

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Anatomi dan Fisiologi Payudara

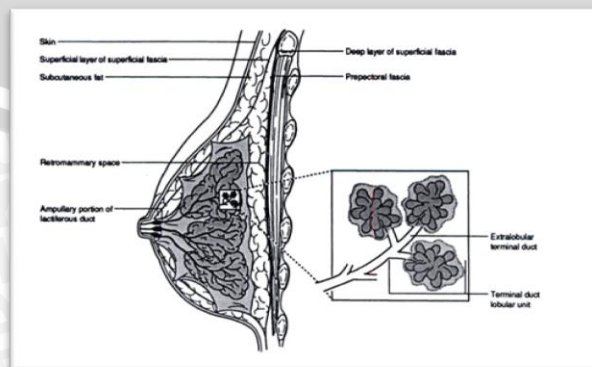
Payudara merupakan ciri-ciri yang khusus pada mamalia dan berfungsi sebagai organ penghasil ASI untuk memberikan nutrisi yang tepat bagi keturunan. Ada beberapa manfaat lain dari menyusui. Secara fisiologis, hal ini berfungsi untuk membantu proses involusi uterus, selain itu hal ini juga dapat membentuk ikatan antara ibu dan anaknya (Dabbs, 2012).

Payudara perempuan tersusun dari kelenjar penghasil ASI (lobus) yang dikelilingi oleh jaringan lemak dan beberapa jaringan ikat (Porter *et. al.*, 2009). Jumlah jaringan lemak bergantung pada banyak faktor termasuk usia, persentase lemak tubuh, dan keturunan (Schuiling dan Likis, 2011). ASI disekresi oleh kelenjar (lobus) dan dialirkan melalui duktus menuju ke puting. Di sekitar puting terdapat area kulit berpigmentasi yang disebut areola (Porter *et. al.*, 2009).

Pada manusia, payudara dikelilingi oleh banyak keutamaan, terdiri dari kelenjar mamaria dengan jumlah sama banyak dengan jaringan adiposa (penentu utama ukuran) dan jaringan ikat padat. Kelenjar tersebut terletak di lapisan subkutan dari anterior dan sebagian di bagian dinding thorak lateral. Masing-masing payudara terdiri dari 15-20 lobus dan setiap lobus terdiri dari banyak lobulus. Pada apex payudara terdapat area berpigmentasi, areola, pada puncak payudara terdapat puting (Jatoi dan Kaufmann, 2010).

Jumlah lobus tidak mempengaruhi ukuran payudara. Cabang dari lobus membentuk 20 sampai 40 lobulus, yang dibagi menjadi beberapa sekretori alveoli. Kelenjar ini secara bersamaan berhubungan dengan serangkaian saluran. Alveoli memproduksi susu dan beberapa substansi lainnya selama proses menyusui. Setiap lobus bermuara pada saluran laktiferus tunggal yang mengalir melalui puting. Oleh karena itu, ada 15 sampai 20 saluran melalui puting, sehingga seperti terdapat banyak lubang di puting. Di belakang puting, duktus laktiferus sedikit membesar untuk membentuk waduk (*reservoir*) yang disebut sinus laktiferus. Setiap sinus berdiameter 2 sampai 4 mm (Schuiling dan Likis, 2011). Bentuk dan keelastisan payudara dibentuk oleh ligamen Cooper yang menghubungkan dinding dada pada kulit payudara (Schuiling dan Likis, 2011).

Persyarafan yang mempersyarafi payudara secara klasik digambarkan berasal dari cabang saraf interkostal anterior dan lateral keempat sampai keenam, dengan interkostal keempat yang menjadi patokan keberadaan dari puting. Cabang-cabang saraf interkostal anterior dan lateral kedua, ketiga, dan keenam, serta tulang subklavikula (dari C3 dan C4), juga turut berkontribusi pada persyarafan payudara. Sebagian besar saraf menjalar dari dalam pleksus sampai ke areola (Jatoi dan Kaufmann, 2010).



**Gambar 2.1 Anatomi dan Fisiologi Payudara(Kopans, 2008)**

### 2.1.1 Pertumbuhan Normal Payudara Masa Embriologi

Perkembangan dan struktur dari glandula mamaria berkaitan dengan kulit. Fungsinya adalah untuk menyekresi susu untuk nutrisi bayi. Fungsi ini langsung dan diperantarai oleh hormon-hormon yang sama dengan yang mengatur fungsi sistem reproduksi. Oleh karena itu glandula mamaria dianggap sebagai pelengkap sistem reproduksi. Glandula mamaria mencapai potensi penuh pada perempuan saat *menarche*; pada bayi, anak-anak, dan laki-laki, glandula ini hanya berbentuk rudimeter (Pendit, 2005).

Perkembangan normal payudara pada masa embriologi diikuti oleh beberapa tahap, dengan tiga tahap utama yakni (Mugea dan Shiffman, 2015):

1. Jumlah sel payudara (glandular dan stomal)
2. Superfisial fascia pada thorax
3. Elemen sinyal (sinyal endokrin, parakrin, dan autokrin)

Pada dasarnya, payudara tumbuh dari tunas ektodermal tunggal. Kira-kira pada usia lima sampai enam minggu kehidupan fetus, garis susu telah terbentuk dan mengalami penebalan ektodermal, menjalar dari aksila menuju pelvis. Ini disebut juga dengan *galactine band*. Pada minggu kesembilan, sebagian besar dari *galactine band* ini berhenti berkembang kecuali *mammary ridge* (lipatan payudara) pada daerah pektoral. Di sinilah masa sel basal berproliferasi membentuk tunas puting (Sabel, 2009).

Pada minggu ke-10 sampai 14 terbentuk *cone stage*. Antara minggu ke-12 sampai 16, sel mesenkimal mengalami diferensiasi menjadi otot polos dari *nipple* dan areola. *Epithelial bud* membentuk *budding stage* dan kemudian bercabang-cabang menjadi 15 sampai dengan 25 strip epitel (*branching stage*)

pada minggu ke-16 kehamilan, dan kemudian strips ini menjadi alveolus sekretoris (Anwardkk., 2011).

Pertumbuhan berikutnya adalah terjadinya diferensiasi elemen folikel rambut, kelenjar sebacea, dan kelenjar keringat, ini yang tumbuh secara penuh pada masa itu sehingga secara genetik pertumbuhan parenkim payudara berasal dari kelenjar Montgomery sekitar *nipple*. Sejauh ini pertumbuhan itu bebas dari pengaruh hormonal. Selama trimester ketiga kehamilan, hormon plasenta masuk sirkulasi janin dan ini merangsang pembentukan kanalisasi dan jaringan cabang-cabang epitel (*canalization stage*) dan proses ini berlangsung dari minggu ke-20 sampai dengan minggu ke-32 kehamilan, dan terbentuklah 15-25 *ductus mammary*. Diferensiasi parenkimal terjadi pada minggu ke-32 sampai dengan ke-40 dan terbentuklah alveolus dan lobulus yang berisi kolostrum (*end vesicle stage*). Pertumbuhan kelenjar payudara yang cepat terjadi pada periode ini sampai 4 kali lipat dan *nipple areola complex* juga tumbuh dan menjadi lebih berpigmen. Pada neonatus, perangsangan jaringan payudara menghasilkan sekresi ASI peralihan (*colostrum milk = witch's milk*) yang dapat keluar pada hari ke-4 sampai dengan 7 neonatus (post partum) (Anwardkk., 2011).

### 2.1.2 Pertumbuhan Normal Payudara Masa Pubertas

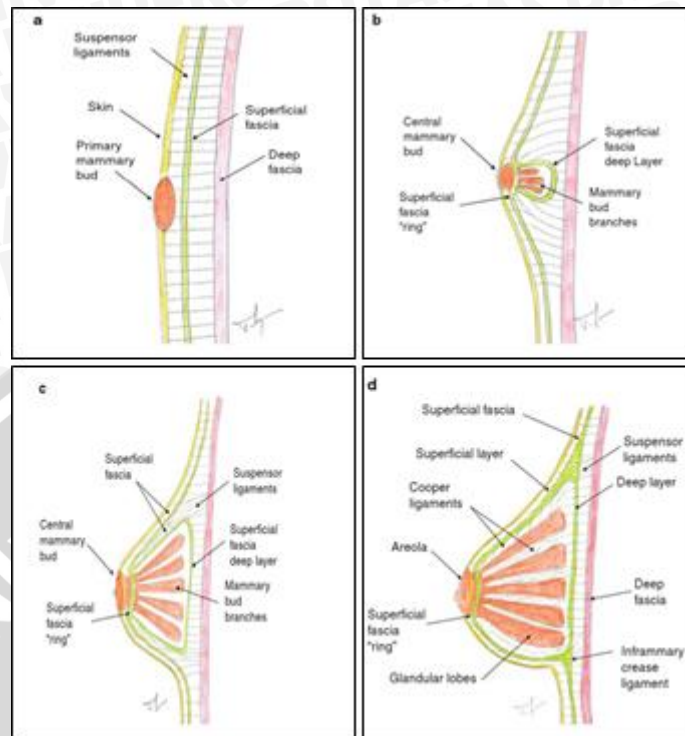
Di bawah pengaruh *gonadotropin-releasing hormone* dari hipotalamus, pubertas dimulai pada anak yang berusia antara 8 dan 12 tahun. Hal ini menyebabkan pelepasan *follicle stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH) dari kelenjar *pituitary*, hasilnya terjadi maturitas pada folikel ovarium dan sekresi estrogen. Saat dimulainya masa pubertas, sirkulasi

estrogen menyebabkan pertumbuhan dari duktus epithelium dan stroma di sekitarnya (Sabel, 2009).

