

*Hasil Penelitian*

**HUBUNGAN SUBTIPE KANKER PAYUDARA DENGAN  
KEJADIAN METASTASIS DI RSUP DR. M. DJAMIL  
PADANG**



**TESIS**

Diajukan ke Fakultas Kedokteran Universitas Andalas sebagai pemenuhan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Dokter Spesialis Bedah Umum

**Oleh :**

**dr. Ahmad Fakhrozi Helmi  
1550302010**

**Pembimbing:**

**Dr. dr. Daan Khambri, SpB(K)Onk, M. Kes  
dr. Rony Rustam, Sp.B(K) Onk**

**BAGIAN ILMU BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS  
RSUP. DR. M. DJAMIL  
PADANG  
2021**

**LEMBAR PENGESAHAN**

Bahwa penelitian ini yang berjudul :

**HUBUNGAN SUBTIPE KANKER PAYUDARA DENGAN KEJADIAN  
METASTASIS DI RSUP DR. M. DJAMIL PADANG**



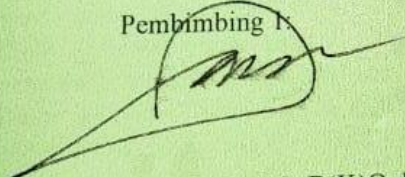
TESIS

Diajukan ke Fakultas Kedokteran Universitas Andalas sebagai pemenuhan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Dokter Spesialis Bedah Umum

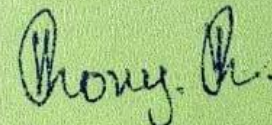
Oleh :  
dr. Ahmad Fakhrozi Helmi  
1550302010

Dibacakan tanggal: 14 Oktober 2021 dan telah dikoreksi

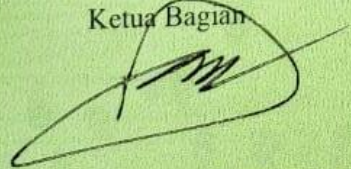
Pembimbing 1

  
Dr. dr. Daan Khambri, SpB(K)Onk, M. Kes

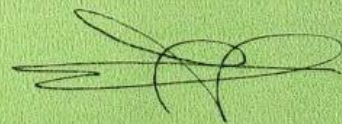
Pembimbing 2

  
dr. Rony Rustam, Sp.B(K)Onk

Ketua Bagian

  
Dr. dr. Daan Khambri, SpB(K)Onk, M. Kes  
NIP. 19670506 19915091 001

Koordinator Program Studi

  
dr. Jon Efendi, Sp. B, Sp.BA  
NIP. 19660423 199203 002

## ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP OF BREAST CANCER SUBTYPES WITH THE EVENT OF METASTASIS IN DR. M. DJAMIL HOSPITAL PADANG

Ahmad Fakhrozi Helmi<sup>1</sup>, Daan Khambri<sup>1</sup>, Rony Rustam<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Division of Surgical Oncology, Faculty of Medicine, Andalas University, Dr. M. Djamil General Hospital, Padang.

**Background:** One of the high mortality rates from breast cancer is related to the incidence of metastases. It is known that >90% of deaths in breast cancer are related to the incidence of metastases and the complications that follow. Breast cancer is divided into several subtypes based on the expression of receptor genes in breast cancer tissue, namely Luminal A, Luminal B, HER 2 and Triple Negative Breast Cancer (TNBC). This study aims to determine the relationship between breast cancer subtypes and the incidence of metastases in Dr. M. Djamil Padang.

**Methods:** This study used a retrospective case-control study to breast cancer patients with metastatic at Dr M Djamil Hospital, Padang from 2016-2021. The research subjects were 260 breast cancer patients who met the inclusion criteria. The study subjects were divided into 130 patients as the case group with metastases and 130 patients as the control group with no metastases. To determine the relationship between breast cancer subtypes and the incidence of metastases, the chi-square test was used. If the p value <0.05, it can be concluded that it is significant. Furthermore, analysis is continued to obtain an odds ratio (OR) in identifying risk opportunities with Cochran's and Mantle-Haenszel statistics common odds ratio estimate. The data were analysed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) program.

**Result:** Characteristics of the subjects in this study can be seen that T status was found at most at T4 76.9% in cases and T3 42.3% in control groups. Meanwhile, N status was found at most at N1 43.3% in case and 53.1% control groups. Patients with metastases were more common with breast cancer subtypes luminal B (61.5%), HER2+ (21.5%), TNBC (14.6%) and luminal A (2.3%). The most common locations for breast cancer metastases were lung (48.5%), bone (26.2%), liver (19.2%), brain (5.4%) and other places (0.8%). There was a relationship between breast cancer subtypes and the incidence of metastasis ( $p < 0.038$ ). The highest risk of metastases was in patients with TNBC subtype with OR = 7.74 (95% CI 1.72-34.79). There was no relationship between breast cancer subtypes with metastatic location ( $p > 0.05$ ) and breast cancer subtypes TNBC had a risk (OR) of 9.60 (95% CI 1.96-47.14) times increasing the risk of metastases in brain.

**Conclusion:** It can be concluded that there was a relationship between breast cancer subtypes and the incidence of metastasis

**Keyword :** Breast Cancer, Molecular Subtype, Metastasis

## ABSTRAK

### HUBUNGAN SUBTIPE KANKER PAYUDARA DENGAN KEJADIAN METASTASIS DI RSUP DR. M. DJAMIL PADANG

Ahmad Fakhrozi Helmi<sup>1</sup>, Daan Khambri<sup>1</sup>, Rony Rustam<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bagian Bedah, Divisi Bedah Onkologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang

**Latar Belakang:** Salah satu tingginya angka kematian akibat kanker payudara berkaitan dengan kejadian metastasis. Diketahui bahwa >90% kematian pada kanker payudara berhubungan dengan kejadian metastasis dan komplikasi yang mengikutinya. Kanker payudara dibagi menjadi beberapa sub tipe berdasarkan ekspresi gen reseptor pada jaringan kanker payudara, yaitu luminal A, luminal B, HER 2 dan *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara sub tipe kanker payudara dengan kejadian metastasis di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan studi kasus kontrol retrospektif pada pasien kanker payudara dengan metastasis di RSUP Dr M Djamil Padang tahun 2016-2021. Subjek penelitian adalah 260 pasien kanker payudara yang memenuhi kriteria inklusi. Subyek penelitian dibagi menjadi 130 pasien dengan metastasis sebagai kelompok kasus dan 130 pasien tanpa metastasis sebagai kelompok kontrol. Untuk menentukan hubungan antara sub tipe kanker payudara dan kejadian metastasis, digunakan uji *chi-square*. Jika *p value* < 0,05 maka dapat disimpulkan signifikan. Selanjutnya, analisis data dilanjutkan untuk memperoleh *odds ratio* (OR) dalam mengidentifikasi peluang risiko dengan *mantle-haenszel statistics common odds ratio estimate*. Data dianalisis menggunakan program *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS).

**Hasil:** Karakteristik subjek dalam penelitian ini dapat dilihat bahwa status T paling banyak ditemukan pada T4 76,9% pada kasus dan T3 42,3% pada kelompok kontrol. Sedangkan status N paling banyak ditemukan pada N1 43,3% pada kelompok kasus dan 53,1% pada kelompok kontrol. Pasien dengan metastasis lebih banyak ditemui dengan sub tipe kanker payudara luminal B (61,5%), HER2+ (21,5%), TNBC (14,6%) dan luminal A (2,3%). Lokasi metastasis kanker payudara terbanyak adalah paru (48,5%), tulang (26,2%), hati (19,2%), otak (5,4%) dan tempat lain (0,8%). Terdapat hubungan antara sub tipe kanker payudara dengan kejadian metastasis ( $p < 0,038$ ). Peluang risiko tertinggi kejadian metastasis adalah pada pasien dengan sub tipe TNBC dengan OR = 7,74 (95% CI 1,72-34,79). Tidak terdapat hubungan antara sub tipe kanker payudara dengan lokasi metastasis ( $p > 0,196$ ). Sub tipe kanker payudara TNBC memiliki peluang risiko (OR) sebesar 9,60 (95% CI 1,96-47,14) kali meningkatkan risiko terjadinya metastasis di otak.

**Kesimpulan:** Penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ada terdapat hubungan antara sub tipe kanker payudara dengan kejadian metastasis.

**Kata Kunci :** Kanker Payudara, Sub tipe Molekular, Metastasis

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada kita semua. Shalawat beserta salam semoga tetap tercurah kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarganya.

Hasil penelitian ini diajukan sebagai bagian dari tugas akhir dalam rangka menyelesaikan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah Umum di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Dalam penyelesaian hasil penelitian tesis ini, penulis banyak mendapatkan bantuan dari berbagai pihak. Peneliti mengucapkan terima kasih kepada pembimbing tesis Dr. dr. Daan Khambri, Sp.B,(K)Onk, M.Kes dan dr. Rony Rustam, Sp.B,(K)Onk,. Selain itu, peneliti mengucapkan terima kasih kepada semua guru besar, konsulen, dan staf pengajar program studi ilmu bedah Universitas Andalas. Tidak lupa terima kasih untuk kedua orang tua dan istri yang telah memberikan dukungan untuk menyelesaikan penelitian ini. Dalam penyusunan hasil penelitian ini, penulis menyadari sepenuhnya bahwa hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, kritik dan saran dari semua pihak sangat kami harapkan demi terciptanya hasil penelitian yang lebih baik lagi untuk masa mendatang.

Padang, 01 Oktober 2021

Penulis

## DAFTAR ISI

|   | Halaman  |
|---|----------|
| Sampul depan  |          |
| <i>Abstract</i> .....                                     | <i>i</i> |
| Abstrak .....   | ii       |
| Kata Pengantar .....                                      | iii      |
| Daftar Isi .....  | iv       |
| Daftar Tabel .....  | vi       |
| Daftar Gambar .....                                       | vii      |
| Daftar Lampiran .....                                     | viii     |
| Daftar Singkatan .....                                    | ix       |
| <br>  |          |
| 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 .....                                | 5        |
| 1.3.3. Manfaat Penelitian .....                           | 5        |
| <br>  |          |
| Bab 2 Tinjauan Pustaka .....                              | 7        |
| 2.1 Epidemiologi dan Faktor Risiko Kanker Payudara .....  | 7        |
| 2.2 Klasifikasi Stadium dan Subtipe Kanker Payudara ..... | 8        |
| 2.2.1 Klasifikasi Stadium TNM .....                       | 8        |
| 2.2.2 Subtipe Kanker Payudara .....                       | 12       |
| 2.3. Metastasis pada Kanker Payudara .....                | 15       |
| 2.3.1. Metastasis Tulang .....                            | 19       |
| 2.3.2. Metastasis Otak .....                              | 20       |
| 2.3.3. Metastasis Paru .....                              | 21       |
| 2.3.4. Metastasis Hati .....                              | 22       |
| 2.4 Kerangka Teori .....                                  | 24       |
| <br>  |          |
| Bab 3 Kerangka Konsep dan Hipotesis Penelitian .....      | 25       |
| 3.1 Kerangka Konsep .....                                 | 25       |
| 3.2 Hipotesis Penelitian .....                            | 25       |
| <br>  |          |
| Bab 4 Metodologi Penelitian .....                         | 26       |
| 4.1 Desain Penelitian .....                               | 26       |
| 4.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....                     | 26       |
| 4.3 Populasi dan Sampel .....                             | 26       |
| 4.3.1 Populasi .....                                      | 26       |
| 4.3.2 Teknik Pengambilan Sampel .....                     | 26       |
| 4.3.3 Besar Sampel .....                                  | 27       |
| 4.4 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi .....          | 28       |

|   |    |
|---|----|
| 4.4.1 Kriteria Inklusi.....   | 28 |
| 4.4.2 Kriteria Eksklusi.....  | 28 |
| 4.5 Variabel Penelitian .....   | 28 |
| 4.5.1 Variabel Bebas.....   | 28 |
| 4.5.2 Variabel Terikat.....   | 28 |
| 4.7 Definisi Operasional Variabel.....  | 28 |
| 4.8 Pengolahan dan Analisis Data.....   | 30 |
| 4.8.1 Pengolahan Data.....  | 30 |
| 4.8.2 Analisis Data.....  | 30 |
| 4.9 Jadwal Penelitian.....  | 31 |
| 4.10 Alur Penelitian.....   | 32 |
| <br>  |    |
| BAB 5 Hasil Penelitian .....  | 33 |
| 5.1 Karakteristik Subjek .....  | 33 |
| 5.2 Jenis Subtipe Kanker Payudara .....   | 34 |
| 5.3 Lokasi Metastasis Kanker Payudara.....                                      | 35 |
| 5.4 Hubungan antara Subtipe Kanker Payudara dengan Kejadian<br>Metastasis ..... | 35 |
| 5.5 Hubungan antara Subtipe Kanker Payudara dengan Lokasi<br>Metastasis .....   | 36 |
| <br>  |    |
| BAB 6 Pembahasan .....  | 38 |
| 6.1 Karakteristik Subjek .....  | 38 |
| 6.2 Jenis Subtipe Kanker Payudara .....   | 40 |
| 6.3 Lokasi Metastasis Kanker Payudara.....                                      | 40 |
| 6.4 Hubungan antara Subtipe Kanker Payudara dengan Kejadian<br>Metastasis ..... | 41 |
| 6.5 Hubungan antara Subtipe Kanker Payudara dengan Lokasi<br>Metastasis .....   | 42 |
| 6.6 Keterbatasan Penelitian.....  | 43 |
| <br>  |    |
| BAB 7 Kesimpulan dan Saran.....   | 44 |
| 7.1 Kesimpulan .....  | 43 |
| 7.2 Saran .....   | 45 |
| <br>  |    |
| Daftar Pustaka .....  | 46 |

## DAFTAR TABEL

|   |    |
|---|----|
| Tabel 2.1 Klasifikasi Staging Tumor Primer (Klinis dan Patologi).....                           | 8  |
| Tabel 2.2 Klasifikasi staging KGB secara Klinis (cN) .....                                      | 9  |
| Tabel 2.3 Klasifikasi Staging KGB secara Patologis .....  | 10 |
| Tabel 2.4 Klasifikasi staging metastasis jauh.....  | 11 |
| Tabel 2.5 Kelompok Staging.....   | 11 |
| Tabel 2.6 Pembagian subtype kanker payudara secara molekular kolerasi klinis<br>patologis.....  | 13 |
| Tabel 4.1 Jadwal penelitian .....   | 31 |
| Tabel 5.1 Karakteristik subjek.....   | 33 |
| Tabel 5.2 Jenis subtype kanker payudara.....  | 34 |
| Tabel 5.3 Lokasi metastasis kanker payudara.....  | 35 |
| Tabel 5.4 Hubungan antara subtype kanker payudara dengan kejadian<br>Metastasis.....            | 36 |
| Tabel 5.5 Hubungan antara subtype kanker payudara dengan lokasi<br>Metastasis.....              | 36 |
| Tabel 5.6 Peluang risiko subtype kanker payudara berdasarkan<br>masing-masing lokasi metastasis | 37 |





## DAFTAR GAMBAR

|   |    |
|---|----|
| Gambar 2.1 Ringkasan <i>organotropic metastasis</i> kanker payudara berdasarkan subtype.....                    | 17 |
| Gambar 2.2 <i>Vicious cycle of bone metastasis</i> .....  | 20 |
| Gambar 2.3 Sel kanker metastasis menembus <i>blood-brain barrier (BBB)</i> .....                                | 21 |
| Gambar 2.4 Sel metastasis kanker pada paru mengatasi inhibisi dari lung cell-derived BMPs .....                 | 22 |
| Gambar 2.5 Disregulasi dari <i>cell adhesion molecules N-Cadherin</i> dan E-Cadherin pada metastasis hati ..... | 23 |
| Gambar 2.6 Kerangka Teori.....  | 24 |
| Gambar 3.1 Kerangka Konsep.....   | 25 |
| Gambar 4.1 Alur Penelitian.....   | 32 |



## DAFTAR LAMPIRAN

|   |    |
|---|----|
| Lampiran 1: Surat Keterangan Lulus Kaji Etik RSUP Dr. M. Djamil ..... | 53 |
| Lampiran 2: <i>Output</i> uji statistic .....                         | 54 |



## DAFTAR SINGKATAN

|            |   |
|------------|---|
| AJCC       | : <i>American Joint Committee on Cancer</i>                                     |
| BBB        | : <i>Blood Brain Barrier</i>  |
| BMPs       | : <i>Lung-derived bone morphogenetic proteins</i>                               |
| CCSC       | : <i>Circulating Cancer Stem Cell</i>   |
| CI         | : <i>Confidence Interval</i>  |
| CSC        | : <i>Cancer Stem cell</i>   |
| CTC        | : <i>Circulating Tumour Cells</i>   |
| CXCR4      | : <i>Alpha-Chemokine Receptor Specific for Stromal-Derived-Factor-1</i>         |
| DICS       | : <i>Ductal carcinoma in situ</i>   |
| ECM        | : <i>Extra Cellular Matrix</i>  |
| ER         | : <i>Estrogen Receptor</i>  |
| ERBB2      | : <i>Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2</i>                                      |
| GATA3      | : <i>GATA Binding Protein 3</i>   |
| HER-2      | : <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>                               |
| HR         | : <i>Hazard Ratio</i>   |
| IL6        | : <i>Interleukin 6</i>  |
| ITC        | : <i>Isolated Tumor Cells Clusters</i>  |
| JAK2-STAT3 | : <i>Janus kinase 2-signal transducer dan activator transcription 3</i>         |
| KGB        | : <i>Kelenjar Getah Bening</i>  |
| MAP3K1     | : <i>Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 1</i>                       |
| NETs       | : <i>Neutrophil Extracellular Traps</i>   |
| PIK3CA     | : <i>Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha</i> |
| PMN        | : <i>Pre-Metastatic Niche</i>   |
| PR         | : <i>Progesterone Receptor</i>  |
| RHOC       | : <i>Ras homolog gene family member C</i>                                       |
| RSUP       | : <i>Rumah Sakit Umum Pusat</i>   |
| RT PCR     | : <i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>                        |
| TNBC       | : <i>Triple Negative Breast Cancer</i>  |
| TNF        | : <i>Tumor Necrosis Factor</i>  |
| TNM        | : <i>Tumor, Nodes (N), and metastases (M)</i>                                   |
| TP53       | : <i>Tumor Protein 53</i>   |

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan jenis kanker terbanyak yg ditemukan di seluruh dunia, dan merupakan penyebab kematian akibat kanker nomor lima tersering diantara semua jenis kanker. Berdasarkan data dari Globocan 2020, diperkirakan terdapat 2.261.419 juta kasus baru (11,7% dari semua kasus kanker di dunia) setiap tahunnya mengalahkan kanker paru (11,4%), kolorektal (10,0%), prostat (7,3%), dan lambung (5,6 %), dengan 684.996 (6,9%) diantaranya berakhir dengan kematian. Angka kejadian ataupun kematian akibat kanker payudara diketahui lebih tinggi terjadi di negara berkembang dibandingkan negara maju, dengan perbandingan angka kejadian 55,9 dan 29,7 per 100.000 penduduk, serta angka kematian 15,0 dan 12,8 per 100.000 penduduk untuk masing-masing negara berkembang dan negara maju.<sup>1</sup>

Di Indonesia, berdasarkan data yang didapatkan dari Rumah Sakit Kanker Dharmas pada tahun 2018, kanker payudara merupakan jenis kanker terbanyak dengan prevalensi mencapai 19,18%, dan merupakan 34,30% diantara semua kejadian kanker pada perempuan.<sup>3</sup> Sedangkan di kota Padang sendiri, berdasarkan data yang didapatkan dari RSUP Dr. M. Djamil Padang, terdapat 7.067 kasus rawat jalan dan 606 kasus rawat inap kanker payudara selama periode 2015-2018.<sup>4</sup>

