada definisi operasional pada Tabel 3.1.

##### c. *Entry*

Memasukkan data yang telah diberi kode ke dalam program, kemudian memberi label, mengatur desimalnya, mengatur *valuesnya*.

##### d. *Cleaning Data*

Memeriksa ulang agar tidak ada yang tertinggal atau salah urutan maupun salah pemberian kode.

##### e. *Saving*

Data yang telah dimasukkan dan diperiksa kembali kemudian disimpan untuk selanjutnya dianalisis mulai dari univariat hingga bivariat.

#### 2. Analisis Data

##### a. Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui usia, ukuran sel, tipe histopatologi, subtipe kanker payudara, dan *grade* kanker payudara yang hasilnya ditampilkan dalam bentuk tabel frekuensi dan persentase.

b. Analisis Bivariat

Analisis bivariat bertujuan untuk melihat hubungan variabel independen dengan variabel dependen. Analisis yang dilakukan adalah analisis hubungan antara variabel kategorik dengan kategorik serta kategorik dan numerik, maka uji statistik yang digunakan adalah uji *chi square*. Variabel yang memenuhi syarat untuk uji *chi square* adalah subtipe, KGB, dan usia. Namun dikarenakan beberapa data variabel yaitu tipe histopatologi, ukuran tumor, dan *grading* tidak memenuhi syarat untuk uji *chi square* maka digunakan uji alternatif penggabungan sel.

### 3.8 Etika Penelitian

Dalam penelitian ini adapun etika penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti, yaitu:

a. Surat izin pengambilan data rekam medis di rumah sakit

Penelitian ini telah mendapat surat izin penelitian dari Direktur Pendidikan, Pengembangan SDM & Hukum RSUD RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung No: 420/30100/VII.01/10.26/XI/2023.

b. *Ethical clearence*

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung No: 3656/UN26/18.PP.05.02,00/2023. Serta dari Direktur Pendidikan, Pengembangan SDM & Hukum RSUD RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung No: 044/KEPK-RSUDAM/XI/2023.

c. *Confidentialy* (Kerahasiaan)

Kerahasiaan informasi yang telah didapatkan dijamin oleh peneliti, hanya kelompok data tertentu yang akan dilaporkan dalam hasil penelitian.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Secara klinis pasien kanker payudara yang telah mengalami metastasis ke paru paling banyak berusia  $\geq 50$  tahun dan dengan ukuran tumor  $\geq 5$ cm.
2. Secara histopatologi pasien kanker payudara yang telah mengalami metastasis ke paru paling banyak memiliki tipe histopatologi *invasif ductal carcinoma* (IDC), subtype *triple negative* (TNBC), terdapat keterlibatan kelenjar getah bening (KGB), dan *grading* tinggi.
3. Hubungan karakteristik klinis dengan metastasis paru pada pasien kanker payudara adalah sebagai berikut:
  - a. Tidak terdapat hubungan usia dengan kejadian metastasis paru pada pasien kanker payudara.
  - b. Terdapat hubungan ukuran tumor dengan kejadian metastasis paru pada pasien kanker payudara. Pasien dengan ukuran tumor  $\geq 5$ cm berisiko 2 kali lebih besar untuk metastasis paru.
4. Hubungan karakteristik histopatologi dengan metastasis paru pada pasien kanker payudara adalah sebagai berikut:
  - a. Tidak terdapat hubungan tipe histopatologi dengan kejadian metastasis paru pada pasien kanker payudara

- b. Terdapat hubungan sub tipe dengan kejadian metastasis paru pada pasien kanker payudara. Pasien dengan sub tipe TNBC berisiko lebih besar untuk metastasis paru.
- c. Terdapat hubungan keterlibatan KGB dengan kejadian metastasis paru pada pasien kanker payudara. Pasien yang mengalami penyebaran ke KGB berisiko 1,8 kali lebih besar untuk metastasis paru.
- d. Terdapat hubungan *grading* terhadap kejadian metastasis paru pada pasien kanker payudara. Pasien dengan *grading* tinggi yaitu III berisiko 2,7 kali lebih besar untuk metastasis paru.

## **5.2 Saran**

### **5.2.1 Bagi Institusi**

Rumah sakit diharapkan tetap memasukkan riwayat pemeriksaan PA pasien yang dilakukan di institusi lain di luar rumah sakit ke sistem rumah sakit.

