

ARTIKEL PENELITIAN

Scoping Review: Hubungan Berat Badan Lebih dan Obesitas dengan Kejadian Triple Negative Breast Cancer pada Wanita

Dian Alfiani,¹ Widayanti², Mirasari Putri³

¹Program Pendidikan Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung,

^{2,3}Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

Abstrak

Kanker payudara masih merupakan salah satu masalah utama bagi kesehatan masyarakat global. Kanker payudara memiliki beberapa karakteristik patologis, di antaranya *triple negative breast cancer* (TNBC) dicirikan dengan hasil ER, PR, HER2 negatif serta memiliki prognosis yang buruk. Faktor risiko TNBC erat kaitannya dengan indeks massa tubuh (IMT) sebagai gambaran individu terhadap kegemukan. Pada wanita, berat badan lebih dan obesitas dapat memicu terjadi kanker payudara. Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan berat badan lebih dan obesitas berdasar IMT dengan kejadian TNBC pada wanita. Penelitian ini menggunakan *scoping review* untuk menganalisis tulisan ilmiah dari tiga sumber data, yaitu *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *SpringerLink*. Pada pencarian awal dihasilkan 797 artikel, lalu disesuaikan dengan kriteria inklusi, eksklusi, dan kelayakan hingga dihasilkan 5 artikel dirangkum dalam diagram PRISMA. Dari lima artikel yang dominan dilakukan di Asia ini, empat artikel menyatakan wanita dengan IMT ≥ 25 kg/m² memiliki risiko TNBC lebih tinggi. Salah satu artikel menyatakan faktor risiko TNBC dapat dinilai dari lingkar pinggang selain IMT. Selain itu, terdapat satu artikel menyatakan tidak terdapat hubungan antara IMT pada usia 25–54 tahun dengan TNBC. Simpulan penelitian ini adalah obesitas memiliki hubungan dengan kejadian TNBC pada wanita.

Kata kunci: Berat badan lebih, index massa tubuh, obesitas, *triple negative breast cancer*

Scoping Review: Relationship between Overweight and Obesity with Triple Negative Breast Cancer in Woman

Abstract

Breast cancer is still one of the main problems for global public health. Breast cancer has several pathological characteristics, including triple-negative breast cancer (TNBC), characterized by negative ER, PR, HER2 results, and poor prognosis. Risk factors for TNBC are closely related to body mass index (BMI) as an individual description of obesity. In women, overweight and obesity can trigger breast cancer. This study aims to analyze the relationship between overweight and obesity based on BMI with the incidence of TNBC in women. This study used a scoping review to analyze scientific writings from three data sources. They are PubMed, ScienceDirect, and SpringerLink. Seven hundred ninety-seven articles were generated in the initial search, then adjusted according to the inclusion, exclusion, and eligibility criteria to produce five articles summarized in the PRISMA diagram. Of the five articles predominantly conducted in Asia, four reports stated that women with a BMI ≥ 25 kg/m² had a higher risk of TNBC. An article concluded that the risk factors for TNBC can be assessed from waist circumference other than BMI. In addition, there is one article that mentioned the opposite. There is no relationship between BMI at 25–54 years and TNBC. This study concludes that obesity has a relationship with the incidence of TNBC in women.

Keywords: Body mass index, obesity, overweight, triple negative breast cancer

Received: 30 Desember 2021; Revised: 24 Jan 2022; Accepted: 24 Jan 2022; Published: 31 Jan 2022

Korespondensi: Dian Alfiani, Program Pendidikan Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Jl. Tamansari No. 22, Kota Bandung 40116, Provinsi Jawa Barat. *E-mail:* diantheona@gmail.com

Pendahuluan

Kanker payudara masih merupakan salah satu masalah utama bagi kesehatan masyarakat global.¹ Kanker payudara merupakan jenis kanker utama yang paling sering terjadi pada wanita dan bersifat heterogen dalam karakteristik patologisnya. Sebagian kanker payudara memiliki sifat pertumbuhan yang lambat dan yang lainnya bersifat sangat agresif dan kurang efektif terhadap beberapa jenis pengobatan.²