*Follicle stimulating hormone* (FSH) yang menyebabkan premordial folikel ovarium matang menjadi “folikel graff” akan mensekresi estrogen, pertama-tama dalam bentuk  $17\beta$  estradiol. Hormon ini merangsang pertumbuhan dan maturasi dari payudara dan organ genital. Efek fisiologis estrogen terhadap pertumbuhan payudara adalah menstimulasi pertumbuhan duktus longitudinal dari epitel duktus (Anwar *dkk.*, 2011).

### 2.1.3 Perubahan Payudara Dewasa

Payudara dewasa berada tepat pada bagian atas dinding dada anterior. Di bagian atas, payudara terbentang pada ruang interkostal kedua, dimana pada bagian bawah terdapat lipatan inframammaria yang terletak pada ruang interkostal keenam atau ketujuh. Batas medial terletak pada batas lateral sternum, dan batas lateral tepat pada garis midaksila. Bentuk payudara tidak sepenuhnya bulat, melainkan cenderung seperti bentuk tetesan air mata, dengan perpanjangan jaringan payudara pada bagian aksila yang disebut dengan ekor *Spence*. Rata-rata, payudara berdiamet 10 sampai 12 cm dan tebal pusatnya 5 sampai 7 cm. Volume payudara kira-kira 21 sampai 2000 mL, dengan rata-rata 400 mL (Sabel, 2009).

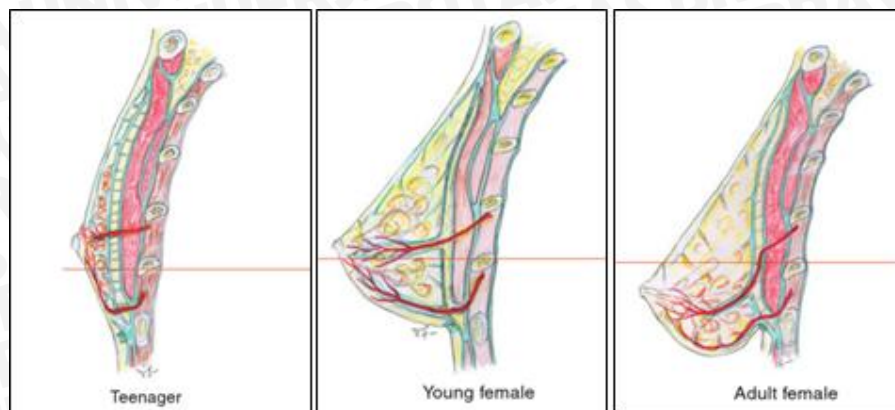


**Gambar 2.2 Perkembangan Payudara(Mugea dan Shiffman, 2015)**

#### 2.1.4 Perubahan Payudara pada Masa Menopause

Payudara perempuan pada masa post-menopause ditandai dengan atrofi kelenjar dalam merespon penarikan estrogen dan progesteron ovarium. Secara mamogram payudara post-menopause tampak lebih banyak lemak dan lebih mudah untuk menilai. Secara histologis pada payudara terdapat peningkatan fibrosis interlobular yang cenderung memisahkan lobulus (Chinyama, 2014).

Kista dapat tumbuh karena tidak lengkapnya proses involusi post-laktasi. Penggantian hormon pada masa post-menopause memiliki kecenderungan untuk meningkatkan kepadatan parenkim pada pemeriksaan mamogram dan mungkin saja dikaitkan dengan nyeri tekan pada payudara (Chinyama, 2014).



**Gambar 2.3 Perbedaan Bentuk Payudara Remaja, Dewasa, dan Menopause (Mugea dan Shiffman, 2015)**

## 2.2 Kanker Payudara

### 2.2.1 Definisi Kanker Payudara

Karsinoma payudara merupakan keganasan yang paling umum pada perempuan; perempuan yang hidup hingga usia 90 tahun memiliki peluang satu dari delapan kemungkinan menderita kanker payudara. Meskipun demikian, kurang dari 20% perempuan penderita kanker payudara invasif meninggal karenanya (Kumaret. al., 2012).

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling banyak diderita perempuan. Sekitar 6% perempuan mengalaminya dan satu di antara 20 penderita, mengalami kematian. Pemeriksaan payudara oleh penderita sendiri atau dokter, dan pengambilan gambar sinar X terhadap payudara perempuan merupakan upaya penting untuk menemukan kanker payudara sedini mungkin (Nugroho, 2009).

Kanker payudara adalah proses proliferasi bersifat ganas yang terjadi pada sel epitelial duktus dan lobulus dari payudara. Keganasan sel epitelial payudara merupakan penyebab kanker yang paling banyak diperkirakan hampir 33% dari total kejadian kanker pada perempuan. Oleh karena itu, penatalak-

sanaan yang baik baik dan deteksi dini amat berguna dalam menurunkan angka mortalitas akibat penyakit ini (LippMan, 2008).

### 2.2.2 Epidemiologi Kanker Payudara

Di *United States* jumlah penderita kanker payudara diperkirakan mencapai 246.660 jiwa dan dari total tersebut diperkirakan jumlah kematian akibat kanker payudara sebesar 40.450 jiwa (Siegelet.al., 2016). Di Indonesia kanker payudara menduduki posisi kedua dari seluruh jenis kanker yang terjadi pada perempuan (Kemenkes, 2015). Prevalensi kejadian kanker payudara di Indonesia pada tahun 2014 sebesar 48.998 (21,4%) kasus dari total kejadian kanker (WHO, 2104). Provinsi Jawa Timur tercatat memiliki penderita kanker payudara sebesar 9.688 penderita (Kemenkes, 2015).

Dua per tiga kematian yang disebabkan karena kanker berasal dari negara dengan pendapatan perekonomian rendah dan menengah. Lebih dari setengah kematian penderita kanker disebabkan oleh kanker paru-paru, kanker payudara, kanker *colon*, kanker lambung, dan kanker liver. Di negara dengan pendapatan perekonomian tinggi, penyebab utama kematian karena kanker pada laki-laki dan perempuan adalah kanker paru-paru, yang diikuti dengan kanker payudara pada perempuan dan kanker *colon* pada laki-laki (WHO, 2014).

### 2.2.3 Klasifikasi Kanker Payudara

Berdasarkan klasifikasi histologis, kanker payudara dibagi menjadi (Mariotti *et.al.*, 2014):

#### 2.2.3.1 Kanker Payudara Non-Invasif

Jenis kanker payudara non-invasif antara lain:



### 1. Karsinoma duktal *in situ*

*Ductal carcinomain situ* (DCIS) merupakan gambaran awal dari kanker payudara (Riker, 2015). *Ductal carcinomain situ* (DCIS) dikenal juga sebagai kanker intraduktal, ditandai dengan proliferasi sel epitel duktal payudara yang mengalami keganasan tanpa disertai adanya invasi pada membran basal (Jatoui dan Kaufmann, 2010). Organisasi kesehatan dunia, WHO, pada tahun 2012 menyempurnakan definisi DCIS, yakni merupakan proliferasi neoplastik yang terbatas pada duktus payudara yang ditandai dengan adanya peningkatan proliferasi sel epitel, hampir tidak terlihat adanya sitologi atipia, dan melekat namun tidak selalu berkembang menjadi karsinoma payudara invasif (Newman dan Bensenhaver, 2015).

### 2. Karsinoma lobular *in situ*

*Lobular carcinoma in situ* (LCIS) merupakan bagian pre-invasif dari karsinoma lobular invasif (Jatoui dan Kaufmann, 2010). *Lobular carcinoma in situ* (LCIS) dianggap sebagai penanda meningkatnya risiko untuk menjadi karsinoma invasif yang mungkin menjadi stadium lebih tinggi atau lesi yang meluas (Taghianet.al., 2010).

