

# Pengaruh Indeks Massa Tubuh terhadap *Disease-Free Survival* Lima Tahun Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit Kanker “Dharmais” Jakarta

SAFARUDIN<sup>1</sup>, NURHAYATI A. PRIHARTONO<sup>2</sup>, WALTA GAUTAMA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Tadulako Kampus Tondo, Palu, Sulawesi Tengah, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia Kampus UI Depok, Indonesia

<sup>3</sup>SMF Bedah Onkologi, Rumah Sakit Kanker “Dharmais” Jakarta, Indonesia

Diterima: 26 Oktober 2015; Direview: 28 Oktober 2015; Disetujui: 23 Februari 2016

## ABSTRACT

*There are some evidences that the metabolic changes in breast cancer patients with high body mass index (BMI) associated with insulin resistance and, in particular, the related alteration in cytokine production by adipose tissue which are major contributors to the aggressive behavior of breast cancer that develop through their effects in angiogenesis and stimulation of invasive capacity of cancer cells. Retrospective cohort study conducted at the “Dharmais” National Cancer Hospital aimed to determine the effect of BMI on five-year disease-free survival (DFS) breast cancer patients. This study was conducted from August to November 2014. The samples in this study were collected consecutively as many as 127 patients. From this study, it is known that the five-year DFS of breast cancer patients was 70.0%. Based on the category of BMI, breast cancer patients with high BMI (>22.9 kg/m<sup>2</sup>) had the biggest DFS, followed by low BMI (<18.5 kg/m<sup>2</sup>) and normal BMI (18.5 – 22.9 kg/m<sup>2</sup>) that the percentages successively were 75.5%, 68.6%, and 60.4%. Multivariate analysis showed that BMI was not associated with the events of recurrence or metastases (HR 1.055; 95% CI 0.413-2.678) after being controlled by other variables, such as education, socioeconomic, staging, lymph node involvement, histopathology, occupation, and biological subtypes.*

**Keyword:** “Dharmais”; Disease-Free Survival; Body Mass Index; Breast Cancer

## ABSTRAK

Beberapa bukti menunjukkan perubahan metabolik pada pasien kanker payudara dengan indeks massa tubuh (IMT) tinggi berhubungan resistansi insulin dan khususnya perubahan terkait produksi sitokin oleh jaringan adiposa yang merupakan kontributor utama terhadap sifat agresif dari kanker payudara yang berkembang melalui pengaruhnya terhadap angiogenesis dan stimulasi kemampuan invasif dari sel kanker. Studi kohort retrospektif yang dilakukan di Rumah Sakit Kanker “Dharmais” ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh IMT terhadap *disease-free survival* (DFS) lima tahun pasien kanker payudara. Penelitian ini dilakukan dari Agustus sampai November 2014. Sampel yang digunakan pada studi ini diambil secara konsekutif sebanyak 127 pasien. Dari studi ini, diketahui bahwa DFS lima tahun pasien kanker payudara adalah 70,0%. Berdasarkan kategori IMT, pasien kanker payudara dengan IMT tinggi (>22,9 kg/m<sup>2</sup>) memiliki DFS lima tahun yang paling besar, yaitu 75,5% ; diikuti pasien dengan IMT rendah (<18,5 kg/m<sup>2</sup>) sebesar 68,6%; dan 60,4% untuk pasien dengan IMT normal (18,5–22,9 kg/m<sup>2</sup>). Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa IMT tidak memiliki asosiasi dengan kejadian kekambuhan atau metastase (HR=1,052, 95% CI 0,413-2,678) setelah dikontrol oleh variabel pendidikan, sosioekonomi, stadium, keterlibatan kelenjar getah bening, histopatologi, pekerjaan, dan sub tipe biologis.

**Kata Kunci:** “Dharmais”, *Disease-Free Survival*, Indeks Massa Tubuh, kanker payudara

## KORESPONDENSI:

Safarudin  
Staf Pengajar  
Departemen Farmasi  
FMIPA Universitas Tadulako  
Palu, Sulawesi Tengah  
Email:  
safarudin.pharmacy  
@gmail.com

## PENDAHULUAN

Sejauh ini, kanker payudara merupakan kanker yang paling sering terjadi pada wanita dengan perkiraan 1,38 juta kasus kanker baru yang didiagnosis pada tahun 2008 (23% dari semua kanker), dan menempati posisi kedua secara keseluruhan (10,9% dari semua kanker) setelah kanker paru. *Insiden rate* bervariasi, dari 19,3 per 100.000 perempuan di Afrika Timur ke 89,9 per 100.000 perempuan di Eropa Barat, dan tinggi (lebih dari 80 per 100.000) di daerah-daerah maju di dunia (kecuali Jepang) dan rendah (kurang dari 40 per 100.000) di sebagian besar negara berkembang, termasuk Indonesia.<sup>1</sup>

