

TESIS

**HUBUNGAN TNF- α SERUM DENGAN KEJADIAN METASTASIS
PADA WANITA DENGAN KANKER PAYUDARA
DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**



Oleh

RACHMAN EFENDI

NIM 011718076304

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**HUBUNGAN TNF- α SERUM DENGAN KEJADIAN METASTASIS
PADA WANITA DENGAN KANKER PAYUDARA
DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**

Untuk memenuhi syarat memperoleh gelar Magister Kedokteran Klinik dalam
Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

oleh

RACHMAN EFENDI

NIM 011718076304

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

HALAMAN PERSETUJUAN

Telah mengesahkan Laporan Hasil Penelitian yang berjudul :
**HUBUNGAN TNF- α SERUM DENGAN KEJADIAN METASTASIS
PADA WANITA DENGAN KANKER PAYUDARA
DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Kedokteran
Klinik dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Hasil Penelitian ini telah disetujui oleh :

Pembimbing Ketua



Iskandar Ali, dr., Sp.B(K)Onk
NIP. 19640702 199001 1 002

Pembimbing Kedua



Husnul Ghaib, dr., Sp.B(K)Onk
NIP. 19741018 200212 1 004

Mengetahui,
Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister



Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)
NIP. 19650227 201601 6 101

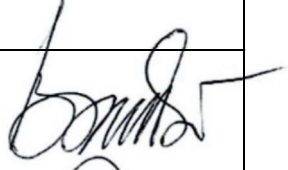
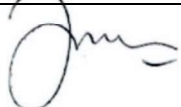
LEMBAR PENGESAHAN PANITIA PENGUJI PENELITIAN

Nama : Rachman Efendi, dr.
 Program studi : Program Kedokteran Klinik Jenjang Magister – Ilmu Bedah
 NIM : 011718076304
 Judul Penelitian : Hubungan TNF- α serum dengan kejadian metastasis pada wanita dengan kanker payudara di RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada :

PROGRAM KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER - ILMU
 BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Pada Tanggal : 27 Juli 2022

No	Nama	Tanda Tangan
1	Iskandar Ali, dr., Sp.B(K)Onk (Pembimbing 1)	1. 
2	Husnul Ghaib, dr., M.Kes, Sp.B(K)Onk (Pembimbing 2)	2. 
3	Barmadisatrio, dr., Sp.B, Sp.BA(K) (Penguji 1)	3. 
4	Iwan Kristian dr., Sp.B-KBD (Penguji 2)	4. 
5	Prof. Dr. Dwikora Novembri Utomo, dr., Sp.OT(K) (Penguji 3)	5. 

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Rachman Efendi, dr.
NIM : 011718076304
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik
Departemen : Ilmu Bedah
Fakultas : Kedokteran
Tanggal : 07 Juli 2022

Dengan ini menyatakan bahwa hasil penelitian saya ini yang berjudul

“HUBUNGAN TNF- α SERUM DENGAN KEJADIAN METASTASIS PADA WANITA DENGAN KANKER PAYUDARA DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA” merupakan hasil karya akhir sendiri dan benar keasliannya serta berasal dari data dan bukan hasil rekayasa. Apabila dikemudian hari penelitian ini mengandung plagiasi atau penjiplakan atas karya orang lain, maka saya bersedia bertanggung jawab.

Surabaya, 07 Juli 2022



Rachman Efendi, dr
NIM. 011718076304

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TESIS UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rachman Efendi, dr.
NIM : 011718076304
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik
Departemen : Ilmu Bedah
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga **Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non-Exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

HUBUNGAN TNF- α SERUM DENGAN KEJADIAN METASTASIS PADA WANITA DENGAN KANKER PAYUDARA DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif ini Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 7 Juli 2022



Rachman Efendi, dr.
NIM. 011718076304

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, hidayah-Nya serta memberikan kemampuan sehingga laporan tesis saya dengan judul **“HUBUNGAN TNF- α SERUM DENGAN KEJADIAN METASTASIS PADA WANITA DENGAN KANKER PAYUDARA DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA”** dapat terselesaikan dengan baik.

Tesis ini dibuat sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan program studi ilmu kedokteran klinik jenjang magister di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Saya menyadari bahwa dalam penyusunan tesis ini masih jauh dari sempurna, karena itu dengan rasa rendah hati saya mengharapkan kritik dan saran agar tesis ini menjadi lebih baik.