## 2.2.3.2 Kanker Payudara Invasif

Jenis kanker payudara invasif antara lain:

### 1. Karsinoma duktal invasif

Merupakan karsinoma payudara yang banyak terjadi. Karsinoma ini ditandai dengan sel tumor yang tumbuh ber-*cohesive* (berkelompok) di kelenjar seperti membentuk formasi lembaran yang memiliki nilai diferensiasi histologi beragam (Taghianet.al., 2010).

Sabel (2009) menyebutkan bahwa secara histologi, sel tumor tersusun atas struktur kelenjar, baik dalam bentuk seperti jaring, tali, trabekula, atau lembaran padat.

## 2. Karsinoma tubular

Merupakan karsinoma yang berinvasi dengan sangat baik dengan prognosis yang baik pula. Beberapa peneliti menyatakan bahwa tumor ini memiliki warna keabu-abuan sampai putih dengan diameter kurang dari sama dengan 2 cm. Penyebaran tumor dari karsinoma jenis ini menyebabkan adanya retraksi (Moinfar, 2007).

Karsinoma tubular jarang ditemui pada kasus keganasan payudara. Secara histologi, tubular carcinoma berbentuk kecil, selapis, angulasi tubulus yang dikelilingi oleh stroma padat, memiliki banyak hyalin dan jaringan elastotik (Sabel, 2009).

## 3. Karsinoma *mucinous* (koloid)

Karsinoma *mucinous* pada payudara memiliki banyak musin yang bentuknya menyerupai agar-agar dan dimana koloni atau bidang dari sel karsinoma tergantung (Taghianet.al., 2010).

## 4. Karsinoma papillary

Bentuk lain kanker payudara yang juga jarang dijumpai dan sering terjadi pada perempuan usia lanjut adalah karsinoma papillary. Karsinoma papillary sering terjadi di area subareola dan dapat mengakibatkan terjadinya *discharge* pada puting payudara. Meski demikian, karsinoma papillary tidak hanya terbatas pada area tersebut dan juga dapat terjadi pada area lain dari payudara. Karsinoma papillary terdiri dari kompleks jaringan papila, memiliki

inti fobrovaskular yang dilapisi oleh lapisan kuboid atau sel epitel kolumnar (Sabel, 2009).

#### 5. Karsinoma lobular invasif

Kanker payudara invasif terbanyak kedua adalah karsinoma lobular invasif. Secara histologi, klasik karsinoma lobular invasif terdiri atas kumpulan sel sejenis yang berinfiltrasi pada jaringan parenkim payudara, yang disebut juga dengan "*single file*" (Sabel, 2009).

Taghianet.al. (2009) juga menyebutkan bahwa karsinoma lobular invasif ditandai dengan sel tumor *dyshesive* (susunan sel yang tidak teratur) menyusup dalam pola barisan tunggal, sering dikelilingi oleh reaksi dari stroma padat.

#### 6. Kanker payudara dengan peradangan

*Inflammatory Breast Cancer*(IBC) merupakan karsinoma payudara yang ditunjukkan dengan adanya sel tumor pada dermal limfatik (Moinfar, 2007). IBC mempengaruhi pembesaran dari payudara, payudara teraba hangat dan terdapat kemerahan, serta memungkinkan adanya perubahan bentuk dari payudara (Ueno dan Cristofanilli, 2012).

### 2.2.3.3 Penyakit Paget pada Puting

Penyakit Paget merupakan keganasan payudara yang jarang terjadi, ditemui sekitar 1% dari total keseluruhan keganasan pada payudara (DeVitaet.al., 2008).

Secara klinis, penderita akan datang dengan keluhan adanya eksema pada puting. Hasil biopsi pada puting menunjukkan adanya sel tumor tanpa keterlibatan epitel pada kulit (Kopans, 2008).

#### 2.2.4 Patofisiologi Kanker Payudara

Kanker payudara sering ditemukan oleh penderita atau pemeriksa dengan keluhan utama adanya massa yang bersifat berbatas, soliter, dan mudah digerakkan. Saat deteksi klinis dilakukan pada 50% penderita, ukuran karsinoma biasanya telah mencapai 2 cm sampai 3 cm dengan invasi kelenjar limfe setempat (paling sering pada kelenjar limfe aksila). Kanker payudara menyebar melalui saluran limfe dan juga secara hematogen. Lesi pada kuadran luar dan sentral biasanya menyebar ke kelenjar limfe aksila. Tumor pada kuadran bagian dalam medial seringkali menyebar ke kelenjar limfe sepanjang arteri mammaria interna. Jika sudah metastase terjadi, dapat menjangkit pada setiap organ atau jaringan tubuh. Metastase tersering adalah paru, tulang, hati, adrenal, dan otak (agak jarang), tetapi arah metastase ini tidak terkecuali untuk seluruh organ (Kumaret.al., 2015).

#### 2.2.5 Faktor Risiko Kanker Payudara

Insiden kanker payudara meningkat tajam dikaitan dengan usia. Secara keseluruhan angka kejadian kanker payudara dinyatakan rendah pada perempuan usia muda (1,4 per 100.000 perempuan berusia 20-24 tahun). Pada perempuan yang mulai memasuki masa transisi ke menopause, angka kejadian kanker payudara dapat meningkat secara substansial (Dabbs, 2012).

Penyebab kanker payudara belum dapat ditentukan namun terdapat beberapa faktor risiko yang telah ditetapkan, keduanya adalah lingkungan dan genetik. Faktor-faktor yang berkaitan dengan peningkatan risiko kanker payudara adalah tempat tinggal di negara berkembang bagian barat, keadaan sosio-ekonomi yang rendah, ras, riwayat penyakit payudara proliferaatif, *menarche* dini, terlambatnya kelahiran anak pertama, menopause yang terlambat, keadaan

nulipara, terapi hormon eksogen, terpajan radiasi, dan faktor-faktor makanan (obesitas dan asupan alkohol yang tinggi) (Pendit, 2005).

Berikut merupakan faktor risiko kanker payudara menurut Hoffman dan Williams (2012):

### 2.2.5.1 Riwayat Reproduksi

#### 1. Siklus Ovulasi

*Menarche* dini dikaitkan dengan permulaan proses ovulasi dini dan hal ini dapat meningkatkan risiko menderita kanker payudara. Sebaliknya, menopause dini, baik terjadi secara alami atau karena tindakan (operasi), dikaitkan dengan menurunnya risiko menderita kanker payudara. Panjang siklus ovulasi perempuan seumur hidupnya berbanding lurus dengan risiko menderita kanker payudara. Kehamilan dapat meningkatkan kadar sirkulasi estradiol yang mana dikaitkan dengan peningkatan risiko jangka pendek. Tetapi kehamilan juga membantu sirkulasi dari ovarium. Akibatnya, semakin tingginya paritas dikaitkan dengan berkurangnya risiko menderita kanker payudara dalam seumur hidupnya (Hoffman dan Williams, 2012).

#### 2. Kehamilan

Payudara merupakan bagian yang unik dari seluruh organ-organ manusia, yang di dalamnya ada primordium (sekelompok sel yang belum matur yang nantinya akan membentuk struktur khusus), selama satu dekade atau lebih sebelum memasuki peningkatan proliferasi saat *menarche*, kemudian belum sepenuhnya matur sampai persalinan pertama. Epitel payudara yang belum matur lebih rentan terhadap karsinogen dibandingkan epitel post laktasi. Oleh karena itu, semakin lama menunda melahirkan anak pertama, semakin meningkatkan risiko mengalami kanker payudara. Pada

nulipara, melahirkan anak pertama sebelum usia 28 tahun dikaitkan dengan penurunan risiko kanker payudara (Hoffman dan Williams, 2012).

### 2.2.5.2 *Benign Proliferasi Payudara dan Riwayat Keluarga*

Kelainan proliferasi jinak pada payudara merupakan pencetus terjadinya kanker payudara, dengan risiko relatif dari 1,5 sampai 4,5, tergantung apakah ada sel epitel tersebut bersifat atipikal atau tidak. Riwayat keluarga menderita kanker payudara mungkin juga merupakan indikasi meningkatnya risiko kanker payudara, terutama pada keturunan langsung atau keturunan tingkat pertama (orang tua, saudara kandung, atau keturunan) (Hoffman dan Williams, 2012).

Dalam beberapa kasus, risiko kanker diturunkan melalui sifat autosomal dominan, diturunkan dari salinan gen *suppressor* kanker yang rusak. Gen mayor *suppressor* tumor seperti BRCA1, BRCA2, TP53, dan CHEK2 memiliki peran fisiologis dalam memperbaiki dan memelihara DNA dari integritas genom yang diketahui rentan mengalami kerusakan pada keluarga dengan riwayat kanker payudara (Kumar *et.al.*, 2015).