Prediksi dan statistik menurut *Global Cancer Observatory* pada tahun 2012 menunjukkan bahwa kejadian kanker payudara di seluruh dunia meningkat tajam hampir 1.7 juta wanita didiagnosis kanker payudara dengan kejadian 552.000 kematian.² Kejadian kanker payudara memiliki prevalensi lebih tinggi di negara maju. Akan tetapi, angka mortalitasnya lebih besar di negara berkembang. Berdasar atas data Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS), kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling umum menyerang wanita di Indonesia.³ Selain kematian, kanker payudara dapat memberikan dampak terhadap psikologis dan penurunan kualitas hidup. Berat badan berlebih sering kali dikaitkan dengan kejadian ini.⁴

Indeks massa tubuh (IMT) erat kaitannya dengan faktor predisposisi yang menyebabkan beberapa penyakit antara lain kanker. Indeks massa tubuh digunakan untuk menggambarkan individu terhadap kegemukan.⁵ Selain itu, IMT juga menandakan faktor risiko untuk terjadinya beberapa penyakit.⁶

Pada wanita, IMT yang berlebih dapat memicu terjadi kanker payudara. Kanker payudara yang tidak mengekspresikan reseptor progesteron (PR), reseptor estrogen (ER), dan kurangnya reseptor *human epidermal growth factor reseptor 2* (HER2) dapat didefinisikan sebagai kanker *subtype triple negative breast cancer*.⁷ Keganasan ini secara klinis ditandai dengan pertumbuhan sel tumor yang sangat agresif.⁸ *Triple negative breast cancer* memiliki *survival rate* yang lebih rendah karena kurang efektif jika dilakukan pengobatan hormonal maupun antibodi *monoclonal*.^{7,9,10}

Beberapa bukti menunjukkan keterkaitan antara IMT yang tinggi dan kejadian kanker payudara. Keadaan timbunan lemak meningkat di jaringan tubuh dapat memengaruhi produksi sitokin oleh jaringan adiposa sehingga dapat memberikan kontribusi terhadap sifat agresif kanker payudara yang dapat memengaruhi pembentukan pembuluh darah baru (*neovascularization*) dan memicu proses invasi pada sel kanker.^{11,12}

Menurut penelitian *cohort* retrospektif yang dilakukan di Rumah Sakit Kanker Dharmas membuktikan bahwa tidak ada hubungan IMT dengan kejadian kekambuhan atau metastasis kanker

payudara.¹³ Berdasar atas *study case control* yang dilakukan pada tahun 2004 pada usia 20 sampai 40 tahun melaporkan tidak ada hubungan antara berbagai aspek IMT dan risiko kanker. Dengan demikian, tidak ada hubungan positif atau negatif yang diamati secara konsisten antara IMT dan sub tipe kanker payudara.

Berdasar atas uraian latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan berat badan lebih dan obesitas berdasar IMT dengan kejadian *triple negative breast cancer* (TNBC) pada wanita menggunakan metode *scoping review*.