### **5.2.2 Bagi Masyarakat**

Saran bagi masyarakat dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Masyarakat khususnya pasien kanker payudara dapat lebih waspada mengenai risiko penyebaran kanker payudara jika telah berada di stadium tinggi, dengan ukuran tumor  $\geq 5$ cm dan ada keterlibatan KGB.
- b. Masyarakat diharapkan rutin melakukan SADARI sehingga dapat mendeteksi lebih dini massa atau benjolan baik yang berukuran kecil serta yang tidak nyeri.

### **5.2.3 Bagi Perkembangan Ilmu Pengetahuan**

Penelitian selanjutnya dapat meneliti lebih lanjut terkait karakteristik pasien kanker payudara yang dapat mengalami metastasis ke organ selain paru.

# **DAFTAR PUSTAKA**

## DAFTAR PUSTAKA

- Akbar RR, Heriady Y dan Adhia L. 2022. Hubungan Antara Ukuran Tumor dan Gradasi Histopatologi dengan Metastasis Kelenjar Getah Bening pada Penderita Kanker Payudara di RSUD Al-Ihsan Provinsi Jawa Barat. *Bandung Conference Series: Medical Science*. 2(1): 49–56.
- Akhsanti RM, Rahayu W, Santi VM. 2018. Klasifikasi Diagnosis Penyakit Kanker Payudara Dengan Pendekatan Regresi Logistik Biner Dan Metode Classification And Regression Trees (Cart). *Jurnal Matematika Terapan*. 2 (1): 1–8.
- Akrami M, Zangouri V, Hosseini S. 2017. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *Multidisciplinary Cancer Investigation*. [Abstrak]. 1(Suppl 102).
- Anwar SL, Avanti WS, Nugroho AC, Choridah L, Dwianingsih EK. 2020. Risk factors of distant metastasis after surgery among different breast cancer subtypes: a hospital-based study in Indonesia. *World Journal of Surgical Oncology*. 18(117): 1–16.
- American Cancer Society*. 2020. Breast Cancer: Fact and Figures 2019-2020. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>
- American Cancer Society*. 2021. About Breast Cancer. [artikel online] [diakses 28 agustus 2023]. Tersedia dari: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer.html>
- American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. 2017. *Breast Cancer Staging AJCC Cancer Staging Manual 8<sup>th</sup> Edition*.
- Bernadette NL, Setiawan IGB, Suryawisesa IBM, Wetan NGAAM. 2022. Gambaran Karakteristik Kanker Payudara Metastasis Berdasarkan Subtipe Molekuler di RSUP Sanglah Tahun 2014-2019. *Jurnal Medika Udayana*. 11(2): 35-41.

- Bistoni G dan Farhadi J. 2015. *Anatomy and Physiology of the Breast*. Dalam: Farhadieh RD, Bulstrode NW, Cugno S. *Plastic and Reconstructive Surgery: Approaches and Techniques*. Edisi ke-1. John Wiley dan sons, Ltd. hlm. 477–85.
- Borunda EO. 2022. *Subtypes of Breast Cancer*. Dalam: Harvey N, Mayrovitz. *Breast Cancer*. Edisi ke-1. Brisbane: Exon Publications. hlm.31-42.
- Chen MT, Sun HF, Zhao Y, Fu WY, Yang LP, Gao SP *et al.* 2017. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups : a SEER population- based analysis. *Scientific Reports*. 7(9254):1–8.
- Chen W, Hoffman AD, Liu H, Liu X. 2018. Organotropism: new insights into molecular mechanisms of breast cancer metastasis. *Nature Partner Journals Precision Oncology*. 2(1): 1-12.
- Cox TR dan Eler JT. 2011. Remodeling And Homeostasis Of The Extracellular Matrix : Implications For Fibrotic Diseases And Cancer. *DMM (Disease Models and Mechanisms)*. 4(2): 165–78.
- Dong Q, Zhang M, Jiang D. 2021. Relationship Between Tumor Size And Metastatic Site In Patients With Stage IV Breast Cancer: A Large SEER-Based Study. *Journal of Clinical Oncology*. 39(15).
- Dyanti GAR dan Suariyani NLP. 2016. Faktor-Faktor Keterlambatan Penderita Kanker Payudara Dalam Melakukan Pemeriksaan Awal Ke Pelayanan Kesehatan. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 11(2): 96-104.
- Fajar IM, Heriady Y, Aji HW. 2021. Karakteristik Usia, Gambaran Klinis dan Histopatologi Pasien Kanker Payudara di RSUD Al-Ihsan Provinsi Jawa Barat Periode Januari 2018 - Oktober 2020. *Jurnal Riset Kedokteran*. 1(2): 85–91.
- Frank S, Carton M, Dubot C, Campone M, Pistilli B, Dalenc F, *et al.* 2020. *Impact of age at diagnosis of metastatic breast cancer on overall survival in the real-life ESME metastatic breast cancer cohort*. Elsevier The Breast Cancer. hlm. 50–7.
- Gomez SL, Yao S, Kushi LH, Kurian AW. 2019. Is Breast Cancer in Asian and Asian American Women a Different Disease?. *Journal of the National Cancer Institute*. 111(12): 1243–44.
- Global Burden Cancer (GLOBOCAN). 2020. Indonesia - Global Cancer Observatory. [artikel online] [diakses 11 Agustus 2023]. Tersedia dari : <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-factsheets.pdf>

