

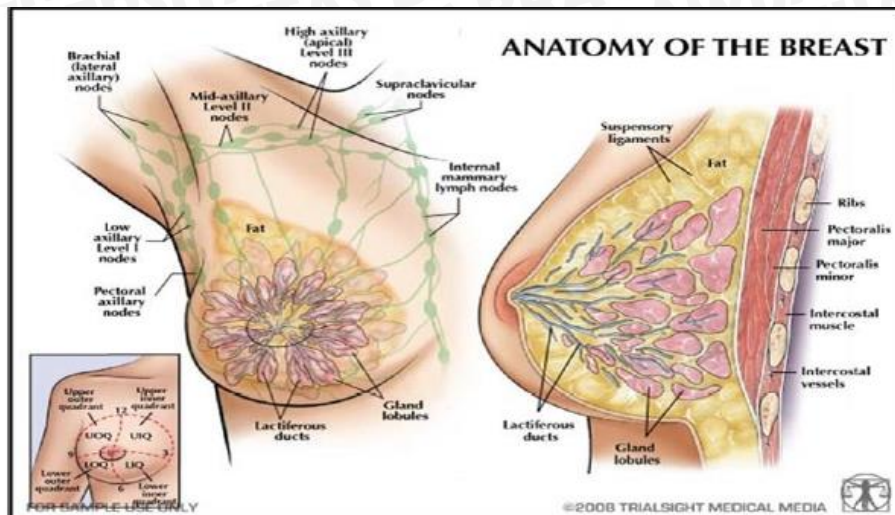
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anatomi Payudara

Kelenjar payudara dimiliki oleh kedua jenis kelamin, baik pria ataupun wanita. Namun kelenjar tersebut menjadi fungsional saat pubertas, pada wanita merespon hormon estrogen dan pada laki-laki biasanya tidak berkembang dengan baik. Saat kehamilan, kelenjar payudara mencapai perkembangan puncaknya dan berfungsi untuk produksi susu.

Organ payudara terdiri atas beberapa bagian, antara lain jaringan lemak yang melindungi kelenjar yang memproduksi susu, terletak di fasia superfisial di atas *retromammary space* dan terbentang di atas otot *pectoralis major*. Areola adalah kulit yang berbentuk sirkular dengan warna lebih gelap dan mengelilingi puting. Puting susu, muara dari duktus laktiferus, letaknya setentang dengan ruang interkostal ke-4. Bagian lain adalah *Axillary tail (of Spence)* yang merupakan pelebaran jaringan payudara secara lateral ke arah aksila. Jaringan payudara disusun oleh kumpulan kelenjar tubuloasinar, yang disokong dan dipisahkan satu dengan lainnya oleh jaringan ikat fibrosa, yaitu *suspensory ligaments of Cooper* dan jaringan lemak. Payudara wanita mulai dari tulang iga ke-2 sampai tulang iga ke-6 dan berawal dari sternum dibagian medial sampai kegaris tengah aksila dibagian lateral. Sistem vaskularisasi payudara berasal dari arteri anterior interkostalis cabang dari arteri torakalis interna, kemudian arteri torakalis lateral dan arteri torakodorsalis yang merupakan percabangan dari arteri aksilaris (Hansen, 2010).

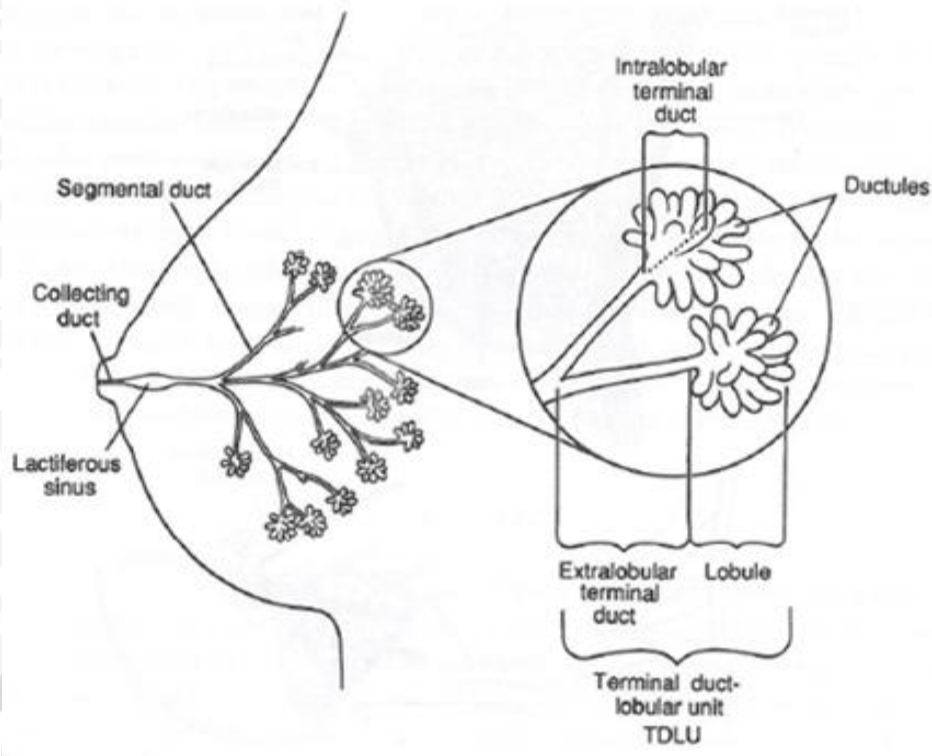


Gambar 2.1 Sumber :Anatomi Payudara Wanita (*Trialsight Medical Media, 2008*)

2.1.1 Struktur Anatomi Payudara

Setiap payudara merupakan elevasi dari jaringan glandular dan adiposa yang tertutup kulit pada dinding anterior dada. Payudara terletak diatas otot pektoralis mayor dan melekat pada otot tersebut melalui jaringan ikat selapis. Variasi ukuran payudara bergantung pada jumlah jaringan lemak dan jaringan ikat.