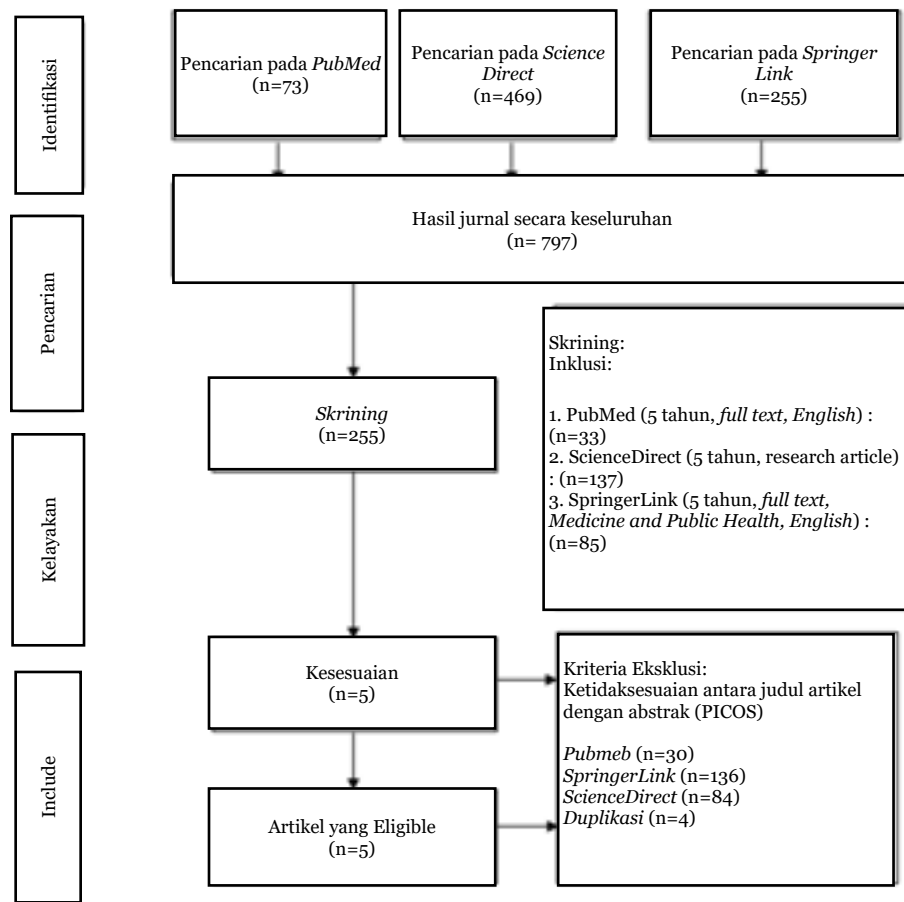
Metode

Jenis penelitian yang digunakan adalah *scoping review*. Fokus utama penelitian ini adalah hubungan berat badan lebih dan obesitas dengan kejadian *triple negative breast cancer* pada wanita. Sampel penelitian ini berjumlah 797 artikel penelitian dari jurnal internasional. Data diekstraksi melalui tiga langkah. Pertama, pencarian data melalui tiga *database* seperti *PubMed*, *SpringerLink*, dan *ScienceDirect* dengan menggunakan kata kunci *BMI AND Triple-Negative Breast Cancer AND Woman*.

Kedua, judul dan abstrak dilakukan skrining menurut kriteria inklusi meliputi artikel penelitian yang telah dipublikasikan di jurnal internasional yang berkaitan dengan hubungan berat badan lebih dan obesitas dengan kejadian *triple negative breast cancer* pada wanita menggunakan *database*; artikel yang diterbitkan dalam periode 2011 sampai dengan 2021 (10 tahun); artikel penelitian asli; artikel penelitian *full text*; artikel dalam bahasa Inggris.

Pada tahap ketiga dilakukan skrining berdasar atas kriteria eksklusi, yaitu ketidaksesuaian antara judul artikel dan abstrak (tidak mengikuti PICOS); artikel terdapat duplikasi; dan hasil penelitian berasal dari tesis, disertasi, web, ataupun laporan penelitian.

Artikel yang diperoleh adalah dua artikel yang kompatibel dengan PICOS: Populasi (wanita), Faktor Prognostik (berat badan lebih dan obesitas), Hasil (*triple negative breast cancer*), dan Studi (*study case control dan cohort*). Setelah itu, dua artikel memenuhi kriteria kelayakan dinilai menggunakan daftar penilaian kritis *Joanna Briggs Institute* (JBI) yang dilakukan oleh dua orang, yaitu peneliti dan pembimbing.



Gambar 1. Diagram PRISMA

Hasil

Tabel Hasil Scoping Review Hubungan Berat Badan Lebih dan Obesitas dengan Kejadian Triple Negative Breast Cancer pada Wanita

Peneliti	Tahun Penelitian/ Tahun Publikasi	Lokasi	Tujuan	Desain Penelitian	Jumlah Responden	Parameter yang Diukur	Sumber Data	Teknik Analisis	Hasil
(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)
Hui Li dkk. ²⁹	2002-2010/ 2015-2016	China	Menilai IMT dan faktor reproduksi terhadap kanker payudara.	Kasus kontrol	2.672 wanita	IMT dan faktor yang berhubungan dengan reproduksi	Rekam medis	Teknik <i>chi square</i> dan dilanjutkan teknik analisis regresi	Wanita dengan IMT 25 kg/m ² atau lebih meningkatkan risiko tumor <i>triple negative</i> (OR = 2,96; 95%CI = 1,34-6,54)
<i>The Premenopausal Breast Cancer Collaborative Group Authors.</i> ³⁰	1963 – 2017/2018	Amerika Utara, Asia, Eropa dan Australia	Menganalisis hubungan antara IMT dan risiko kanker payudara pada wanita pra-menopause	Kohort prospektif	758.592 wanita <i>pre-menopause</i>	IMT	Pengukuran tinggi badan dan berat badan secara langsung	Model <i>regresi cox proportional hazard</i> dan metode augmentasi	Tidak ada hubungan antara IMT usia 25-54 tahun dan kanker payudara <i>triple negative</i> ditemukan