Salah satu faktor yang dikaitkan berperan dalam perkembangan dan pertumbuhan kanker payudara adalah status gizi yang dapat dihubungkan dengan indeks massa tubuh pasien dewasa. Terdapat beberapa bukti yang menunjukkan perubahan metabolik pada pasien kanker payudara dengan indeks massa tubuh (IMT) tinggi berhubungan dengan resistansi insulin dan khususnya perubahan terkait produksi sitokin oleh jaringan adiposa yang merupakan kontributor utama terhadap sifat agresif dari kanker payudara yang berkembang melalui pengaruhnya terhadap angiogenesis dan stimulasi kemampuan invasif dari sel kanker.<sup>2,3,4,5</sup>

Studi mengenai korelasi antara indeks massa tubuh (IMT) pasien dan karakteristik tumor yang berhubungan dengan prognosis telah banyak dilakukan, namun masih menunjukkan hasil yang tidak konsisten. Sebagai contoh, Turkoz dkk., (2013) dan Xing dkk., (2013) menemukan bahwa pasien obesitas memiliki risiko 1,5 kali mengalami rekurensi (HR 1.5, 95% CI 1,1-2,1) dibandingkan pasien dengan IMT normal; sedangkan Berclaz dkk., (2004) dan Chen dkk., (2010) menemukan bahwa IMT yang lebih tinggi memiliki *survival* yang lebih rendah dibandingkan pasien dengan IMT normal.

Dengan mengetahui Rumah Sakit Kanker "Dharmais" (RSKD) sebagai rumah sakit rujukan nasional untuk kanker di Indonesia maka dianggap penting untuk melakukan penelitian ini sebagai salah satu tambahan referensi dan masukan yang baik dalam edukasi pasien terkait faktor-faktor yang memengaruhi perjalanan kanker payudara.

## MATERI DAN METODE

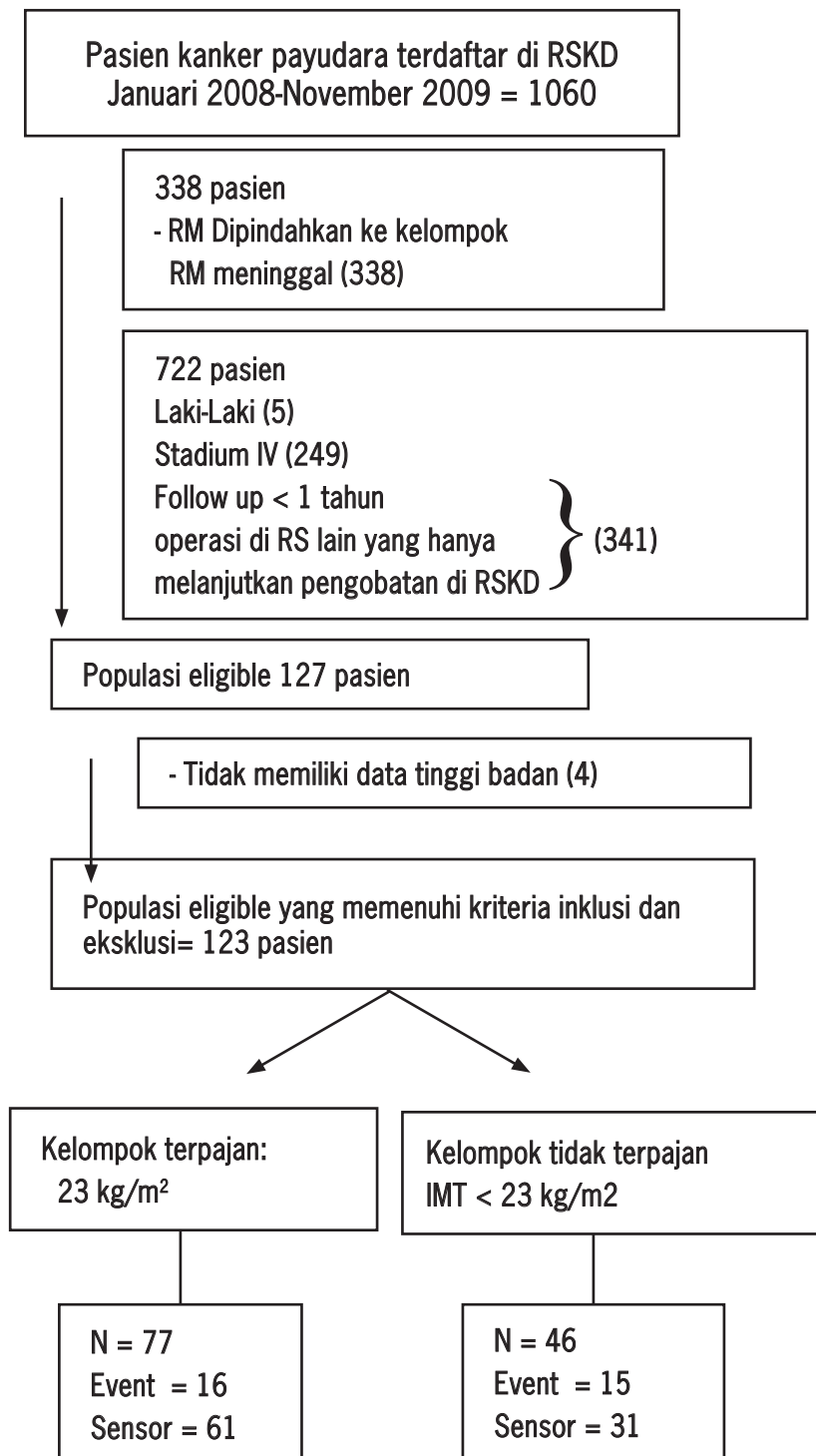
Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan rancangan studi kohort retrospektif dengan mengikuti riwayat medis selama 5 tahun terhadap penderita kanker payudara