Selama proses penyusunan laporan penelitian ini, banyak pihak yang ikut terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung dalam terselesaikannya penelitian ini. Untuk itu, dengan segenap kerendahan hati ini perkenankanlah saya menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu, yaitu:

1. Rektor Universitas Airlangga Surabaya, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti program pendidikan spesialis dalam bidang studi Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti program pendidikan spesialis dalam bidang studi Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.
3. Direktur Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya, atas kesempatan yang diberikan kepada saya sehingga dapat bekerja sekaligus menimba ilmu di Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya.
4. Dr. Sahudi, dr., SpB(K)KL, selaku Kepala Departemen Ilmu Bedah FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala fasilitas, dukungan dan doa yang senantiasa diberikan kepada saya selama masa pendidikan

saya dan atas segala bantuannya sehingga tesis ini dapat diselesaikan. Serta sebagai penguji, atas ketekunan, kesabaran, dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam tesis saya.

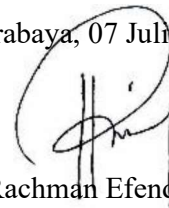
5. Edwin Danardono, dr., SpB-KBD, selaku Koordinator Program Studi Ilmu Bedah atas kesabaran beliau dalam memberikan arahan dan dorongan semangat untuk menyelesaikan penelitian saya serta menanamkan nilai disiplin yang tinggi selama saya menempuh pendidikan.
6. Iskandar Ali, dr., SpB(K)Onk, selaku pembimbing pertama yang atas ketekunan, kesabaran, dan ketelitian beliau dalam membimbing dan memberikan arahan terhadap saya sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
7. Husnul Ghaib, dr. M.Kes, Sp.B(K)Onk, selaku pembimbing kedua yang atas ketekunan, kesabaran, dan ketelitian dalam memberikan arahan dalam tesis saya.
8. Prof. Dr. Dwikora Novembri Utomo, dr., Sp.OT(K), selaku penguji, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam tesis saya.
9. Iwan Kristian dr., Sp.B-KBD, selaku penguji, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam tesis saya.
10. Barmadisatrio, dr. Sp.B, Sp.BA(K), selaku penguji, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam tesis saya.
11. Prof. Dr. Irwanto, dr., SpA(K), selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister atas kesempatan yang telah diberikan dan arahan dalam penelitian ini.
12. Ibu saya, yang saya cintai dan saya banggakan, atas segala doa yang tidak pernah putus, dukungan dan kesabarannya dalam menemani saya dalam menempuh masa pendidikan spesialis.
13. Rr. Indah Ayu Arindy, dr., selaku pendamping hidup saya yang saya cintai, serta Putri saya Carissa A.A.E. atas segala kesabaran dan ketulusan dalam mendukung, menemani, mendengarkan keluh kesah,

serta tanpa lelah memberikan semangat pada saya hingga saya dapat menyelesaikan tesis ini.

14. PPDS Bedah Angkatan Juli 2017: APK, ATM, SKE, GLN, DJI, RNA, FLO selaku saudara seperjuangan saya dalam menempuh pendidikan program studi Ilmu Bedah ini, atas segala dukungan dan dorongan yang tiada henti dalam suka dan duka sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini.
15. Seluruh staf pengajar, sekretariat, dan administrasi SMF/Departemen Ilmu Bedah FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memfasilitasi dan memberikan kemudahan pada tesis saya.
16. Seluruh teman sejawat PPDS I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan khususnya seluruh anggota keluarga PRABU Surabaya atas segala dukungan dan doanya.
17. Semua pihak yang membantu kelancaran penelitian ini serta ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada seluruh pasien yang telah memberikan peranan besar dalam penelitian ini.

Akhir kata, saya menyadari bahwa laporan penelitian ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu dengan kerendahan hati saya mengharap kritik dan saran yang membangun agar penelitian ini dapat menjadi lebih baik di kemudian hari. Saya mengucapkan terimakasih yang sedalam-dalamnya bagi semua pihak yang terlibat dalam penyusunan laporan penelitian ini.

Surabaya, 07 Juli 2021



Rachman Efendi, dr.

ABSTRAK

**HUBUNGAN TNF- α SERUM DENGAN KEJADIAN METASTASIS
PADA WANITA DENGAN KANKER PAYUDARA
DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**

Rachman Efendi¹, Husnul Ghaib², Iskandar Ali²,

¹Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

²Divisi Bedah Onkologi, Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

Latar Belakang: Kanker payudara merupakan kanker yang paling sering menyerang wanita. Terjadinya metastasis pada kanker payudara harus dideteksi secara dini. Kadar TNF- α berpengaruh pada setiap langkah dalam proses karsinogenesis. Peningkatan kadar TNF- α terkait dengan perkembangan kanker payudara. Sehingga penelitian ini bertujuan untuk menentukan hubungan antara tingkat TNF- α dengan kejadian metastasis kanker payudara.