Sedangkan Kumare*et.al.*, (2012) menyebutkan risiko major kanker payudara antara lain:

1. Gender: Hanya 1% kanker payudara yang terjadi pada laki-laki.
2. Usia: kanker payudara jarang terjadi sebelum usia 25 tahun. Insidennya meningkat berkaitan dengan usia, dengan rata-rata didiagnosis pada usia 61 tahun bagi kaum Kaukasia, 56 tahun untuk kaum Hispanik, dan 46 tahun pada kaum Afrika-Amerika. Karsinoma pada perempuan muda dikaitkan dengan hilangnya reseptor estrogen (ERs) atau meningkatnya ekspresi reseptor 2 dari faktor pertumbuhan epidermal manusia (HER2).

3. Usia saat *menarche*: *Menarche* dini (kurang dari usia 11 tahun) dan menopause yang terlambat dapat meningkatkan risiko kanker payudara.
4. Usia saat melahirkan pertama: Kehamilan dan persalinan yang lebih awal (usia kurang dari 20 tahun) memiliki separuh dari risiko relatif mengalami kanker payudara dari perempuan nulipara atau perempuan yang melahirkan pertama setelah usia 35 tahun, hal ini dikaitkan dengan proses menyusui; menginduksi diferensiasi terminal dari sel luminal untuk menghilangkan risiko potensial pencetus timbulnya kanker.
5. Keluarga tingkat pertama dengan kanker payudara: Risiko meningkat dengan jumlah keluarga tingkat pertama yang terkena, meskipun 87% mereka dengan riwayat keluarga demikian tidak timbul keganasan. Sebagian besar risiko pada keluarga dimungkinkan karena interaksi dari gen rentan yang berisiko rendah dan faktor non-genetik.
6. Atipikal hiperplasia: Hal ini meningkatkan risiko.
7. Ras/Etnik: Risiko pada perempuan yang berusia 50 tahun akan mengalami karsinoma invasif dalam 20 tahun yang rata-rata terjadi 7% pada perempuan Kaukasian, 5% pada perempuan Afrika-Amerika, dan kurang dari 4% pada perempuan Hispanik dan Kepulauan Asia/Pasifik. Namun, perempuan Afrika-Amerika dan Hispanik cenderung lebih sering menunjukkan kejadian keganasan dan angka mortalitas yang lebih tinggi, pada sebagian yang terkait dengan variasi gen risiko kanker.
8. Paparan esterogen: Terapi hormon postmenopause meningkatkan risiko 1,2 sampai 1,7 kali lipat, meskipun kontrasepsi oral tidak meningkatkan risiko. Mengurangi esterogen endogen melalui ooforektomi atau blokade hormonal dapat mengurangi risiko kanker payudara.

9. Kepadatan payudara, paparan radiasi, dan karsinoma endometrium (mungkin mencerminkan lamanya keterpaparan esterogen): semua hal ini dapat meningkatkan risiko.
10. Pengaruh geografis: Kejadian kanker payudara empat sampai tujuh kali lipat lebih tinggi terjadi di *United States* dan Eropa dikaitkan dengan perbedaan budaya dalam hal paritas dan waktu, menyusui, diet, obesitas, dan aktivitas fisik.
11. Diet: Tingkat konsumsi alkohol yang berlebih dapat meningkatkan risiko, sementara itu konsumsi kafein dirasa mampu menurunkan risiko.
12. Obesitas: Obesitas pada orang yang lebih muda dari 40 tahun menurunkan risiko dengan meningkatkan sirkulasi onovulatory, sementara itu obesitas yang terjadi *post-menopause* meningkatkan risiko melalui sintesis esterogen tambahan.
13. Menyusui: Semakin tinggi durasi menyusui, semakin tinggi penurunan risiko secara keseluruhan.

### **2.2.6 Manifestasi Klinis Kanker Payudara**

Manifestasi klinis kondisi keganasan pada payudara antara lain adanya nyeri, benjolan, dan *discharge* pada puting (Santen. 2010; Chinyama, 2014). Benjolan yang teraba pada payudara terasa agak keras dan lebih sering dijumpai pada kuadran atas bagian luar. Daerah tersebut merupakan daerah yang paling banyak memiliki jaringan glandular (LeMoneet. *al.*, 2014).

Manifestasi klinis lainnya yakni keadaan abnormal dari puting, seperti adanya ruam dan erupsi yang terdapat di daerah sekitar puting serta adanya penarikan pada puting, perubahan posisi dari puting, nyeri pada area puting, sensasi rasa terbakar, dan tertusuk-tusuk pada payudara (LeMoneet. *al.*, 2014).



### 2.2.7 Stadium Kanker Payudara

Stadium kanker payudara merupakan hal penting untuk memprediksi hasil pengobatan, rencana pengobatan, dan perbandingan efek pengobatan saat uji klinis. Stadium klinis didasarkan pada hasil pemeriksaan dan temuan radiografi, sedangkan kondisi patologis didasarkan pada hasil pengukuran besar tumor dan penilaian patologis berdasarkan keterlibatan pada kelenjar betah bening setelah dilakukannya operasi primer. Tahap pembedahan kanker payudara didasarkan pada sistem TNM, yang termasuk di dalamnya ukuran tumor primer (T), daerah kelenjar getah bening yang terlibat (N), dan seberapa jauh metastasis terjadi (M). Untuk pasien dengan hasil klinis dan sonografi pada ketiak negatif, hasil biopsi sentinel kelenjar limfe sebagian besar bengkak perlu dilakukan pengangkatan seluruh nodus limfe aksila (Hoffman dan Williams, 2012). Kemungkinan lain, metastase aksila mungkin didagnosis sebelum operasi dengan panduan sonografi menggunakan jarum biopsi, di 18% pasien dengan hasil klinis aksila negatif (Hoffman dan Williams, 2012).

Berikut klasifikasi TNM (Bombardieriet.al., 2008):

1. Tumor Primer (T), diklasifikasikan menjadi:
  - 1) Tx : Ukuran tumor primer tidak dapat diperkirakan.
  - 2) T0 : Tidak ditemukan adanya tumor primer.
  - 3) Tis : Karsinoma insitu (tumor yang belum invasif).
    - A. Tis (DCIS) : Duktus karsinoma *insitu*.
    - B. Tis (LCIS) : Lobular karsinoma *insitu*.
    - C. Tis (Paget) : Paget (pertumbuhan kanker payudara di sekitar puting) pada puting tanpa disertai tumor (penyakit Paget berhubungan dengan tumor yang diklasifikasikan berdasarkan ukuran dari tumor).

4) T1 : Ukuran tumor  $\leq 2$  cm.

A. T1 mic : Mikroinvasi  $\leq 0,1$  cm.

B. T1a : Ukuran tumor  $>0,1$  cm sampai  $\leq 0,5$  cm.

C. T1b : Ukuran tumor  $>0,5$  cm sampai  $\leq 1$  cm.

D. T1c : Ukuran tumor  $>1$  cm sampai  $\leq 2$  cm.

5) T2 : Ukuran tumor  $>2$  cm sampai  $\leq 5$  cm.

6) T3 : Ukuran tumor  $>5$  cm.

7) T4 : Tumor dengan ukuran berapa pun dengan perlekatan pada dinding dada dan kulit.

A. T4a : Perlekatan pada dinding dada, tidak melibatkan otot pektoralis.

B. T4b : Tumor disertai odema (*peau d'orange*) atau ulserasi pada kulit payudara.

C. T4c : Gabungan antara T4a dan T4b.

D. T4d : Inflamasi karsinoma

2. Kelenjar limfe regional (N), diklasifikasikan menjadi:

1) Nx : Tidak dapat diperkirakan.

2) N0 : Tidak ada metastase ke kelenjar limfe regional.

3) N1 : Terdapat metastase ke salah satu sisi kelenjar limfe dan belum terjadi perlekatan, masih berpindah-pindah.

4) N2 : Terdapat metastase ke salah satu kelenjar limfe aksila dan sudah terjadi perlekatan pada jaringan di sekitarnya.

A. N2a : Terdapat metastase ke kelenjar limfe aksila dan sudah terjadi perlekatan antar satu dan lainnya.

B. N2b : Terdapat metastase ke kelenjar limfe aksila dan sudah terjadi perlekatan ke jaringan sekitarnya.

5) N3 : Terdapat metastase ke satu sisi kelenjar limfe infraklavikular, atau secara klinis tampak jelas pada satu sisi kelenjar limfe *mammary internal*, dan berdasarkan pada pemeriksaan klinis terdapat metastasis pada kelenjar limfe, atau metastasis pada satu sisi kelenjar limfe supklavikular dengan atau tanpa disertai metastase ke kelenjar limfe aksila maupun *mammary internal*.