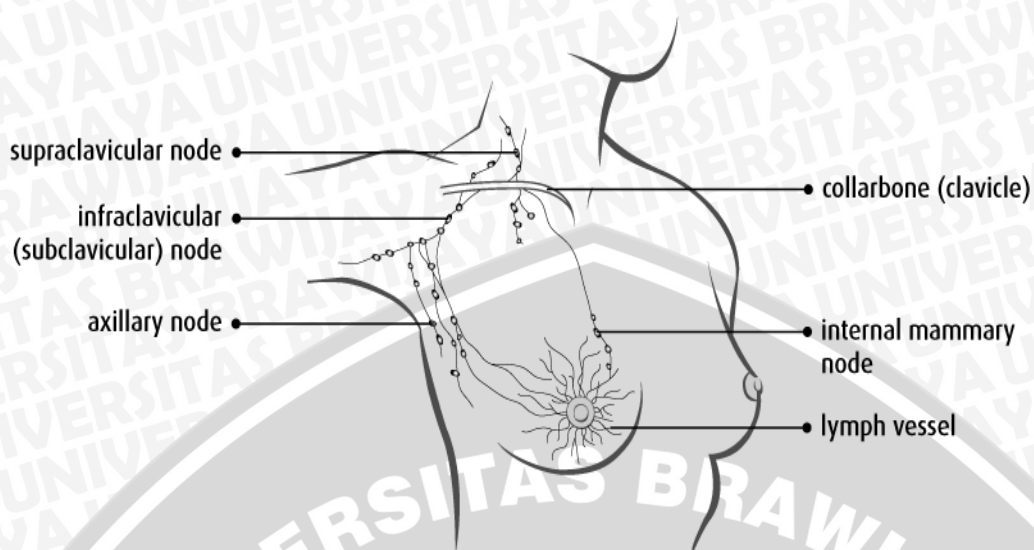
1. Jaringan glandular terdiri dari 15-20 lobus mayor, setiap lobus dialiri duktus laktiferusnya sendiri yang membesar menjadi sinus lakteferus (ampula).
2. Lobus-lobus dikelilingi oleh jaringan adiposa dan dipisahkan oleh ligamen *cooper*.
3. Lobus mayor bersubdivisi menjadi 20 sampai 40 lobulus, setiap lobulus kemudian bercabang menjadi duktus-duktus kecil yang berakhir dialveoli sekretori.
4. Putting payudara memiliki kulit berpigmen dan berkerut membentang keluar sekitar 1 cm sampai 2 cm unutup membentuk areola.



Gambar 2.2 Struktur Payudara: Payudara terdiri dari saluran kelenjar dan lobulus, jaringan ikat dan lemak.

2.1.2 Suplai darah dan aliran cairan limfatik payudara

- a. Suplai arteri ke payudara berasal dari *mammaria interna*, yang merupakan cabang arteri subklavia. Kontribusi tambahan berasal dari cabang arteri aksilar toraks. Darah dialirkan payudara melalui vena dalam dan vena supervisial yang menuju vena cava superior.
- b. Aliran limfatik dari bagian sentral kelenjar *mammæ*, kulit, puting, dan areola adalah melalui sisi lateral menuju aksila. Dengan demikian, limfe dari payudara mengalir melalui nodus limfe aksilar (Sloane, 2004).



gambar 2.3 Anatomi limfatik payudara.

(Martini, F. H., Timmons, M. J., & Tallitsch, R. B. (2009). *Human Anatomy*. (6th Edition). San Francisco: Pearson Benjamin Cummings.)

2.2 Fisiologi Payudara

Payudara wanita mengalami tiga jenis perubahan yang dipengaruhi oleh hormon. Perubahan pertama dimulai dari masa hidup anak melalui masa pubertas sampai *menopause*. Sejak pubertas, estrogen dan progesteron menyebabkan berkembangnya duktus dan timbulnya sinus. Perubahan kedua, sesuai dengan siklus haid. Beberapa hari sebelum haid, payudara akan mengalami pembesaran maksimal, tegang, dan nyeri. Oleh karena itu, pemeriksaan payudara tidak mungkin dilakukan pada saat ini. Perubahan ketiga terjadi pada masa hamil dan menyusui. Saat hamil payudara akan membesar akibat proliferasi dari duktus epitel lobulus dan duktus alveolus, sehingga tumbuh duktus baru. Adanya sekresi hormon prolaktin memicu terjadinya laktasi, dimana alveolus menghasilkan air susu dan disalurkan ke sinus kemudian dikeluarkan melalui duktus ke puting susu (Sjamsuhidajat, R., dan De Jong, W., 2005).

2.3 Karsinoma Payudara

2.3.1 Definisi Karsinoma payudara

Kanker adalah suatu kondisi dimana sel telah kehilangan pengendalian dan mekanisme normalnya, sehingga mengalami pertumbuhan yang tidak normal, cepat dan tidak terkendali. Kanker payudara merupakan sel-sel kanker yang tumbuh menjadi jaringan atau dapat menyebar ke daerah yang jauh dari tubuh sekitarnya. Tumor ini tumbuh progresif dan relatif cepat membesar. Penyakit ini terjadi hampir pada wanita tetapi pria bisa terkena (*American Cancer society, 2013*)