yang memenuhi kriteria inklusi berupa: (1) Pasien wanita stadium I, II, dan III; (2) Berusia minimal 18 tahun saat pertama kali didiagnosa; (3) Waktu pertama kali didiagnosis adalah antara 1 Januari 2008 – 31 November 2009; (4) Menerima *treatment* pertama/ operasi di RSKD. Kriteria eksklusi berupa: (1) sebelumnya memiliki riwayat atau sedang memiliki kanker selain kanker payudara dalam 5 tahun terakhir; (2) pasien stadium IV; (3) *follow up* kurang dari satu tahun.

Definisi operasional IMT (variabel independen utama) yang digunakan pada penelitian ini adalah berdasarkan *cut-off point*  $\leq 18,5 \text{ kg/m}^2$ ;  $18,5 - 22,9 \text{ kg/m}^2$ ; dan  $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ , sedangkan *Disease-Free Survival (DFS)* 5 tahun (variabel dependen) mengacu kepada *outcome* berupa rekurensi *locoregional*, kontralateral, atau metastasis jauh. Penderita dikatakan sensor bila masih hidup dan belum mengalami kekambuhan/metastasis dan penderita yang meninggal atau hilang dari *follow-up* selama pengamatan lima tahun. Data penelitian ini diambil dari Bagian Rekam Medik pasien kanker payudara RSKD dan dicatat dalam formulir pengumpulan data.

Data yang telah diperoleh kemudian diolah melalui tiga tahap pengolahan, yang meliputi *coding*, *editing*, dan *entry*, serta dianalisis lebih lanjut sebagai berikut:

- (1) Analisis univariat (untuk melihat gambaran distribusi frekuensi dan besarnya proporsi dari masing-masing variabel yang disajikan secara deskriptif).
- (2) Analisis bivariat (untuk melihat besarnya hubungan, meliputi nilai *Hazard Ratio*/HR) dan *Confidence Interval* (CI) antara variabel independen dengan variabel dependen menggunakan metode Kaplan Meier, sedangkan untuk melihat kemaknaannya dengan menggunakan *log rank test*). Ini dilanjutkan dengan uji asumsi *propotional hazard* menggunakan Tes *Goodness of Fit* (GOF).
- (3) Analisis multivariat menggunakan *Cox Regression Proportional Hazard*. Untuk sebisanya memurnikan pengaruh IMT terhadap DFS 5 tahun, di mana variabel-variabel lain seperti umur, pendidikan, marital, etnik, sosioekonomi, stadium, keterlibatan kelenjar getah bening/KGB, sub tipe biologis [kelompok reseptor estrogen, progesteron, dan Her-2], dan jenis histopatologi). Sebelumnya telah dievaluasi potensi konfoundingnya dengan tidak mutlak hanya berdasarkan hasil statistik ( $p < 0,05$ ;  $HR > 10\%$ ), namun juga berdasarkan adanya hubungan substansi biologis variabel tersebut dengan *outcome*/variabel dependen.