Huiyan Ma dkk. ³¹	2016–2017/2018	Amerika	Menilai hubungan IMT pada usia 18 tahun dan IMT 5 tahun terakhir dengan risiko kanker payudara	Kasus kontrol	6.320 wanita	IMT	Wawancara tatap muka	Metode <i>polychotomous unconditional logistic regression</i>	Obesitas 5 tahun terakhir meningkatkan risiko kanker payudara <i>triple negative</i> pada wanita pra-menopause (OR = 1,14; 95%CI = 0,98–1,45)
Suleyman Sahin dkk. ³²	1994–2015/2016	Turki	Menganalisis hubungan IMT dengan sub tipe kanker payudara pada wanita pra-menopause dan pasca-menopause	Kohort retrospektif	3.767 pasien kanker payudara	IMT	Rekam medis	Analisis deskriptif dan teknik <i>chi square</i>	Kanker payudara sub tipe <i>triple-negative</i> secara signifikan lebih sering terjadi pada pasien pra-menopause dengan IMT 30 kg/m ² dibandingkan dengan IMT < 30 kg/m ² (p = 0,007). Tidak ada temuan yang signifikan antara IMT dan sub tipe kanker payudara pada wanita pasca-menopause
Priscilla Ming Yi Lee dkk. ³³	2011–2018/2020	Hong Kong	Menganalisis faktor risiko yang terkait kanker payudara berdasar atas sub tipe	Kasus kontrol	2.169 wanita Cina berusia 20–84 tahun	IMT dan faktor yang berhubungan dengan reproduksi	Wawancara dan rekam medis	Metode <i>one-way ANOVA</i> dan teknik <i>chi-square</i>	Berat badan lebih atau obesitas berkaitan dengan peningkatan risiko semua sub tipe kanker payudara (OR = 1,38; 95%CI = 0,83–2,28)

Pembahasan

Hasil penelitian dari artikel penelitian yang telah di-review berdasar atas kriteria yang telah ditentukan sebelumnya dengan kriteria inklusi dan eksklusi, terpilih lima artikel yang dianalisis pada *scoping review*. Dari artikel yang dipilih, tiga artikel merupakan penelitian studi kasus kontrol^{29,31,33} dan dua artikel merupakan penelitian studi *kohort*.^{30,32} Satu penelitian berasal dari China,²⁹ satu dari Turki,³² satu dari Hong Kong,³³ serta satu lagi dari Amerika, Asia, dan Australia.^{30,31} Semua artikel penelitian yang di-review menggunakan subjek penelitian wanita, tiga artikel pada wanita pra-menopause dan pasca-menopause, dua artikel lainnya pada wanita dewasa muda. Pengumpulan data semua penelitian menggunakan rekam medis,^{29,32,33} wawancara tatap muka,^{31,33} atau pengukuran berat badan dan tinggi badan langsung untuk penentuan indeks massa tubuh (IMT).³⁰

Kanker payudara triple-negatif dinyatakan terdapat hubungan dengan IMT pada 4 artikel penelitian ini.^{29,31–33} Hasil penelitian Li dkk.²⁹ menunjukkan wanita yang memiliki IMT 25 kg/m² atau lebih memiliki risiko terhadap kanker payudara triple-negatif (OR = 2,96; 95%CI = 1,34–6,54).²⁹

Ma dkk.³¹ menyatakan bahwa terdapat perbedaan risiko kanker payudara antara wanita pra-menopause dan pasca-menopause terkait dengan IMT 5 tahun terakhir. Usia pra-menopause dan obesitas 5 tahun meningkatkan risiko kanker payudara triple negatif. (OR = 1,14; 95%CI = 0,98–1,45). Pada wanita pasca-menopause, IMT 5 tahun terakhir tidak

berhubungan dengan kanker payudara sub tipe triple negatif.³¹

Penelitian Sahin dkk.³² membuktikan bahwa sub tipe triple-negatif secara signifikan lebih sering terjadi pada pasien premenopause dengan IMT 30 kg/m² atau lebih dibanding dengan IMT < 30 kg/m² (p = 0,007). Pasien IMT < 25 kg/m² memiliki tumor ER-positif yang lebih signifikan dan stadium penyakit lebih rendah dibanding dengan pasien IMT 25 kg/m² atau lebih.³²