2.3.2 Epidemiologi Karsinoma Payudara

Tidak ada kanker yang lebih ditakuti oleh perempuan selain karsinoma payudara. Di Amerika Serikat, diperkirakan oleh *American Cancer Society* bahwa pada tahun 2001, akan ditemukan 192.200 kanker payudara invasif baru pada perempuan, dan akan menyebabkan 40.860 kematian sehingga penyakit ini hanya dikalahkan oleh data ini menegaskan bahwa walaupun terdapat kemajuan dalam aspek diagnosis dan penatalaksana, hampir seperempat perempuan yang mengidap kanker payudara ini akan meninggal akibat penyakit ini. Namun, perlu juga ditekankan bahwa meskipun resiko seumur hidup adalah satu per delapan untuk perempuan di Amerika Serikat, 75% perempuan dengan karsinoma payudara berusia lebih dari 50 tahun. Hanya 5% yang lebih muda dari 40 tahun. Karena sebab ini tidak diketahui (mungkin sebagian berkaitan dengan membaiknya penemuan kasus), terjadi peningkatan insiden kanker payudara di dunia. Di Amerika Serikat, peningkatan tersebut menetap sekitar 1% per tahun, kemudian mulai meningkat pada tahun 1980 menjadi 3% hingga 4% setahun. Untungnya, angka tersebut kini mendatar pada sekitar 111 kasus per 100.000 perempuan. Oleh karena itu, banyak dilakukan mencari cara untuk mendiagnosis lebih dini sehingga dapat mencapai kesembuhan (*Kumar et al, 2007*)

2.3.3 Faktor Resiko Karsinoma Payudara

Faktor resiko adalah segala sesuatu yang mempengaruhi kemungkinan seseorang menderita penyakit, misalnya kanker. Beberapa faktor resiko yang mempermudah seseorang menderita karsinoma payudara adalah:

2.3.3.1 Usia dan jenis kelamin

Bertambahnya usia merupakan salah satu faktor resiko paling kuat untuk kanker payudara. Meskipun karsinoma payudara dapat terjadi pada wanita muda, secara umum merupakan penyakit penuaan. Seorang wanita berusia 30-an risikonya kira-kira 1 dalam 250, sedangkan untuk wanita pada usia 70-an nya, adalah sekitar 1 dari 30. Sebagian besar karsinoma payudara yang didiagnosis adalah setelah *menopause* dan sekitar 75% dari kasus karsinoma payudara terjadi setelah 50 tahun (*National Breast and Ovarian Cancer Centre, 2009*).

Namun, resiko seumur hidup yang sebenarnya lebih rendah dari itu, karena 90% dari perempuan meninggal sebelum usia 95, paling sering dari serangan jantung, *stroke*, atau bentuk lain dari kanker. Kemungkinan kanker payudara meningkat dengan usia, tapi karsinoma payudara cenderung lebih agresif pada orang yang lebih muda.

Pria memiliki resiko jauh lebih rendah terkena karsinoma payudara dibandingkan wanita. Di negara maju, sekitar 99% dari kasus kanker payudara yang didiagnosis pada wanita dalam beberapa negara Afrika, yang merupakan insiden tertinggi karsinoma payudara laki-laki, laki-laki mencapai 5-15% dari kasus kanker payudara.

Pria yang didiagnosis dengan karsinoma payudara cenderung lebih tua dari wanita. Karsinoma payudara lebih mungkin didiagnosis dengan tumor positif hormone reseptor, dengan sekitar enam dari tujuh kasus yang estrogen reseptor positif. Keseluruhan prognosis yang lebih buruk bagi pria daripada wanita (*Pollock RE et al,*).

2.3.3.2 Faktor Diet

Sangat sulit untuk mengidentifikasi dalam hal makanan yang menyebabkan karsinoma payudara. Faktor-faktor yang dapat meningkatkan resiko karsinoma payudara termasuk asupan tinggi lemak, konsumsi alkohol yang tinggi, dan diet kaya daging matang.

1. Alkohol: wanita yang mengkonsumsi rata-rata 4 atau lebih minuman per hari, terlepas dari jenis alkohol, mungkin berada pada resiko 50% lebih tinggi terkena karsinoma payudara dibandingkan mereka yang tidak minum alkohol.

2. Daging matang: amina heterosiklik adalah bahan kimia yang terbentuk dalam proses memasak produk daging seperti ikan, daging sapi, daging babi, dan ayam. Paparan jumlah tinggi bahan kimia ini, yang disebabkan oleh makanan yang kaya panggang, panggang, atau goreng daging, telah berhubungan dengan peningkatan resiko untuk penderita karsinoma payudara pada wanita.

2.3.3.3 Faktor Keluarga dan Genetik

Beberapa kerentanan genetik mungkin mempunyai peran dalam banyak kasus. Secara keseluruhan, genetika diyakini menjadi penyebab utama dari 5-10% dari semua kasus.

Faktor pembawa memiliki dua gen karsinoma payudara familial yang disebut BRCA1 atau BRCA2 mempunyai resiko paling tinggi. Wanita yang memiliki warisan tersebut memiliki peluang hingga 85% terkena kanker payudara.

Study UK Cohort mengatakan bahwa pada wanita yang negatif BRCA2 dengan wanita karier BRCA2 tingkat pertama relatif meningkatkan risiko karsinoma payudara (Buchan I *et al*, 2013). Kadar hormon seks yang tinggi pada mutasi BRCA dapat meningkatkan resiko kanker payudara (Widschwendter M; Rosenthal AN; Philpott S, *et al*, 2013).

2.3.3.4 Faktor Reproduksi

Wanita yang memiliki siklus haid lebih karena mereka mulai menstruasi pada usia dini (sebelum usia 12 tahun) dan atau melalui menopause pada usia setelah umur 55 tahun mempunyai resiko tinggi karsinoma payudara. Hal ini mungkin terkait dengan paparan seumur hidup yang lebih tinggi kepada hormon esterogen dan progesteron (*American Cancer Society*, 2009).

2.3.3.5 Terapi Hormonal

Penggunaan hormon dengan gabungan esterogen dan progesteron telah menunjukkan peningkatan resiko kanker payudara, dengan resiko yang lebih tinggi dikaitkan dengan penggunaan jangka masa panjang. Namun, peningkatan resiko kelihatan berkurang

dalam 5 tahun penghentian penggunaan hormon estrogen yang diresepkan untuk wanita tanpa rahim tidak terkait dengan peningkatan resiko terkena karsinoma payudara (*American Cancer Society*, 2009).