Tingginya angka kematian akibat kanker payudara salah satunya berkaitan dengan kejadian metastasis. Diketahui bahwa >90% kematian pada kanker payudara terkait dengan kejadian metastasis dan komplikasi yang mengikutinya.<sup>5</sup> Diperkirakan

5-10% pasien sudah memiliki metastasis pada saat pertama kali didiagnosis, dan 20-40% mendapatkan metastasis di tengah perjalanan penyakitnya, dan berakhir dengan prognosis yang buruk.<sup>6</sup>

Kanker payudara dibagi atas beberapa subtype berdasarkan ekspresi gen reseptor di jaringan kanker payudara, yaitu Luminal A (*Estrogen Reseptor* positif dan/atau *Progesteron reseptor* positif, *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* negatif, dan  $Ki-67 \leq 14\%$ ), Luminal B (*Estrogen Reseptor* positif dan/atau *Progesteron* positif, *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* negatif, dan  $Ki-67 > 14\%$  atau *Estrogen Reseptor* positif dan/atau *Progesteron* positif, *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* positif), *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* Positif (*Estrogen Reseptor* negatif, *Progesteron* negatif, *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* positif), dan *Basal Like* atau yang sering dikenal dengan *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC) (*Estrogen Reseptor* negatif, *Progesteron* negatif, *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* negatif).<sup>7</sup>

Kanker payudara dikenal sebagai kanker dengan heterogenitas tinggi, baik dalam hal karakteristik molekuler yang menjadi dasar pembagian subtype kanker payudara, ataupun karakteristik tumor, perilaku biologis serta klinikopatologi seperti daya infiltrasi limfovaskular, serta respon mereka terhadap berbagai modalitas terapi hingga prognosis.<sup>2,8</sup> Masing-masing subtype kanker payudara juga diketahui dapat menggambarkan ciri khas yang berbeda. Dalam hal epidemiologi, kanker payudara subtype luminal merupakan yang paling sering ditemui dan berhubungan dengan paparan hormon endogen, sedangkan kanker payudara subtype non-luminal lebih jarang terjadi dan lebih berhubungan dengan faktor non-hormonal. Walau begitu, tipe luminal

diketahui memiliki prognosis dan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun (*five-year survival rate*) yang lebih baik dibandingkan dengan tipe non-luminal.<sup>2,7-9</sup>

Subtipe molekuler ini juga berkorelasi dengan risiko kekambuhan lokal dan regional ataupun metastasis jauh dari kanker payudara. Chen et al (2010) melaporkan bahwa subtipe *triple negative* / TNBC dan Her-2 berhubungan dengan peningkatan rekurensi dan kematian dengan *hazard ratio* (HR) 2,05 (95% CI 1.31-3.20; P = 0.002) dan 1,89 (95% CI 1.20-2.97, P = 0.006).<sup>10</sup> Dalam hal kecenderungan metastasis, pasien dengan kanker payudara subtipe Luminal diketahui akan cenderung mengalami metastasis ke tulang, sedangkan subtipe non luminal cenderung mengalami metastasis ke organ-organ visceral termasuk hati, paru, otak, dan kelenjar getah bening (KGB).<sup>11</sup> Abdelkrim et al (2010) dalam penelitian multivariatnya mendapatkan hasil bahwa tipe non Luminal memiliki kecenderungan 4,2 kali lebih besar untuk mengalami metastasis pada 4 atau lebih KGB dibandingkan dengan tipe luminal.<sup>12</sup> Kennecke et al (2010) juga menunjukkan hasil yang hampir sama, bahwa tipe non Luminal terutama TNBC mengalami metastasis paling sering ke otak, paru dan KGB, sebaliknya ditemukan jarang mengalami metastasis ke hati dan tulang.<sup>13</sup> Namun Soediro et al (2010) justru menemukan bahwa subtipe TNBC yang memiliki kecenderungan lebih sering untuk metastasis ke tulang dibandingkan dengan subtipe yang lain (p=0,043).<sup>8</sup> Penelitian oleh Xiao et al (2018) menemukan bahwa Luminal B berkaitan signifikan dengan kejadian metastasis ke tulang sedangkan Luminal A tidak. Selain itu, subtipe luminal B dan HER-2 positif keduanya didapatkan memiliki kecenderungan yang sama untuk mengalami metastasis ke hati, otak, dan paru, sedangkan TNBC didapatkan

merupakan subtipe kanker payudara dengan kecenderungan metastasis ke otak paling tinggi diantara semuanya.<sup>14</sup>

Pemahaman mengenai hubungan antara subtipe kanker payudara dengan kecenderungan kejadian metastasis dari masing-masing subtipe kanker payudara ini merupakan suatu hal yang krusial untuk didalami karena akan berkaitan erat dengan manajemen kanker payudara terkait metode dan strategi skrining metastasis, pemilihan pengobatan adjuvan hingga keputusan pemantauan dan tindak lanjut, yang akhirnya diharapkan dapat meningkatkan efisiensi dan ketepatan pengobatan, serta dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas terkait kanker payudara. Walaupun sudah ada beberapa penelitian yang meneliti mengenai hubungan antara subtipe kanker payudara dengan kecenderungan metastasis, penelitian-penelitian tersebut masih sangat terbatas dengan hasil yang tidak konsisten dan sangat beragam. Oleh karena itu, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai Hubungan Subtipe Kanker Payudara dengan kejadian metastasis di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat hubungan subtipe kanker payudara dengan kejadian metastasis di RSUP Dr. M. Djamil Padang?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan subtipe kanker payudara dengan kejadian metastasis di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik penderita kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Mengetahui jenis subtype kanker payudara yang ditemukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
3. Mengetahui lokasi metastasis dari kanker payudara yang ditemukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
4. Mengetahui hubungan antara subtype kanker payudara dengan kejadian metastasis di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
5. Mengetahui hubungan antara subtype kanker payudara dengan lokasi metastasis kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

### 1.4 Manfaat Penelitian

1. Institusi  
Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada kalangan akademisi dan klinisi medis mengenai hubungan subtype kanker payudara dengan kejadian metastasis di RSUP dr. M. Djamil Padang.
2. Masyarakat  
Hasil penelitian ini diharapkan bisa memberikan informasi kepada masyarakat akan berbagai subtype dari kanker payudara dan dapat meningkatkan kewaspadaan masyarakat akan kemungkinan metastasisnya.



### 3. Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan bisa memperkaya pengetahuan terkait kanker payudara terkhusus kaitannya mengenai hubungan subtipe kanker payudara dengan kecenderungan kejadian metastasis dari masing-masing subtipe tersebut. Penelitian ini diharapkan bisa dijadikan sebagai referensi dalam penelitian-penelitian selanjutnya di bidang bedah mengenai heterogenitas dari masing-masing subtipe molekular kanker payudara.



## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Epidemiologi dan Faktor Risiko Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel dutus maupun lobules.<sup>15</sup> Berdasarkan data dari Globocan 2020, diperkirakan terdapat 2.261.419 juta kasus baru (11,7% dari semua kasus kanker di dunia) setiap tahunnya mengalahkan kanker paru (11,4%), kolorektal (10,0%), prostat (7,3%), dan lambung (5,6 %), dengan 684.996 (6,9%) diantaranya berakhir dengan kematian. Angka kejadian ataupun kematian akibat kanker payudara diketahui lebih tinggi terjadi di negara berkembang dibandingkan negara maju, dengan perbandingan angka kejadian 55,9 dan 29,7 per 100.000 penduduk, serta angka kematian 15,0 dan 12,8 per 100.000 penduduk untuk masing-masing negara berkembang dan negara maju.<sup>1</sup> Menurut Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi Indonesia tahun 2020, di Indonesia, Kanker payudara merupakan jenis kanker terbanyak pada perempuan dengan estimasi insiden 40,3 per 100.000 perempuan atau 48.998 kasus baru per tahun. Penyakit ini juga dapat diderita pada laki - laki dengan frekuensi sekitar 1 %.<sup>15,16</sup>

Beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan kanker payudara yaitu usia, usia melahirkan anak pertama, punya anak atau tidak, riwayat menyusukan, riwayat menstruasi, pemakaian obat hormonal, riwayat keluarga, riwayat pernah operasi tumor payudara atau tumor ginekologik dan riwayat radiasi dada pada usia muda.<sup>16</sup> *Turkoz et al* (2013) melakukan penelitian dengan tujuan mengetahui hubungan antara faktor risiko

dengan sub tipe kanker payudara. Pasien usai 40 tahun, nulipara atau pasien kehamilan pertama pada usia 30 ke atas, paska menopause, penggunaan terapi hormonal lebih dari 5 tahun memiliki faktor risiko dengan sub tipe luminal. Pasien yang memiliki lebih dari 2 anak dan menyusui dapat menurunkan risiko kejadian sub tipe luminal dan menjadi faktor proteksi. Kejadian sub tipe *triple negative* berhubungan dengan faktor risiko yaitu obesitas.<sup>2</sup>

## 2.2. Klasifikasi Stadium dan Sub tipe Kanker Payudara

### 2.2.1. Klasifikasi stadium TNM

Stadium kanker payudara ditentukan berdasarkan system klasifikasi *TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2018, Edisi 8.*<sup>16</sup>

Tabel 2.1 Klasifikasi Staging Tumor Primer (Klinis dan Patologi)<sup>16</sup>

| Tumor Primer |   |
|--------------|---|
| T            | Kriteria T  |
| TX           | Tumor primer tidak dapat dinilai  |
| T0           | Tidak ada bukti keberadaan tumor primer   |
| Tis (DCIS)   | Karsinoma ductal in situ  |
| Tis (Paget)  | Penyakit Paget pada puting payudara yang tidak disertai karsinoma invasive dan/atau karsinoma in situ (DCIS) pada payudara di bawahnya. Karsinoma payudara yang disertai penyakit Paget dikategorikan berdasarkan ukuran dan karakteristik kanker payudara tersebut dengan tetap mencatat adanya penyakit Paget |
| T1           | Diameter terbesar tumor <20 mm  |
| T1mi         | Diameter terbesar tumor <1 mm   |
| T1a          | Tumor lebih dari 0.1 cm tetapi tidak lebih dari 0.5 cm pada dimensi terbesar  |
| T1b          | Tumor lebih dari 0.5 cm tetapi tidak lebih dari 1 cm pada dimensi terbesar  |
| T1c          | Tumor lebih dari 1 cm tetapi tidak lebih dari 2 cm pada dimensi terbesar  |
| T2           | Diameter terbesar tumor >20 mm, tetapi <50 mm   |
| T3           | Diameter terbesar tumor >50 mm  |
| T4           | Tumor berukuran berapapun dengan ekstensi langsung ke dinding dada  |

|     |   |
|-----|---|
|     | dan/atau ke kulit (ulkus atau nodul makroskopis); invasi yang hanya melibatkan dermis saja tidak termasuk ke dalam T4   |
| T4a | Ekstensi ke dinding dada; invasi atau penempelan ke otot pectoral tanpa disertai invasi struktur dinding dada tidak termasuk sebagai T4   |
| T4b | Paa kulit, terdapat ulserasi dan/atau nodul satelit makroskopis ipsilateral dan/atau edema (termasuk <i>peau d'orange</i> ) yang tidak memenuhi kriteria mastitis karsinomatosa |
| T4c | Terdapat kriteria T4a dan T4b sekaligus   |
| T4d | Mastitis karsinomatosa  |

Tabel 2.2 Klasifikasi staging KGB secara Klinis (cN) <sup>16</sup>

| KGB Regional Klinis (cN) |  |
|--------------------------|--|
|                          | Kriteria Cn  |
| cNX*                     | KGB regional tidak dapat dinilai (misalnya sudah pernah diangkat)  |
| cN0                      | Tidak ada metastasis KGB regional (melalui pemeriksaan pencitraan dan pemeriksaan)   |
| cN1                      | Metastasis ke KGB aksila ipsilateral level I dan II yang tidak terfiksasi (dengan jumlah satu atau lebih)  |
| cN1mi**                  | Mikrometasis (+/- 200 sel, >0,2 mm, tetapi <2,0 mm)  |
| cN2                      | Metastasis pada KGB aksila ipsilateral level I dan II yang terfiksasi secara klinis atau terfiksasi satu sama lain (matted)<br><br>ATAU<br>Metastasis pada KGB mammae interna ipsilateral tanpa metastasis KGB aksila  |
| cN2a                     | Metastasis pada KGB aksila ipsilateral level I dan II yang terfiksasi satu sama lain (matted) atau ke struktur lain  |
| cN2b                     | Metastasis hanya pada KGB mammae interna ipsilateral yang terdeteksi secara klinis* tanpa disertai metastasis KGB aksila   |
| cN3                      | Metastasis pada KGB (jumlah >1) infaklavikula (aksila level III) ipsilateral, dengan/tanpa keterlibatan KGB aksila level I dan II<br><br>ATAU<br>Metastasis ke KGB (jumlah >1) mammae interna ipsilateral disertai dengan metastasis KGB aksila level I dan II<br><br>ATAU<br>Metastasis pada KGB (jumlah >1) supraklavikula ipsilateral, dengan/tanpa keterlibatan KGB aksila atau mammae interna |
| cN3a                     | Metastasis pada KGB (jumlah >1) supraklavikula ipsilateral   |
| cN3b                     | Metastasis pada KGB (jumlah >1) mammae interna dan KGB (jumlah >1) aksila ipsilateral  |
| cN3c                     | Metastasis pada KGB (jumlah >1) supraklavikula ipsilateral   |

Keterangan:

- Imbuan akhir (sn) dan (f) harus ditambahkan pada kategori N untuk menandai metode konfirmasi metastasis. Imbuan akhir (sn) untuk metastasis yang dikonfirmasi dengan biopsi KGB sentinel, sementara imbuan akhir (f) untuk BAJAH/biopsy core
- \*Kategori cNX hanya digunakan untuk kasus-kasus yang KGB regionalnya sudah pernah diangkat melalui pembedahan atau kasus yang tidak mempunyai dokumentasi pemeriksaan aksila

\*\*cN1mi jarang digunakan, tetapi bisa dipakai pada kasus kasus biopsi KGB sentinelnya dilakukan sebelum reseksi tumor. Kasus kasus yang seperti biasanya terjadi pada terapi neoadjuvant

Tabel 2.3 Klasifikasi Staging KGB secara Patologis<sup>16</sup>

| Patologis (pN) |   |
|----------------|---|
| Kategori pN    | Kriteria pN   |
| pNX            | KGB regional tidak dapat dinilai (misalnya sudah pernah diangkat, atau tidak diangkat untuk dipelajari secara patologis)  |
| pN0            | Tidak ada metastasis KGB regional yang teridentifikasi atau hanya ada ITC saja  |
| pN0(i+)        | Hanya ada ITC saja (kluster sel ganas <02, mm) pada KGB regional (jumlah >1)  |
| pN0(mol+)      | Temuan molekuler positif menggunakan RT PCR; tidak ada ITC yang terdeteksi  |
| pN1            |   |
| pN1mi          | Mikrometastasis (+/- 200 sel, >0,2 mm tetapi <2,0mm)  |
| pN1a           | Metastasis pada 1-3 KGB aksila (minimal 1 metastasis >0,2 mm)   |
| pN1b           | Metastasis pada KGB sentinel mammae interna ipsilateral, dengan mengabaikan ITC   |
| pN1c           | Sama dengan pN1a dan pN1b   |
| pN2            | Metastasis pada 4-9 KGB aksila; atau KGB mammae interna ipsilateral yang positif berdasarkan pencitraan tanpa disertai metastasis KGB aksila  |
| pN2a           | Metastasis pada 4-9 KGB aksila (minimal 1 deposit tumor >2,0 mm)  |
| pN2b           | Metastasis pada KGB mammae interna yang terdeteksi secara klinis, dengan/tanpa konfirmasi mikroskopis; dengan KGB aksila yang negatif secara patologis  |
| pN3            | Metastasis pada >10 KGB aksila<br>ATAU<br>Metastasis pada KGB infraklavikula (aksila level III)<br>ATAU<br>KGB mammae interna ipsilateral yang positif berdasarkan pencitraan, disertai dengan adanya >1 KGB aksila level I dan II yang positif |

|   |   |
|---|---|
|   | ATAU<br>Metastasis pada >3 KGB aksila disertai mikrometastasis atau makrometastasis yang terdeteksi melalui biopsi KGB sentinel pada KGB mammae interna ipsilateral yang negative secara klinis<br>ATAU<br>Metastasis pada KGB supraklavikula ipsilateral |
| pN3a  | Metastasis pada >10 KGB aksila (minimal 1 deposit tumor >2,0 mm)<br>ATAU<br>Metastasis ke KGB infaklavikula (KGB aksila level III)  |
| pN3b  | pN1a atau pN2a disertai cN2b (KGB mammae interna yang positif berdasarkan pencitraan)<br>ATAU<br>pN2a disertai pN1b   |
| pN3c  | Metastasis pada KGB supraklavikula ipsilateral  |
| <p>Keterangan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imbuhan akhir (sn) dan (f) harus ditambahkan pada kategori N untuk menandai metode konfirmasi metastasis. Imbuhan akhir (sn) untuk metastasis yang dikonfirmasi dengan biopsi KGB sentinel, sementara imbuhan akhir (f) untuk BAJAH/biopsy core</li> <li>• ITC = isolated tumor cells clusters</li> </ul> <p>RT PCR = reverse transcriptase polymerase chain reaction</p> |   |

Tabel 2.4 Klasifikasi staging metastasis jauh<sup>16</sup>

| Metastasis Jauh (M) |  |
|---------------------|--|
| M                   | Kriteria M   |
| M0                  | Tidak terdapat bukti klinis atau radiografi akan adanya metastasis jauh  |
|                     | Tidak terdapat bukti klinis atau radiografi akan adanya metastasis jauh pada seorang pasien yang tidak menunjukkan gejala atau tanda metastasis, tetapi pasien tersebut mempunyai sel-sel tumor atau deposit tumor <0,2 mm di dalam sirkulasi darah, sumsum tulang, atau jaringan KGB non regionalnya yang terdeteksi secara mikroskopis atau melalui teknik molekuler |
| cM1                 | Metastasis jauh yang terdeteksi secara klinis atau pemeriksaan radiografi  |
| pM1                 | Metastasis pada organ jauh yang terbukti melalui teknik histologi apapun; atau jika ada  |

|  |  |
|--|--|
|  | pada KGB non regional, metastasisnya >0,2 mm |
|--|--|

Tabel 2.5 Kelompok Staging<sup>16</sup>

| Kelompok staging | T         | N         | M  |
|------------------|-----------|-----------|----|
| 0                | T0        | 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             | T apa pun | N4        | M0 |
| IV               | T apapun  | N apa pun | M1 |

Keterangan:

- T1 termasuk T1mi
- Tumor T0 dan T1 dengan mikrometasis KGB (N1mi) diklasifikasikan sebagai stadium IB. • Tumor T2, T3, dan T4 dengan mikrometasis KGB (N1mi) diklasifikasikan menggunakan kategori N1.
- M0 termasuk M0(i+)
- Penandaan pM0 tidaklah valid, M0 apapun sifatnya klinis
- Klasifikasi stadium dapat berubah jika pencitraan pascaoperasi menunjukkan adanya metastasis jauh, asalkan pencitraan tersebut dilakukan dalam waktu 4 bulan setelah diagnosis, tanpa adanya progresi penyakit, dan pasien juga belum menjalani terapi neoadjuvant.
- Pengklasifikasian setelah terapi neoadjuvant ditandai dengan imbuhan awal “yc” atau “yp” yang dituliskan pada klasifikasi T dan N. Pengelompokan berdasarkan kelompok staging anatomis tidak perlu dilakukan jika terjadi respons patologis komplet (pCR) terhadap terapi neoadjuvant, misalnya, ypT0ypN0cM0