Gambar 1: Diagram Pengambilan Sampel

**HASIL**

**Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Status Outcome**

**Tabel 1: Frekuensi status outcome DFS 5 tahun berdasarkan karakteristik subjek penelitian**

Variabel	Kekambuhan/metastase				
	Ya		Tidak		
	Jumlah (n)	Persentase (%)	Jumlah (n)	Persentase (%)	
IMT	18,5 - 22,9 kg/m <sup>2</sup>	13	10,57%	26	21,14%
	< 18,5 kg/m <sup>2</sup>	2	1,63%	5	4,07%
	> 22,9 kg/m <sup>2</sup>	16	13,01	61	49,59%
Umur	≤ 49 tahun	15	12,20%	54	43,90%
	> 49 tahun	16	13,01%	38	30,89%
Tingkat Pendidikan	≥ SMA	21	17,59%	91	73,98%
	< SMA	7	3,25%	1	0,81%
Status Marital	Menikah	27	21,95%	91	73,98%
	Belum menikah	4	3,25%	1	0,81%
Etnik	Indonesia Bagian Barat	31	25,20%	86	69,92%
	Indonesia Bagian Timur/Tengah	0	0,00%	6	4,88%
Tingkat Sosial Ekonomi	Ruang VIP/I/II	11	9,24%	41	34,45%
	Ruang Kelas III	19	15,97%	48	40,34%
Stadium	Stadium 1 dan 2	19	15,45%	69	56,10%
	Stadium 3	12	9,76%	23	18,70%
Jenis Histopatologi	ILC	3	2,50%	7	5,83%
	IDC/other	27	22,50%	83	69,17%
Nodus (KGB)	Tidak ada	15	12,71%	48	40,68%
	Ada	15	12,71%	40	33,90%
Pekerjaan	Bekerja	8	6,72%	33	27,73%
	Tidak Bekerja	21	17,65%	57	47,90%
Subtipe	Luminal A	11	9,40%	26	22,22%
	Luminal B	3	2,56%	16	13,68%
	<i>Tripel negative</i>	6	5,13%	30	25,64%
	<i>Her2-type</i>	9	7,69%	16	13,68%

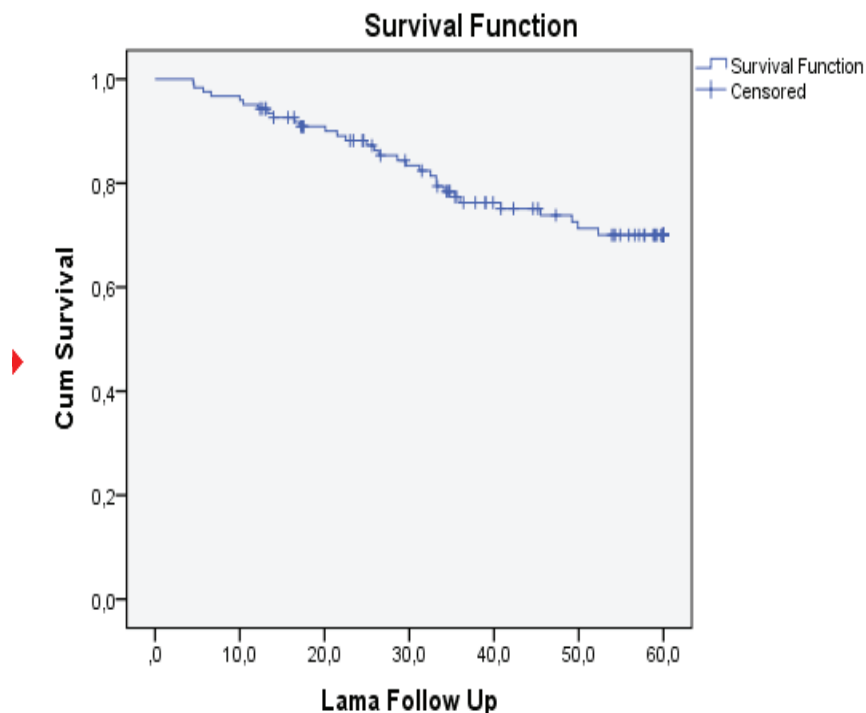
### Kesetaraan Karakteristik Dasar (*Baseline Characteristics*)

