

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Payudara**

##### **2.1.1 Anatomi**

Setiap payudara terdiri dari 12 sampai 20 lobulus kelenjar tubuloalveolar yang masing-masing mempunyai saluran ke puting susu yang disebut duktus laktiferus. Diantara kelenjar susu dan fascia pektoralis serta diantara kulit dan kelenjar payudara terdapat jaringan lemak. Diantara lobulus terdapat ligamentum Cooper yang memberi rangka untuk payudara. Setiap lobulus terdiri dari sel-sel asini yang terdiri dari sel epitel kubus dan mioepitel yang mengelilingi lumen. Sel epitel mengarah ke lumen, sedangkan sel mioepitel terletak diantara sel epitel dan membran basalis (Haryono *et al.*, 2011).

Suplai darah dan aliran cairan limfatik payudara :

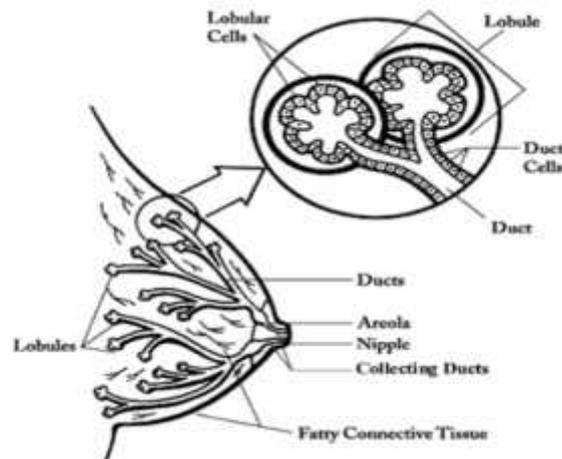
- a. Suplai arteri ke payudara berasal dari arteri mammaria internal, yang merupakan cabang arteri subklavia. Kontribusi tambahan berasal dari cabang arteri aksilari toraks. Darah dialirkan dari

payudara melalui vena dalam dan vena supervisial yang menuju vena kava superior.

- b. Aliran limfatik dari bagian sentral kelenjar mammae, kulit, puting, dan aerola adalah melalui sisi lateral menuju aksila. Dengan demikian, limfe dari payudara mengalir melalui nodus limfe aksilar (Sloane, 2007).

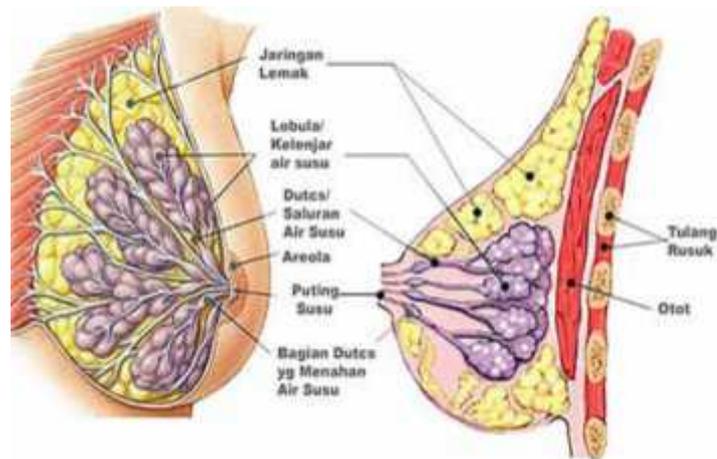
Perdarahan payudara terutama berasal dari cabang a. perforantes anterior dari a. mammae interna. Kulit payudara dipersarafi oleh cabang pleksus servikalis dan n. interkostalis. Jaringan kelenjar payudara sendiri diurus oleh saraf simpatik. Aliran limfe dari payudara sekitar 75% menuju ke aksila, sisanya ke kelenjar parasternal dan interpektoralis (Haryono *et al.*, 2011).

Payudara juga terdiri atas dua jenis jaringan yaitu jaringan kelenjar dan jaringan stromal. Jaringan kelenjar meliputi lobus dan duktus. Sedangkan jaringan stromal meliputi jaringan lemak dan jaringan ikat. Payudara terdapat dalam fasia superfisialis dinding torak ventral yang berkembang menonjol tegak dari subklavikula sampai dengan costae atau intercostae kelima sampai keenam (Haryono *et al.*, 2011; Moore *et al.*, 2009). Gambar anatomi payudara tersaji pada gambar 1.