## 2.2.2. Subtipe Kanker Payudara

Subtipe kanker payudara berdasarkan molecular intrinsic kanker payudara yang diidentifikasi melalui analisis *microarray*.<sup>16</sup>

Table 2.6 Pembagian subtipe kanker payudara secara molekular kolerasi klinis-patologis<sup>16</sup>

|                     | <i>Subtype molecular</i> |  |                   |                                   |
|---------------------|--------------------------|--|-------------------|-----------------------------------|
| Profil Biomolekular | Luminal A                | Luminal B                              | HER-2             | <i>Basal Like/Triple negative</i> |
| ER, PR              | ER dan/atau PR (+)       | ER dan/atau PR (+)                     | ER (-) dan PR (-) | ER (-) dan PR (-)                 |
| HER 2, Ki67         | HER2 (-)<br>Ki 67 <20%   | HER 2 (+) atau HER 2 (-)<br>Ki 67 >20% | HER 2 (+)         | HER 2 (-)                         |

### 1) Luminal A

Definisi luminal A merupakan subtipe kanker payudara dengan ekspresi gen epitel luminal, ER, dan PR yang tinggi, sedangkan, ekspresi gen HER-2 rendah. Tumor ini berhubungan dengan mutasi somatik pada gen PIK3CA, GATA3 dan MAP3K1. Subtipe luminal A memiliki prognosis yang lebih baik dari subtipe lainnya terhadap pengobatan hormonal, sehingga hormonal terapi merupakan pilihan terbaik untuk pilihan terapi subtipe luminal A.<sup>17</sup>



## 2) Luminal B

Luminal B merupakan subtipe kanker payudara dengan ekspresi ER dan PR yang rendah dibandingkan dengan luminal A. kejadian subtipe luminal B sering berhubungan dengan mutasi gen PIK3CA dan TP53. Luminal B dapat dibedakan menjadi 2 subtipe klasifikasi berdasarkan ekspresi dari HER-2. Luminal B dengan ekspresi HER-2 positif memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan luminal B yang memiliki ekspresi HER-2 negatif. Prognosis luminal B lebih buruk jika dibandingkan dengan luminal A, namun jika dibandingkan dengan semua subtipe kanker payudara, luminal B masuk kategori prognosis menengah. Pengobatan luminal B dapat dilakukan kemoterapi, pengobatan hormon, dan anti HER-2 dapat digunakan jika HER-2 positif.<sup>17</sup>

## 3) *HER-2 overexpressing*

*HER-2 overexpressing* merupakan subtipe kanker payudara yang terdiri dari ER dan PR negatif, dan HER-2 positif. Sebanyak 20-25% kanker payudara di dunia memiliki gen ERBB2 dan overekspresi dari HER-2. Peningkatan HER-2 berhubungan dengan tingkat mitosis yang tinggi dan keterlibatan kelenjar getah bening. Subtipe ini tidak bisa diterapi dengan kemoterapi atau hormonal. Pilihan terapi untuk *HER-2 overexpressing* yaitu pengobatan anti-HER-2.<sup>17</sup>

## 4) *Triple negative*

*Triple negative* merupakan subtipe kanker payudara dengan ER, PR, dan HER-2 *negative*. Subtipe ini memiliki prognosis yang paling buruk dibandingkan dengan klasifikasi subtipe lain. Subtipe *triple negative* memiliki sifat invasif tinggi, potensi metastasis dan kekambuhan tinggi, serta prognosis yang buruk. Pilihan terapi yang dapat dilakukan yaitu kemoterapi sistemik. Kemoterapi sistemik menjadi pilihan karena

subtipe *triple negative* tidak memiliki ekspresi ER, PR, dan HER-2 sehingga tidak sensitif dengan pengobatan hormonal. Berdasarkan data epidemiologi, *triple negative* banyak terjadi pada wanita pramenopause di bawah usia 40 tahun. Kejadian *triple negative* sebanyak 15-20% kasus dari semua subtipe kanker payudara.<sup>17,18</sup>

Sebuah penelitian melaporkan dari 1132 pasien kanker payudara, 48,3% merupakan subtipe luminal A, 23,1% luminal B (HER-2 negatif), 7,5% luminal B (HER-2 positif), dan 14% merupakan *triple negative*. Kejadian luminal A lebih banyak pada pasien dengan lesi invasif tanpa gejala payudara namun terdeteksi oleh pencitraan payudara.<sup>19</sup>

Penelitian lain melaporkan dari 1884 pasien kanker payudara, 1249 merupakan luminal A, 234 luminal B, 169 *HER-2 overexpressing*, dan 2232 merupakan *triple negative*.<sup>2</sup>

### **2.3. Metastasis pada Kanker Payudara**

Kanker payudara tetap menjadi keganasan paling umum pada wanita. Sekitar 20 hingga 30% pasien dengan kanker payudara stadium awal akan mengalami metastasis jauh dan 90% pasien kematian adalah karena komplikasi dari kanker yang rekuren ataupun metastasis. Metastasis jauh merupakan suatu proses yang kompleks. Sel tumor harus melepaskan diri dari tumor primer dan masuk ke sirkulasi sistemik, bertahan dalam sirkulasi, menghindari respon imun, melekat pada sistem kapiler, ekstrasvasi sebelum berkoloni di organ.<sup>20</sup>

Distribusi metastasis kanker payudara ke suatu organ merupakan proses non-random yang dikenal sebagai *metastatic organotropism*,<sup>21</sup> yang dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti subtipe kanker, sifat molekuler sel kanker, lingkungan mikro imunitas *host*, serta *cross-talk* dan interaksi dengan sel lokal. Lingkungan mikro imunitas *host* dapat dimodifikasi untuk membentuk *pre-metastatic niche (PMN)* yaitu

lingkungan yang mendukung bagi pertumbuhan tumor di jaringan *host* sebelum tumor menyebar. PMN diatur oleh *tumor cell secreted factors and exosomes, non-resident cell recruitment*, dan *host cell alternations*. Sel tumor juga dapat berinteraksi dengan *extra Cellular matrix (ECM)* dari jaringan *host* untuk memfasilitasi metastasis.<sup>22</sup>

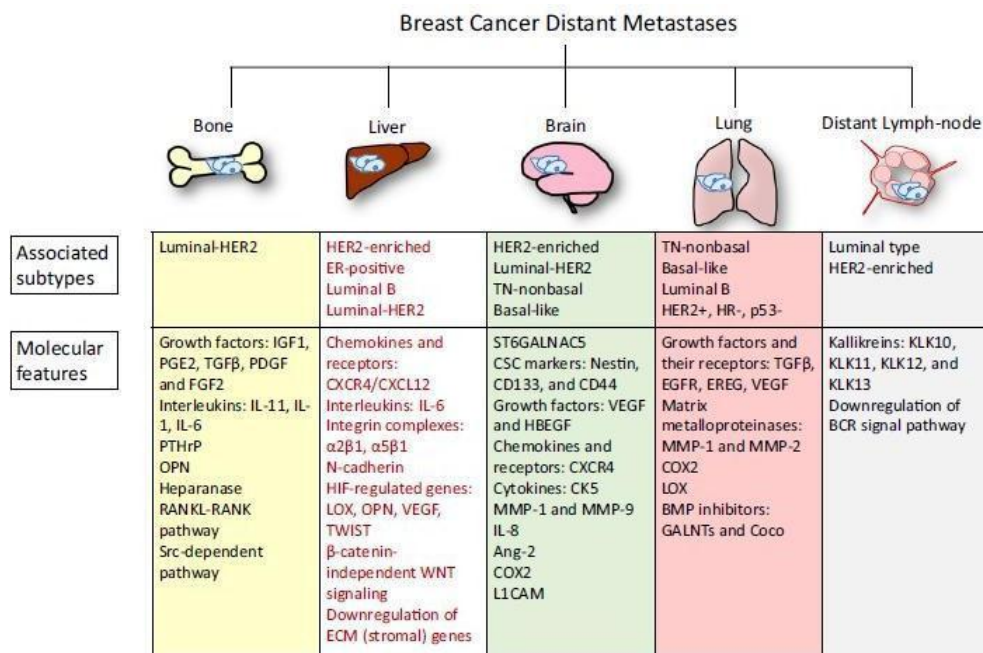
*Steven Paget* pada tahun 1889 mengusulkan teori “*seed and soil*” untuk menggambarkan tentang tempat metastasis spesifik pada kanker. Kemampuan sel tumor untuk memulai pertumbuhan sangat tergantung pada *cross-talk* antara sel tumor metastasis (*seed*) dan lingkungan mikro *host* (*soil*). Selain itu, *organotropic metastasis* dipengaruhi oleh *barrier* yang berbeda pada masing masing organ *host*, termasuk fungsi spesifik organ dan terbatasnya kemampuan sel kanker menembus *barrier* untuk ekstrasvasasi ke masing – masing organ.<sup>23</sup>

Terdapat beberapa faktor yang menentukan *organotropic metastasis* pada kanker payudara<sup>24</sup>

#### **a. Subtype-dependent metastasis organotropism**

Penelitian yang dilakukan oleh *Wu, Q. et al* tahun 2017 menunjukkan bahwa semua subtype cenderung untuk metastasis ke tulang, khususnya tipe Luminal Her2 +, tipe Her2 + memiliki kemungkinan metastasis otak lebih tinggi dibandingkan dengan subtype luminal A dan luminal B. Subtipe Her2+ juga memiliki kemungkinan metastasis hepar lebih tinggi dibandingkan tipe luminal Her2+. Pasien-pasien dengan subtype *triple negative* cenderung bermetastasis ke paru-paru, dalam analisa multivariat membandingkan subtype yang berbeda, subtype luminal HER2 + dan subtype HER2+ menunjukkan secara signifikan metastasis lebih tinggi ke otak, hati, dan paru dibandingkan dengan subtype luminal A HER2 *negative*. Baik subtype basal dan subtype

*triple negative* lain memiliki angka kejadian metastasi yang lebih tinggi ke otak, paru dan kelenjar getah benih jauh. Akan tetapi subtype basal secara spesifik berhubungan dengan kejadian yang lebih rendah metastasi ke hati dan tulang<sup>25</sup>



Gambar 2.1 Ringkasan *organotropic metastasis* kanker payudara berdasarkan subtype.<sup>24</sup>

**b. Perubahan genetik dan gambaran ekspresi gen pada *organotropic metastatic***

Pada tahun 2017 terdapat penelitian tentang evolusi genom pasien kanker payudara yang telah bermetastasis atau rekuren lokal menunjukkan terjadinya mutasi yang lebih tinggi pada metastasis daripada tumor primer, seperti inaktivasi *SWitch/sucrose non-fermentable*, dan *Janus kinase 2-signal transducer* dan *activator transripton 3 (JAK2-STAT3)*.<sup>26</sup> Dalam studi lain, perubahan genetik diidentifikasi dalam pasien dengan metastasis hati dari berbagai kanker termasuk mutasi/*inversion* kromosom gen *Notch pathway*, mutasi/*rearrangement* pada gen *fragile histidine triad* yang mengatur metabolisme purin, dan mutasi bersama lainnya pada gen mempengaruhi respon imun terhadap sel metastatik.<sup>27</sup>

c. *Exosomes, microRNAs (miRs) and stemness in organotropic metastasis*

Lyden *et al.* pada tahun 2015 menunjukkan bahwa eksosom yang berasal dari sel kanker *organotropic metastatic* dapat diambil oleh sel-sel organ *host* tertentu untuk mempersiapkan PMN. *Exosom proteomics* mengidentifikasi pola ekspresi yang berbeda pada *organotropic metastasis* sel kanker payudara, yang mana *integrin vβ5* dari *exosome* kanker secara khusus mengikat ke sel Kupffer, memfasilitasi metastasis hati, sedangkan *exosomal integrin α6β4* dan *α6β1* mengikat fibroblas dan sel epitel pada paru, mempersiapkan metastasis paru-paru. Pengobatan untuk menurunkan kadar *integrin α6β4* dan *α6β1* menyebabkan penurunan penyerapan eksosom, serta menurunkan metastasis paru-paru dan hati. *exosomal integrin* diendositososis oleh sel organ spesifik untuk membangun PMN melalui aktivasi *Src* dan Ekspresi *pro-inflammatory S100*.<sup>28</sup>

Hubungan antara *micro RNAs* dengan metastasis kanker payudara pertama kali dijelaskan oleh *Weinberg* pada tahun 2007. Penelitian tersebut menemukan bahwa *overexpression miR-10b* pada kanker payudara non metastasis dapat menginisiasi *robust invasion* and metastasis dengan meningkatkan ekspresi dari *prometastatic gene RHOC (Ras homolog gene family member C)*.<sup>29</sup> Dalam penelitian terbaru oleh *Fong et all* pada tahun 2015, *miRs* mengatur *organotropic metastatic* dengan mengendalikan PMN, mentargetkan *host microenvironment* dan mengatur fungsi *Cancer stem cell (CSC)*, sebagai contoh *miR-122* mempromosikan metastasis kanker payudara ke otak dan paru dengan mengendalikan metabolisme glukosa dalam PMN.<sup>30</sup>

d. *CTCs dan circulating CSCs pada organotropic metastasis*

Penelitian oleh *Bacelli* pada tahun 2013, *CCSC* yang diisolasi dari pada sel kanker payudara luminal mengekspresikan *epithelial cell adhesion molecule EpCAM*,

*CD44* dan *CD47* dan menginisiasi metastasis ke tulang, paru-paru dan hati pada tikus.

<sup>31</sup> *Sihito et al.* tahun 2011 juga menunjukkan bahwa tumor dari pasien dengan otak sebagai tempat metastasis pertama mempunyai hasil negatif untuk ER dan PR tetapi sering mengekspresikan *CK5* dan *CSC marker nestin* dan *CD133*.<sup>32</sup>

Dalam sistem peredaran darah, *CTC* harus melindungi diri dari berbagai serangan *host*, seperti imunitas, apoptosis dan gangguan lain untuk bertahan hidup. Beberapa penelitian terdahulu telah menjelaskan bahwa trombosit tidak hanya menjaga *CTC* dari eliminasi oleh imunitas *host* tetapi juga mempromosikan untuk bertahan di endotelium, ekstrasvasi dan membentuk lesi sekunder lesi.<sup>33</sup>

#### e. Sistem imunitas dalam *organotropic metastasis*

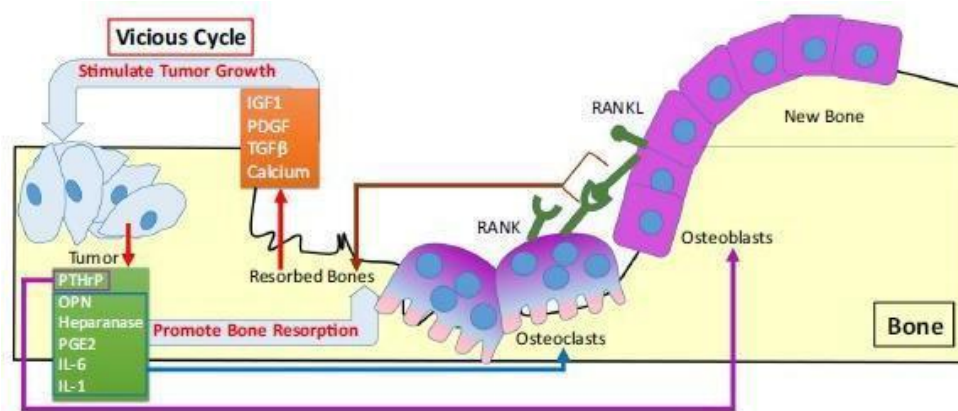
Ketika sel tumor memasuki sirkulasi, sel imun juga berinteraksi dengan sel tumor sehingga dapat mempengaruhi tempat metastasis. Penelitian oleh *Najmeh* tahun 2017 menunjukkan bahwa neutrofil dapat membantu metastasis *CTC*. Sebagai respon terhadap inflamasi, neutrofil melepaskan *neutrophil extracellular traps (NETs)* yang dapat menangkap *CTC* dan mendukung pembentukan micrometastases.<sup>34</sup> Sel kanker payudara metastatik juga menginduksi neutrofil untuk membuat *metastasis-promoting NETs* yang mempromosikan metastasis dan kolonisasi pada paru-paru.<sup>35</sup>

### 2.3.1. Metastasis Tulang

Metastasis kanker payudara ke tulang menyebabkan kerusakan tulang dengan mendegradasi tulang dan mengganggu proses remodeling tulang.<sup>36</sup> Pasien umumnya mengeluhkan rasa nyeri pada tulang belakang, pelvis atau tungkai. Pada pasien kanker payudara dengan ukuran tumor > 5 cm atau bila ada nyeri tulang yang terlokalisir dan peningkatan kadar alkali fosfatase disarankan untuk dilakukan pemeriksaan bone scan.