Tabel 2: Kesetaraan karakteristik dasar pada tiap kelompok indeks massa tubuh

Variabel		IMT 18,5 - 22,9		IMT < 18,5		IMT 22,9		Nilai p
		kg/m <sup>2</sup> (n=39)		kg/m <sup>2</sup> (n=7)		kg/m <sup>2</sup> (n=77)		
		n	%	n	%	n	%	
Umur	≤ 49 tahun	21	17,07%	1	0,81%	47	38,21%	0,055
	> 49 tahun	18	14,63%	6	4,88%	30	24,39%	
Tingkat Pendidikan	≥ SMA	29	24,79%	5	4,27%	55	47,01%	0,528
	< SMA	6	5,13%	2	1,71%	20	17,09%	
Status Marital	Menikah	37	30,08%	7	5,69%	74	60,16%	0,812
	Belum menikah	2	1,63%	0	0,00%	3	2,44%	
Etnik	Indonesia Bagian Barat	38	30,89%	7	5,69%	72	58,54%	0,537
	Indonesia Bagian Timur/Tengah	1	0,81%	0	0,00%	5	4,07%	
Tingkat Sosial Ekonomi	Ruang VIP/I/II	16	13,45%	4	3,36%	32	26,89%	0,756
	Ruang Kelas III	22	18,49%	3	2,52%	42	35,29%	
Stadium	Stadium 1 dan 2	25	20,33%	3	2,44%	60	48,78%	0,066
	Stadium 3	14	11,38%	4	3,25%	17	13,82%	
Jenis Histopatologi	ILC	3	2,50%	1	0,83%	6	5,00%	0,841
	IDC/other	35	29,17%	6	5,000%	69	57,50%	
Nodus (keterlibatan KGB)	Tidak ada	17	14,41%	4	3,39%	42	35,59%	0,43
	Ada	21	17,80%	3	2,54%	31	26,27%	
Pekerjaan	Bekerja	11	9,24%	0	0,00%	30	25,21%	0,105
	Tidak Bekerja	24	20,17%	7	5,88%	47	39,50%	
Subtipe	Luminal A	6	5,13%	1	0,85%	30	25,64%	0,053
	Luminal B	4	3,42%	1	0,85%	14	11,97%	
	<i>Tripel negative</i>	15	12,82%	2	1,71%	19	16,24%	
	<i>Her2-type</i>	11	9,40%	3	2,56%	11	19,40%	

Tabel 3: Kesetaraan karakteristik dasar pada kelompok sensor (*lost to follow up*) dan kelompok studi

Variabel		Sensor berupa <i>lost to follow-up</i>		Studi		Nilai p
		n	%	n	%	
IMT	< 23 kg/m <sup>2</sup>	18	14,63%	28	22,76%	0,828
	≥ 23 kg/m <sup>2</sup>	33	26,83%	44	35,77%	
Umur	≤ 49 tahun	27	21,95%	42	34,15%	0,682
	> 49 tahun	24	19,51%	30	24,39%	
Tingkat Pendidikan	≥ SMA	35	28,46%	54	43,90%	0,436
	< SMA	14	11,38%	14	11,38%	
	<i>Missing</i>	2	1,63%	4	3,25%	
Status Marital	Menikah	50	40,65%	68	55,28%	0,402
	Belum menikah	1	0,81%	4	3,25%	
Etnik	Indonesia Bagian Barat	46	37,40%	71	57,72%	0,081
	Indonesia Bagian Timur/Tengah	5	4,0%	1	0,81%	
Tingkat Sosial Ekonomi	Ruang VIP/I/II	22	17,89%	30	24,39%	0,974
	Ruang Kelas III	27	21,95%	40	32,52%	
	<i>Missing</i>	2	1,63%	2	1,63%	
Stadium	Stadium 1 dan 2	35	28,46%	53	43,09%	0,689
	Stadium 3	16	13,01%	19	15,45%	
Jenis Hispatologi	ILC	3	2,44%	7	5,69%	0,281
	IDC/other	46	37,40%	64	52,03%	
	<i>Missing</i>	2	1,63%	1	0,81%	
Nodus (keterlibatan KGB)	Tidak ada	26	21,14%	37	30,08%	1
	Ada	23	18,70%	32	26,02%	
	<i>Missing</i>	2	1,63%	3	2,44%	
Pekerjaan	Bekerja	14	11,38%	27	21,95%	0,231
	Tidak Bekerja	37	30,08%	41	33,33%	
	<i>Missing</i>	0	0,00%	4	3,25%	
Subtipe	Luminal A	11	8,94%	26	21,14%	0,137
	Luminal B	7	5,69%	12	9,76%	
	<i>Tripel negative</i>	20	16,26%	16	13,01%	
	<i>Her2</i>	12	9,76%	13	10,57%	
	<i>Missing</i>	1	0,81%	5	4,07%	