A. N3a : Terdapat metastasis pada satu sisi kelenjar limfe infraklavikular dan kelenjar limfe aksila.

B. N3b : Terdapat metastasis pada satu sisi kelenjar limfe *mammary internal* dan kelenjar limfe aksila.

C. N3c : Terdapat metastasis pada satu sisi kelenjar limfe supklavikular.

3. Metastase (M)

1) Mx : Metastase tidak dapat diperkirakan.

2) M0 : Tidak terdapat metastase yang jauh.

3) M1 : Terdapat metastase jauh disertai infiltrasi pada kulit di sekitar payudara.

Pembagian stadium kanker payudara menurut Gradisharet.al. (2014) sebagai berikut:

**Tabel 2.1 Penggolongan Stadium Kanker Payudara IIA-III C**

Stadium IIA	Stadium IIB	Stadium IIIA	Stadium IIIB	Stadium IIIC
T2, N0, M0	T2, N1, M0	T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0	T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0	T, N3, M0

Sumber: Gradisharet.al., 2014, p. 542-590

DeVitaet.al. (2008) menyebutkan pembagian stadium kanker payudara juga berdasarkan keterlibatan TNM. Berikut pembagiannya:



Tabel 2.2 Penggolongan Stadium Kanker Payudara 0-IV

Stadium 0	Stadium I	Stadium IIA	Stadium IIB	Stadium IIIA	Stadium IIIB	Stadium IIIC	Stadium IV
Tis, N0, M0	T1 <sup>f</sup> , N0, M0	T0, N1, M0 T1 <sup>f</sup> , N1, M0 T2, N0, M0	T2, N1, M0 T3, N0, M0	T0, N2, M0 T1 <sup>f</sup> , N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0	T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0	Beberapa T, N3, M0	Beberapa T, beberapa N, M1

Sumber: DeVitaet. al., 2008, p. 1617-1623

### 2.2.8 Deteksi dan Diagnosa Kanker Payudara

Beberapa cara yang dapat dilakukan untuk mendeteksi keberadaan kanker payudara dengan cara sebagai berikut:

#### 1. Pemeriksaan Payudara Sendiri

Pemeriksaan payudara sendiri setiap bulan direkomendasikan dari usia 20 tahun. Pemeriksaan harus dilakukan setelah haid, dengan cara membandingkan kedua payudara. Mula-mula harus dilakukan pengamatan terhadap payudara di depan cermin dalam tiga posisi: lengan di bawah, lengan di atas kepala, dan lengan di pinggang dengan tubuh sedikit membungkuk ke depan sembari mencari adanya perubahan kulit, lipatan kulit, dan kerusakan jaringan atau puting. Kemudian, menempatkan satu lengan di belakang kepalanya. Dengan menggunakan tangan yang lain, payudara dipalpasi dengan menggunakan bantalan-bantalan jari dari puncak ke bagian dasar, dari daerah di bawah ketiak hingga garis bra bawah, kemudian ke seluruh payudara secara berlanjut membentuk pola garis vertikal dari klavikula ke bawah, sejajar dengan tulang payudara. Gunakan tekanan dengan kekuatan ringan, sedang, dan kuat. Daerah aksila harus diperiksa dengan cermat.

Perempuan

dengan payudara berukuran besar dapat mengambil posisi telentang, payudara disokong dengan satu tangan sambil palpasi dengan tangan lain (Sinclair, 2009).

Menurut Saunders, dan Jassal (2009), pemeriksaan payudara sendiri dilakukan dengan dua cara, yakni:

1) Lihat

Gunakan cermin untuk memeriksa perubahan payudara. Khususnya, lihat perubahan pada kulit: warnanya, tarikan atau lekukan, cekungan, benjolan yang bahkan mungkin tidak terlihat menggebu pada kulit. Selain itu, lihat pada perubahan puting seperti retraksi atau inversi, kering atau terdapat ulserasi ringan. Inspeksi harus dilakukan dengan berbagai posisi seperti membungkuk, tangan menekan pinggul, dan kedua tangan diangkat ke atas. Saran merubah posisi saat pemeriksaan adalah untuk memberikan kesempatan melihat lebih jelas hal-hal yang tidak biasanya terjadi pada payudara. Kedua payudara harus terlihat mirip.

2) Merasakan

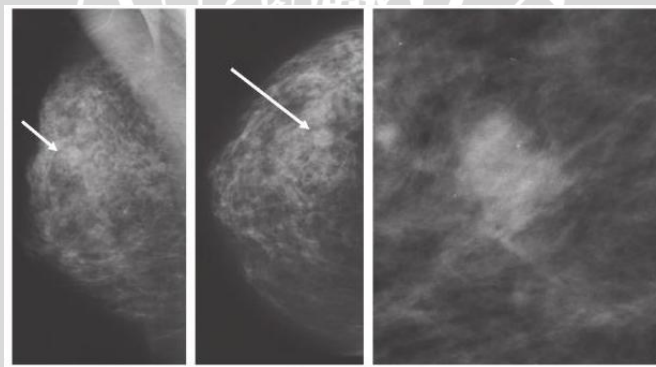
Mandi merupakan waktu yang baik untuk melakukan perabaan pada payudara. Air dan sabun membuat lebih mudah dan lebih meningkatkan kemungkinan terdeteksinya benjolan.

2. Mamografi

Saat ini mamografi merupakan hal terpenting untuk memberikan gambaran evaluasi gangguan pada payudara. Mamografi digunakan untuk skrining pada perempuan yang asimtomatik dan dapat juga untuk membantu mendiagnosa bagi perempuan mengalami keluhan dari gejala yang muncul.

Ketika skrining mamografi dilakukan, terdapat dua standart yang digunakan sebagai patokan; penampang dari *mediolateral oblique* (MLO) dan penampang dari *craniocaudal* (CC). *Mediolateral oblique*(MLO) menampilkan tekanan pada payudara sepanjang bidang 45°C yang membujur dari kuadran atas dalam sampai kuadran bawah luar, dengan tabung X-ray yang dirotasikan sejajar dengan serat otot pektoralis. *Craniocaudal* (CC) menampilkan posisi payudara dari atas kaset *holder*, dengan tabung X-ray yang diposisikan dari superior sampai inferior (Sabel, 2009).

Dengan penapisan menggunakan mamografi, karsinoma payudara dapat dideteksi sebelum tumor dapat diraba. Ukuran rata-rata karsinoma invasif saat penapisan sekitar 1 cm, dan hanya 15% tumor ini telah mengalami metastasis ke kelenjar. Sebagai tambahan, *Ductal carcinoma in situ*(DCIS) sering ditemukan sebelum karsinoma invasif saat penapisan (Kumaret.al., 2015).

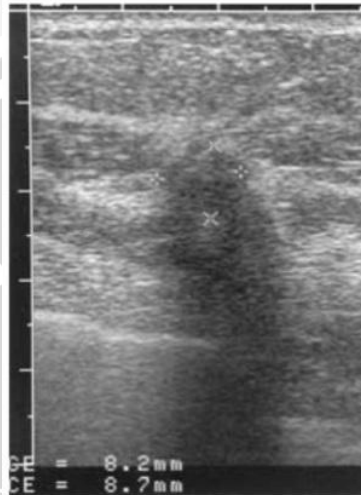


**Gambar 2.4 Mamografi(Benson et. al., 2013)**

### 3. Ultrasonografi

Teknik penggunaan ultrasonografi bergantung pada kondisi nyata bahwa perbedaan tekstur jaringan menghasilkan suara dengan frekuensi yang berbeda, dideteksi oleh transduser; diubah menjadi sebuah gambar yang diinterpretasikan sebagai proses spesifik dari penyakit. Penggunaan ultrasonografi transduser dengan frekuensi rata-rata 12-15MHz kini banyak

digunakan sebagai skrining tambahan untuk mammografi. Lesi kurang dari 5 mm dapat terdeteksi dengan metode ini di balik jaringan lemak payudara (Chinyama, 2014).



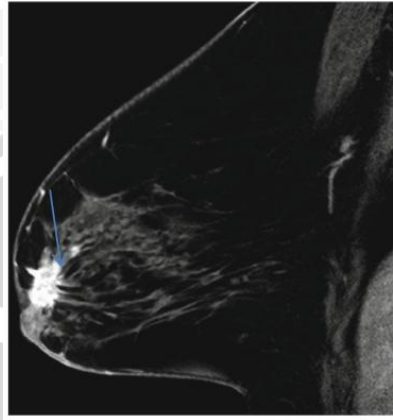
**Gambar 2.5 Ultrasonografi(Rovereet. al., 2006)**

#### 4. MRI (*Magnetic Resonance Imaging*)

*Magnetic resonance imaging* (MRI) adalah teknik penggambaran, dimana penilaian payudara dan organ lain di bagian dalam tubuh tanpa menggunakan radiasi. Intensitas sinyal bergantung pada urutan gelombang yang menstimulasi proton dan karakteristik jaringan saat pemeriksaan. *Magnetic resonance imaging*(MRI) tidak rutin digunakan untuk skrining payudara. Sama halnya dengan ultrasonografi, MRI digunakan untuk menilai hasil mamografi yang sulit mendeteksi lesi (Chinyama, 2014).