Jika ada kecurigaan metastasis pada tulang belakang dianjurkan untuk pemeriksaan CT scan/ MRI tulang belakang.<sup>16</sup>

Sel kanker berekstravasasi dari kapiler ke sumsum tulang dan mendapatkan sifat seperti sel tulang (*osteomimicry*) yang meningkatkan *homing*, adhesi, proliferasi dan kelangsungan hidup di lingkungan mikro tulang. Sehingga hubungan antara resorpsi tulang dan pertumbuhan tumor membentuk "*vicious cycle*".<sup>37</sup>

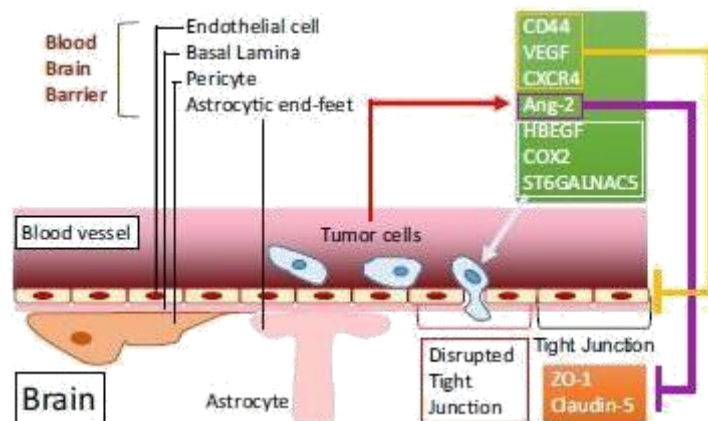


Gambar 2.2 *Vicious cycle of bone metastasis*<sup>38</sup>

### 2.3.2 Metastasis Otak

Metastasis otak mempunyai prognosis yang buruk. Pasien kanker payudara yang datang dengan sakit kepala yang hebat, muntah proyektil, gangguan penglihatan, atau penurunan kesadaran harus dicurigai adanya metastasis Otak. CT scan kepala dapat dikerjakan untuk memastikan adanya penyebaran ke otak.<sup>16</sup>

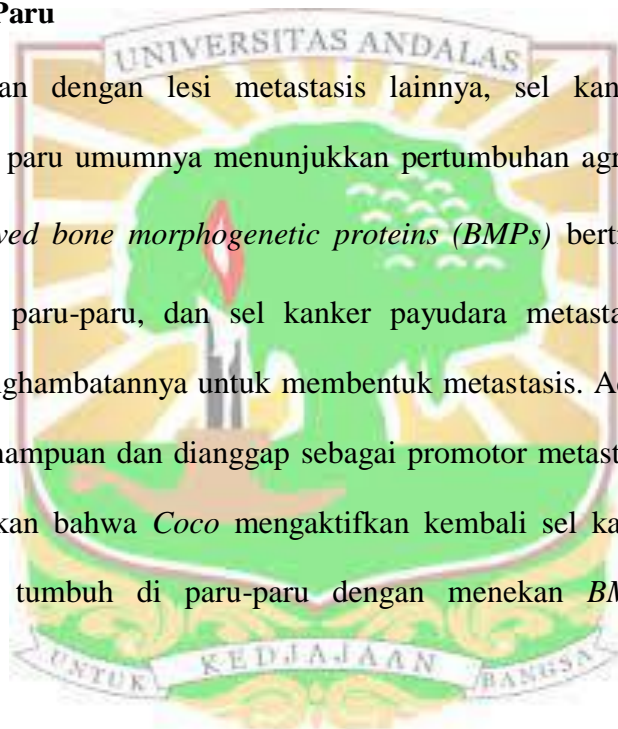
Dalam upaya kanker payudara bermetastasis ke otak, CTC perlu menembus batas antara sirkulasi dan otak, yaitu *blood-brain barrier (BBB)*, dan kemudian berinteraksi dengan lingkungan mikro lokal agar dapat bertahan hidup dan kemudian membentuk koloni metastasis.<sup>39</sup>



Gambar 2.3 Sel kanker metastasis menembus *blood-brain barrier (BBB)*<sup>40</sup>

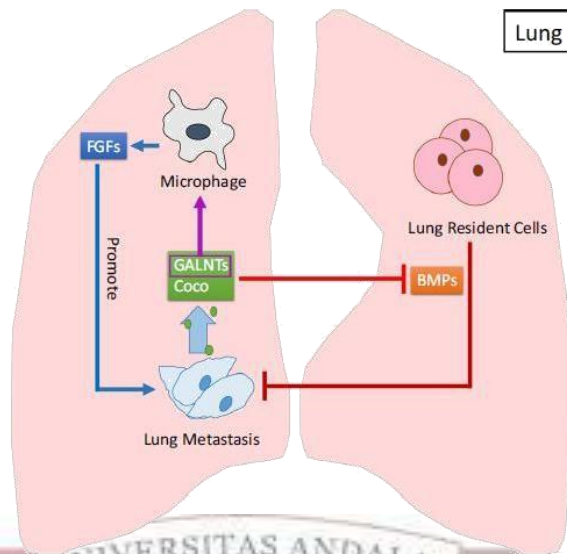
### 2.3.3 Metastasis Paru

Dibandingkan dengan lesi metastasis lainnya, sel kanker payudara yang bermetastasis pada paru umumnya menunjukkan pertumbuhan agresif dan invasi yang cepat.<sup>41</sup> *Lung-derived bone morphogenetic proteins (BMPs)* bertindak sebagai sinyal antitimetastatik di paru-paru, dan sel kanker payudara metastatik paru-paru perlu mengatasi efek penghambatannya untuk membentuk metastasis. Ada beberapa molekul yang memiliki kemampuan dan dianggap sebagai promotor metastasis. Pada penelitian terakhir menunjukkan bahwa *Coco* mengaktifkan kembali sel kanker payudara yang tidak aktif untuk tumbuh di paru-paru dengan menekan *BMPs-mediated CSCs inhibition*.<sup>42</sup>



Kanker payudara yang sudah bermetastasis ke paru akan menimbulkan gejala seperti batuk dan sesak nafas. Setiap pasien kanker payudara harus dilakukan pemeriksaan rongent thorak atau CT scan thorak bila ada indikasi.<sup>16</sup>





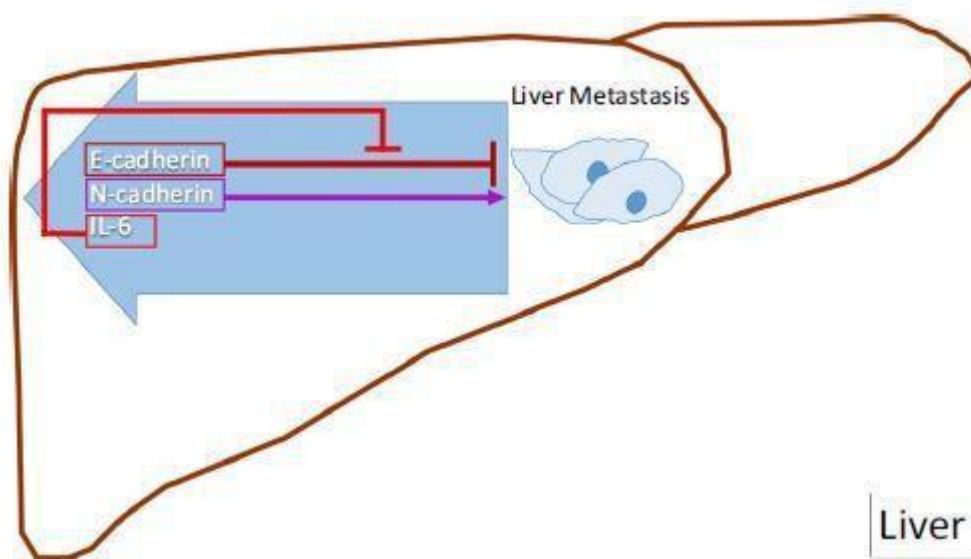
Gambar 2.4 Sel metastasis kanker pada paru megatasi inhibisi dari lung cell-derived BMPs<sup>42</sup>

### 2.3.4 Metastasis Hati

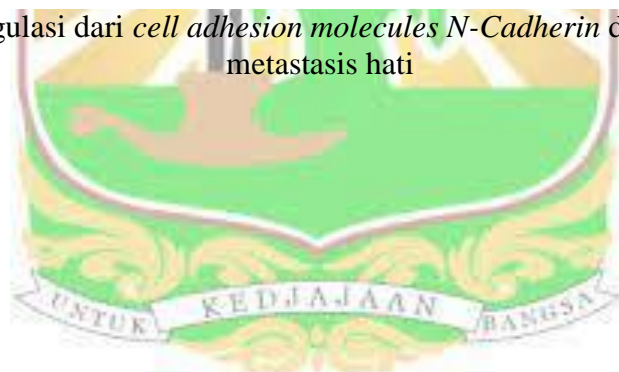
Hati merupakan organ yang banyak diserang oleh berbagai macam sel metastasis dari berbagai organ. Pasien dengan metastasis kanker payudara umumnya mengeluhkan adanya rasa penuh di ulu hati, kuning, nyeri perut, benjolan pada perut dan peningkatan fungsi liver pada tes lab. Pada semua pasien kanker payudara pemeriksaan USG Abdomen rutin untuk dikerjakan untuk melihat adanya metastasis atau CT scan abdomen bila ada indikasi.<sup>16</sup>

Pada kanker payudara, sitokin yang disekresikan oleh sel kanker dan reseptor pada kemokin berhubungan dengan kejadian metastasis hati. *CXCR4* adalah reseptor kemokin paling umum yang memediasi inisiasi pada metastasis hati dan *CXCR4/CXCL12* berperan dalam ekstravasasi sel tumor di dalam hati pada model tikus.<sup>43</sup> Sitokin juga merangsang makrofag untuk menghasilkan *TNF $\alpha$* , yang mengatur ekspresi *E-selectin*, dan mempromosikan perlekatan sel pada endotelium. Lebih-lebih lagi, disregulasi sel molekul adhesi *N-cadherin* dan *E-cadherin* berkontribusi pada

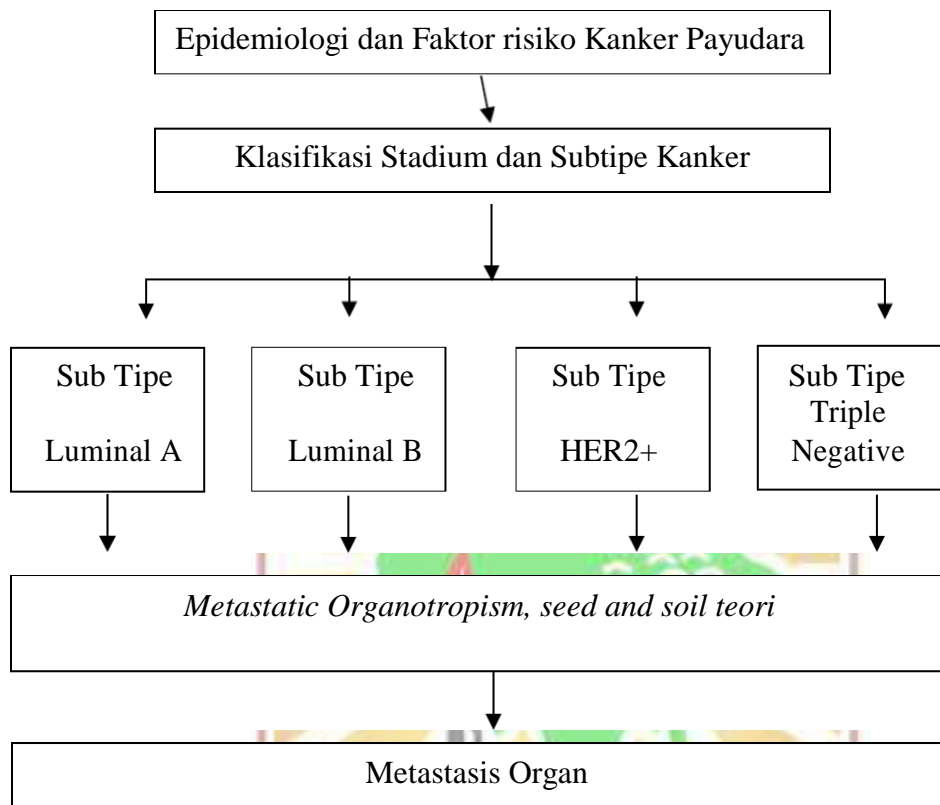
metastasis hati kanker payudara. Sel kanker payudara dengan kadar N-cadherin yang tinggi meningkatkan metastasis hati karena N-cadherin mempromosikan motilitas dan invasi sel kanker.<sup>44</sup> Metastasis hati pada kanker payudara mempertahankan kadar IL6 yang tinggi, yang menurunkan kadar E-cadherin sebagai penghambat metastasis.<sup>45</sup>



Gambar 2.5 Disregulasi dari *cell adhesion molecules* N-Cadherin dan E-Cadherin pada metastasis hati



## 2.4 Kerangka Teori

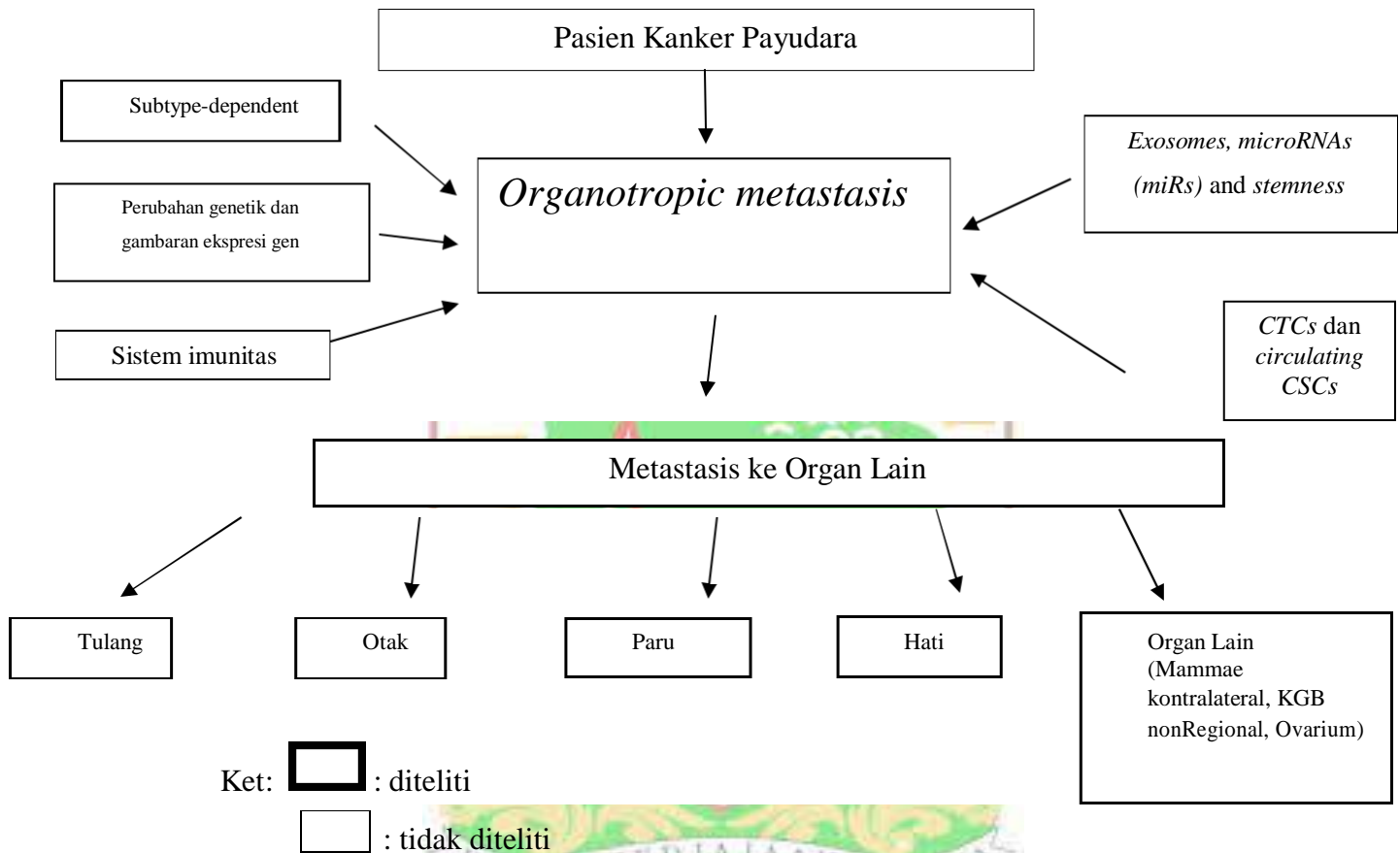


Gambar 2.6 Kerangka Teori

## BAB 3

### KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

#### 3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konsep

#### 3.2 Hipotesis Penelitian

H<sub>0</sub>: tidak terdapat hubungan subtype kanker payudara dengan kejadian metastasis.

H<sub>a</sub>: terdapat hubungan subtype kanker payudara dengan kejadian metastasis

## **BAB 4**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Desain Penelitian**

Penelitian ini menggunakan pendekatan *case-control study retrospective* terhadap pasien kanker payudara dengan organ metastasis di RSUP Dr M Djamil Padang.

#### **4.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan di RSUP Dr M Djamil Padang pada bulan Juli sampai Oktober tahun 2021.

#### **4.3 Populasi dan Sampel Penelitian**

##### **4.3.1 Populasi**

Populasi penelitian adalah pasien kanker payudara dengan metastasis dan non-metastasis di RSUP Dr M Djamil Padang tahun 2016-2021.

##### **4.3.2 Teknik Pengambilan Sampel**

Sampel penelitian diambil dengan teknik *convenience sampling* yaitu pengambilan sampel penelitian dari data yang telah terdokumentasi pada rekam medis dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dari pasien-pasien kanker payudara dengan metastasis dan non-metastasis di RSUP Dr M Djamil Padang tahun 2016-2021.



### 4.3.3 Besar Sampel

Besar sampel minimal penelitian ditentukan dengan menggunakan rumus uji analitik tidak berpasangan. Besar sampel minimum ditentukan dengan rumus

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (p_1 + p_2) (1 - p_1 - p_2)}{2(p_1 - p_2)^2}$$

= Besar sampel

$\alpha$  = tingkat kemaknaan (ditetapkan peneliti) → diambil 95% CI

$Z_{\alpha}$  = Deviasi baku alfa, kesalahan tipe 1 ditetapkan sebesar 5% dengan hipotesis satu arah → 1.96

$Z_{\beta}$  = power ditetapkan oleh peneliti sebesar 80% = 0.8416

$P_1$  = proporsi efek standar (dari pustaka) → 0.35 (Jamnasi et al, 2016)<sup>46</sup>

$P_2$  = proporsi efek yang diteliti (keputusan klinis) → 0.23 (Jamnasi et al, 2016)<sup>46</sup>

$P$  =  $\frac{1}{2} (P_1 + P_2)$  →  $\frac{0.35 + 0.23}{2} = 0.29$

$Q$  =  $1 - P$  →  $1 - 0.29 = 0.71$

$Q_1$  =  $1 - P_1$  →  $1 - 0.35 = 0.65$

$Q_2$  =  $1 - P_2$  →  $1 - 0.23 = 0.77$

Menghitung besar sampel:

$$n = \frac{(1.96 + 0.8416)^2 (0.35 + 0.23) (0.65 + 0.77)}{2(0.35 - 0.23)^2}$$

$$n_1 = n_2 = 124$$

Berdasarkan rumus perhitungan sampel didapatkan sampel untuk masing-masing kelompok penelitian yaitu 124 sehingga total sampel secara keseluruhan yaitu 228 subjek.

## 4.4 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

### 4.4.1 Kriteria Inklusi

- a. Penderita kanker payudara di RSUP Dr M Djamil Padang tahun 2016-2021.
- b. Telah dilakukan pemeriksaan gen sub tipe kanker payudara.
- c. Pasien yang mengalami metastasis sebagai kelompok kasus
- d. Pasien yang non-metastasis sebagai kelompok kontrol

### 4.4.2 Kriteria Eksklusi

- a. Data tidak lengkap.

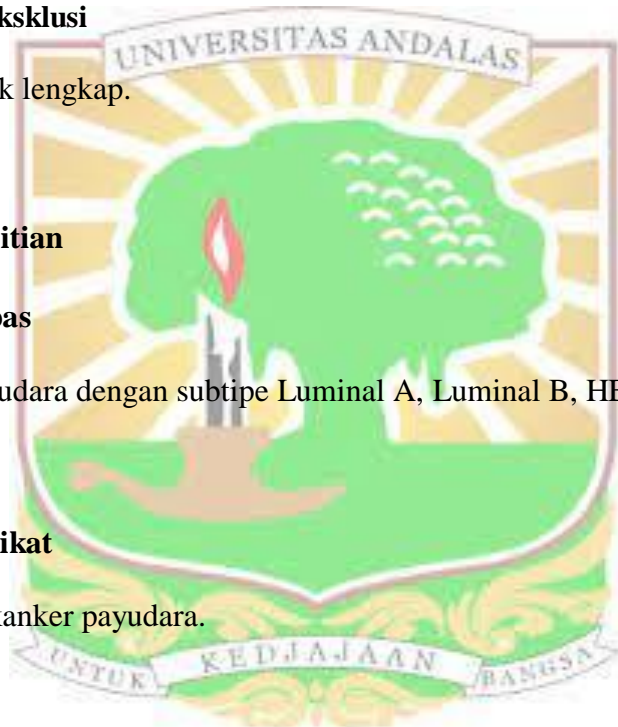
## 4.5 Variabel Penelitian

### 4.5.1 Variabel Bebas

Kanker Payudara dengan sub tipe Luminal A, Luminal B, HER2+ dan *triple negative*.

### 4.5.2 Variabel Terikat

Metastatis kanker payudara.



## 4.6 Definisi Operasional Variabel

### 1. Variabel bebas

#### Subtipe Kanker Payudara

Definisi : merupakan jenis subtipe berupa ekspresi Gen pada kanker payudara.