Gambar 2: Disease free survival – 5 tahun kumulatif

Tabel 4: Disease free survival rate pasien kanker payudara berdasarkan kategori indeks massa tubuh

Variabel IMT	N	outcome	sensor	Diseas free survival (%)	SE
Normal (18,5 - 22,9 kg/m <sup>2</sup> )	39	13	26	60,4	0,089
Rendah (< 18,5 kg/m <sup>2</sup> )	7	2	5	68,6	0,186
Tinggi (> 22,9 kg/m <sup>2</sup> )	77	16	61	75,5	0,054

Berdasarkan analisis *survival* dengan metode *Kaplan Meier*, didapatkan *disease free survival rate* pasien kanker payudara sebesar 70%.

Dalam studi ini, didapatkan nilai *hazard rate* untuk kejadian *outcome* (metastasis atau kekambuhan) dari pasien kanker payudara sebesar 3,6/10 orang-bulan. Artinya, dari 10 pasien kanker

payudara, akan ditemukan 3 sampai 4 pasien yang mengalami metastase atau kekambuhan setiap bulan.

Dengan alasan substansi biologis dan jumlah sampel pada IMT rendah (<18,5 kg/m<sup>2</sup>) maka dalam proses analisis selanjutnya peneliti hanya akan membagi IMT dalam dua kelompok, yaitu < 23 kg/m<sup>2</sup> dan ≥ 23 kg/m<sup>2</sup>.

### Analisis Bivariat

Tabel 5: Hubungan indeks massa tubuh dan variabel kovariat dengan *disease-free survival* pasien kanker payudara

Variabel		Disease-free survival	Log rank tesk	Cox Regression <sup>1</sup> , 806	
		%	(Nilai p)	HR <sub>crude</sub> (95% CI)	Nilai p
IMT	< 23 kg/m <sup>2</sup>	60,7	0,06	0,514	0,065
	≥ 23 kg/m <sup>2</sup>	75,5		(0,254 - 1,041)	
Umur	≤ 49 tahun	74	0,376	1,373	0,378
	> 49 tahun	65		(0,679 - 2,777)	
Tingkat Pendidikan	≥ SMA	71,2	0,822	1,103	0,822
	< SMA	71,5		(0,469 - 2,597)	
Status Marital	Menikah	73,1	0,001*	0,207	0,004*
	Belum menikah	0		(0,072 - 0,596)	
Etnik	Indonesia Bagian Barat	68,7	0,202	21,715	0,4
	Indonesia Bagian Timur/Tengah	-		(0,017 - 28246,780)	
Tingkat Sosial Ekonomi	Ruang VIP/I/II	75,7	0,398	1,375	0,4
	Ruang Kelas III	65,5		(0,654 - 2,891)	
Stadium	Stadium 1 dan 2	74,4	0,016*	2,378	0,002*
	Stadium 3	59,9		(1,148 - 4,925)	
Jenis Histopatologi	ILC	62,2	0,778	0,843	0,779
	IDC/other	71		(0,255 - 2,779)	
Nodus (keterlibatan KGB)	Tidak ada	71,3	0,78	1,107	0,781
	Ada	67,3		(0,541 - 2,265)	
Pekerjaan	Bekerja	66,7	0,209	0,596	0,214
	Tidak Bekerja	77,6		(0,264 - 1,349)	
Subtipe	Luminal A	65,1	0,083	Reference	0,104
	Luminal B	82,9		0,512	
				(0,143 - 1,835)	
	<i>Tripel negative</i>	80,2		0,584	
			(0,216 - 1,579)		
	<i>Her2-type</i>	51,9		1,806	0,191
				(0,744 - 4,379)	

Keterangan: \* = nilai p < 0,05



## Analisis Multivariat

Tabel 6: Model akhir analisis multivariat

Variabel	Sig. (p)	HR	95,0% CI for HR	
			Lower	Upper
IMT	0,916	1,052	0,413	2,678
Pendidikan	0,099	0,382	0,122	1,199
Sosek	0,299	1,58	0,666	3,747
Stadium	0,087	2,345	0,882	6,236
KGB	0,883	1,066	0,456	2,493
Histopatologi	0,471	1,793	0,366	8,792
Pekerjaan	0,218	0,551	0,214	1,42
Subtipe_biologis	0,02			
Luminal B	0,321	0,459	0,099	2,137
Triple negative	0,049	0,258	0,067	0,997
Her2-Type	0,166	2,02	0,748	5,459