**Gambar 1.** Anatomi payudara (Sumber: Juan Rosai, 2005).

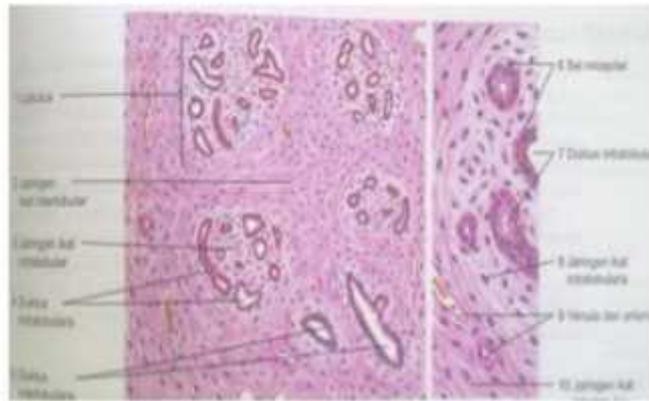
Secara umum struktur payudara terdiri dari beberapa jaringan dan lobus, yaitu (1) jaringan *glandular* yang terdiri dari 15-20 lobus mayor, setiap lobus dialiri *ductus laktiferus*nya sendiri yang membesar menjadi sinus laktiferus (ampula) sebelum muncul untuk memporosasi puting dengan 15-20 mulut. (2) lobus-lobus dikelilingi oleh jaringan adiposa dan ligamentum suspensorium cooper. Ligamentum ini merentang dari fascia dalam pada otot pektoralis sampai *fasia superfisialis* yang terdapat tepat dibawah kulit. (3) lobus mayor membentuk menjadi 20 sampai 40 lobulus, setiap lobulus kemudian bercabang menjadi duktus-duktus kecil yang berakhir di alveoli sekretori. (4) Puting dikelilingi oleh area kulit berpigmen dengan diameter sekitar 3 cm yang disebut dengan areola. Diatas permukaan areola tersebut terdapat beberapa kelenjar sebacea yang berguna sebagai penghasil lubrikasi puting ketika menyusui (Monkhouse, 2007). Gambar anatomi payudara tersaji pada gambar 2.



**Gambar 2.** Anatomi Payudara (Sumber: Farrer, 2001).

### 2.1.2 Histologi

Setiap kelenjar payudara terdiri dari 15-20 lobus dari jenis tubuloalveolar kompleks, yang berfungsi mensekresi air susu. Setiap Lobus, yang dipisahkan satu sama lain oleh jaringan ikat padat dan banyak jaringan lemak, sesungguhnya merupakan suatu kelenjar sendiri dengan *ductus ekskretorius lactiferus*-nya sendiri. *Ductus* ini bermuara pada *papilla mammae*. Struktur histologi kelenjar *mammae* bervariasi sesuai dengan jenis kelamin, usia dan status fisiologis (Junqueira & Carneiro, 2007). Gambaran histologi payudara tersaji pada gambar 3.



**Gambar 3.** Histologi kelenjar payudara tidak aktif. (Sumber: Eroshenko, 2008)

Sebelum pubertas, kelenjar payudara terdiri atas sinus laktiferus dan beberapa cabang sinus ini, yaitu duktus laktiferus. Struktur khas kelenjar dan lobus pada wanita dewasa berkembang pada ujung duktus terkecil. Sebuah lobus terdiri atas sejumlah duktus yang bermuara ke dalam satu duktus terminal dan terdapat dalam jaringan ikat longgar. Duktus laktiferus menjadi lebar dan membentuk sinus laktiferus di dekat papilla mammae. Sinus laktiferus dilapisi epitel berlapis gepeng pada muara luarnya yang kemudian berubah menjadi epitel berlapis silindris atau berlapis kuboid. Lapisan duktus laktiferus dan duktus terminal merupakan epitel selapis kuboid dan dibungkus sel mioepitel yang berhimpitan (Junqueira & Carneiro, 2007).

### 2.1.3 Fisiologi

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 epitel duktus lobul dan duktus alveolus, sehingga tumbuh duktus baru. Adanya sekresi hormon prolaktin memicu terjadinya laktasi, dimana alveolus menghasilkan ASI dan disalurkan ke sinus kemudian dikeluarkan melalui duktus ke puting susu (Sjamsuhidajat & De Jong, 2005).