Ming dkk.³³ dalam penelitiannya menganalisis berbagai faktor risiko kanker payudara dengan berbagai sub tipe kanker payudara termasuk triple-negatif. Faktor risiko yang dibahas salah satunya adalah berat badan berlebih dan obesitas meningkatkan risiko kanker payudara semua sub tipe kecuali pada HER2-overexpressing woman dan sub tipe luminal pada wanita pre-menopause.³³

Dari seluruh penelitian didapatkan 4 artikel menyatakan bahwa IMT yang masuk dalam kategori berat badan lebih dan obesitas memiliki risiko lebih besar untuk terkena kanker payudara triple-negatif,^{29,31–33} sedangkan satu artikel memiliki hasil yang tidak jelas menerangkan hubungan berat badan lebih dan obesitas dengan kejadian TNBC.³⁰

Simpulan

Simpulan penelitian ini dari 5 artikel penelitian yang di-review dapat disimpulkan bahwa terdapat

hubungan antara obesitas dan kejadian *triple negative breast cancer* pada wanita.

Ucapan Terima Kasih

Penelitian ini terselenggara dengan baik berkat dukungan penuh dari pihak fakultas.

Daftar Pustaka

- Boyle P. Triple-negative breast cancer: Epidemiological considerations and recommendations. *Annals Oncol.* 2012;23:6. doi:10.1093/annonc/mds187.
- Tao ZQ, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast cancer: epidemiology and etiology. *Cell Biochem Biophys.* 2015;72(2):333–8. doi:10.1007/s12013-014-0459-6.
- Sihombing M, Sapardin N. The risk factors of breast tumor among women aged 25–65 years old in five villages of Bogor Tengah district. *Pus Teknol Terap Kesehat dan Epidemiol Klin Badan Peneliti dan Pengembangan, Kementerian Kesehat RI.* 2014;1(1):1–10.
- Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological Res.* 2017;50(1). doi:10.1186/s40659-017-0140-9.
- Titus PH, Holil MP, Sugeng W. Penilaian gizi. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; Jakarta: 2017.
- Nuttall FQ. Body mass index: obesity, BMI, and health: a critical review. *Nutr Today.* 2015;50(3):117–28. doi:10.1097/NT.000000000000092.
- Kuo WH, Chang YY, Lai LC, Tsai MH, Hsiao CK, dkk. Molecular characteristics and metastasis predictor genes of triple-negative breast cancer: a clinical study of triple-negative breast carcinomas. *PLoS ONE.* 2012;7(9). doi:10.1371/journal.pone.0045831.
- Zevallos A, Bravo L, Bretel D, Paez K, Infante U, dkk. The hispanic landscape of triple negative breast cancer. *Crit Rev Oncol/Hematol.* 2020;155. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103094.
- Medimegh I, Omrane I, Privat M, Ayari H, Belaiba F, dkk. MicroRNAs expression in triple negative vs non triple negative breast cancer in Tunisia: Interaction with clinical outcome. *PLoS ONE.* 2014;9(11). doi:10.1371/journal.pone.0111877.
- Sporikova Z, Koudelakova V, Trojanec R, Hajdich M. Genetic markers in triple-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(5):e841–50. doi: https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.07.023.
- Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. *Archi Gynecol Obstet.* 2016;293(2):247–69. doi:10.1007/s00404-015-3859-y.
- Jeong SH, An Y, Ahn C, Park B, Lee MH, dkk. Body mass index and risk of breast cancer molecular subtypes in Korean women: a case–control study. *Breast Cancer Res Treatment.* 2020;179(2):459–70. doi:10.1007/s10549-019-05451-1.
- Safarudin J, Prihartono NA, Gautama W. Pengaruh indeks massa tubuh terhadap disease-free survival lima tahun pasien kanker payudara di Rumah Sakit Dharmais Jakarta. *Indones J Cancer.* 2016;10(1):19–28.
- Higgins MJ, Baselga J. Targeted therapies for breast cancer. *J Clin Investiga.* 2011;121(10):3797–803. doi:10.1172/JCI57152.
- Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast cancer risk factors. *Przegląd Menopauzalny.* 2015;14(3):196–202. doi:10.5114/pm.2015.54346.
- Chan DSM, Norat T. Obesity and breast cancer: not only a risk factor of the disease. *Current Treatment Options Oncol.* 2015;16(5). doi:10.1007/s11864-015-0341-9.
- Dossus L, Benusiglio PR. Lobular breast cancer: Incidence and genetic and non-genetic risk factors. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1). doi:10.1186/s13058-015-0546-7.
- Cheng D, Kong H, Li Y. Tmprss4 as a poor prognostic factor for triple-negative breast cancer. *Int J Molec Sci.* 2013;14(7):14659–68. doi:10.3390/ijms140714659.
- Jeong SH, An Y, Ahn C, Park B, Lee MH, dkk. Body mass index and risk of breast cancer molecular subtypes in Korean women: a case–control study. *Breast Cancer Res Treatment.* 2020;179(2):459–70. doi:10.1007/s10549-019-05451-1.
- Maria IL, Sainal AA, Nyorong M. Risiko gaya hidup terhadap kejadian kanker payudara pada wanita. *Media Kesehat Masy Indones.* 2017;13(2):157. doi: 10.30597/mkmi.v13i2.1988.
- Jarroudi O, Abda N, Seddik Y, Brahmi SA, Afqir S. Overweight: is it a prognostic factor in women with triple-negative breast cancer? *Asian Pacific J Cancer Prevention.* 2017;18(6):1519–23. doi:10.22034/APJCP.2017.18.6.1519.
- Tiwari P, Blank A, Cui C, Schoenfelt KQ, Zhou G, dkk. Metabolically activated adipose tissue macrophages link obesity to triple-negative breast cancer. *J Experimental Med.* 2019;216(6):1345–58. doi:10.1084/jem.20181616.