- Gong Y, Liu YR, Ji P, Hu X, Shao ZM. 2017. *Impact Of Molecular Subtypes On Metastatic Breast Cancer Patients: A SEER Population-Based Study*. Nature Publishing Group. hlm. 1– 10.
- Hati IM. 2019. Faktor yang berhubungan dengan kejadian kanker payudara pada wanita [skripsi]. Semarang: Universitas Negeri Semarang.
- Helmi AF. 2021. Hubungan Subtipe Kanker Payudara Dengan Kejadian Metastasis Di RSUP Dr. M. Djamil Padang [tesis] Padang: Universitas Andalas.
- Hero SK. 2021. Faktor Resiko Kanker Payudara. *Jurnal Medika Utama*. 03(01): 1533–8.
- Howlader N. 2018. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *American Association Cancer Reserch*. 27(6): 619–26.
- Irena R. 2018. Hubungan Obesitas Dengan Kejadian Kanker Payudara Di Rsud Bangkinang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2(1): 1-8.
- Jamnasi J, Gondhowiardjo S, Djoerban Z, Siregar NC, Poetiray EDC, Tunggono AP. 2016. Faktor Risiko Terjadinya Metastasis Jauh Pada Pasien Kanker Payudara. *Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society*. 7(2): 55–9.
- Jin L, Han B, Siegel E, Cui Y, Giuliano A, Cui X. 2018. Breast Cancer Lung Metastasis: Molecular Biology And Therapeutic Implications. *Cancer Biology dan Therapy*. 19(10): 858-68.
- Kasuba NB, Santosa A, The F. 2019. Karakteristik Dan Gambaran Klinis Pasien Kanker Payudara Yang Dirawat Inap Di RSUD DR H Chasan Boesri Ternate Tahun 2019. *Kierha medical journal*. 1(1): 38–43.
- Kementrian Kesehatan RI. 2022. Kanker Payudara Paling Banyak di Indonesia Kemenkes Targetkan Pemerataan Layanan Kesehatan. [artikel online] [diakses 30 agustus 2023]. Tersedia dari: <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/umum/20220202/1639254/kanker-payudaya-paling-banyak-di-indonesia-kemenkes-targetkan-pemerataan-layanan-kesehatan/>
- Ketut S dan Kartika SLMK. 2022. Kanker payudara: Diagnostik, Faktor Risiko dan Stadium. *Ganesh Medicine Journal*. 2(1): 2–7.
- Kim Y, Yoo KY, Goodman MT. 2015. Differences In Incidence, Mortality And Survival Of Breast Cancer By Regions And Countries In Asia And Contributing Factors. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 16(7):

2857–70.