## PEMBAHASAN

Studi ini menemukan bahwa *disease-free survival* (DFS) pasien kanker payudara selama 5 tahun sebesar 70%. Dari 127 pasien kanker payudara di RS Kanker "Dharmais" (RSKD) yang diamati selama 5 tahun, sebanyak 31 pasien mengalami rekurensi *locoregional*, kontralateral, atau metastasis jauh. DFS yang ditemukan dalam studi ini sedikit lebih rendah jika dibandingkan dengan studi yang dilakukan oleh Lin *et al.*, (2005) pada 446 pasien kanker payudara di *Chang Gung Memorial Hospital* antara tahun 1990-1998 yang menemukan angka sekitar 71,5%. Hal ini disebabkan oleh perbedaan dari karakteristik pasien kanker payudara yang menjadi sampel studi. Pada studi ini, sebagian besar pasien kanker payudara dalam penelitian ini tergolong kelompok reseptor luminal B, *triple* negatif dan *Her2 type* (68,4%), di mana pada kelompok tersebut sel kanker tumbuh lebih cepat dan prognosisnya lebih buruk dibandingkan dengan luminal A.<sup>6,7,8</sup>

Definisi DFS 5 tahun pada penelitian ini tidak memasukkan kematian sebagai salah satu *outcome* karena kesulitan dalam mengakses data pasien meninggal (31,89%) yang ditempatkan terpisah dari rekam medik pasien hidup. Hal ini menyebabkan berkurangnya validitas internal penelitian, di mana kemungkinan besar, juga secara teori, pasien-pasien yang meninggal tersebut memiliki risiko kambuh yang lebih besar daripada yang tidak meninggal. Juga terdapat kemungkinan pasien-pasien yang

meninggal tersebut mempunyai berat badan yang lebih besar (IMT > 23).

Adanya kelompok sensor (*lost to follow up*) yang cukup besar pada studi ini (41,5%) di mana sebagian besar terjadi di awal pengamatan juga memungkinkan adanya pengaruh pada besaran DFS (kemungkinan mengalami overestimasi). Proporsi kelompok luminal B, *triple* negatif, dan *Her2-type* pada kelompok sensor lebih besar dibandingkan pada kelompok yang ada di dalam studi. Kelompok reseptor luminal A tergolong kelas *low*, di mana perkembangan sel kankernya cenderung cukup lambat dan memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok reseptor luminal B, *triple* negatif, dan *Her2-type*. Jika melihat karakteristik tersebut, terlihat bahwa kelompok sensor memiliki peluang yang lebih besar untuk mengalami kekambuhan, metastase, maupun meninggal.

Berdasarkan grafik *Kaplan Meier* pada analisis bivariat, DFS pada masing-masing kategori indeks massa tubuh diketahui sebesar 60,4% untuk pasien dengan IMT 18,5-22,9 kg/m<sup>2</sup>; 68,6% untuk pasien dengan IMT < 18,5 kg/m<sup>2</sup>; dan 75,5% untuk pasien dengan IMT ≥ 23 kg/m<sup>2</sup>. Walaupun hasil tersebut tidak berbeda signifikan secara statistik, terlihat bahwa DFS pada kelompok IMT ≥ 23 kg/m<sup>2</sup> lebih tinggi dibandingkan kelompok IMT yang lain. Hasil ini berbeda dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menemukan bahwa indeks massa tubuh yang tinggi memiliki *survival* yang lebih rendah.<sup>9,10,11,12</sup> Hal di atas kemungkinan disebabkan oleh perbedaan karakteristik responden yang digunakan oleh studi. Pada studi-studi lain diketahui bahwa sebagian besar pasien dengan IMT tinggi cenderung memiliki kondisi yang lebih buruk dibandingkan pasien dengan IMT normal. Sedangkan pada studi ini, pasien dengan IMT tinggi cenderung memiliki kondisi yang lebih baik (tergolong kelompok reseptor luminal A, umur ≤ 49 tahun, berada pada stadium awal). Berdasarkan karakteristik tersebut, kelompok IMT tinggi memiliki peluang yang lebih kecil untuk mengalami kekambuhan, metastase, maupun meninggal.