Cara ukur : Telaah hasil laboratorium pasien yang didapat dalam

berkas rekam medik

Alat ukur : Rekam medis

Hasil ukur : 1. Luminal A (ER/PR +, Her 2 -, KI 67 < 20 %)  
2. Luminal B (ER/PR +, Her 2 +/-, KI 67 > 20 %)  
3. HER2+ (ER/PR -, Her 2 +)  
4. Triple negative (ER/PR -, Her 2 -)

Skala ukur : Nominal

## 2. Variabel

### terikat Metastasis

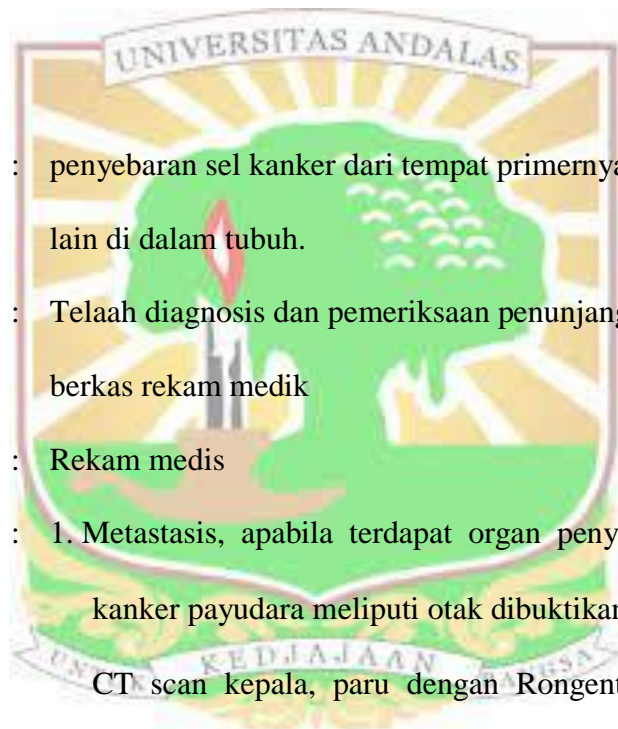
Definisi : penyebaran sel kanker dari tempat primernya ke tempat lain di dalam tubuh.

Cara ukur : Telaah diagnosis dan pemeriksaan penunjang dalam berkas rekam medik

Alat ukur : Rekam medis

Hasil ukur : 1. Metastasis, apabila terdapat organ penyebaran dari kanker payudara meliputi otak dibuktikan dengan hasil CT scan kepala, paru dengan Rongent Thoraks/CT scan thorak, hepar dengan USG Abdomen/CT scan abdomen, tulang dengan Bone Scan, Rongen atau CT scan/MRI tulang belakang dan organ lain

2. Non-metastasis, apabila tidak terdapat organ penyebaran dari kanker payudara meliputi otak, paru,





hepar, tulang dan organ lain

Skala ukur : Nominal

## 4.7. Pengolahan dan Analisis Data

### 4.7.1 Pengolahan Data

Data yang diperoleh dari rekam medik (*medical record*) dan lembar registrasi pasien kanker payudara dilakukan proses sebagai berikut :

1. Tahap *Editing*, yaitu kegiatan pemeriksaan seluruh data yang diperoleh peneliti. Data yang diperiksa adalah data hasil rekam medis yang dikumpulkan lengkap dan valid.
2. Tahap *Coding*, yaitu kegiatan yang dilakukan untuk memasukkan data dengan cara memberikan kode untuk memudahkan peneliti dalam melakukan *entry* data dan analisis.
3. Tahap *Entry Data*, yaitu proses memasukkan data yang telah diberi kode ke dalam *software* komputer untuk dilakukan analisis selanjutnya.
4. Tahap *Cleaning*, yaitu melakukan pengecekan ulang pada data yang telah dimasukkan, untuk memeriksa kembali kelengkapan dan keabsahan data yang dimasukkan dan memberi kesempatan untuk dilakukan perbaikan sebelum analisis.
5. Tahap *Processing*, yaitu memproses data setelah dilakukannya *entry* data untuk kemudian dapat dianalisis menggunakan uji statistik yang telah ditetapkan.

## 4.7.2 Analisis Data

### 1. Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk melihat distribusi frekuensi karakteristik penderita kanker payudara, jenis subtype kanker payudara dan lokasi metastasis dari kanker payudara ditampilkan berupa table frekuensi dan persentase.

### 2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat dalam penelitian ini untuk mengetahui hubungan antara subtype kanker payudara dengan kejadian metastasis dilakukan dengan menggunakan uji *chi-square*. Apabila p value < 0,05 maka dapat disimpulkan signifikan. Selanjutnya analisis data dilanjutkan untuk memperoleh *odds ratio* (OR) dalam mengidentifikasi peluang risiko dengan *cochran's and mantel-haenszel statistics common odds ratio estimate*.

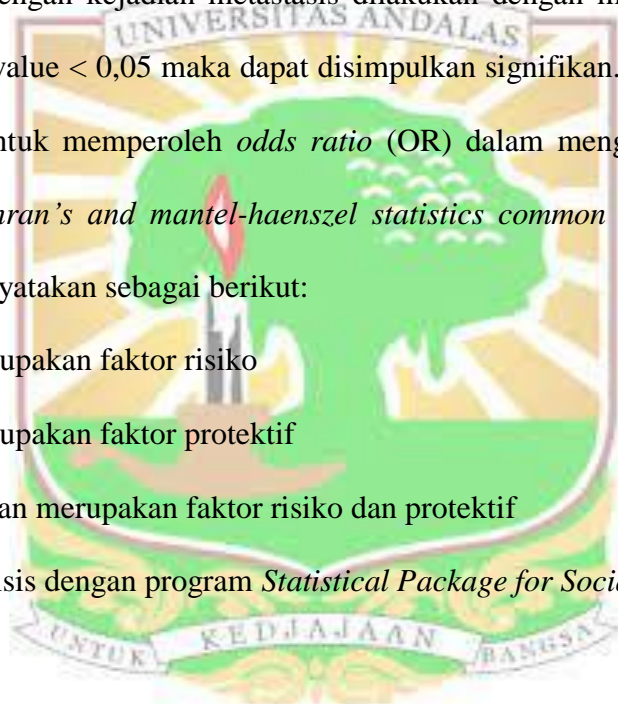
Interpretasi OR dinyatakan sebagai berikut:

OR > 1 merupakan faktor risiko

OR < 1 merupakan faktor protektif

OR = 1 bukan merupakan faktor risiko dan protektif

Data dianalisis dengan program *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS).



## 4.8 Jadwal Penelitian

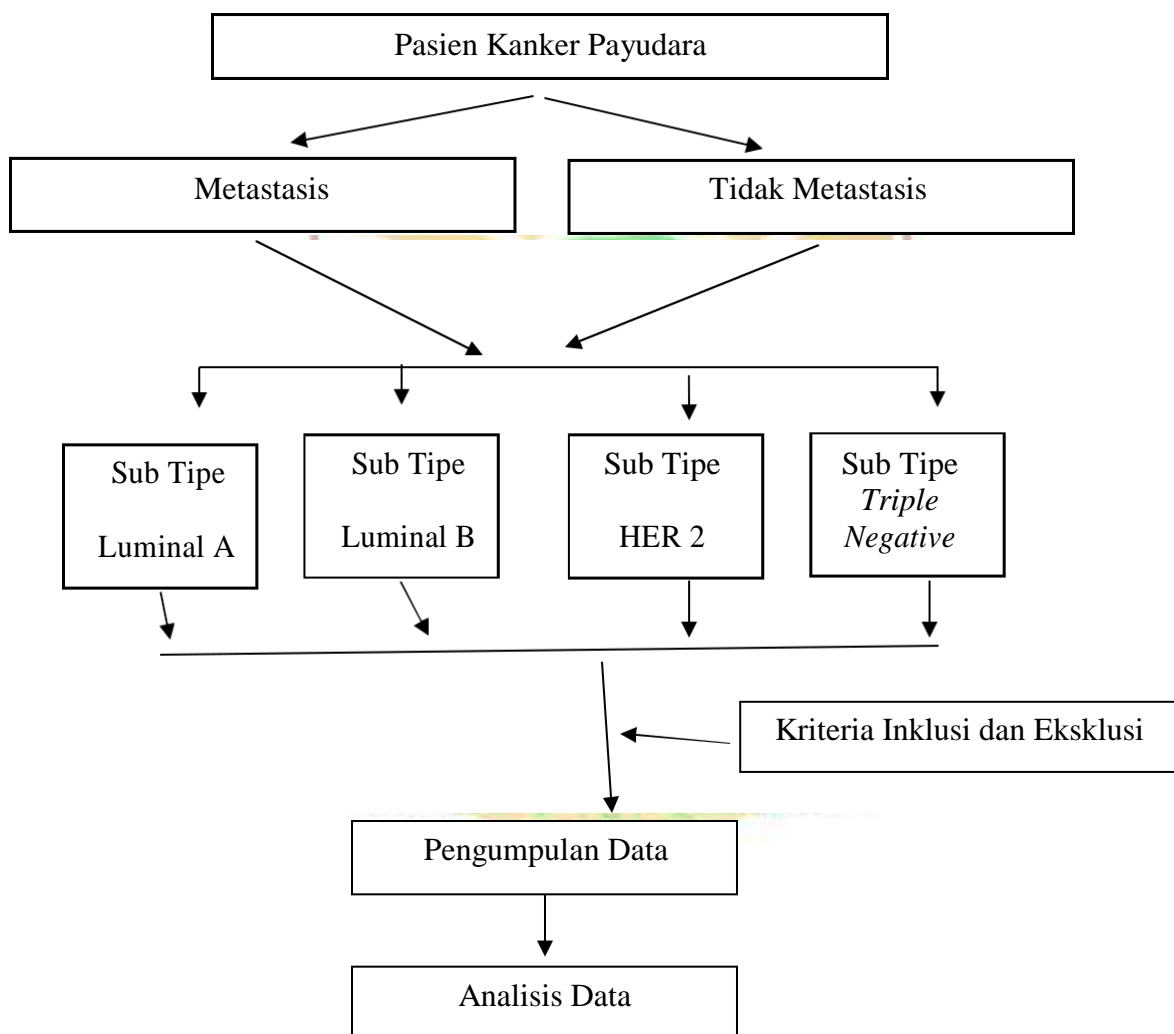
Penelitian akan dilakukan dari Juli 2021 sampai Oktober 2021.

Tabel 4.1 Jadwal penelitian

| No. | Kegiatan Penelitian         | Juli -<br>Agustus<br>2021 | September<br>2021 | Oktober<br>2021 |
|-----|-----------------------------|---------------------------|-------------------|-----------------|
| 1.  | Membuat proposal Penelitian |                           |                   |                 |

|    |   |  |  |
|----|---|--|--|
| 2. | Mengumpulkan data rekam medis pasien kanker payudara dan metastasis |  |  |
| 3. | Mengolah data   |  |  |
| 4. | Menyelesaikan laporan penelitian                                    |  |  |

#### 4.9. Alur Penelitian



Gambar 4.1 Alur Penelitian

## BAB 5

### HASIL PENELITIAN

#### 5.1 Karakteristik Subjek

Karakteristik subjek pada penelitian ini dapat dilihat sebagai berikut.

Tabel 5.1 Karakteristik subjek

| Karakteristik                | Kategori        | Kelompok       |                  |
|------------------------------|-----------------|----------------|------------------|
|                              |                 | Kasus<br>(f/%) | Kontrol<br>(f/%) |
| Usia                         | < 50 tahun      | 52 (40,0)      | 55 (42,3)        |
|                              | ≥ 50 tahun      | 78 (60,0)      | 75 (57,7)        |
| Status pernikahan            | Belum menikah   | 4 (3,1)        | 0 (0)            |
|                              | Menikah         | 126 (96,6)     | 130 (100,0)      |
| Status menopause             | Menopause       | 55 (42,3)      | 67 (51,5)        |
|                              | Belum menopause | 75 (57,7)      | 63 (48,5)        |
| Riwayat Kontrasepsi hormonal | Ya              | 108 (83,1)     | 83 (63,8)        |
|                              | Tidak           | 22 (16,9)      | 47 (36,2)        |
| Riwayat menyusui             | Ya              | 124 (95,4)     | 125 (96,2)       |
|                              | Tidak           | 6 (4,6)        | 5 (3,8)          |
| Grade                        | I               | 3 (2,3)        | 7 (5,4)          |
|                              | II              | 106 (81,5)     | 109 (83,8)       |
|                              | III             | 21 (16,2)      | 14 (10,8)        |
| Status T                     | T1              | 0 (0)          | 4 (1,5)          |
|                              | T2              | 4 (3,1)        | 22 (16,9)        |
|                              | T3              | 26 (20,0)      | 55 (42,3)        |
|                              | T4              | 100 (76,9)     | 49 (37,7)        |
| Status N                     | N0              | 3 (2,3)        | 36 (27,7)        |
|                              | N1              | 57 (43,3)      | 69 (53,1)        |
|                              | N2              | 50 (38,5)      | 20 (15,4)        |
|                              | N3              | 20 (15,4)      | 5 (3,8)          |
| ER                           | Positif         | 66 (50,8)      | 78 (60,0)        |
|                              | Negatif         | 64 (49,2)      | 52 (40,0)        |
| PR                           | Positif         | 63 (48,5)      | 75 (57,7)        |

|      |         |            |            |
|------|---------|------------|------------|
| HER2 | Negatif | 67 (51,5)  | 55 (42,3)  |
|      | Positif | 60 (46,2)  | 64 (49,2)  |
| KI67 | Negatif | 70 (53,8)  | 66 (50,8)  |
|      | >20 %   | 127 (97,7) | 119 (91,5) |
|      | <20 %   | 3 (2,3)    | 11 (8,5)   |

Tabel 5.1 diketahui karakteristik subjek pada penelitian ini. Sebanyak 60 % pasien berusia lebih dari 50 tahun pada kelompok kasus dan 57,7 % pada kelompok kontrol. Untuk faktor resiko hormonal, hanya terdapat 3,1 % yang tidak menikah pada kasus, 42,3 % dan 51,5 % pasien sudah menopause, 83,1 % dan 63,8 % pasien menggunakan kontrasepsi hormonal serta 4,6 % dan 3,8 % pasien yang tidak menyusui bayinya pada kelompok kasus dan kontrol.

Secara derajat histopatologi, didapatkan frekuensi paling banyak pada grade 2 yaitu 81,5 % dan 83,8 %. Status T paling banyak pada T4 76,9 % dan T3 42,3 % pada kontrol. Sedangkan status N paling banyak pada N1 43,3 % dan 53,1 % pada kelompok kasus dan kontrol.

Berdasarkan profil biomolekuler, pada kelompok kasus ER positif sebanyak 50,8 %, PR 48,5 %, Her 2 46,2 % dan KI 67 > 20 % sebesar 97,7 % sedangkan pada kelompok kontrol ER positif sebanyak 60 %, PR 57,7 %, Her 2 49,2 % dan KI 67 > 20 % sebesar 91,5 %

## 5.2 Jenis Subtipe Kanker Payudara

Jenis subtipe kanker payudara pada subjek penelitian dapat dilihat sebagai berikut.

Tabel 5.2 Jenis sub tipe kanker payudara

| Sub tipe kanker payudara | Kelompok    |               | Total       |
|--------------------------|-------------|---------------|-------------|
|                          | Kasus (f/%) | Kontrol (f/%) |             |
| Luminal A                | 3(2,3)      | 11 (8,5)      | 14 (5,4)    |
| Luminal B                | 80(61,5)    | 78(60,0)      | 158 (60,8)  |
| HER2+                    | 28(21,5)    | 32(24,6)      | 60 (23,1)   |
| TNBC                     | 19(14,6)    | 9(6,9)        | 28 (10,8)   |
| <b>Total</b>             | 130(100,0)  | 130(100,0)    | 260 (100,0) |

Tabel 5.2 diketahui pada pasien dengan metastasis lebih banyak ditemui dengan sub tipe kanker payudara luminal B (61,5%), HER2+ (21,5%), TNBC (14,6%) dan luminal A (2,3%). Sedangkan pada pasien yang tidak mengalami metastasis lebih banyak ditemui dengan sub tipe kanker payudara luminal B (60,0%), HER2+ (24,6%), luminal A (8,5%) dan TNBC (6,9%).

### 5.3 Lokasi Metastasis Kanker Payudara

Lokasi metastasis kanker payudara pada subjek penelitian dapat dilihat sebagai berikut.

Tabel 5.3 Lokasi metastasis kanker payudara

| Metastasis organ | f  | %    |
|------------------|----|------|
| Tulang           | 34 | 26,2 |
| Otak             | 7  | 5,4  |
| Paru             | 63 | 48,5 |
| Hati             | 25 | 19,2 |
| Tempat lain      | 1  | 0,8  |

Tabel 5.3 diketahui lokasi metastasis kanker payudara terbanyak adalah paru (48,5%), tulang (26,2%), hati (19,2%), otak (5,4%) dan tempat lain (0,8%).

#### 5.4 Hubungan antara Subtipe Kanker Payudara dengan Kejadian Metastasis

Hubungan antara subtipe kanker payudara dengan kejadian metastasis pada subjek penelitian dapat dilihat sebagai berikut.

Tabel 5.4 Hubungan antara subtipe kanker payudara dengan kejadian metastasis

| Subtipe kanker payudara | Kelompok    |               |           | p-value       | OR (95% CI)               |
|-------------------------|-------------|---------------|-----------|---------------|---------------------------|
|                         | Kasus (f/%) | Kontrol (f/%) | Total     |               |                           |
| Luminal A               | 3(2,3)      | 11 (8,5)      | 14(5,4)   | <b>0,038*</b> | 0,13 (0,03-0,58)          |
| Luminal B               | 80(61,5)    | 78(60,0)      | 158(60,8) |               | <b>3,76 (1,01-13,99)*</b> |
| HER2+                   | 28(21,5)    | 32(24,6)      | 60 (23,1) |               | 3,21 (0,81-12,67)         |
| TNBC                    | 19(14,6)    | 9(6,9)        | 28 (10,8) |               | <b>7,74 (1,72-34,79)*</b> |

\*p<0,05 signifikan

Tabel 5.4 diketahui terdapat hubungan antara subtipe kanker payudara dengan kejadian metastasis (p<0,05). Peluang risiko tertinggi kejadian metastasis adalah pada pasien dengan subtipe TNBC dengan OR = 7,74 (95% CI 1,72-34,79) diikuti oleh luminal B dengan OR = 3,76 (95% CI 1,01-13,99).

#### 5.5 Hubungan antara Subtipe Kanker Payudara dengan Lokasi Metastasis

Hubungan antara subtipe kanker payudara dengan lokasi metastasis pada subjek penelitian dapat dilihat sebagai berikut.

Tabel 5.5 Hubungan antara subtipe kanker payudara dengan lokasi metastasis

| Subtipe Kanker Payudara | Lokasi metastasis |            |            |            |                   | Total   | p-value |
|-------------------------|-------------------|------------|------------|------------|-------------------|---------|---------|
|                         | Tulang (f/%)      | Otak (f/%) | Paru (f/%) | Hati (f/%) | Tempat lain (f/%) |         |         |
| Luminal A               | 1 (2,9)           | 0 (0)      | 1 (1,6)    | 1 (4,0)    | 0 (0)             | 3 (2,3) | 0,196   |
| Luminal B               | 24 (70,6)         | 2          | 36         | 17         | 1 (100,0)         | 80      |         |

|      |          |        |          |          |   |        |
|------|----------|--------|----------|----------|---|--------|
|      |          | (28,6) | (57,1)   | (68,0)   |   | (61,5) |
| HER+ | 6 (17,6) | 1      | 18       | 3 (12,0) | 0 | 28     |
|      |          | (14,3) | (28,6)   |          |   | (21,5) |
| TNBC | 3 (8,8)  | 4      | 8 (12,7) | 4 (16,0) | 0 | 19     |
|      |          | (57,1) |          |          |   | (14,6) |

\*p<0,05 signifikan

Tabel 5.5 diketahui tidak terdapat hubungan antara subtipe kanker payudara dengan lokasi metastasis ( $p>0,05$ ). Peluang risiko subtipe kanker payudara berdasarkan masing-masing lokasi metastasis dapat dilihat sebagai berikut.