- Koh J dan Kim MJ. 2019. Erratum to: Introduction of a New Staging System of Breast Cancer for Radiologists: An Emphasis on the Prognostic Stage. *Korean Journal of Radiology*. 20(1): 69-82.
- Kozłowski J, Kozłowska A, Kocki J. 2015. Breast Cancer Metastasis – Insight Into Selected Molecular Mechanisms Of The Phenomenon. *Postepy Hig Med Dosw*. (69): 447–51.
- Kumar V, Abbas A, Aster J. 2017. Robbins Basic Pathology 10<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Elsevier.
- Lin S, Mo H, Li Y, Guan X, Chen Y, Wang Z, *et al*. 2021. Clinicopathological Characteristics And Survival Outcomes In Patients With Synchronous Lung Metastases Upon Initial Metastatic Breast Cancer Diagnosis In Han Population. *BMC Cancer*. 21 (1330): 1-9.
- Listyawardhani Y, Mudigdo A, Adriani RB. 2018. Risk Factors of Breast Cancer in Women at Dr. Moewardi Hospital. *Journal of Epidemiology and Public Health*. 3(2): 118–27.
- Litak J, Czyzewski W, Szymoniuk M, Sakwa L, Pasierb B, Hoffman Z, *et al*. 2022. Biological and Clinical Aspects of Metastatic Spinal Tumors. *MDPI Cancers*. 14(19): 1–32.
- Lv Z, Zhang W, Zhang Y, Zhing G, Zhang X, Yang Q, *et al*. 2022. Metastasis Patterns And Prognosis Of Octogenarians With Metastatic Breast Cancer: A Large-Cohort Retrospective Study. *Journal Pone*. 17(2): 1–16.
- Mariotto AB, Etzioni R, Huribert M, Penberthy L, Mayer M. 2017. Estimation Of The Number Of Women Living With Metastatic Breast Cancer In The United States. *Cancer Surveillance Reserch*. 26(6): 809–15.
- Marpaung MRA, Khambri D, Asterina. 2021. Karakteristik Penderita Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh Tunggal di Kota Padang Tahun 2014-2018. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*. 2(1): 82–9.
- Medeiros B dan Allan AL. 2019. Molecular Mechanisms of Breast Cancer Metastasis to the Lung : Clinical and Experimental Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 20 (2272): 1-17.
- Miranti G, Qodir N, Irfannuddin, Umar M, Swanny. 2022. Usia, Subtipe Molekular, Dan Lokasi Metastasis Pada Pasien Kanker Payudara Dengan Metastasis Jauh Di Rsmh Palembang. *Jurnal Medika Udayana*. 11(9): 98–103.

- Mirsyad A, Gani AB, Karim M, Purnamasari R, Karsa NS, Tanra AH, *et al.* 2022. Hubungan Usia Pasien Dengan Tingkat Stadium Kanker Payudara Di RS Ibnu Sina Makassar 2018. *Jurnal Mahasiswa Kedokteran.* 2(5): 359–67.
- Narisuari IDAPM dan Manuaba BTW. 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.
- Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. 2018. Prognostic And Predictive Biomarkers In Breast Cancer: Past, Present And Future. *Seminars in Cancer Biology.* 52: 56–73.
- Nissa APE, Widjajanegara H, Purbaningsih W. 2017. Kontrasepsi Hormonal sebagai Faktor Risiko Kanker Payudara di RSUD Al-Ihsan Bandung. *Bandung Meeting on Global Medicine & Health.* 1(1): 112-9.
- Nurmayeni. 2023. Hubungan antara Subtipe Kanker Payudara dengan Metastasis di RSUD Dr. H. Abdul Moeleok Lampung [skripsi]. Bandar Lampung: Universitas Lampung.
- Nurhayati, Arifin Z dan Hardono. 2019. Indonesia Cancer Foundation Analysis Of Risk Factors Incidence Of Breast Cancer In The Foundation Of Cancer Indonesia In Bandar Lampung. *Holistik Jurnal Kesehatan.* 13(2): 172–83.
- Nurrohmah A, Aprianti A dan Hartutik S. 2022. Risk Factors Of Breast Cancer In Burma. *Gaster Journal of Health Science.* 20(1): 1–10.
- Park M, Kim D, Ko S, Kim A, Mo K, Yoon H. 2022. Breast Cancer Metastasis: Mechanisms and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences.* 23(12): 1-15.
- Permana AW, Permana MAY dan Nisa S. 2019. Asosiasi Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Dengan Mutasi BRCA-1 Dan Etnisitas. *Medula.* 9(3): 398–404.
- Pradnyaswari KE, Setiawan GD dan Aryana IGNW. 2023. Gambaran Karakteristik Kanker Payudara Pada Wanita Usia Muda Di Rsup Sanglah Denpasar Periode Januari 2017- Juni 2018. *Jurnal Medika Udayana.* 12(2): 1–4.
- Prasetyowati & Katharina K. 2014. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Kanker Payudara Di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. *Jurnal Kesehatan Metro Sai Wawai.* 7(1): 75–84.
- Rianti K, Hassan AH dan Maulida M. 2019. Relationship Of Age And Parity With Overview Of Histopatology Of Carsinoma In Breast Cancer Patients. *Prosiding Pendidikan Dokter.* 5(1): 437-45.