Metode: Penelitian ini mengambil sampel wanita dengan kanker payudara yang dirawat di Ruang Pusat Bedah Onkologi pada bulan November 2021 hingga April 2022. Data pasien yang diambil meliputi usia, status menopause, stadium keganasan, dan sub tipe tumor dari data rekam medis. Kadar TNF- α serum diukur menggunakan ELISA. Nilai *cut off* optimal ditentukan dengan menggunakan analisis karakteristik.

Hasil: Penelitian ini menganalisis sebanyak 50 pasien. Sebagian besar tumor adalah sub tipe Luminal (74%) dengan Luminal B HER 2-positif sebagai sub tipe yang dominan. Kadar TNF- α serum dibagi menjadi TNF- tinggi dan TNF- rendah menggunakan nilai cut-off 22,755 pg/mL. Terdapat 27 pasien (27/50; 54,0%) dengan kadar TNF- serum tinggi dan 23 pasien (23/50; 46,0%) dengan kadar TNF- rendah. Sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi masing-masing adalah 73,9%, 63,0%, 63,0%, 73,9%, dan 68%. Sehingga, terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara kadar TNF- α serum dan kanker payudara metastatik ($P = 0,009$).

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar TNF- α dengan kejadian metastasis kanker payudara. Serum TNF- α dapat digunakan sebagai biomarker yang berpotensi dalam mendeteksi metastasis pada pasien kanker payudara

Kata kunci: kanker payudara, metastasis, kanker stadium lanjut, TNF- α

ABSTRACT

Association between Serum TNF- α Level with the Incidence of Metastases in Women with Breast Cancer in Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya

Rachman Efendi¹, Husnul Ghaib², Iskandar Ali²

¹Department of Surgery, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga-Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia

²Oncology Surgery Division, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga-Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia

Background: Breast cancer is the most common cancer in women. The occurrence of metastasis in breast cancer should be detected early. TNF- α is involved in every step of the carcinogenesis process. A rise in TNF- α level is linked to the advancement of breast cancer. We aimed to determine the association between TNF- α level and breast cancer metastases.

Methods: We recruited women with breast cancer who were treated at the Oncology Surgery Center between November 2021 and April 2022. The patients' data including age, menopausal status, tumor size, Lymphnode metastasis, and tumor subtype were collected from the medical record. The serum TNF- α level was measured using ELISA. The optimal cutoff value was determined using the receiver operating characteristics analysis

Results: We analyze a total of 50 patients. The average age of respondents was 48 years. Most of the tumors were Luminal subtype (74%) with Luminal B HER 2-positive being the predominant subtype. The serum TNF- α level was divided into high-TNF- α and low-TNF- α using cut-off value of 22.755 pg/mL. There were 27 patients (27/50; 54.0%) with high serum TNF- α level and 23 patients (23/50; 46.0%) with low TNF- α level. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy were 73.9%, 63.0%, 63.0%, 73.9%, and 68%, respectively. There was a statistically significant association between serum TNF- α levels and metastatic breast cancer ($P = 0.009$).

Conclusion: There was significant association between TNF- α levels and metastatic breast cancer. Serum TNF- α may be used as a potential biomarker to detect metastasis in breast cancer patients

Keywords: breast cancer, metastases, advanced stage cancer, TNF- α

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PRASYARAT GELAR.....	ii
LEMBAR PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN PANITIA PENGUJI	iv
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	v
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TESIS UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
 BAB I PENDAHULUAN.....	 1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan umum	3
1.3.2. Tujuan khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat klinis.....	4
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	 5
2.1 Definisi Kanker Payudara.....	5
2.2 Epidemiologi.....	5
2.3 Stadium	6
2.4 Metastatis Kanker Payudara	8
2.4.1 Karsinogenesis metastasis kanker payudara.....	8