Penegakan diagnosa kanker payudara ditentukan melalui pemeriksaan irisan jaringan dan berdasar pada hasil rekam medis. Diagnosa patologis ditegakkan dari kolaborasi antara dokter dan ahli patologi mengenai riwayat pasien, hasil biopsi payudara sebelumnya, iradiasi dada sebelumnya, riwayat kehamilan, karakteristik dari abnormalitas biopsi (misalnya: palpasi, mammografi), keadaan klinis dari kelenjar getah bening, adanya inflamasi

atau abnormalitas kulit lainnya, dan pengobatan yang diberikan sebelumnya (misalnya: kemoterapi, terapi radiasi) (Gradisharet.al., 2014).



**Gambar 2.6 MRI (Magnetic Resonance Imaging)(Shetty, 2015)**

### 2.2.9 Penatalaksanaan Kanker Payudara

Secara konseptual, penatalaksanaan kanker payudara melibatkan pengobatan dari penyakit lokal dengan operasi, terapi radiasi, atau keduanya, dan pengobatan dari penyakit sistemik menggunakan sitotoksik kemoterapi, terapi endokrin, terapi biologis, atau kombinasi dari terapi ini. Kebutuhan dan pemilihan dari berbagai terapi lokal dan sistemik didasarkan pada beberapa faktor prognostik dan prediktif. Faktor-faktor ini meliputi histologi tumor, karakteristik klinis dan patologis dari tumor utama, keadaan kelenjar getah bening di aksila, kadar hormon reseptor tumor, keadaan HER2 tumor, hasil tes multigen, ada atau tidaknya metastasis, kondisi morbiditas pasien, dan status menopause (Gradisharet.al., 2014).

Penatalaksanaan terapi sistemik preoperatif kanker payudara dilakukan pada semua stadium, yakni pada stadium IIA, IIB, IIIA, dan yang memenuhi kriteria untuk pengobatan kanker dengan dilakukannya operasi kecuali untuk ukuran tumor serta pada stadium IIIA, IIIB, dan IIIC dengan cara berikut (Gradishar et. al., 2014):



1. Riwayat dan pemeriksaan fisik.
2. *Complete blood count*(CBC), platelet.
3. Uji fungsi liver dan alkalin fosfatase.
4. Diagnostik bilateral mammogram, penggunaan USG.
5. *Review* patologi.
6. Penentuan status ER/PR tumor dan status HER2.
7. Konseling genetik untuk pasien dengan risiko tinggi kanker payudara herediter.
8. Konseling genetik untuk pasien dengan risiko tinggi kanker payudara herediter.
9. *Magnetic resonance imaging*(MRI) payudara (pemeriksaan opsional), dengan pertimbangan khusus untuk mammografi tumor yang tersembunyi.
10. Konseling fertilitas jika masuk pada masa premenopause.
11. Pertimbangan untuk tahap sistemik (terutama jika terdapat tanda dan gejala):
  - 1) Diasnotik dengan CT pada dada.
  - 2) Diasnotik dengan CT atau MRI pada abdomen ± pelvis.
  - 3) *Scan* tulang atau PET/CT sodium flouride (kategori IIB).
  - 4) Diasnotik dengan FGD-PET/CT *scan* (opsional, kategori IIB).

Pengobatan kanker payudara melibatkan multidisiplin ilmu, diantaranya ahli bedah, spesialis onkologi, dan spesialis radiasi onkologi. Operasi dan terapi radiasi dimaksudkan untuk membunuh seluruh tumor lokal atau regional dengan cara memaksimalkan obat yang digunakan dan meminimalkan risiko tumbuhnya tumor lokal atau regional berulang (Hoffman dan Williams, 2012).

Hoffman dan Williams (2012) menyebutkan dalam bukunya terkait penatalaksanaan kanker payudara, yakni:

1. Operasi.
2. Kemoterapi

Jika diberikan, kemoterapi adjuvan biasanya diberikan setelah operasi utama tetapi sebelum dilakukannya terapi radiasi. Kemoterapi neoadjuvan diberikan sebelum operasi definitif.

Terapi radiasi menyebabkan kerusakan pada untaian DNA dalam sel kanker yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker lebih lanjut. Kemoterapi mengacu pada pengobatan kanker yang menggunakan obat-obatan yang diberikan secara oral ataupun intravena. Kemoterapi memiliki efek samping terapi yang berat dan tidak semua penderita kanker payudara cocok untuk terapi ini (Majeedet.al., 2014).

3. Terapi Hormonal dan Terapi yang Ditargetkan

Terapi hormonal yang digunakan bagi tumor dengan esterogen reseptor positif. Pada perempuan premenopause atau postmenopause, salah satu pilihannya adalah esterogen-reseptor modulator *tamoxifen* (Hoffman dan Williams, 2012).

Menurut beberapa penelitian yang telah dilakukan untuk membandingkan tingkat respon objektif dan operasi konservatif payudara dengan pengobatan menggunakan *tamoxifen*, *asnaastrozole*, *anastrozole* dan *tamoxifen*, dan *letrozole*. Secara konsisten ditunjukkan bahwa penggunaan salah satu dari *anastrozole* atau *letrozole* saja dapat meningkatkan tingkat dari operasi konservatif payudara jika dibandingkan dengan penggunaan *tamoxifen* (Gradisharet.al., 2014).

Selektif esterogen reseptor modulator juga efektif dalam pengobatan tumor payudara, ditinjau dari efeknya dalam mengikat reseptor esterogen dan mencegah aksi dari esterogen reseptor yang berfungsi sebagai antagonis dari reseptor. Namun, pada saat yang sama selektif esterogen reseptor modulator bertindak sebagai agonis yang sama pada jaringan lainnya. *Tamoxifen* adalah substansi yang berfungsi sebagai selektif esterogen reseptor modulator. *Tamoxifen* bekerja sebagai antagonis pada jaringan payudara untuk menghambat sel-sel tumor, oleh karena itu juga memiliki potensi agonistis di beberapa jaringan lain, misalnya uterus dan jaringan tulang (Majeed *et. al.*, 2014).

Penelitian terbaru telah memperkenalkan suatu harapan baru tentang terapi bagi penderita kanker payudara, meliputi (Majeed *et. al.*, 2014):

1. Terapi adjuvan, merupakan terapi yang diberikan setelah pengobatan utama (operasi) dengan tujuan sebagai preventif. Ini meliputi terapi radiasi, kemoterapi, dan terapi hormonal (Regan *et. al.*, 2011; Majeed *et. al.*, 2014).
2. Terapi neoadjuvan, merupakan terapi yang diberikan sebelum operasi atau terapi utama lainnya. Tujuan utama terapi neoadjuvan ini adalah untuk memperkecil ukuran dari tumor payudara yang memfasilitasi operasi. Disarankan terapi ini lebih baik hanya digunakan pada perempuan post-menopause yang menderita kanker payudara (Chia *et. al.*, 2010).
3. Monoklonal antibodi, bertujuan untuk menekan ekspresi berlebih dari HER2 *tyrosine kinase*. *Trastuzumab* (antibodi monoklonal) yang digunakan untuk membatasi porsi ekstraselular dari HER2 dan *lapatinib* yang menghambat HER2 direk. Bagaimanapun respon terapi ini dapat mengurangi munculnya kondisi resisten. (Cortes *et. al.*, 2014).

4. Inhibitor enzim. Terapi variasi dan kemoterapi yang banyak digunakan pada pengobatan kanker payudara ternyata juga dapat mengalami resisten, hal ini dikarenakan perubahan metabolik dari sel-sel kanker. Sehingga dialihkan pada terapi lain yakni dengan pemberian enzim yang berbeda, seperti karbonat anhidrase IX (CAIX) (Wardet.al., 2013).

#### 2.2.10 Prognosis Penderita Pasca Pengobatan

Prognosis kanker payudara dipengaruhi berbagai variabel, tiga di antaranya merupakan komponen dari penetapan stadium menurut klasifikasi TNM. Beberapa variabel yang mempengaruhi prognosis kanker payudara antara lain (Kumaret.al., 2015):

1. Invasi dan Besar Tumor

Karsinoma in situ mempunyai prognosis baik (kemungkinan bertahan hidup 5 tahun ke depan adalah 90%), demikian juga karsinoma invasif dengan ukuran kurang dari 2 cm (kemungkinan bertahan hidup 5 tahun ke depan adalah 87%).