2.3.3.6 Obesitas

Wanita obesitas dengan BMI (*Body Mass Index*) yang sangat tinggi memiliki resiko kematian akibat karsinoma payudara dua kali lipat di bandingkan dengan wanita dengan BMI yang lebih rendah. Obesitas meningkatkan resiko seseorang menderita kanker payudara baik jinak ataupun ganas, terutama tumor payudara pasca *menopause*. Hal ini dikarenakan sirkulasi estrogen pada wanita yang telah memasuki masa-masa *menopause* diatur oleh jaringan lemak. Semakin banyak jaringan lemak dimiliki oleh individu, semakin tinggi resiko orang tersebut menderita tumor atau karsinoma payudara (Lorincz and Sukumar, 2006).

2.3.3.7 Kontrasepsi

Penggunaan kontrasepsi oral pada jangka waktu terdekat sedikit meningkatkan resiko karsinoma payudara, namun wanita yang telah berhenti menggunakan kontrasepsi oral selama 10 tahun atau lebih memiliki resiko yang sama dengan wanita yang tidak pernah menggunakan pil (*American Cancer Society*, 2009).

2.4 Stadium Karsinoma Payudara

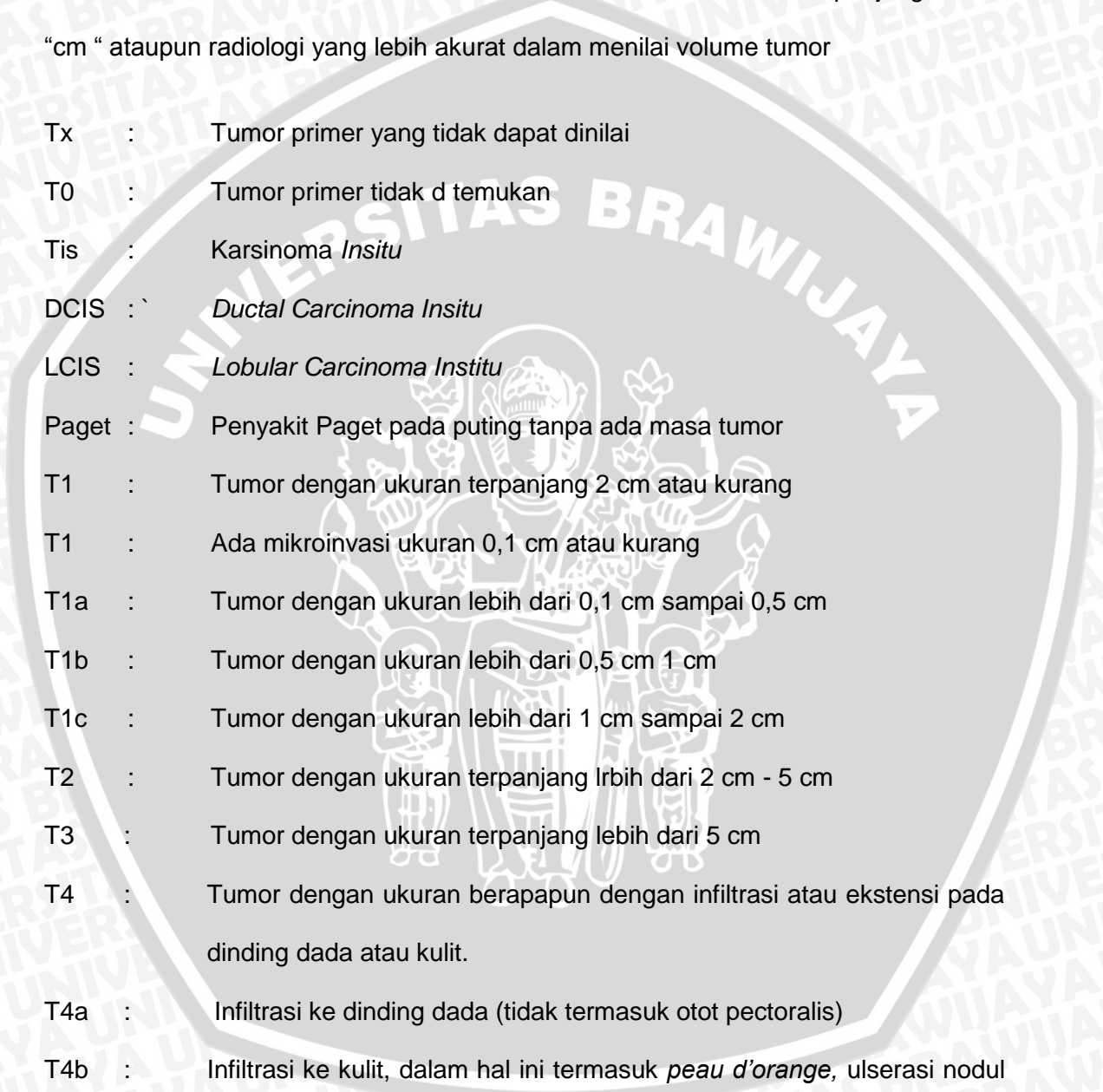
Faktor prognostik yang terpenting adalah ukuran tumor primer, metastasis ke kelenjar getah bening, dan adanya lesi di tempat jauh. Faktor prognostik lokal yang buruk adalah invasi ke dinding dada, ulserasi kulit, dan gambaran klinis karsinoma peradangan. Gambaran ini digunakan untuk mengklasifikasikan perempuan ke dalam kelompok prognostik demi kepentingan pengobatan, konseling, dan uji klinis. Sistem penentuan

repository.ub.ac.id

stadium yang tersering digunakan yang dirancang oleh AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) dari tahun 2002 yang telah mendapatkan revisi beberapa kali. Klasifikasi stadium berdasarkan TNM , yaitu :