2.4.2 Faktor-faktor yang mempengaruhi metastasis	12
2.4.3 Penegakan diagnosis kanker payudara yang bermetastasis.....	18
2.5 Tumor Necrosis Factor - Alpha (TNF- α)	22
2.5.1 Metabolisme TNF- α	23
2.5.2 Peran TNF- α pada metastatic breast cancer	24
2.6 Konsentrasi TNF- α Dalam Darah Pada Kanker Payudara	28
2.7 Faktor yang mempengaruhi jumlah dari TNF- α	30
BAB 3 KERANGKA KONSEP.....	33
3.1 Kerangka Konseptual.....	33
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual.....	34
3.3 Hipotesis Penelitian	34
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	35
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	35
4.2 Populasi Penelitian.....	35
4.3 Sampel Penelitian	35
4.3.1 Besar sampel.....	35
4.3.2 Pengambilan sampel.....	36
4.4 Kriteria Penelitian	36
4.4.1 Kriteria inklusi.....	36
4.4.2 Kriteria eksklusi	36
4.5 Variabel Penelitian.....	36
4.6 Definisi Operasional	38
4.7 Prosedur Penelitian	44
4.7.1 Pengumpulan data	44
4.7.2 Analisis data	44
4.8 Kerangka Operasional.....	45
4.9 Lokasi, Waktu, dan Jadwal Penelitian	46
4.9.1 Lokasi penelitian	46
4.9.2 Waktu penelitian.....	46
4.10 Biaya Penelitian	46

BAB 5 HASIL PENELITIAN	47
5.1 Deskripsi Data Penelitian	47
5.2 Karakteristik Subjek Penelitian	47
5.3 TNF- α Subjek Penelitian	50
BAB 6 PEMBAHASAN	55
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	68
7.1 Kesimpulan	68
7.2 Saran	68
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN	74

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Proses Metastasis Kanker Payudara	9
Gambar 2.2	Angiogenesis Tumor	9
Gambar 2.3	Angiogenesis Tumor	10
Gambar 2.4	Signaling Pathways yang diregulasi E-cadherin Terkait dengan Kanker Payudara.....	11
Gambar 2.5	Signaling TNF- α	24
Gambar 2.6	Peran mikro-environment Proses Metastasis Kanker Payudara.....	26
Gambar 2.7	Peran TNF- α dalam Invasi dan Proliferasi Sel Tumor Metastasis....	27
Gambar 3.1	Kerangka Konseptual	33
Gambar 4.1	Kerangka Operasional Penelitian	45
Gambar 5.1.	Kurva Analisis ROC TNF- α Terhadap Metastasis	51

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Stadium Kanker Payudara Berdasarkan Staging	7
Tabel 4.1 Tabel Kegiatan Waktu Penelitian	46
Tabel 5.1 Karakteristik subjek Penelitian	48
Tabel 5.2 Karakteristik TNF- α Subjek Penelitian	50
Tabel 5.3 Karakteristik kadar TNF- α pada masing-masing kelompok	51
Tabel 5.4 Analisis <i>cut off</i> ROC	52
Tabel 5.5 Hubungan TNF- α Subjek Penelitian dengan Kejadian Metastasis	53
Tabel 6.1 Distribusi data usia	57

DAFTAR SINGKATAN

IARC	: <i>International Agency for Research on Cancer</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
USG	: <i>Ultrasonography</i>
CT Scan	: <i>Computed Tomography Scan</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrotic Factor-Alpha</i>
CXCR4	: <i>Chemokine Receptor</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
PDGF	: <i>Platelet-Derived Endothelial Growth Factor</i>
DCIS	: <i>Noninvasive Ductal Carcinoma In Situ</i>
DTC	: <i>Tumor Cell Dissemination</i>
TN	: <i>Triple Negative</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
ILC	: <i>Invasive Lobular Carcinoma</i>
IDC	: <i>Invasive Ductal Carcinoma</i>
TACE	: <i>TNF-Converting Enzyme</i>
TRADD	: <i>TNFR-Associated Death Domain</i>
RIP	: <i>Receptor Interactor Protein</i>
TRAF2	: <i>TNFR-Associated Factor 2</i>
FADD	: <i>Fas-Associated Death Domain</i>
MAPKs	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinases</i>
EMT	: <i>Epithelial Mesenchymal Transition</i>
CK	: <i>E-Cadherin, Cytokeratin</i>
MMPs	: <i>Matrix Metalloproteinases</i>
ILK	: <i>Integrin-Linked Kinase</i>
PI3-K	: <i>Phosphatidylinositol 3-Kinase</i>
MAPKs	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinases</i>
GSK-3 β	: <i>Glycogen Synthase Kinase 3-Beta</i>
AJCC	: <i>American Joint Committee on Cancer</i>
DL	: <i>Darah Lengkap</i>
KTP	: <i>Kartu Tanda Penduduk</i>
IHK	: <i>Imunohistokimia</i>
POSA	: <i>Poli Onkologi Satu Atap</i>
ROC	: <i>Receiver Operating Characteristic</i>