- Rizka A, Akbar MK dan Putri NA. 2022. Carcinoma Mammae Sinistra T4bn2m1 Metastasis Pleura. *AVERROUS: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Malikussaleh*. 8(1): 23-31.
- Safitri R. 2021. Peranan Skrining Foto Thorax Dalam Melihat Penyebaran Kanker Payudara Dengan Studi Literatur [skripsi]. Yogyakarta: Universitas 'Aisyiyah.
- Sari IP. 2014. Hubungan Ukuran Tumor Dan Derajat Histopatologi Dengan Metastasis Tulang Pada Pasien Kanker Payudara Berusia Dibawah 40 Tahun Di RS Kanker Dharmais [tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Shah A, Haider G, Abro N, Hasmat S, Chandio S, Syaikh A, *et al.* 2022. Correlation Between Site and Stage of Breast Cancer in Women. *CUREUS*. 14(2): 1-8.
- Shan Q, Fan Y, Guo J, Han X, Wang H, Wang Z. 2019. Relationship Between Tumor Size And Metastatic Site In Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer: A Large SEER-Based Study. *PeerJ*. 10: 1–13.
- Sharma JD, Khanna S, Ramchandani S, Kakoti LM, Baruah A, Mamidala V. 2021. Prevalence of Molecular Subtypes of Breast Carcinoma and Its Comparison between Two Different Age Groups: A Retrospective Study from a Tertiary Care Center of Northeast India. *South Asian Journal of Cancer*. 10(4): 220–4.
- Simanjuntak ES. 2015. Efusi Pleura Kanan yang Disebabkan oleh Carcinoma Mammae Dextra Metastase ke Paru. *Medula*. 1(9): 72–8.
- Simbolon YY dan Pohan PU. 2021. Hubungan Infiltrasi Limfovaskular dengan Subtipe Molekuler Kanker Payudara Invasif: Telaah Sistematis. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*. 9(1): 15–22.
- Simon A dan Robb K. 2022. Breast Cancer. UK: *Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine Second Edition*.
- Sudarsih K, Budiwati T dan Felayani F. 2014. Peranan Foto Thorax Sebagai Pemeriksaan Penunjang Diagnostik Pada Penderita Ca. Mammae Di Instalasi Radiologi Rsud Sunan Kalijaga Demak. *Jurnal Ilmu dan Teknologi Kesehatan*. 5(1): 1–12.
- Suganda AR, Wiratmoko W, Marhayuni E, Yuniastini. 2021. Survival Life Penderita Kanker Payudara Pada Wanita Berdasarkan Grading & Kemoterapi Di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. *Jurnal Medika Malahayati*. 5(2): 77–82.
- Supriyanto W. 2015. Kanker: Deteksi Dini, Pengobatan dan Penyembuhannya. Yogyakarta: Parama Ilmu.

- Takalkar UV dan Advani S. 2018. Journal of Cancer Research Forecast. *Journal of Cancer Research Forecas.* 1(1): 1–4.
- Tsuji W dan Plock JA. 2017. Introduction to Cancer Metastasis: Breast Cancer Metastasis. Elsevier.
- Wang R, Zhu Y, Liu X, Lioa X, He J, Niu L. 2019. The Clinicopathological Features And Survival Outcomes Of Patients With Different Metastatic Sites In Stage IV Breast Cancer. *BMC Cancer.* 19(1091): 1–12.
- Wangsa IGMS, Niryana IW, Adiputra PAT, Dewi NPAPA. 2018. Gambaran Stadium Dan Jenis Histopatologi Kanker Payudara Di Subbagian Bedah Onkologi RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2015-2016. *Intisari Sains Medis.* 9(1): 80–4.
- Wilkinson L dan Gathani T. 2022. Understanding Breast Cancer As A Global Health Concern. *British Journal of Radiology.* 95(1130): 7–9.
- Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, *et al.* 2017. Breast Cancer Subtypes Predict The Preferential Site Of Distant Metastases: A SEER Based Study. *Oncotarget.* 8(17): 27990–6.
- Xie G, Yang H, Ma D, Sun Y, Chen H, Hu X, *et al.* 2019. Integration Of Whole-Genome Sequencing And Functional Screening Identifies A Prognostic Signature For Lung Metastasis In Triple-Negative Breast Cancer. *International Journal of Cancer.* 145(10):2850-60.
- Yahya ES, Kurniasari N, dan Mulawardhana P. 2022. The Relationship Between Bse Knowledge And Breast Tumor Size During Surgical Center Visit At Unair Hospital. *Indonesian Midwifery and Health Sciences Journal.* 6(1): 66–73.
- Yang R, Jia L, Lv Z, Cui J. 2023. Case Report: Hilar Metastasis Of Breast Cancer: A Single-Center Retrospective Case-Control Study. *Frontiers in Surgery.* 10(1025287): 1–8.