1. T = Ukuran Tumor Primer Karsinoma Payudara

Ukuran di buat berdasarkan ukuran klinis diameter tumor terpanjang dalam "cm " ataupun radiologi yang lebih akurat dalam menilai volume tumor

- Tx : Tumor primer yang tidak dapat dinilai
- T0 : Tumor primer tidak d temukan
- Tis : Karsinoma *Insitu*
- DCIS : *Ductal Carcinoma Insitu*
- LCIS : *Lobular Carcinoma Instititu*
- Paget : Penyakit Paget pada puting tanpa ada masa tumor
- T1 : Tumor dengan ukuran terpanjang 2 cm atau kurang
- T1 : Ada mikroinvasi ukuran 0,1 cm atau kurang
- T1a : Tumor dengan ukuran lebih dari 0,1 cm sampai 0,5 cm
- T1b : Tumor dengan ukuran lebih dari 0,5 cm 1 cm
- T1c : Tumor dengan ukuran lebih dari 1 cm sampai 2 cm
- T2 : Tumor dengan ukuran terpanjang lrbih dari 2 cm - 5 cm
- T3 : Tumor dengan ukuran terpanjang lebih dari 5 cm
- T4 : Tumor dengan ukuran berapapun dengan infiltrasi atau ekstensi pada dinding dada atau kulit.
- T4a : Infiltrasi ke dinding dada (tidak termasuk otot pectoralis)
- T4b : Infiltrasi ke kulit, dalam hal ini termasuk *peau d'orange*, ulserasi nodul satelit pada kulit terbatas pada satu payudara yang terkena.
- T4c : Infiltrasi baik pada dinding dada maupun kulit
- T4d : Mastitis karsinomatosa (*Inflammatory Breast Cancer / IBC*)
- 

2. N = Nodes (Kelenjar Getah Bening / KGB)

- Nx : Kelenjar getah bening tidak dapat dinilai
- N0 : Tidak terdapat metastasis KGB
- N1 : Metastasis ke KGB aksila ipsilateral, masih mobil
- N2 : Metastasis ke KGB aksila ipsilateral terfiksasi, dan konglomerasi
- N3 : Klinis ada metastasis pada KGB infraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa metastasis pada KGB aksila, atau klinis terdapat metastasis pada KGB mammae interna dan metastasis KGB aksila
- N3a : Metastasis ke KGB infraklavikula ipsilateral
- N3b : Metastasis ke KGB mammae interna dan KGB aksila
- N3c : Metastasis ke KGB supraklavikula

3. Patologi Nodes (pN) (Pathologic Classification of Breast Cancer)

- pNx : KGB regional tidak bisa dinilai
- pN0 : Tidak terdapat metastasis ke KGB secara patologi, tanpa pemeriksaan tambahan terhadap ITC (*Isolated Tumor Cells*).

Catatan : ITC adalah sel kanker baik tunggal maupun berkelompok dengan ukuran tidak lebih dari 0,2mm, yang hanya terdeteksi dengan teknik pemeriksaan atau pewarnaan khusus seperti immunohistokimia (IHC).

- pN1 : Metastasis pada 1-3 KGB aksila atau KGB mammae interna.
- pN1a : Metastasis pada KGB aksila 1-3 buah.
- pN1b : Metastasis pada KGB mammae interna secara mikroskopis melalui diseksi sentinel nodes.

4. Metastase jauh

- Mx : Metastasis jauh belum dapat dinilai.
- M0 : Tidak terdapat metastasis jauh.
- M1 : Terdapat metastasis jauh.

Menurut *American Joint Committee on Cancer of Breast Carcinoma* :

Stadium 0 : DCIS (termasuk penyakit paget pada puting payudara) dan LCIS.

Stadium I : Karsinoma invasif dengan ukuran 2 cm atau kurang serta kelenjar getah bening negatif.

Stadium IIA : Karsinoma invasif dengan ukuran 2 cm atau kurang disertai metastasis ke kelenjar getah bening atau karsinoma invasif lebih dari 2 cm, tetapi kurang dari 5 cm dengan kelenjar getah bening negatif

Stadium IIB : Karsinoma invasif berukuran garis tengah lebih dari 2 cm, tetapi kurang dari 5 cm dengan kelenjar getah bening positif atau karsinoma invasif berukuran lebih dari 5 cm tanpa keterlibatan kelenjar getah bening.

Stadium IIIA : Karsinoma invasif berukuran berapapun dengan kelenjar getah bening terfiksasi (yaitu invasi ekstranodus yang meluas diantara kelenjar getah bening atau menginvasi kedalam struktur lain) atau karsinoma berukuran garis tengah lebih dari 5 cm dengan metastasis kelenjar getah bening nonfiksasi.

Stadium IIIB : Karsinoma inflamasi, karsinoma yang menginvasi dinding dada, karsinoma yang menginvasi kulit, karsinoma dengan nodus kulit satelit, atau setiap karsinoma dengan metastasis ke kelenjar getah bening mamaria interna ipsilateral.

Stadium IV : Metastasis ke tempat jauh. Sel-sel kanker sudah mulai menyerang bagian tubuh lainnya seperti tulang, paru, hati, otak, kulit dan kelenjar limfyang ada didalam batang leher. Tindakan yang harus dilakukan adalah pengangkatan payudara (Kumar *et al*, 2007).

Stadium Karsinoma Payudara Menggunakan Klasifikasi TNM.

Stadium	Ukuran Tumor	Metastasis Kelenjar Limfe	Metastasis Jauh
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIa	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1,N2	M0
IIIa	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
IIIb	T4	N3	M0
	T apapun	N apapun	M0
IV	T apapun	N apapun	M1

tabel

2.1: Sistem penentuan stadium *International Union Against Cancer and American joint Committee for Cancer and End Result Reporting*. (Gant and Cunningham, 2010)

2.5 Prognosis Penderita Karsinoma Payudara

Kelangsungan hidup penderita karsinoma payudara dipengaruhi oleh banyak hal seperti karakteristik tumor, status kesehatan, faktor genetik, tingkat stress, imunitas, keinginan untuk hidup dan lain-lain. Stadium karsinoma payudara merupakan indikator terbaik untuk menentukan prognosis penyakit ini. Harapan hidup pasien karsinoma payudara dalam lima tahun digambarkan dalam *five-year survival rate* (American Cancer Society, 2013).