Tabel 5.6 Peluang risiko subtipe kanker payudara berdasarkan masing-masing lokasi metastasis

| Subtipe Kanker Payudara | Lokasi metastasis OR (95% CI) |                           |                   |                  |
|-------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------|------------------|
|                         | Tulang                        | Otak                      | Paru              | Hati             |
| Luminal A               | 0,70 (0,06-7,99)              | n/a                       | 1,91 (0,17-21,57) | 0,47 (0,04-5,35) |
| Luminal B               | 1,74 (0,74-3,97)              | 4,33 (0,81-23,26)         | 1,44 (0,71-2,92)  | 0,71 (0,28-1,78) |
| HER+                    | 1,39 (0,51-3,78)              | 1,69 (0,19-14,63)         | 0,44 (0,18-1,04)  | 2,29 (0,63-8,30) |
| TNBC                    | 2,07 (0,56-7,59)              | <b>9,60 (1,96-47,14)*</b> | 1,35 (0,51-3,61)  | 0,88 (0,26-2,91) |

\*p<0,05 signifikan; n/a, *not account*

Tabel 5.6 diketahui subtipe kanker payudara TNBC memiliki peluang risiko (OR) sebesar 9,60 (95% CI 1,96-47,14) kali meningkatkan risiko terjadinya metastasis di otak.

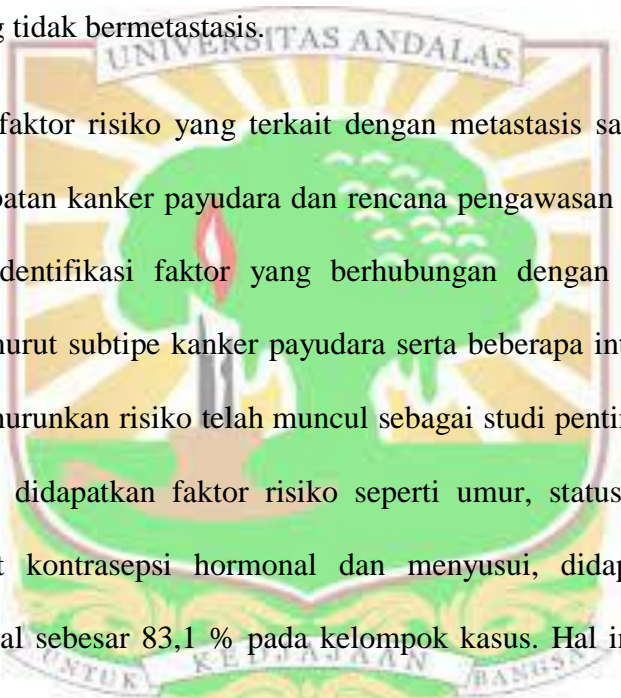


## BAB 6

### PEMBAHASAN

#### 6.1 Karakteristik Subjek

Penelitian ini didapatkan subjek penelitian berjumlah 260 pasien kanker payudara. Subjek penelitian dibagi menjadi 130 pasien sebagai kelompok kasus dengan metastasis dan 130 pasien yang tidak bermetastasis.



Identifikasi faktor risiko yang terkait dengan metastasis sangat penting dalam menentukan pengobatan kanker payudara dan rencana pengawasan setelah pengobatan. Oleh karena itu, identifikasi faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko metastasis jauh menurut subtipe kanker payudara serta beberapa intervensi pada faktor potensial untuk menurunkan risiko telah muncul sebagai studi penting bidang onkologi. Pada penelitian ini didapatkan faktor risiko seperti umur, status pernikahan, status menopause riwayat kontrasepsi hormonal dan menyusui, didapatkan penggunaan kontrasepsi hormonal sebesar 83,1 % pada kelompok kasus. Hal ini juga dikemukakan oleh *Jamnasi* (2016) dimana terdapat 17% pasien dengan kanker payudara bermetastasis mempunyai riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal. Kontrasepsi Hormonal telah diketahui sebagai faktor risiko terjadinya kanker payudara. Penelitian oleh *Hasnita er all* (2019) menjelaskan penggunaan kontrasepsi hormonal merupakan faktor risiko hormonal yang paling dominan dalam kejadian kanker payudara. Penggunaan kontrasepsi hormonal yang mengandung estrogen dan progesteron akan menyebabkan efek proliferasi pada duktus epithelium payudara dan apabila diikuti dengan hilangnya

kontrol pada apoptosis akan mengakibatkan proliferasi jaringan secara terus menerus tanpa bisa dikendalikan.<sup>46,47,48</sup>

Ukuran tumor merupakan suatu prediktor untuk melihat tingkat ketahanan hidup pasien kanker payudara. Penelitian yang dilakukan oleh *Laura S et all* (2005) menunjukkan terdapat hubungan antara ukuran tumor kanker payudara dengan metastasis dan infiltrasi kelenjar getah bening. Hal yang sama juga ditunjukkan pada penelitian ini yang mana status T paling banyak pada T4 76,9 % dan T3 42,3 % pada kontrol., yang berarti semakin tinggi nilai T kemungkinan untuk terjadinya metastasis juga makin tinggi. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian oleh *Anwar et all* (2020) yang menerangkan infiltrasi ke kulit dan dinding dada (T4a-c) memiliki risiko yang lebih tinggi untuk metastasis jauh. Sesuatu yang dapat menjelaskan hubungan antara ukuran tumor dan risiko metastasis adalah selama sel-sel kanker mengalami progresi, sel-sel kanker mengakumulasi serangkaian peristiwa genetik yang spesifik untuk mempunyai kemampuan menyebar ke kelenjar getah bening regional dan organ jauh.<sup>49,50,51,52</sup>

Pada era sekarang yang mana profil genom, imunohistokimia berkembang pesat pada manajemen kanker payudara. Status N tetap merupakan penentu yang penting sebagai pedoman dalam pengambilan keputusan pada pengobatan, angka ketahanan hidup, metastasis pada pasien kanker payudara. Oleh karena itu, Selain ukuran tumor, risiko metastasis juga dikaitkan dengan Status N. Pada penelitian ini ditemukan status N paling banyak pada N1 43,3 % sedangkan N *negative* atau NO ditemukan hanya 2,3 % pada kelompok kasus yang berarti status N yang positif memiliki peran dalam meningkatkan risiko kemungkinan kanker payudara bermetastasis. Penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian *Jamnasi* (2016) yang menemukan status N yang positif

berhubungan dengan metastasis pada kelompok kasus. Hal ini juga ditemukan oleh penelitian yang lain seperti *Anwar et all* (2020), yang menemukan kelenjar getah bening aksila positif (N1-3) memiliki risiko lebih tinggi dari metastasis jauh.<sup>46,51</sup>

## 6.2 Jenis Subtipe Kanker Payudara

Pada penelitian ini didapatkan bahwa pada kelompok kasus lebih banyak ditemui dengan subtipe kanker payudara luminal B (61,5%), HER2+ (21,5%), TNBC (14,6%) dan luminal A (2,3%). Sedangkan pada kelompok kontrol ditemukan subtipe kanker payudara luminal B (60,0%), HER2+ (24,6%), luminal A (8,5%) dan TNBC (6,9%). Hal ini juga sesuai dengan penelitian dari *Firdaus* (2016) yang menemukan frekuensi subtipe kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang yaitu luminal A 19,7 %, luminal B 28,8 %, Her 2 22,7 % dan TNBC 28,8 %

Subtipe luminal B merupakan subtipe dengan hormonal reseptor positif, Her 2 positif/ negatif dan Ki-67 > 20. Banyaknya kejadian metastasis pada Luminal B dibandingkan dengan Luminal A berkaitan dengan banyaknya ekspresi KI 67. *Yuan et al.* (2015) menyatakan bahwa tingkat ekspresi Ki-67 berkorelasi positif dengan ukuran tumor dan jumlah metastasis kelenjar getah bening. Temuan ini menunjukkan bahwa ekspresi tinggi Ki-67 memainkan peran sentral dalam mempromosikan patogenesis dan perkembangan kanker payudara. Selain itu, Ki-67 memainkan peran penting dalam mempromosikan genesis dan metastasis kanker payudara.<sup>53</sup>

## 5.3 Lokasi Metastasis Kanker Payudara

Pada penelitian ini didapatkan lokasi metastasis kanker payudara terbanyak adalah paru (48,5%), tulang (26,2%), hati (19,2%), otak (5,4%) dan tempat lain yaitu ovarium (0,8%). Hal ini sesuai dengan penelitian oleh *Anwar et all* (2020) yang menunjukkan

paru-paru adalah tempat yang paling umum (12.7%), diikuti oleh tulang (12.3%), pleura (8.8%), hati (5.5%), dan otak (1.9%) menurut hasil yang berbeda diperoleh oleh Xiao *et al* (2016) yaitu tulang (3.28%), diikuti oleh paru-paru (1.52%), hati (1.20%), dan metastasis otak (0.35%). Hal ini dikarenakan adanya perbedaan dalam mendiagnosis metastasis kanker payudara terutama pada tulang. Pada penelitian ini pasien kanker payudara yang tidak dilakukan pemeriksaan *Bone scan* yang merupakan pemeriksaan yang lebih akurat apabila pemeriksaan histopatologi maupun klinis pada lesi berukuran >5 cm dan dicurigai telah mengalami metastasis jauh.

Penelitian ini menunjukkan lokasi metastasis paling banyak adalah paru Paru memiliki ekspresi *chemokine ligand 12 (CXCL12)* yang lebih tinggi dari organ lainnya, sedangkan sel kanker payudara sangat banyak mengekspresikan *chemokine receptor 4(CXCR4)*. Organ yang memiliki ekspresi CXCL12 yang lebih tinggi dikaitkan menjadi tempat umum terjadinya organ target metastasis jauh. Interaksi CXCR4-CXCL12 mendorong migrasi sel kanker payudara ke organ target metastasis jauh kanker payudara.<sup>54</sup>

#### 6.4 Hubungan antara Subtipe Kanker Payudara dengan Kejadian Metastasis

Kanker payudara telah dikenal sebagai penyakit heterogen dengan perbedaan mendasar dalam perubahan molekuler dan perjalanan klinis. Pada penelitian ini menemukan bahwa terdapat hubungan antara subtipe kanker payudara secara spesifik dengan kejadian metastasis ( $p < 0,05$ ). Hasil ini diperkuat oleh hasil penelitian lain oleh Xiao *et al* (2016) yang menunjukkan hasil yang sama. Subtipe kanker payudara

sebagaimana kita ketahui merupakan salah satu faktor yang menentukan dalam *metastatic organotropism* pada kanker payudara.<sup>24,25</sup>

Pada penelitian ini menjelaskan bahwa peluang risiko tertinggi kejadian metastasis adalah pada pasien dengan subtipe TNBC dengan OR = 7,74 (95% CI 1,72-34,79) diikuti oleh luminal B dengan OR = 3,76 (95% CI 1,01-13,99). Hasil ini juga sesuai yang diutarakan oleh Anwar (2020) yaitu subtipe TNBC memiliki tingkat tertinggi dalam metastasis jauh (27,3%).

*Triple negative* merupakan subtipe kanker payudara dengan ER, PR, dan HER-2 *negative*. Subtipe ini memiliki prognosis yang paling buruk dibandingkan dengan klasifikasi subtipe lain. Subtipe *triple negative* memiliki sifat invasif tinggi, potensi metastasis dan kekambuhan tinggi, serta prognosis yang buruk. Kemoterapi sistemik menjadi pilihan karena subtipe *triple negative* tidak memiliki ekspresi ER, PR, dan HER-2 sehingga tidak sensitif dengan pengobatan hormonal.<sup>17,18</sup>

### **6.5 Hubungan antara Subtipe Kanker Payudara dengan Lokasi Metastasis**

Pada penelitian ini menunjukkan tidak ada hubungan antara subtipe kanker payudara dengan lokasi metastasis ( $p > 0,05$ ). Peluang risiko subtipe kanker payudara berdasarkan masing-masing lokasi metastasis dapat ditunjukkan pada penelitian ini.

Pada penelitian ini subtipe kanker payudara TNBC memiliki peluang risiko (OR) sebesar 9,60 (95% CI 1,96-47,14) kali meningkatkan risiko terjadinya metastasis di otak. Hasil ini sesuai dengan yang dijelaskan oleh Xiao (2018) untuk Subtipe TNBC memiliki peluang risiko yang lebih tinggi di otak (OR, 1,95), hati (OR, 1,35), dan metastasis paru-paru (OR, 1,34) tetapi tingkat metastasis tulang secara signifikan lebih rendah (OR, 0,64).<sup>25</sup>

Metastasis otak adalah salah satu komplikasi utama yang terkait dengan subtype TNBC dan mengancam kelangsungan hidup pasien TNBC. Karakteristik biologis yang unik sel kanker TNBC mendukung untuk menginvasi otak dan bermetastasis, penghancuran BBB, pembentukan *barrier* otak menjadi sangat permeabel, dan perubahan lingkungan mikro system saraf pusat semuanya memainkan peran kunci dalam pembentukan metastasis otak pada TNBC.<sup>55</sup>

## 6.6 Keterbatasan penelitian

Metastasis jauh telah lama dikaitkan sebagai penyebab utama kematian pada kanker payudara. Meskipun kanker payudara telah muncul sebagai beban kesehatan yang signifikan di Indonesia karena meningkatnya insiden dan sebagian besar stadium lanjut pada presentasi. Peneliti berusaha untuk meneliti apakah ada hubungan antara subtype kanker payudara dengan kejadian metastasis yang akan berguna untuk tata laksana pada pasien. Namun, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang terkait dengan design retrospektif kasus-kontrol yang hanya berdasarkan data skunder. Analisis dari lamanya penyakit, efek pengobatan, dan kontribusi komorbiditas juga tidak dapat dilakukan. Studi yang lebih besar melibatkan beberapa pusat atau studi berbasis populasi dengan waktu yang lebih lama diperlukan untuk mengkonfirmasi penelitian ini.

## BAB 7

### KESIMPULAN DAN SARAN

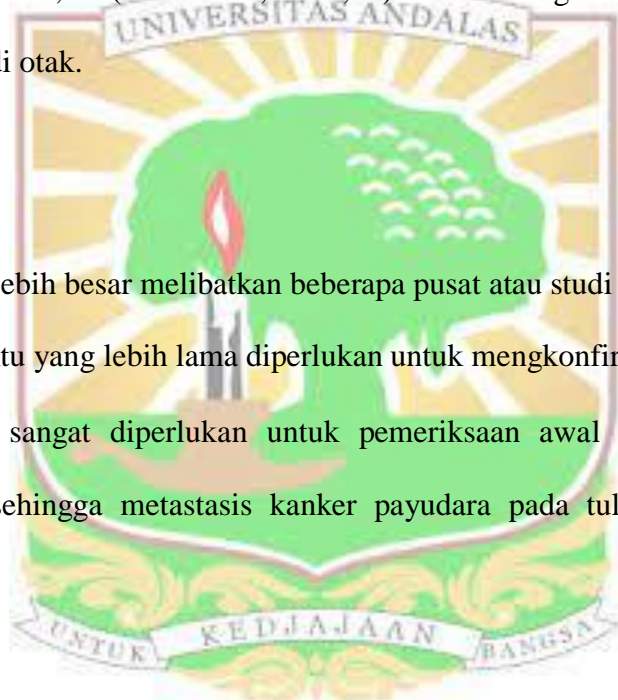
#### 6.1 Kesimpulan

1. Pasien kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang terdapat 60 % pasien berusia lebih dari 50 tahun pada kelompok kasus dan 57,7 % pada kelompok kontrol, hanya 3,1 % yang tidak menikah pada kasus, 42,3 % dan 51,5 % pasien sudah menopause, 83,1 % dan 63,8 % pasien menggunakan kontrasepsi hormonal serta 4,6 % dan 3,8 % pasien yang tidak menyusui bayinya pada kelompok kasus dan kontrol. Derajat histopatologi paling banyak pada grade 2 yaitu 81,5 % dan 83,8 %. Status T paling banyak pada T4 76,9 % dan T3 42,3 % pada kontrol. Sedangkan status N paling banyak pada N1 43,3 % dan 53,1 % pada kelompok kasus dan kontrol. Profil biomolekuler, pada kelompok kasus ER positif sebanyak 50,8 %, PR 48,5 %, Her 2 46,2 % dan KI 67 > 20 % sebesar 97,7 % sedangkan pada kelompok kontrol ER positif sebanyak 60 %, PR 57,7 %, Her 2 49,2 % dan KI 67 > 20 % sebesar 91,5 %.
2. Pasien dengan metastasis lebih banyak ditemui dengan sub tipe kanker payudara luminal B (61,5%), HER2+ (21,5%), TNBC (14,6%) dan luminal A (2,3%), Sedangkan pada pasien yang tidak mengalami metastasis lebih banyak ditemui dengan sub tipe kanker payudara luminal B (60,0%), HER2+ (24,6%), luminal A (8,5%) dan TNBC (6,9%).

3. Lokasi metastasis kanker payudara terbanyak adalah paru (48,5%), tulang (26,2%), hati (19,2%), otak (5,4%) dan tempat lain (0,8%).
4. Terdapat hubungan antara subtipe kanker payudara dengan kejadian metastasis ( $p < 0,038$ ). Peluang risiko tertinggi kejadian metastasis adalah pada pasien dengan subtype TNBC dengan OR = 7,74 (95% CI 1,72-34,79)
5. Tidak terdapat hubungan antara subtipe kanker payudara dengan lokasi metastasis ( $p > 0,05$ ) dan subtipe kanker payudara TNBC memiliki peluang risiko (OR) sebesar 9,60 (95% CI 1,96-47,14) kali meningkatkan risiko terjadinya metastasis di otak.

## 6.2 Saran

1. Studi yang lebih besar melibatkan beberapa pusat atau studi berbasis populasi dengan waktu yang lebih lama diperlukan untuk mengkonfirmasi penelitian ini.
2. Bone scan sangat diperlukan untuk pemeriksaan awal pada pasien kanker payudara, sehingga metastasis kanker payudara pada tulang dapat dideteksi secara dini.





## DAFTAR PUSTAKA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *Ca Cancer J Clin*. 2021; 71: 209-49
2. Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, Keskin O, Kertmen N, Srici F, et al. *Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients*. *The Breast*. 2013; 22: 344-50
3. Kemenkes RI. Infodatin. *Beban Kanker di Indonesia*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2019: 1-16
4. Marpaung MRA, Khambri D, Asterina. *Karakteristik Penderita Kanker Payudara dengan Metastasis Jauh Tunggal di Kota Padang Tahun 2014-2018*. *Jikesi*. 2020; 2(1): 82- 9
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA and Jemal A: *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68: 394-424.
6. Yang H, Wang R, Zeng F, Zhao J, Peng S, Ma Y, et al. *Impact of Molecular Subtypes on Metastatic Behavior and Overall Survival in Patients with Metastatic Breast Cancer: A Single- Center Study Combined with a Large Cohort Study Based on The Surveillance, Epidemiology and End Results Database*. 2020; 20(4): 1-11
7. Firdaus VRP, Asri A, Khambri D, Harahap WA. *Hubungan Grading Histopatologi dan Infiltrasi Limfovaskular dengan Subtipe Molekuler pada Kanker Payudara Invasif di Bagian Bedah RSUP. Dr. M. Djamil Padang*. *JKA*. 2016; 5(1): 165-72

8. Soediro R, Nugroho RS, Gondhowiardjo SA, Djoerdan Z, Poetiray EDC. *Karakteristik Subtipe Kanker Payudara Berdasarkan Status Hormonal dan Her-2*. Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society. 2010; 1(2): 43-7
9. Mohammed AA. *Prognostic parameter differences in breast cancer patients between luminal A and luminal B types after application of the new classification according to Ki67 score*. Int J Surg Open. 2021; 34: 1-8
10. Chen XS, Ma CD, Wu JY, et al. *Molecular subtype approximated by quantitative estrogen receptor, progesterone receptor and Her2 can predict the prognosis of breast cancer*. Tumori 2010;96 (1): 103-110
11. Gong Y, Liu YR, Hu X, Shao ZM. *Impact Of Molecular Subtypes On Metastatic Breast Cancer Patients: a Seer Population-Based Study*. Scientific Reports. 2017: 1-10
12. Abdelkrim SB, Trabelsi A, Missaoui N, et al. *Distribution of molecular breast cancer subtypes among Tunisian women and correlation with histopathological parameters: A study of 194 patients*. Pathol Res Pract 16 [Epub] ahead of print. 2010
13. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. *Metastatic behavior of breast cancer subtypes*. J Clin Oncol 2010; 28 (20): 3271-3277
14. Xiao W, Zheng S, Yang A, Zhang X, Zou Y, Tang H, et al. *Breast Cancer Subtypes and The Risk of Distant Metastasis at Initial Diagnosis: A Population-Based Study*. Cancer Management and Research. 2018; 10: 5329-38
15. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara (Breast Cancer Treatment Guideline)*. J Kesehat Masy. 2019;4(4):1-50.