2. Luasnya Metastase ke Kelenjar Limfe

Jika tidak dijumpai metastase ke kelenjar getah bening aksila kemungkinan bertahan hidup 5 tahun ke depan mendekati 80%. Jika terdapat 16 atau lebih kelenjar getah bening terjangkit kemungkinan bertahan hidup 5 tahun ke depan kurang dari 50%.

3. Jauhnya Metstasis

Penderita yang mengalami penyebaran hematogen jarang mendapatkan kesembuhan walaupun kemoterapi dapat memperpanjang kemungkinan bertahan hidup (kemungkinan bertahan hidup 5 tahun ke depan sekitar 15%).

#### 4. Derajat Histologis

Karsinoma dengan diferensiasi baik berhubungan dengan prognosis secara bermakna lebih baik daripada karsinoma berdeferensiasi buruk. Karsinoma berdiferensiasi sedang, biasanya mempunyai prognosis baik, tetapi kemungkinan bertahan hidup 20 tahun ke depan mendekati karsinoma berdiferensiasi buruk.

#### 5. Tipe Histologis Karsinoma Payudara Khusus.

Tipe karsinoma payudara khusus (tubuler, meduler, dan musinosum) berhubungan dengan prognosis yang sedikit lebih baik daripada karsinoma jenis "*no special type*" (karsinoma duktal). Pengecualian utama adalah karsinoma dengan peradangan (*inflammatory carcinoma*) yang mempunyai prognosis buruk.

#### 6. Ada atau Tidaknya Reseptor Esterogen atau Progesteron.

Adanya reseptor hormon memberikan prognosis yang sedikit lebih baik. Walaupun demikian, alasan praktis untuk menentukan adanya reseptor hormon adalah untuk memprediksi reaksi terhadap terapi. Reaksi tertinggi (sekitar 80% penderita) terhadap terapi anti-esterogen (ovarektomi atau tamoxifen) diperoleh pada perempuan yang menunjukkan kedua reseptor estrogen dan progesteron. Reaksi lebih rendah (25% sampai 45%) jika hanya didapatkan reseptor esterogen. Jika tidak dijumpai ekspresi kedua reseptor, maka hanya sangat sedikit penderita (kurang dari 10%) yang bereaksi.

#### 7. Ekspresi Berlebih dari HER2/NEU.

Ekspresi protein berlebih yang terikat di membran ini biasanya disebabkan oleh amplifikasi gen dan dapat ditentukan secara imunohistokimia (menentukan kadar protein) atau melalui hibridisasi fluoresensi *in situ* (yang

menentukan jumlah *copy* gen). Ekpresi berlebihan berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk.

Buruknya prognosis dikaitkan dengan usia awal saat diagnosis ditegakkan dan interval waktu terakhir melahirkan hingga diagnosa ditegakkan berhubungan dengan prognosis dari kanker payudara. Perempuan yang didiagnosa mengalami kanker payudara dekat dengan kehamilan cenderung untuk lebih muda dan memiliki stadium penyakit yang sudah lanjut, tingkat histologi penyakit lebih tinggi dan proporsi esterogen reseptor (ER) tumor negatif yang lebih tinggi pula (Alsaker *et. al.*, 2012).

Kanker payudara pada perempuan yang berusia muda dikaitkan dengan prognosis yang buruk, sebagian dikarenakan representasi berlebih dari subtype yang lebih agresif, seperti *triple* negatif (ER-, PR-, HER-) atau HER2 positif kanker payudara. Selain itu mereka lebih cenderung untuk terdeteksi pada stadium lanjut atau terlambat untuk mendiagnosis karena sedikit sekali kecurigaan dari pasien atau dokter. Faktor-faktro ini menjadi predisposisi untuk lebih rentan terjadi *loco-regional* berulang dan metastasis lebih jauh yang memberikan kontribusi lebih buruk pada perempuan muda dengan kanker payudara. Banyak penelitian menunjukkan prognosis yang buruk bahkan setelah faktor patologis dan stadiumnya telah dikendalikan (Assi *et.al.*, 2013).

Berdasarkan penelitian yang dipublikasikan oleh Metcalfe *et.al.* (2014) menyebutkan bahwa penderita kanker payudara karena karier mutasi gen BRCA1 memiliki prognosis yang lebih buruk dibanding dengan penderita kanker payudara karena karier mutasi gen BRCA2 atau penderita yang bukan karier keduanya, tetapi hanya di antara perempuan yang tidak menerima kemoterapi. Hal ini mungkin dibenarkan untuk mempertimbangkan dilakukannya kemoterapi

untuk seluruh perempuan penderita kanker payudara yang disebabkan oleh BRCA.

## 2.3 Riwayat Obstetri sebagai Faktor Risiko Kanker Payudara

### 2.3.1 Usia *Menarche* dan Menopause

Meningkatnya usia saat *menarche* dikaitkan dengan berkurangnya kejadian kanker payudara; dengan setiap kenaikan satu tahun usia *menarche*, risiko kanker payudara berkurang 5%. Bersamaan dengan itu, meningkatkan rentang usia reproduksi dengan usia menopause yang terlambat dapat meningkatkan risiko kanker payudara, diperkirakan karena risiko paparan seumur hidup yang lebih besar sirkulasi hormon. Perubahan sekuler usia saat *menarche* dan menopause pada perempuan yang lahir pada awal abad ke-20 patut diperhatikan, dan mungkin memiliki implikasi untuk kejadian kanker payudara (Sauteret.al., 2010).

Hal ini didukung oleh Dabbs (2012) yang juga menyatakan bahwa *menarche* lebih awal dan terlambatnya menopause memiliki risiko untuk mengalami kanker payudara lebih tinggi, meskipun ooforektomi post-menopause menurunkan risiko tersebut.

### 2.3.2 Usia Pertama Melahirkan

Alsakeret.al. (2013) yang menyebutkan bahwa terlambatnya melahirkan anak pertama (usia melahirkan  $\geq 30$  tahun) berhubungan dengan buruknya prognosis untuk kelangsungan hidup penderita kanker payudara, meskipun telah dihubungkan berdasarkan stadium dan derajat histologis, hubungan tersebut dilemahkan.

Di sisi lain Sauteret *et al.* (2010) menyebutkan bahwa dibandingkan dengan perempuan yang melahirkan anak pertama di bawah usia 18 tahun, perempuan yang melahirkan anak pertama pada usia 35 tahun atau lebih tua memiliki peningkatan risiko kanker payudara sebesar 60%. Waktu untuk melahirkan anak pertama merupakan faktor penentu dari risiko kanker payudara yang menunjukkan akhir pematangan duktus payudara pada usia yang lebih muda dengan paparan hormonal untuk kehamilan pertama.

Sun dan Minkyung (2014) dalam penelitiannya menyebutkan adanya pembagian kanker payudara menjadi beberapa subtype. Subtype ini dibagi berdasarkan dari status ER *immunohistochemical*, PR, dan HER2, sebagai berikut:

1. Tumor dengan luminal A: ER+ atau PR+ dan HER2-.
2. Tumor dengan luminal B: ER+ atau PR+ dan HER2+.
3. Tumor dengan ekspresi berlebih dari HER2: ER-, PR-, dan HER2+.
4. TNBC tumor dengan ER-, PR-, dan HER2-.

Kanker payudara subtype luminal A dihubungkan dengan keterlambatan melahirkan anak pertama, sedangkan kanker payudara subtype luminal B dihubungkan dengan paritas nol. Bukti dari pemeriksaan laboratorium menunjukkan bahwa jika dibandingkan dengan perempuan nulipara, perempuan yang pernah melahirkan anak pertama memiliki perubahan jangka panjang yang mungkin menjadi penyebab patogenesis dari kanker payudara, seperti misalnya gen yang terlibat dalam proliferasi sel dan perbaikan DNA (Sun & Minkyung, 2014).



### 2.3.3 Paritas

Paritas, khususnya pada usia yang lebih muda, dikaitkan dengan penurunan risiko kanker payudara. Jika dibandingkan dengan perempuan yang tidak pernah melahirkan, perempuan yang pernah melahirkan memiliki penurunan risiko mengalami kanker payudara 17-41%, bergantung pada usia mereka dan paritas. Penurunan risikonya tidak langsung. Memang, risiko yang sebenarnya meningkat dalam 10 tahun atau lebih setelah kehamilan, mungkin karena peningkatan tajam dari proses proliferasi akibat dari kehamilan. Secara keseluruhan, berdasarkan analisis ulang dari 53 penelitian, untuk setiap kehamilan mampu menurunkan risiko kanker payudara sekitar 7%. Kehamilan berulang sangat mungkin menyebabkan diferensiasi sel epitel payudara sebelum terakumulasinya kerusakan DNA yang lebih jauh sepanjang usianya (Sauter *et.al.*, 2010).