Data statistik *5-Years Survival Rates* Karsinoma Payudara Berdasarkan Sistem TNM

:

Sistem TNM

<i>Stage</i>	<i>5-years Survival Rate</i>
0	93%
I	88%
IIA	81%
IIB	74%
IIIA	67%
IIIB	41%
IIIC	49%
IV	15%

Tabel2.2 : National Cancer Data Base, 2001-2002

2.6 Proliferasi Sel

Proliferasi sel normal berlangsung melalui suatu siklus sel yang terdiri dari 4 fase yang ditentukan oleh waktu sintesis DNA, yaitu fase G₁, fase S, fase G₂ dan fase M. Setelah mitosis, sel memasuki fase G₁, yaitu fase sel sangat aktif tetapi tidak mensintesis DNA, atau memasuki fase G₀ untuk istirahat. Pada fase G₀/G₁ kandungan DNA sel adalah diploid (2N). Siklus sel kemudian berlanjut ke fase S saat terjadi sintesis DNA dan kandungan DNA berubah menjadi 4 sel. Fase selanjutnya adalah fase G₂ sebelum memasuki fase M dimana sel membelah diri menjadi 2 sel diploid. Waktu yang diperlukan untuk satu siklus bergantung pada jenis sel dan perbedaan waktu itu terutama difase G₁, bila perlu siklus sel berhenti pada fase ini (*G₁ arrest*) atau pada interfase G₁/S (Kresno SB, 2012).

2.6.1 Fase pada Siklus Sel

Skematik fase siklus sel yang dikendalikan oleh enzim CDK (*cyclin-dependent kinase*). Pada sel prokariota yang tidak memiliki inti sel, siklus sel terjadi melalui suatu proses yang disebut pembelahan biner, sedang pada sel eukariota yang memiliki inti sel, siklus sel terbagi menjadi dua fase fungsional, fase S dan M, dan fase persiapan, G₁ dan G₂:

1. Fase S (sintesis)

Merupakan tahap terjadinya replikasi DNA. Pada umumnya, sel tubuh manusia membutuhkan waktu sekitar 8 jam untuk menyelesaikan tahap ini. Hasil replikasi kromosom yang telah utuh, segera dipilah bersama dengan dua nuklei masing-masing guna proses mitosis pada fase M.

2. Fase M (mitosis)

Interval waktu fase M kurang lebih 1 jam. Tahap dimana terjadi pembelahan sel (pembelahan biner). Pada mitosis, sel membelah dirinya membentuk dua sel anak yang terpisah. Dalam fase M terjadi beberapa jenjang fase, yaitu:

- Profase, fase terjadinya kondensasi kromosom dan pertumbuhan pemintalnya. Pada saat ini kromosom terlihat didalam sitoplasma.
- Prometafase, pada fase ini sampul inti sel terlarut dan kromosom yang mengandung 2 kromatid mulai bermigrasi menuju bidang ekuatorial (piringan metafase).
- Metafase, kondensasi kromosom pada bidang ekuatorial mencapai titik puncaknya
- Anafase, Tiap sentromer mulai terpisah dan tiap kromatid dari masing-masing kromosom tertarik menuju pemintal kutub.
- Telofase, Kromosom pada tiap kutub mulai mengalami dekondensasi, diikuti dengan terbentuknya kembali membran inti sel dan sitoplasma perlahan mulai membelah
- Sitokinesis, Pembelahan sitoplasma selesai setelah terjadi oleh interaksi antara pemintal mitotik, sitoskeleton aktomiosin dan fusi sel, dan menghasilkan dua sel anak yang identik.

3. Fase G (gap)

Fase G yang terdiri dari G1 dan G2 adalah fase sintesis zat yang diperlukan pada fase berikutnya. Pada sel mamalia, interval fase G2 sekitar 2 jam, sedangkan interval fase G1 sangat bervariasi antara 6 jam hingga beberapa hari. Pada fase ini,

sel tetap menjalankan fungsi metabolisnya dengan aktif, tetapi tidak lagi melakukan proliferasi secara aktif. Sebuah sel yang berada pada fase G₀ dapat memasuki siklus sel kembali, atau tetap pada fase tersebut hingga terjadi apoptosis.

Pada umumnya, sel pada orang dewasa berada pada fase G₀. Sel tersebut dapat masuk kembali ke fase G₁ oleh stimulasi antara lain berupa: perubahan kepadatan sel, mitogen atau faktor pertumbuhan, atau asupan nutrisi.

4. Interfase

Merupakan sebuah jeda panjang antara satu mitosis dengan yang lain. Jeda tersebut termasuk fase G₁, S, dan G₂.

2.7 Pemeriksaan Ki-67

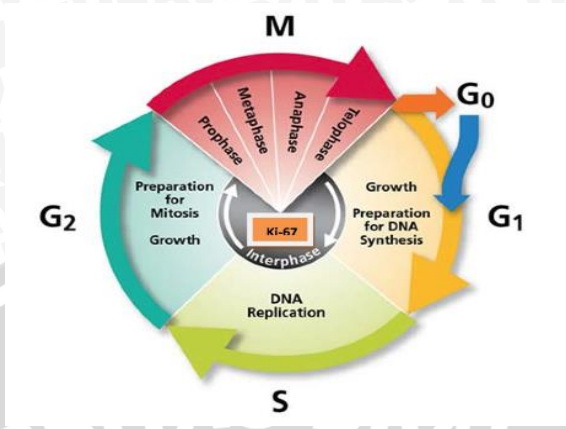
2.7.1 Definisi Ki-67

Ki-67 adalah protein non histon yang ditemukan didalam inti sel yang berhubungan dengan proses proliferasi sel, ditemukan oleh Gerdes *et al.* pada awal tahun 1980, di Universitas Kiel, Jerman (sehingga disebut "Ki"), sedangkan angka 67 adalah urutan nomor kloning dari sebanyak 96 piringan yang telah diberi label. Antigen yang diambil dengan menggunakan antibodi monoklonal tikus yang secara langsung berlawanan dengan antigen inti sel dari limfoma non-hodgkin pada manusia (Yerushalmi *et al*, 2010).