23. Ademuyiwa FO, Groman A, O'Connor T, Ambrosone C, Watroba N, Edge SB. Impact of body mass index on clinical outcomes in triple-negative breast cancer. *Cancer*. 2011;117(18):4132–40. doi:10.1002/cncr.26019.
24. Quail DF, Dannenberg AJ. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. *Nature Rev Endocrinol*. 2019;15(3):139–54. doi:10.1038/s41574-018-0126-x.
25. Ramli M. Update breast cancer management. *J Fak Kedokt Andalas*. 2015;38:28–52.
26. Rais G, Raissouni S, Aitelhaj M, Rais F, Naciri S, dkk. Triple negative breast cancer in Moroccan women: clinicopathological and therapeutic study at the National Institute of Oncology. *BMC Women's Health*. 2012;12. doi:10.1186/1472-6874-12-35.
27. Hong CC, Yao S, McCann SE, Dolnick RY, Wallace PK. dkk. Pretreatment levels of circulating Th1 and Th2 cytokines, and their ratios, are associated with ER-negative and triple negative breast cancers. *Breast Cancer Res Treatment*. 2013;139(2):477–88. doi:10.1007/s10549-013-2549-3.
28. Kurdanti W, Suryani I, Syamsiatun NH, Siwi LP, Adityanti MM, dkk. Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian obesitas pada remaja. *J Gizi Klinik Indones*. 2015;11(4):179–90.
29. Li H, Sun X, Miller E, Wang Q, Tao P, Liu L, dkk. BMI, reproductive factors, and breast cancer molecular subtypes: a case-control study and meta-analysis. *J Epidemiol*. 2016:1–9. doi:10.1016/j.je.2016.05.002.
30. Group TPBCC. Association of body mass index and age with subsequent breast cancer risk in premenopausal women. *JAMA Oncol*. 2018:1–10. doi:10.1001/jamaoncol.2018.1771.
31. Ma H, Ursin G, Xu X, Lee E, Togawa K, Malone KE, dkk. Body mass index at age 18 years and recent body mass index in relation to risk of breast cancer overall and ER/PR/HER2-defined subtypes in white women and African-American women: a pooled analysis. *Breast Cancer Res Treatment*. 2018;20(5):1–14. doi:10.1186/s13058-017-0931-5.
32. Sahin S, Erdem GU, Karatas F, Aytakin A, Sever AR, Ozisik Y, dkk. The association between body mass index and immunohistochemical subtypes in breast cancer. *The Breast*. 2016:1–10. doi:10.1016/j.breast.2016.09.019.
33. Ming P, Lee Y, Kwok C, Chan WC, Wu C, Tsang K, dkk. Heterogeneous associations between obesity and reproductive-related factors and specific breast cancer subtypes among Hong Kong Chinese women. *Hormones Cancer*. 2020. doi:10.1007/s12672-020-00386-2.