Telah disetujui tentang adanya hubungan antara ekspresi gen dan diferensiasi perombakan kromatin jaringan payudara pada perempuan yang pernah melahirkan berbeda dengan perempuan nulipara (Sun dan Minkyung, 2014).

Meskipun paritas tinggi mungkin memiliki efek perlindungan terhadap pertumbuhan tumor yang kecil dan ringan, Sun dan Minkyung (2014) menyatakan bahwa paritas tinggi juga memiliki konsekuensi kemungkinan adanya kecenderungan untuk memiliki penyakit yang relatif memiliki tingkat yang lebih tinggi dan ganas.

### 2.3.4 Laktasi

Meskipun pengaruh menyusui dengan kejadian kanker belum diteliti secara luas dan kebanyakan penelitian yang ada hanya didasarkan pada

informasi yang dikumpulkan secara prospektif, beberapa penelitian tentang menyusui dan status ER melaporkan bahwa menyusui memiliki hubungan dengan penurunan risiko dari perkembangan tumor ER+ dan ER- (Sun dan Minkyung, 2014).

Laktasi menurunkan risiko kanker payudara lebih banyak pada perempuan, meskipun secara keseluruhan penurunan risikonya bervariasi secara substansial pada populasi yang diteliti. Berdasarkan analisis ulang dari 51 penelitian, risiko relatif kanker payudara menurun sebesar 4,3% untuk setiap menyusui selama 12 bulan. Penurunan risiko lebih tinggi tampaknya pada perempuan dengan paritas tinggi, dimana penurunan risiko karena menyusui mungkin mencapai 50%, dan pada perempuan premenopause dengan jangka waktu menyusui  $\geq 2$  tahun, mungkin mengurangi risiko kanker payudara hingga 30% (Sauteret.*al.*, 2010).

### 2.3.5 Penggunaan Kontrasepsi Hormonal

Poosari *et.al.* (2014) meneliti tentang hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dengan risiko untuk mengalami kanker payudara pada perempuan Thailand. Dalam penelitian tersebut menyatakan bahwa tidak ada hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dan perkembangan kanker payudara. Meskipun demikian, risiko untuk menderita kanker payudara sangat rendah bagi perempuan yang pernah menggunakan kontrasepsi hormonal lebih dari sama dengan 15 tahun yang lalu, dan secara statistik risiko menderita kanker payudara meningkat pada sub-kelompok yang baru menggunakan kontrasepsi hormonal.

Urbanet.*al.* (2012) yang juga meneliti hubungan antara kanker payudara dan penggunaan kontrasepsi hormonal menyatakan risiko untuk menderita

kanker payudara dan kanker serviks secara signifikan meningkat di antara perempuan yang baru saja menggunakan kontrasepsi hormonal. Risiko tersebut meningkat seiring dengan lamanya durasi penggunaan kontrasepsi hormonal.

Paparan dari esterogen eksogen memiliki hubungan dengan risiko kanker payudara. Pada populasi umum, penggunaan kontrasepsi oral memiliki hubungan yang lemah terhadap risiko kanker payudara. Perempuan memiliki sedikit namun secara signifikan meningkatkan risiko mengalami kanker payudara saat menggunakan kontrasepsi oral dibandingkan dengan risiko pada yang tidak menggunakan kontrasepsi oral. Risiko berkurang terus setelah penghentian penggunaan kontrasepsi oral, tanpa peningkatan risiko 10 tahun setelah penghentian penggunaan kontrasepsi oral, terlepas dari riwayat keluarga dengan kanker payudara, riwayat reproduksi, wilayah geografis tempat tinggal, etnis, perbedaan dalam desain penelitian, dosis dan tipe hormon, dan durasi penggunaan (Dabbs, 2012).

Gierisch *et.al.* (2013) dalam penelitiannya membandingkan perempuan yang pernah menggunakan kontrasepsi oral dan yang tidak pernah menggunakan kontrasepsi oral. Hasil penelitian menyatakan bahwa risiko untuk menderita kanker payudara kecil, namun secara signifikan meningkatkan risiko bagi perempuan untuk menderita kanker payudara terutama pada perempuan yang pernah menggunakan kontrasepsi oral dibandingkan dengan perempuan yang tidak pernah menggunakan kontrasepsi oral. Peneliti tidak menemukan ketergantungan waktu terkait hubungan fungsi dan durasi dari kontrasepsi oral. Ditemukan bahwa perempuan yang baru saja menggunakan kontrasepsi oral memiliki risiko yang tinggi untuk menderita kanker payudara, dengan penurunan risiko dari waktu ke waktu, sehingga dalam 10 tahun sejak terakhir penggunaan

kontrasepsi oral terakhir, risiko pada perempuan yang pernah menggunakan kontrasepsi oral dan yang tidak pernah menggunakan dianggap setara.

#### 2.4 Riwayat Genetik sebagai Faktor Risiko Kanker Payudara

Riwayat genetik merupakan satu dari tiga faktor pencetus kanker payudara yang paling banyak (Kumaret.al., 2015). Kira-kira 15% kanker payudara pada perempuan terjadi pada perempuan yang memiliki riwayat keluarga tingkat pertama (ibu, anak perempuan, saudara kandung perempuan) menderita kanker payudara. Secara herediter kanker payudara diturunkan melalui gen BRCA 1 atau BRCA2 yang mengalami mutasi. Protein *supressor* tumor p53 dapat mencegah proses karsinogenesis, namun hampir pada 30% kasus kanker payudara, p53 ini mengalami mutasi. Perempuan yang memiliki riwayat keluarga menderita kanker payudara, terutama pada tingkat pertama, kira-kira memiliki risiko menderita kanker payudara 2 kali lipat dibanding dengan perempuan yang tidak memiliki riwayat keluarga menderita kanker payudara (Jatoi dan Kaufmann, 2010).

Seperti pada kanker lainnya, kanker payudara juga terjadi akibat mutasi yang mengenai gen proto-onkogen dan gen *supressor* tumor pada epitel payudara yang mendasari onkogenesis dari beberapa penelitian, ditemukan bahwa kanker payudara disebabkan oleh ekspresi berlebih dari protoonkogen HER2/NEU, yang mengalami amplifikasi pada sekitar 30% kanker payudara invasif (Kumaret.al., 2015).

Ekspresi gen dapat membagi kanker payudara menjadi beberapa subtype, antara lain (Kumar et.al., 2012):

1. Luminal A: reseptor esterogen positif, HER2/NEU negatif

2. Luminal B: reseptor estrogen positif, HER2/NEU mengalami ekspresi berlebih
3. HER2/NEU positif: HER2/NEU mengalami ekspresi berlebih, reseptor estrogen negatif
4. *Basal similar*: reseptor estrogen negatif, HER2/NEU negatif

Subtipe ini memiliki prognosis yang berbeda pada tiap keadaan dan memerlukan terapi yang berbeda pula.

Sekitar sepertiga perempuan dengan herediter kanker payudara mengalami mutasi pada BRCA1 (pada lokus kromosom 17q21.3) atau BRCA2 (terletak pada pita kromosom 13q12-13). Secara genetik BRCA 1 dan BRCA2 merupakan gen *supressor* tumor yang klasik, kanker akan tumbuh bila kedua alel yang mengalami kerusakan (Kumar *et.al.*, 2012).

Reiner *et.al.* (2013) dalam penelitiannya menyatakan bahwa riwayat kanker payudara pada keluarga merupakan penentu utama untuk menentukan risiko menderita *contralateral breast cancer*(CBC). Dalam penelitiannya, peneliti menunjukkan bahwa perempuan dengan riwayat keluarga menderita kanker payudara memiliki risiko tinggi menderita CBC, meskipun setelah dites dinyatakan mutasi BRCA1 BRCA2 negatif. Usia muda saat didiagnosis menderita kanker payudara dan hubungan bilateral tingkat pertama meningkatkan risiko menderita kanker payudara. Setelah didiagnosis menderita kanker payudara, perempuan dengan payudara intake kontralateral memiliki risiko untuk berkembang menjadi kanker payudara kolateral (CBC=*contralateral breast cancer*). Peneliti menunjukkan risiko menderita CBC meningkat pada perempuan yang mengalami mutasi BRCA1 atau BRCA2. Dalam penelitian dilaporkan bahwa pada perempuan yang berusia muda (25 sampai 29 tahun) yang

mengalami mutasi BRCA1 atau BRCA2 memiliki risiko menderita CBC sebesar 28,2% dalam 10 tahun pertama dan pada usia lebih dari 50 tahun memiliki risiko 10,8%.