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa *Hazard Ratio* (HR) pengaruh IMT terhadap DFS 5 tahun pasien kanker payudara adalah sebesar 1,052 dengan 95% CI 0,413-2,678. Ini berarti bahwa menurut penelitian ini, IMT tidak memiliki pengaruh terhadap DFS 5 tahun. Hal ini kurang sejalan dengan beberapa bukti yang menunjukkan bahwa obesitas atau indeks massa tubuh yang tinggi ditemukan memiliki hubungan dengan *survival* yang lebih rendah, yaitu karena perubahan metabolik pada pasien kanker

payudara yang memiliki IMT tinggi (obesitas) berhubungan dengan resistansi insulin dan khususnya perubahan terkait produksi sitokin oleh jaringan adiposa. Seperti *adipocytokines-vascular endothelial growth factor* (VEGF), *hepatocyte growth factor* (HGF), *leptin*, *tumor necrosis factor –alpha* (TNF- $\alpha$ ), *heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor* (HBEGF), dan *interleukin-6* (IL-6)) yang merupakan kontributor utama terhadap sifat agresif dari kanker payudara yang berkembang melalui pengaruhnya terhadap angiogenesis dan stimulasi kemampuan invasif dari sel kanker.<sup>2,3,4,5,12</sup> Ketidaksesuaian hasil di atas mungkin disebabkan oleh bias yang terjadi selama penelitian seperti yang telah dijelaskan sebelumnya.

Penelitian ini menggunakan data sekunder dari pencatatan rekam medis di sekitar tahun 2008-2014, di mana terdapat beberapa keterbatasan, antara lain kelengkapan pencatatan di RS dan akses kepada *Medical Record* dari pasien yang telah meninggal. Selain itu, terdapat faktor-faktor lain yang juga memiliki pengaruh besar terhadap DFS pasien kanker payudara yang mungkin menjadi *residual confounder*, misalnya penanda molekuler lain:

- BRCA1                    - uPA                    - Ploidi DNA
- BRCA2                    - KI67                    - S-phase
- p53                        - *Cathepsin D*.

## KESIMPULAN

Berdasarkan studi di atas, dapat dikatakan bahwa indeks massa tubuh (IMT) tidak memiliki asosiasi dengan kejadian kekambuhan atau metastase (*DFS events*) (HR=1,052 dengan 95% CI 0,413-2,678) setelah dikontrol oleh variabel pendidikan, sosek, stadium, KGB, histopatologi, pekerjaan, dan subtipe biologis. Namun, hasil penelitian ini dikatakan masih kurang valid untuk dijadikan dasar dalam pengambilan kesimpulan atau keputusan klinis terkait pengaruh indeks massa tubuh terhadap *disease-free survival* 5 tahun pasien kanker payudara, sehubungan dengan masih ada beberapa keterbatasan dalam penelitian ini seperti yang dijelaskan di atas.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Union for International Cancer Control. Estimates Of Worldwide Burden Of Cancer In 2008: Globocan 2008. *Int. J. Cancer*: 127, 2893–2917 (2010).
2. Caldefie-Chezet F, Damez M, de Latour M, dkk. Leptin: A proliferative factor for breast cancer? Study on human ductal carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;334:737–41.
3. Neels JG, Thinnis T, Loskutoff DJ. Angiogenesis in an in vivo model of adipose tissue development. *Faseb J*;18:983–5. *Epub*: 14 April 2004.
4. Silha JV, Krsek M, Sucharda P, Murphy LJ. Angiogenic factors are elevated in overweight and obese individuals. *Int J Obes* 2005;29:1308–14.
5. Rose DP, Gilhooly EM, Nixon DW. Adverse effects of obesity on breast cancer prognosis and the biological actions of leptin (review). *Int J Oncol* 2002;21:1285–92.
6. Moon YW, dkk. *Clinical Significance Of Progesterone Receptor And Her2 Status In Estrogen Receptor-Positive, Operable Breast Cancer With Adjuvant Tamoxifen*. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011 137: 1123-1130.
7. Nguyen PL, dkk.. *Breast Cancer Subtype Approximated by Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER-2 Is Associated With Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy*. *J Clin Oncol* 2008 26:2373-2378. by American Society of Clinical Oncology.
8. Soerjomataram I, dkk. An Overview Of Prognostic Factors For Long-Term Survivors of Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat* (2008) 107:309-330. DOI 10.1007/s10549-007-9556-1. Springer Science and Business Media.
9. Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, dkk. The prognostic impact of obesity on molecular subtypes of breast cancer in premenopausal women. *JBUON* 2013; 18(2): 335-341
10. Berclaz G, Li S, Price KN, dkk. Body Mass Index As A Prognostic Feature In Operable Breast Cancer: The International Breast Cancer Study Group Experience. *Ann Oncol* 2004 15:875– 884
11. Chen X, Lu W, Zheng W dkk. Obesity and weight change in relation to breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122:823-833.
12. Yin N, Wang D, Zhang H, dkk. Molecular mechanisms involved in the growth stimulation of breast cancer cells by leptin. *Cancer Res* 2004;64:5870–5.