<http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPKPayudara.pdf>

16. Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi Indonesia. *Panduan Penatalaksanaan Kanker 2020*. II. (Djoko H, Haryono S, Arief HW, eds.). PERABOI (Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi Indonesia); 2020.
17. Szymiczek A, Lone A, Akbari MR. *Molecular intrinsic versus clinical subtyping in breast cancer: A comprehensive review*. Clin Genet. 2021;99(5):613–37.
18. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. *Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress*. Breast Cancer Res. 2020;22(1):1–13.
19. Kobayashi N, Hikichi M, Ushimado K, Sugioka A, Kiriya Y, Kuroda M, et al. *Differences in subtype distribution between screen-detected and symptomatic invasive breast cancer and their impact on survival*. Clin Transl Oncol. 2017;19(10):1232–40.
20. Chaffer, C. L. & Weinberg, R. A. *A perspective on cancer cell metastasis*. Science 331, 2011;1559–1564.
21. Lu, X. & Kang, Y. *Organotropism of breast cancer metastasis*. J Mammary Gland Biol. Neoplasia 12, 2007; 153–162
22. Liu, Y. & Cao, X. *Characteristics and significance of the pre-metastatic niche* Cancer Cell 30, 2016; 668–681
23. Paget, S. *The distribution of secondary growths in cancer of the breast*. Cancer Metastasis Rev. 8, 1989; 98–101.
24. Wenjing Chen<sup>1</sup>, Andrew D. Hoffmann. *Organotropism: new insights into molecular mechanisms of breast cancer metastasis*. Precision Oncology. 2018

25. Wu, Q. et al. *Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study*. *Oncotarget* 8, 2017;27990–27996.
26. Yates, L. R. et al. *Genomic evolution of breast cancer metastasis and relapse*. *Cancer Cell* 32, 2017;169–184 e167.
27. Anjanappa, M. et al. *A system for detecting high impact-low frequency mutations in primary tumors and metastases*. *Oncogene*. 2017; <https://doi.org/10.1038/onc.2017.322>.
28. Hoshino, A. et al. *Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis*. *Nature* 527, 2015;329–335.
29. Ma, L., Teruya-Feldstein, J. & Weinberg, R. A. *Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer*. *Nature* 449, 2007;682–688.
30. Fong, M. Y. et al. *Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis*. *Nat. Cell Biol.* 17, 2015;183–194.
31. Baccelli, I. et al. *Identification of a population of blood circulating tumor cells from breast cancer patients that initiates metastasis in a xenograft assay*. *Nat. Biotechnol.* 2013;31, 539–544.
32. Sihto, H. et al. *Breast cancer biological subtypes and protein expression predict for the preferential distant metastasis sites: a nationwide cohort study*. *Breast Cancer Res.* 13, 2011; R87.
33. Gay, L. J. & Felding-Habermann, B. *Contribution of platelets to tumour metastasis*. *Nat. Rev. Cancer* 11, 2011;123–134.
34. Najmeh, S. et al. *Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells via beta1-integrin mediated interactions*. *Int. J. Cancer* 140, 2017;2321–2330.

35. Wculek, S. K. & Malanchi, I. *Neutrophils support lung colonization of metastasis initiating breast cancer cells*. *Nature* 528, 2015;413–417.
36. Weilbaecher, K. N., Guise, T. A. & McCauley, L. K. *Cancer to bone: a fatal attraction*. *Nat. Rev. Cancer* 11, 2011;411–425.
37. Awolaran, O., Brooks, S. A. & Lavender, V. *Breast cancer osteomimicry and its role in bone specific metastasis; an integrative, systematic review of preclinical evidence*. *Breast* 30, 2016;156–171.
38. Anborgh, P. H., Mutrie, J. C., Tuck, A. B. & Chambers, A. F. *Role of the metastasis promoting protein osteopontin in the tumour microenvironment*. *J. Cell Mol Med.* 14, 2010; 2037–2044.
39. Bos, P. D. et al. *Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain*. *Nature* 459, 2009;1005–1009.
40. Fidler, I. J. *The role of the organ microenvironment in brain metastasis*. *Semin.Cancer Biol.* 21, 2011; 107–112.
41. Blanco, M. A. & Kang, Y. *Signaling pathways in breast cancer metastasis—novel insights from functional genomics*. *Breast Cancer Res.* 13, 2011;206.
42. Gao, H. et al. *The BMP inhibitor Coco reactivates breast cancer cells at lung metastatic sites*. *Cell* 150, 2012;764–779.
43. Wendel, C. et al. *CXCR4/CXCL12 participate in extravasation of metastasizing breast cancer cells within the liver in a rat model*. *PLoS One* 7, 2012.
44. Hazan, R. B., Phillips, G. R., Qiao, R. F., Norton, L. & Aaronson, S. A. *Exogenous expression of N-cadherin in breast cancer cells induces cell migration, invasion, and metastasis*. *J. Cell Biol.* 148, 2000;779–790.

45. Asgeirsson, K. S., Olafsdottir, K., Jonasson, J. G. & Ogmundsdottir, H. M. *The effects of IL-6 on cell adhesion and e-cadherin expression in breast cancer.* Cytokine 10, 1998; 720–728.
46. Jamnani et al. *Faktor resiko terjadinya metastasis jauh pada kanker payudara.* Radiologi dan Onkologi Indonesia, 2016; 55-59
47. Hasnita et al. *Pengaruh faktor risiko hormonal pada pasien kanker payudara di RSUP.DR.M.Djamil padang.* Jurnal kesehatan andalas, 2019; 8(3)
48. Morchet al. *Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer.* The new England Journal medicine. 2017 ;377(1):2228-3
49. Elkin ebet al. *The effect of changes in tumor size on breast carcinoma survival in the U.S.: 1975-1999.* Cancer. 2005;104(6): 1149–57.  
<https://doi.org/10.1002/cncr.21285>.
50. Laura s et al. *Tumour size as a predictor of axillary node metastases in patients with breast cancer.* Anz j surg. 2006; 76(11):1002–6. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2006.03918.x>
51. Anwar et al. *Risk factors of distant metastasis after surgery among different breast cancer subtypes: a hospital-based study in Indonesia.* World journal of surgical oncology. 2020 18:117 <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01893-w>
52. Qiu y et al. *A multiple breast cancer stem cell model to predict recurrence of t1-3, n0 breast cancer.* BMC cancer. 2019; 19:729. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5941-5>.
53. Yuan et all, *KI-67 expression in luminal type breast cancer and its association with the clinicopathology of the cancer,* Oncology letter, 2016; 2101-2105

54. Müller a et al. *Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis*. Nature. 2001;410:50-56.
55. Yan et al. *Understanding patterns of brain metastasis in triple-negative breast cancer and exploring potential therapeutic targets*. Oncotargets and Therapy. 2021



## DAFTAR LAMPIRAN

### LAMPIRAN 1 Surat Keterangan Lulus Kaji Etik RSUP Dr. M. Djamil

|   |  |
|---|--|
|    |  |
| HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE<br>RSUP Dr. M. DJAMIL PADANG   |  |
| KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK<br>DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL<br>"ETHICAL APPROVAL"   |  |
| No : 389/KEPK/2021  |  |
| Protokol penelitian yang diusulkan oleh :<br><i>The research protocol proposed by</i>   |  |
| <u>Peneliti utama</u><br><i>Principal Investigator</i>  | : dr. Ahmad Fakhrozi Helmi                                     |
| <u>Nama Institusi</u><br><i>Name of the Institution</i>   | : Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran<br>Universitas Andalas |
| <u>Dengan judul :</u><br><i>Title</i>   |  |
| <b>"Hubungan Subtipe Kanker Payudara Dengan Kejadian Metastasis di RSUP DR. M. Djamil Padang"</b>   |  |
| Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.                                  |  |
| <i>Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.</i> |  |
| Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu September 2021 sampai dengan September 2022   |  |
| <i>This declaration of ethics applies during the period September 2021 until September 2022</i>   |  |
| Padang, 22 September 2021<br><i>Chairperson</i>   |  |
| <br>  |  |
| DR. dr. Qaira Anum, Sp. KRIO, FINSDV, FAADV<br>NIP. 19681126 200801 2 014   |  |



## Lampiran 2 Output uji statistik

### Analisis data

#### 1. Karakteristik

##### a. Usia

**Usia\_ \* Grup Crosstabulation**

|                  |               | Grup            |                | Total  |
|------------------|---------------|-----------------|----------------|--------|
|                  |               | Metastasis jauh | Non metastasis |        |
| Usia_ < 50 tahun | Count         | 52              | 55             | 107    |
|                  | % within Grup | 40,0%           | 42,3%          | 41,2%  |
| >= 50 tahun      | Count         | 78              | 75             | 153    |
|                  | % within Grup | 60,0%           | 57,7%          | 58,8%  |
| Total            | Count         | 130             | 130            | 260    |
|                  | % within Grup | 100,0%          | 100,0%         | 100,0% |

**Chi-Square Tests**

|                                 | Value             | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|---------------------------------|-------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square <sup>a</sup> | ,143 <sup>b</sup> | 1  | ,705                  |                      |                      |
| Continuity Correction           | ,064              | 1  | ,801                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio                | ,143              | 1  | ,705                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test             |                   |    |                       | ,801                 | ,401                 |
| Linear-by-Linear Association    | ,142              | 1  | ,706                  |                      |                      |
| N of Valid Cases                | 260               |    |                       |                      |                      |

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 53,50.

##### b. Menikah

**Menikah \* Grup Crosstabulation**

|                       |               | Grup            |                | Total  |
|-----------------------|---------------|-----------------|----------------|--------|
|                       |               | Metastasis jauh | Non metastasis |        |
| Menikah Belum menikah | Count         | 4               | 0              | 4      |
|                       | % within Grup | 3,1%            | ,0%            | 1,5%   |
| Menikah               | Count         | 126             | 130            | 256    |
|                       | % within Grup | 96,9%           | 100,0%         | 98,5%  |
| Total                 | Count         | 130             | 130            | 260    |
|                       | % within Grup | 100,0%          | 100,0%         | 100,0% |

### Chi-Square Tests

|                                    | Value              | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|--------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square <sup>a</sup>    | 4,063 <sup>b</sup> | 1  | ,044                  |                      |                      |
| Continuity Correction <sup>a</sup> | 2,285              | 1  | ,131                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | 5,608              | 1  | ,018                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                    |    |                       | ,122                 | ,061                 |
| Linear-by-Linear Association       | 4,047              | 1  | ,044                  |                      |                      |
| N of Valid Cases                   | 260                |    |                       |                      |                      |

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,00.

### c. Menopause

#### Menopause \* Grup Crosstabulation

|           |       | Grup            |                | Total  |        |
|-----------|-------|-----------------|----------------|--------|--------|
|           |       | Metastasis jauh | Non metastasis |        |        |
| Menopause | Sudah | Count           | 55             | 67     | 122    |
|           |       | % within Grup   | 42,3%          | 51,5%  | 46,9%  |
|           | Belum | Count           | 75             | 63     | 138    |
|           |       | % within Grup   | 57,7%          | 48,5%  | 53,1%  |
| Total     |       | Count           | 130            | 130    | 260    |
|           |       | % within Grup   | 100,0%         | 100,0% | 100,0% |

### Chi-Square Tests

|                                    | Value              | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|--------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square <sup>a</sup>    | 2,224 <sup>b</sup> | 1  | ,136                  |                      |                      |
| Continuity Correction <sup>a</sup> | 1,869              | 1  | ,172                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | 2,227              | 1  | ,136                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                    |    |                       | ,172                 | ,086                 |
| Linear-by-Linear Association       | 2,215              | 1  | ,137                  |                      |                      |
| N of Valid Cases                   | 260                |    |                       |                      |                      |

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 61,00.

d. kontraspasi hormonal

**KBhormonal \* Grup Crosstabulation**

|               |               | Grup            |                | Total  |
|---------------|---------------|-----------------|----------------|--------|
|               |               | Metastasis jauh | Non metastasis |        |
| KBhormonalAda | Count         | 108             | 83             | 191    |
|               | % within Grup | 83,1%           | 63,8%          | 73,5%  |
| Tidak ada     | Count         | 22              | 47             | 69     |
|               | % within Grup | 16,9%           | 36,2%          | 26,5%  |
| Total         | Count         | 130             | 130            | 260    |
|               | % within Grup | 100,0%          | 100,0%         | 100,0% |

**Chi-Square Tests**

|                                    | Value  | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|--------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square <sup>b</sup>    | 12,330 | 1  | ,000                  |                      |                      |
| Continuity Correction <sup>a</sup> | 11,364 | 1  | ,001                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | 12,549 | 1  | ,000                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |        |    |                       | ,001                 | ,000                 |
| Linear-by-Linear Association       | 12,283 | 1  | ,000                  |                      |                      |
| N of Valid Cases                   | 260    |    |                       |                      |                      |

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 34,50.

e. Menyusui

**Menyusui \* Grup Crosstabulation**

|                    |               | Grup            |                | Total  |
|--------------------|---------------|-----------------|----------------|--------|
|                    |               | Metastasis jauh | Non metastasis |        |
| Menyusui Tidak ada | Count         | 6               | 5              | 11     |
|                    | % within Grup | 4,6%            | 3,8%           | 4,2%   |
| Ada                | Count         | 124             | 125            | 249    |
|                    | % within Grup | 95,4%           | 96,2%          | 95,8%  |
| Total              | Count         | 130             | 130            | 260    |
|                    | % within Grup | 100,0%          | 100,0%         | 100,0% |

**Chi-Square Tests**

|                                    | Value             | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|-------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square <sup>a</sup>    | ,095 <sup>0</sup> | 1  | ,758                  |                      |                      |
| Continuity Correction <sup>a</sup> | ,000              | 1  | 1,000                 |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | ,095              | 1  | ,758                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                   |    |                       | 1,000                | ,500                 |
| Linear-by-Linear Association       | ,095              | 1  | ,758                  |                      |                      |
| N of Valid Cases                   | 260               |    |                       |                      |                      |

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,50.

**f. Grade**

**Grade \* Grup Crosstabulation**

|         |               | Grup            |                | Total  |
|---------|---------------|-----------------|----------------|--------|
|         |               | Metastasis jauh | Non metastasis |        |
| Grade 1 | Count         | 3               | 7              | 10     |
|         | % within Grup | 2,3%            | 5,4%           | 3,8%   |
| 2       | Count         | 106             | 109            | 215    |
|         | % within Grup | 81,5%           | 83,8%          | 82,7%  |
| 3       | Count         | 21              | 14             | 35     |
|         | % within Grup | 16,2%           | 10,8%          | 13,5%  |
| Total   | Count         | 130             | 130            | 260    |
|         | % within Grup | 100,0%          | 100,0%         | 100,0% |

**Chi-Square Tests**

|                              | Value              | df | Asymp. Sig. (2-sided) |
|------------------------------|--------------------|----|-----------------------|
| Pearson Chi-Square           | 3,042 <sup>a</sup> | 2  | ,219                  |
| Likelihood Ratio             | 3,097              | 2  | ,213                  |
| Linear-by-Linear Association | 2,830              | 1  | ,093                  |
| N of Valid Cases             | 260                |    |                       |

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,00.

g. T size

**T \* Grup Crosstabulation**

|       |               |               | Grup            |                | Total |
|-------|---------------|---------------|-----------------|----------------|-------|
|       |               |               | Metastasis jauh | Non metastasis |       |
| T     | T1            | Count         | 0               | 4              | 4     |
|       |               | % within Grup | ,0%             | 3,1%           | 1,5%  |
|       | T2            | Count         | 4               | 22             | 26    |
|       |               | % within Grup | 3,1%            | 16,9%          | 10,0% |
|       | T3            | Count         | 26              | 55             | 81    |
|       |               | % within Grup | 20,0%           | 42,3%          | 31,2% |
|       | T4            | Count         | 100             | 49             | 149   |
|       |               | % within Grup | 76,9%           | 37,7%          | 57,3% |
| Total | Count         | 130           | 130             | 260            |       |
|       | % within Grup | 100,0%        | 100,0%          | 100,0%         |       |

**Chi-Square Tests**

|                              | Value               | df | Asymp. Sig. (2-sided) |
|------------------------------|---------------------|----|-----------------------|
| Pearson Chi-Square           | 44,301 <sup>a</sup> | 3  | ,000                  |
| Likelihood Ratio             | 47,695              | 3  | ,000                  |
| Linear-by-Linear Association | 42,147              | 1  | ,000                  |
| N of Valid Cases             | 260                 |    |                       |

a. 2 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,00.

h. Node

**N \* Grup Crosstabulation**

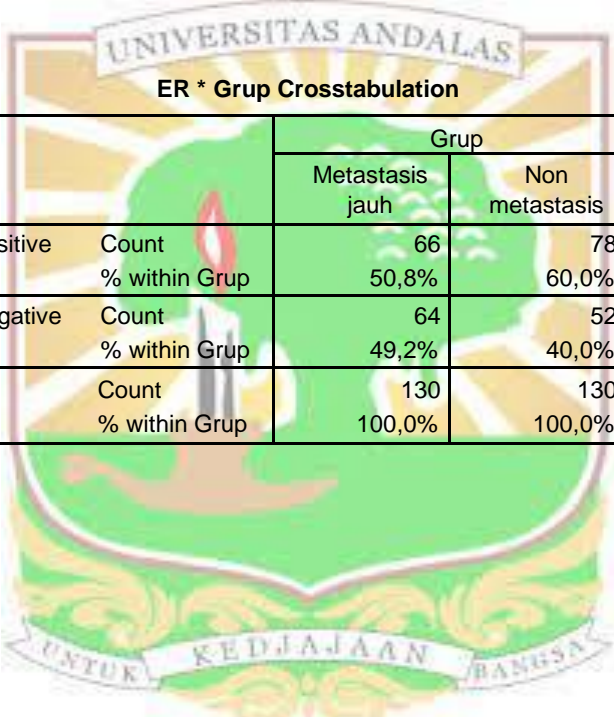
|   |       |               | Grup            |                | Total  |
|---|-------|---------------|-----------------|----------------|--------|
|   |       |               | Metastasis jauh | Non metastasis |        |
| N | N0    | Count         | 3               | 36             | 39     |
|   |       | % within Grup | 2,3%            | 27,7%          | 15,0%  |
|   | N1    | Count         | 57              | 69             | 126    |
|   |       | % within Grup | 43,8%           | 53,1%          | 48,5%  |
|   | N2    | Count         | 50              | 20             | 70     |
|   |       | % within Grup | 38,5%           | 15,4%          | 26,9%  |
|   | N3    | Count         | 20              | 5              | 25     |
|   |       | % within Grup | 15,4%           | 3,8%           | 9,6%   |
|   | Total | Count         | 130             | 130            | 260    |
|   |       | % within Grup | 100,0%          | 100,0%         | 100,0% |

**Chi-Square Tests**

|                              | Value               | df | Asymp. Sig. (2-sided) |
|------------------------------|---------------------|----|-----------------------|
| Pearson Chi-Square           | 50,923 <sup>a</sup> | 3  | ,000                  |
| Likelihood Ratio             | 56,977              | 3  | ,000                  |
| Linear-by-Linear Association | 46,884              | 1  | ,000                  |
| N of Valid Cases             | 260                 |    |                       |

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 12,50.