Dengan tidak ditemukannya Ki-67 pada sel yang tidak membelah dan terdapatnya protein ini pada jaringan yang mengalami pembelahan telah menunjukkan bahwa protein ini berperan penting sebagai suatu penanda pembelahan sel. Sejumlah penelitian dalam skala yang besar telah menegaskan temuan ini dan jarang dilaporkan adanya ekspresi Ki-67 pada sel yang tidak membelah. Gen Ki-67 terdapat pada lengan panjang kromosom 10 manusia (10q25) (Yerushalmi *et al*, 2010).

Ekspresi Ki-67 dapat dideteksi disepanjang siklus sel dan intensitas ekspresi Ki-67 tersebut bervariasi sehingga menimbulkan kekuatiran akan terjadinya kesalahan didalam penentuan klasifikasi siklus sel sebagai sel yang tidak membelah (Fasanella *et al*, 2011). Gen Ki-67 diekspresikan pada sel yang mengalami proliferasi selama fase G₁ pertengahan

dan meningkat pada level S dan G2 dan mencapai puncaknya pada fase M serta tidak terdeteksi pada fase istirahat (G0 dan awal G1) (Tan *et al*, 2005).



Gambar 2.4 : Siklus Ki-67 (sumber : *Oncology Reports*, September 2012)

	G0 / Dormant	G1	S	G2	M
		MCM7			
		Ki-67			
		Geminin			
		Aurora A			
		H3S10ph			
Phenotype I (Out of cycle)		Phenotype II (S-G2 predominant)			
		Phenotype III (G2-M predominant)			
Non-proliferating	Licensed	G1 arrest	High proliferating		
	Cell rests	Cell enlarges and makes new proteins	Cell replicates its DNA (DNA Replication)	Cell prepares to divide	Cell divides (Cell Mitosis)

Gambar 2.5:

Proliferasi Sel (**Sumber** : *Oncology Report*. September, 2012).

Ekspresi Ki-67 biasanya ditentukan sebagai persentase sel tumor yang tercat positif oleh antibodi, dengan menggunakan pengecatan inti sebagai kriteria positif yang paling umum (Aleskandarany *et al*, 2011; Yerushalmi *et al*, 2010).

2.7.2 Protein Ki-67 pada Karsinoma Payudara

Ki-67 adalah protein yang ditemukan didalam inti sel yang berhubungan dengan proses proliferasi sel. Tingginya ekspresi Ki-67 berhubungan dengan prognosis buruk pada

penderita kanker payudara dengan memendeknya *disease-free survival* dan *overall survival* (Jeong S et al, 2011).

Jaringan payudara yang sehat mengekspresikan Ki-67 dalam level yang rendah (< 3%). Beberapa peneliti melaporkan bahwa ekspresi reseptor steroid dan antigen KI-67 terdeteksi pada populasi sel yang berbeda pada epitel payudara manusia yang normal, dengan ekspresi Ki-67 secara eksklusif hanya pada sel dengan estrogen reseptor negatif (RE) (Yerushalmi *et al*, 2010; Urrutichoechea *et al*, 2005).

Ekspresi Ki-67 tersebut menunjukkan adanya suatu hubungan yang baik dengan fraksi pertumbuhan dan tampaknya tidak diekspresikan selama proses repair DNA. Lebih lanjut, Ki-67 dinilai sebagai suatu penanda proliferasi sel dan pada kanker payudara invasif telah digunakan untuk mengelompokkan pasien kedalam kategori prognosis yang baik dan buruk (Tan *et al*, 2005).

Ekspresi Ki-67 biasanya ditentukan sebagai persentase sel tumor yang tercat positif oleh antibodi dengan kriteria terekspresi pada bagian inti (Aleskandarany *et al*, 2011; Yerushalmi *et al*, 2010).

Antigen Ki-67 adalah protein dari inti sel yang berperan untuk proliferasi sel hal ini berperan dengan transkripsi ribosom RNA. Inaktivasi antigen KI-67 dapat menghambat sintesis ribosom RNA (Haroon *et al*, 2013).

Ki-67 digunakan untuk immunostaining dari karsinoma payudara yang berproliferasi tinggi. Ki-67 adalah marka seluler untuk proliferasi. Protein ini berperan hanya untuk membantu proliferasi sel. Ki-67 adalah marka yang baik untuk mengetahui tingkat pertumbuhan dari sel-sel tertentu. Fraksi Ki-67 akan positif pada sel tumor (indeks labeling Ki-67) sering dihubungkan dengan perjalanan klinik dari kanker yaitu nilai prognosis *survival* dan rekurensi tumor telah berulang kali terbukti dalam beberapa analisis. (Haroon *et al*, 2013).

Dilakukan dengan pemeriksaan imunohistokimia dan menunjukkan Ki-67 diekspresikan pada fase siklus sel pada S, G1, G2, dan fase M, tetapi tidak ditemukan pada fase G0 (Haroon *et al*, 2013).

2.8 Penatalaksanaan

2.8.1 Kemoterapi

Kemoterapi (kemoterapi) adalah pengobatan dengan obat anti-kanker yang dapat diberikan secara intravena (disuntikkan ke pembuluh darah) atau melalui mulut. Perjalanan obat melalui aliran darah untuk mencapai sel-sel kanker sebagian besar tubuh. Kemoterapi diberikan dalam siklus, dengan masing-masing periode pengobatan diikuti dengan periode pemulihan. Pengobatan biasanya berlangsung selama beberapa bulan.