**i. ER**



**ER \* Grup Crosstabulation**

|       |               |               | Grup            |                | Total  |
|-------|---------------|---------------|-----------------|----------------|--------|
|       |               |               | Metastasis jauh | Non metastasis |        |
| ER    | Positive      | Count         | 66              | 78             | 144    |
|       |               | % within Grup | 50,8%           | 60,0%          | 55,4%  |
|       | Negative      | Count         | 64              | 52             | 116    |
|       |               | % within Grup | 49,2%           | 40,0%          | 44,6%  |
| Total | Count         |               | 130             | 130            | 260    |
|       | % within Grup |               | 100,0%          | 100,0%         | 100,0% |

**Chi-Square Tests**

|                                    | Value              | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|--------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square <sup>a</sup>    | 2,241 <sup>0</sup> | 1  | ,134                  |                      |                      |
| Continuity Correction <sup>a</sup> | 1,883              | 1  | ,170                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | 2,245              | 1  | ,134                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                    |    |                       | ,170                 | ,085                 |
| Linear-by-Linear Association       | 2,233              | 1  | ,135                  |                      |                      |
| N of Valid Cases                   | 260                |    |                       |                      |                      |

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 58,00.

**j. PR**

**PR \* Grup Crosstabulation**

|       |               |               | Grup            |                | Total  |
|-------|---------------|---------------|-----------------|----------------|--------|
|       |               |               | Metastasis jauh | Non metastasis |        |
| PR    | Positive      | Count         | 63              | 75             | 138    |
|       |               | % within Grup | 48,5%           | 57,7%          | 53,1%  |
|       | Negative      | Count         | 67              | 55             | 122    |
|       |               | % within Grup | 51,5%           | 42,3%          | 46,9%  |
| Total | Count         |               | 130             | 130            | 260    |
|       | % within Grup |               | 100,0%          | 100,0%         | 100,0% |

**Chi-Square Tests**

|                                    | Value              | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|--------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square <sup>a</sup>    | 2,224 <sup>0</sup> | 1  | ,136                  |                      |                      |
| Continuity Correction <sup>a</sup> | 1,869              | 1  | ,172                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | 2,227              | 1  | ,136                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                    |    |                       | ,172                 | ,086                 |
| Linear-by-Linear Association       | 2,215              | 1  | ,137                  |                      |                      |
| N of Valid Cases                   | 260                |    |                       |                      |                      |

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 61,00.

k. HER2

HER2 \* Grup Crosstabulation

|               |               |  | Grup            |                | Total  |
|---------------|---------------|--|-----------------|----------------|--------|
|               |               |  | Metastasis jauh | Non metastasis |        |
| HER2 Positive | Count         |  | 60              | 64             | 124    |
|               | % within Grup |  | 46,2%           | 49,2%          | 47,7%  |
| Negative      | Count         |  | 70              | 66             | 136    |
|               | % within Grup |  | 53,8%           | 50,8%          | 52,3%  |
| Total         | Count         |  | 130             | 130            | 260    |
|               | % within Grup |  | 100,0%          | 100,0%         | 100,0% |

Chi-Square Tests

|                                    | Value | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|-------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square <sup>a</sup>    | ,247  | 1  | ,619                  |                      |                      |
| Continuity Correction <sup>a</sup> | ,139  | 1  | ,710                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | ,247  | 1  | ,619                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |       |    |                       | ,710                 | ,355                 |
| Linear-by-Linear Association       | ,246  | 1  | ,620                  |                      |                      |
| N of Valid Cases                   | 260   |    |                       |                      |                      |

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 62,00.

l. Ki67

Ki67 \* Grup Crosstabulation

|            |               |  | Grup            |                | Total  |
|------------|---------------|--|-----------------|----------------|--------|
|            |               |  | Metastasis jauh | Non metastasis |        |
| Ki67 < 20% | Count         |  | 3               | 11             | 14     |
|            | % within Grup |  | 2,3%            | 8,5%           | 5,4%   |
| > 60%      | Count         |  | 127             | 119            | 246    |
|            | % within Grup |  | 97,7%           | 91,5%          | 94,6%  |
| Total      | Count         |  | 130             | 130            | 260    |
|            | % within Grup |  | 100,0%          | 100,0%         | 100,0% |



**Chi-Square Tests**

|                                    | Value              | df | Asymp. Sig.<br>(2-sided) | Exact Sig.<br>(2-sided) | Exact Sig.<br>(1-sided) |
|------------------------------------|--------------------|----|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Pearson Chi-Square <sup>a</sup>    | 4,832 <sup>0</sup> | 1  | ,028                     |                         |                         |
| Continuity Correction <sup>a</sup> | 3,699              | 1  | ,054                     |                         |                         |
| Likelihood Ratio                   | 5,120              | 1  | ,024                     |                         |                         |
| Fisher's Exact Test                |                    |    |                          | ,051                    | ,025                    |
| Linear-by-Linear<br>Association    | 4,813              | 1  | ,028                     |                         |                         |
| N of Valid Cases                   | 260                |    |                          |                         |                         |

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,00.

**2. Subtipe kanker payudara**

**Subtipe \* Grup Crosstabulation**

|                   |               |  | Grup               |                   | Total  |
|-------------------|---------------|--|--------------------|-------------------|--------|
|                   |               |  | Metastasis<br>jauh | Non<br>metastasis |        |
| Subtipe Luminal A | Count         |  | 3                  | 11                | 14     |
|                   | % within Grup |  | 2,3%               | 8,5%              | 5,4%   |
| Luminal B         | Count         |  | 80                 | 78                | 158    |
|                   | % within Grup |  | 61,5%              | 60,0%             | 60,8%  |
| Her2+             | Count         |  | 28                 | 32                | 60     |
|                   | % within Grup |  | 21,5%              | 24,6%             | 23,1%  |
| TNBC              | Count         |  | 19                 | 9                 | 28     |
|                   | % within Grup |  | 14,6%              | 6,9%              | 10,8%  |
| Total             | Count         |  | 130                | 130               | 260    |
|                   | % within Grup |  | 100,0%             | 100,0%            | 100,0% |

### 3. Lokasi metastasis

**Lokasi meta**

|             | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| ValidTulang | 34        | 26,2    | 26,2          | 26,2               |
| Otak        | 7         | 5,4     | 5,4           | 31,5               |
| Paru        | 63        | 48,5    | 48,5          | 80,0               |
| Hati        | 25        | 19,2    | 19,2          | 99,2               |
| Tempat lain | 1         | ,8      | ,8            | 100,0              |
| Total       | 130       | 100,0   | 100,0         |                    |

### 4. Hubungan subtype kanker payudara dengan kejadian metastasis

**Subtipe \* Grup Crosstabulation**

| Subtipe   |               |        | Grup            |                | Total |
|-----------|---------------|--------|-----------------|----------------|-------|
|           |               |        | Metastasis jauh | Non metastasis |       |
| Luminal A | Count         | 3      | 11              | 14             |       |
|           | % within Grup | 2,3%   | 8,5%            | 5,4%           |       |
| Luminal B | Count         | 80     | 78              | 158            |       |
|           | % within Grup | 61,5%  | 60,0%           | 60,8%          |       |
| Her2+     | Count         | 28     | 32              | 60             |       |
|           | % within Grup | 21,5%  | 24,6%           | 23,1%          |       |
| TNBC      | Count         | 19     | 9               | 28             |       |
|           | % within Grup | 14,6%  | 6,9%            | 10,8%          |       |
| Total     | Count         | 130    | 130             | 260            |       |
|           | % within Grup | 100,0% | 100,0%          | 100,0%         |       |

**Chi-Square Tests**

|                              | Value              | df | Asymp. Sig. (2-sided) |
|------------------------------|--------------------|----|-----------------------|
| Pearson Chi-Square           | 8,435 <sup>a</sup> | 3  | ,038                  |
| Likelihood Ratio             | 8,804              | 3  | ,032                  |
| Linear-by-Linear Association | 3,930              | 1  | ,047                  |
| N of Valid Cases             | 260                |    |                       |

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,00.

Variables in the Equation

| Step | Subtipe    | B      | S.E. | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% C.I. for EXP(B) |       |
|------|------------|--------|------|-------|----|------|--------|-----------------------|-------|
|      |            |        |      |       |    |      |        | Lower                 | Upper |
| 1    | Subtipe(1) | -2,046 | ,767 | 7,123 | 1  | ,008 | ,129   | ,029                  | ,581  |
|      | Subtipe(2) | -,722  | ,435 | 2,756 | 1  | ,097 | ,486   | ,207                  | 1,139 |
|      | Subtipe(3) | -,881  | ,480 | 3,362 | 1  | ,067 | ,414   | ,162                  | 1,063 |
|      | Constant   | ,747   | ,405 | 3,410 | 1  | ,065 | 2,111  |                       |       |

a. Variable(s) entered on step 1: Subtipe.

## 5. Hubungan subtipe kanker payudara dengan lokasi metastasis

Subtipe \* Lokasi\_meta Crosstabulation

| Subtipe   | Lokasi_meta          | Count  | Lokasi_meta |        |        |        |             | Total |
|-----------|----------------------|--------|-------------|--------|--------|--------|-------------|-------|
|           |                      |        | Tulang      | Otak   | Paru   | Hati   | Tempat lain |       |
| Luminal A | Count                | 1      | 0           | 1      | 1      | 0      | 3           |       |
|           | % within Lokasi_meta | 2,9%   | ,0%         | 1,6%   | 4,0%   | ,0%    | 2,3%        |       |
| Luminal B | Count                | 24     | 2           | 36     | 17     | 1      | 80          |       |
|           | % within Lokasi_meta | 70,6%  | 28,6%       | 57,1%  | 68,0%  | 100,0% | 61,5%       |       |
| Her2+     | Count                | 6      | 1           | 18     | 3      | 0      | 28          |       |
|           | % within Lokasi_meta | 17,6%  | 14,3%       | 28,6%  | 12,0%  | ,0%    | 21,5%       |       |
| TNBC      | Count                | 3      | 4           | 8      | 4      | 0      | 19          |       |
|           | % within Lokasi_meta | 8,8%   | 57,1%       | 12,7%  | 16,0%  | ,0%    | 14,6%       |       |
| Total     | Count                | 34     | 7           | 63     | 25     | 1      | 130         |       |
|           | % within Lokasi_meta | 100,0% | 100,0%      | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0%      |       |

Chi-Square Tests

|                              | Value               | df | Asymp. Sig. (2-sided) |
|------------------------------|---------------------|----|-----------------------|
| Pearson Chi-Square           | 15,900 <sup>a</sup> | 12 | ,196                  |
| Likelihood Ratio             | 13,188              | 12 | ,356                  |
| Linear-by-Linear Association | ,056                | 1  | ,813                  |
| N of Valid Cases             | 130                 |    |                       |

a. 13 cells (65,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,02.

### a. Luminal A

Variables in the Equation

| Step | Subtipe  | B      | S.E.  | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% C.I. for EXP(B) |       |
|------|----------|--------|-------|-------|----|------|--------|-----------------------|-------|
|      |          |        |       |       |    |      |        | Lower                 | Upper |
| 1    | Tulang   | -,354  | 1,241 | ,081  | 1  | ,776 | ,702   | ,062                  | 7,999 |
|      | Constant | -3,143 | 2,152 | 2,133 | 1  | ,144 | ,043   |                       |       |

a. Variable(s) entered on step 1: Tulang.

**Variables in the Equation**

|                         | B      | S.E.  | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% C.I.for EXP(B) |        |
|-------------------------|--------|-------|-------|----|------|--------|----------------------|--------|
|                         |        |       |       |    |      |        | Lower                | Upper  |
| S <sub>a</sub> tep Paru | ,646   | 1,238 | ,272  | 1  | ,602 | 1,908  | ,169                 | 21,573 |
| 1 Constant              | -4,773 | 2,140 | 4,974 | 1  | ,026 | ,008   |                      |        |

a. Variable(s) entered on step 1: Paru.

**Variables in the Equation**

|                         | B      | S.E.  | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% C.I.for EXP(B) |       |
|-------------------------|--------|-------|-------|----|------|--------|----------------------|-------|
|                         |        |       |       |    |      |        | Lower                | Upper |
| S <sub>a</sub> tep Hati | -,764  | 1,246 | ,376  | 1  | ,540 | ,466   | ,041                 | 5,353 |
| 1 Constant              | -2,415 | 2,162 | 1,247 | 1  | ,264 | ,089   |                      |       |

a. Variable(s) entered on step 1: Hati.

**b. Luminal B**

**Variables in the Equation**

|                              | B    | S.E. | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% C.I.for EXP(B) |       |
|------------------------------|------|------|-------|----|------|--------|----------------------|-------|
|                              |      |      |       |    |      |        | Lower                | Upper |
| S <sub>a</sub> tep Tulang(1) | ,539 | ,430 | 1,574 | 1  | ,210 | 1,714  | ,739                 | 3,979 |
| 1 Constant                   | ,336 | ,207 | 2,642 | 1  | ,104 | 1,400  |                      |       |

a. Variable(s) entered on step 1: Tulang.

**Variables in the Equation**

|                         | B      | S.E.  | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% C.I.for EXP(B) |        |
|-------------------------|--------|-------|-------|----|------|--------|----------------------|--------|
|                         |        |       |       |    |      |        | Lower                | Upper  |
| S <sub>a</sub> tep Otak | 1,466  | ,857  | 2,925 | 1  | ,087 | 4,333  | ,807                 | 23,259 |
| 1 Constant              | -2,383 | 1,684 | 2,002 | 1  | ,157 | ,092   |                      |        |

a. Variable(s) entered on step 1: Otak.

**Variables in the Equation**

|                         | B     | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% C.I.for EXP(B) |       |
|-------------------------|-------|------|------|----|------|--------|----------------------|-------|
|                         |       |      |      |    |      |        | Lower                | Upper |
| S <sub>a</sub> tep Paru | ,361  | ,362 | ,995 | 1  | ,319 | 1,435  | ,706                 | 2,917 |
| 1 Constant              | -,073 | ,570 | ,017 | 1  | ,898 | ,929   |                      |       |

a. Variable(s) entered on step 1: Paru.

**Variables in the Equation**

|                         | B     | S.E. | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% C.I.for EXP(B) |       |
|-------------------------|-------|------|-------|----|------|--------|----------------------|-------|
|                         |       |      |       |    |      |        | Lower                | Upper |
| S <sub>a</sub> tep Hati | -,348 | ,473 | ,543  | 1  | ,461 | ,706   | ,279                 | 1,783 |
| 1 Constant              | 1,102 | ,880 | 1,567 | 1  | ,211 | 3,010  |                      |       |

a. Variable(s) entered on step 1: Hati.

**c. HER2+**

**Variables in the Equation**

|                              | B      | S.E. | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% C.I. for EXP(B) |       |
|------------------------------|--------|------|-------|----|------|--------|-----------------------|-------|
|                              |        |      |       |    |      |        | Lower                 | Upper |
| S <sub>a</sub> step 1 Tulang | ,327   | ,511 | ,410  | 1  | ,522 | 1,387  | ,509                  | 3,779 |
| Constant                     | -1,868 | ,932 | 4,017 | 1  | ,045 | ,154   |                       |       |

a. Variable(s) entered on step 1: Tulang.

**Variables in the Equation**

|                          | B      | S.E.  | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% C.I. for EXP(B) |        |
|--------------------------|--------|-------|-------|----|------|--------|-----------------------|--------|
|                          |        |       |       |    |      |        | Lower                 | Upper  |
| Step 1 <sup>a</sup> Otak | ,523   | 1,102 | ,226  | 1  | ,635 | 1,687  | ,195                  | 14,627 |
| Constant                 | -2,315 | 2,171 | 1,137 | 1  | ,286 | ,099   |                       |        |

a. Variable(s) entered on step 1: Otak.

**Variables in the Equation**

|                          | B     | S.E. | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% C.I. for EXP(B) |       |
|--------------------------|-------|------|-------|----|------|--------|-----------------------|-------|
|                          |       |      |       |    |      |        | Lower                 | Upper |
| Step 1 <sup>a</sup> Paru | -,824 | ,442 | 3,478 | 1  | ,062 | ,439   | ,184                  | 1,043 |
| Constant                 | -,092 | ,655 | ,020  | 1  | ,888 | ,912   |                       |       |

a. Variable(s) entered on step 1: Paru.

**Variables in the Equation**

|                            | B      | S.E.  | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% C.I. for EXP(B) |       |
|----------------------------|--------|-------|-------|----|------|--------|-----------------------|-------|
|                            |        |       |       |    |      |        | Lower                 | Upper |
| S <sub>a</sub> step 1 Hati | ,829   | ,657  | 1,595 | 1  | ,207 | 2,292  | ,633                  | 8,302 |
| Constant                   | -2,822 | 1,252 | 5,079 | 1  | ,024 | ,060   |                       |       |

a. Variable(s) entered on step 1: Hati.

**d. TNBC**

**Variables in the Equation**

|                              | B      | S.E.  | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% C.I. for EXP(B) |       |
|------------------------------|--------|-------|-------|----|------|--------|-----------------------|-------|
|                              |        |       |       |    |      |        | Lower                 | Upper |
| S <sub>a</sub> step 1 Tulang | ,726   | ,664  | 1,196 | 1  | ,274 | 2,067  | ,563                  | 7,591 |
| Constant                     | -3,061 | 1,240 | 6,096 | 1  | ,014 | ,047   |                       |       |

a. Variable(s) entered on step 1: Tulang.

**Variables in the Equation**

|                               | B      | S.E. | Wald   | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% C.I. for EXP(B) |        |
|-------------------------------|--------|------|--------|----|------|--------|-----------------------|--------|
|                               |        |      |        |    |      |        | Lower                 | Upper  |
| S <sub>a</sub> step 1 Otak(1) | 2,262  | ,812 | 7,760  | 1  | ,005 | 9,600  | 1,955                 | 47,141 |
| Constant                      | -1,974 | ,276 | 51,326 | 1  | ,000 | ,139   |                       |        |

a. Variable(s) entered on step 1: Otak.

**Variables in the Equation**

|                            | B      | S.E. | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% C.I. for EXP(B) |       |
|----------------------------|--------|------|-------|----|------|--------|-----------------------|-------|
|                            |        |      |       |    |      |        | Lower                 | Upper |
| S <sub>a</sub> step 1 Paru | ,300   | ,502 | ,358  | 1  | ,549 | 1,350  | ,505                  | 3,612 |
| Constant                   | -2,228 | ,826 | 7,286 | 1  | ,007 | ,108   |                       |       |

a. Variable(s) entered on step 1: Paru.

Variables in the Equation

|         | B        | S.E.   | Wald  | df    | Sig. | Exp(B) | 95,0% C.I. for EXP(B) |       |
|---------|----------|--------|-------|-------|------|--------|-----------------------|-------|
|         |          |        |       |       |      |        | Lower                 | Upper |
| Step 1a | Hati     | -,134  | ,613  | ,047  | 1    | ,827   | ,875                  | 2,908 |
|         | Constant | -1,525 | 1,126 | 1,833 | 1    | ,176   | ,218                  |       |

a. Variable(s) entered on step 1: Hati.