Setelah operasi (adjuvant kemoterapi): Ketika terapi diberikan kepada pasien dengan tidak ada bukti kanker setelah operasi, itu disebut terapi adjuvan. Pembedahan digunakan untuk menghapus semua kanker yang dapat dilihat, tetapi terapi adjuvan digunakan untuk membunuh sel-sel kanker yang mungkin telah ditinggalkan atau menyebar tetapi tidak dapat dilihat, bahkan pada tes pencitraan. Jika sel-sel ini dibiarkan tumbuh, mereka dapat membangun tumor baru di tempat lain di tubuh. Terapi adjuvan setelah operasi konservasi payudara atau mastektomi mengurangi risiko kanker payudara datang kembali. Radiasi, kemoterapi, terapi bertarget, dan terapi hormon semua dapat digunakan sebagai pengobatan adjuvant.

Sebelum operasi (neoadjuvant kemoterapi): terapi Neoadjuvant seperti terapi adjuvan, kecuali Anda mendapatkan perawatan (atau setidaknya mulai mereka) sebelum operasi bukan setelah. Dalam hal kelangsungan hidup dan kanker datang kembali, tidak ada perbedaan antara mendapatkan kemoterapi sebelum atau setelah operasi. Akan tetapi, kemo neoadjuvant memang memiliki dua manfaat, yaitu: Pertama, kemoterapi dapat mengecilkan tumor sehingga dapat dihilangkan dengan pembedahan kurang luas itulah sebabnya kemoterapi neoadjuvant sering digunakan untuk mengobati kanker yang terlalu besar untuk diangkat dengan operasi pada saat diagnosis (disebut lanjut secara lokal) juga, dengan memberikan kemo sebelum tumor diangkat, dokter dapat lebih melihat bagaimana kanker merespon. Jika set pertama obat tidak mengecilkan tumor, dokter akan tahu bahwa obat lain yang diperlukan.

Untuk kanker payudara stadium lanjut: Kemo juga dapat digunakan sebagai pengobatan utama untuk wanita yang kanker telah menyebar di luar payudara dan daerah ketiak, baik ketika didiagnosis atau setelah perawatan awal. Panjang pengobatan tergantung pada apakah kanker menyusut, berapa menyusut, dan seberapa baik Anda mentoleransi pengobatan.

Dalam kebanyakan kasus (terutama adjuvant dan pengobatan neoadjuvant), kemoterapi yang paling efektif bila kombinasi dari lebih dari satu obat yang digunakan. Banyak kombinasi yang digunakan, dan itu tidak jelas bahwa kombinasi tunggal jelas yang terbaik. Studi klinis terus membandingkan perawatan saat ini yang paling efektif terhadap sesuatu yang mungkin lebih baik.

Obat kemo yang paling umum digunakan untuk kanker payudara dini meliputi antrasiklin (seperti doxorubicin / Adriamycin® dan epirubicin / Ellence®) dan taxanes (seperti paclitaxel / Taxol® dan docetaxel / Taxotere®). Ini dapat digunakan dalam kombinasi dengan obat-obatan tertentu lainnya, seperti fluorouracil (5-FU), siklofosfamid (Cytosan®), dan carboplatin.

Dokter memberikan kemoterapi dalam siklus, dengan masing-masing periode pengobatan diikuti dengan periode istirahat untuk memberikan waktu tubuh untuk pulih dari efek obat. Kemoterapi dimulai pada hari pertama dari setiap siklus, tapi jadwal bervariasi tergantung pada obat yang digunakan. Misalnya, dengan beberapa obat, kemoterapi diberikan hanya pada hari pertama siklus. Dengan orang lain, itu diberikan setiap hari selama 14 hari, atau mingguan selama 2 minggu. Kemudian, pada akhir siklus, jadwal kemo mengulangi untuk memulai siklus berikutnya. Siklus yang paling sering panjang 2 atau 3 minggu, tetapi mereka bervariasi sesuai dengan obat tertentu atau kombinasi obat. Beberapa obat yang diberikan lebih sering. kemoterapi adjuvan dan neoadjuvant sering diberikan untuk total 3 sampai 6 bulan, tergantung pada obat yang digunakan. Pengobatan mungkin lagi untuk kanker payudara stadium lanjut dan didasarkan pada seberapa baik itu bekerja dan apa efek samping yang Anda miliki.

Dosis padat kemoterapi: Dokter telah menemukan bahwa memberikan siklus agen kemoterapi tertentu lebih dekat bersama-sama dapat menurunkan kemungkinan kanker akan datang kembali dan meningkatkan kelangsungan hidup pada beberapa wanita. Hal ini biasanya berarti memberikan kemoterapi sama yang dapat diberikan setiap 3 minggu (seperti AC → T), tetapi memberikan setiap 2 minggu. Obat (faktor pertumbuhan) untuk membantu meningkatkan jumlah sel darah putih diberikan setelah kemoterapi untuk memastikan kembali jumlah sel darah putih normal dalam waktu untuk siklus berikutnya. Pendekatan ini dapat digunakan untuk neoadjuvant dan pengobatan adjuvant. Hal ini dapat menyebabkan lebih banyak masalah dengan jumlah sel darah rendah, sehingga tidak untuk semua orang.

Obat kemo bekerja dengan menyerang sel-sel yang membelah dengan cepat, itulah sebabnya mereka bekerja melawan sel-sel kanker. Tapi sel-sel lain dalam tubuh, seperti yang di sumsum tulang, lapisan mulut dan usus, dan folikel rambut, juga membagi dengan cepat. Sel-sel ini juga mungkin akan terpengaruh oleh kemoterapi, yang dapat menyebabkan efek samping. Beberapa wanita memiliki banyak efek samping; orang lain mungkin hanya memiliki beberapa (*American Cancer Society, 2009*).