Kelenjar payudara dalam peranannya sangat dipengaruhi oleh hormon dari berbagai kelenjar endokrin seperti hipofisis anterior, adrenal, dan ovarium. Kelenjar pada hipofisis anterior mempunyai peranan terhadap hormon siklik *follicle stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH). Sedangkan kelenjar ovarium menghasilkan hormon estrogen dan progesteron yang berfungsi pada hormon siklus haid, hal ini yang akan berdampak pada tegangnya payudara, payudara membesar sehingga dapat menimbulkan sensasi nyeri. Pada masa pramenopause dan perimenopause sistem keseimbangan hormonal siklus haid dapat terganggu yang akan berdampak pada perkembangan dan involusi siklik sistem fisiologis, seperti jaringan parenkim atrofi diganti dengan jaringan stroma payudara, dapat pula timbul fenomena

kista kecil dalam susunan lobular atau *cystic change* yang merupakan proses penuaan (Soetrisno, 2010; Sabiston, 2011).

## **2.2 Kanker payudara**

### **2.2.1 Pengertian Kanker Payudara**

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang berasal dari sel-sel yang terdapat pada payudara. Payudara wanita terdiri dari lobulus, duktus, lemak dan jaringan konektif, pembuluh darah dan limfe. Pada umumnya karsinoma berasal dari sel-sel yang terdapat di duktus, beberapa diantaranya berasal dari lobulus dan jaringan lainnya. Kanker payudara merupakan kanker dengan angka kejadian tertinggi pada wanita terutama di negara maju dan insidennya terus mengalami peningkatan. Secara keseluruhan, kanker payudara merupakan penyebab kematian nomor dua akibat kanker setelah kanker paru (Suyatno *et al.*, 2010). Pada dasarnya patologi payudara dapat digolongkan menjadi empat golongan besar yaitu kelainan kongenital, infeksi, kelainan akibat ketidakseimbangan hormonal, dan neoplasma (Soetrisno, 2010).

### **2.2.2 Faktor Resiko**

Banyak faktor yang menyebabkan seorang wanita dapat terkena dari suatu kanker, diantaranya dapat diakibatkan oleh faktor-faktor sebagai berikut :

**a. Usia**

Kanker payudara jarang terjadi pada usia sebelum 30 tahun, kecuali pada beberapa kasus yang berhubungan dengan faktor familial. Secara keseluruhan dapat terjadi pada semua usia, 77% terjadi pada wanita di atas 50 tahun atau setelah masa menopause dan rata-rata diagnosis ditegakkan pada wanita usia 64 tahun (Kumar *et al.*, 2007).

**b. Usia Menarche**

Pada 20% kasus, terjadi peningkatan insiden kanker payudara pada wanita yang usia menarche kurang dari 11 tahun jika dibandingkan dengan usia yang mendapat menarche pada usia 14 tahun. Menopause yang terlambat juga merupakan faktor penyebab terjadinya resiko kanker payudara. Ini juga dapat terjadi pada wanita yang melahirkan anak pertamanya diatas umur 35 tahun (Underwood & Cross, 2010).

**c. Usia Kehamilan**

Pada wanita dengan usia kehamilan anak pertama kurang dari 20 tahun memiliki faktor resiko separuhnya jika dibandingkan dengan wanita pada saat usia kehamilan anak pertama lebih dari 35 tahun atau pada multipara. Diduga, pada saat kehamilan menyebabkan terjadi diferensiasi terminal sel-sel epitel yang

dikatakan berkompetensi untuk terjadinya perubahan kearah keganasan (Underwood & Cross, 2010).

**d. Hubungan familial pada garis pertama**

Resiko terjadinya kanker payudara meningkat sehubungan dengan derajat kekerabatan garis pertama familial dalam keluarga, misalnya ibu, saudara perempuan dan anak perempuan. Secara mayoritas kanker terjadi pada tanpa adanya hubungan tersebut, sekitar 13% yang mempunyai hubungan demikian atau hampir tiga kali lipat resiko terkena lebih besar. Kemungkinan lebih besar bila ibu dan saudaranya menderita kanker sebelum masa menopause (De Jong & Sjamsuhidajat, 2005).

**e. Paparan Estrogen**

Penggunaan hormon pengganti pada wanita postmenopausal menunjukkan peningkatan faktor resiko terjadinya kanker payudara. Pemberian estrogen dan progesteron secara bersamaan meningkatkan terjadinya insiden kanker payudara jika dibandingkan dengan pemberian estrogen saja. Keadaan ini terutama dijumpai pada karsinoma lobular invasif. Tidak adanya estrogen endogen akibat oovorektomi dapat menurunkan insiden kanker payudara mencapai 75%. Pada epitel payudara reseptor terhadap hormon estrogen dan progesteron yang mungkin berinteraksi dengan promotor pertumbuhan dari sel kanker itu

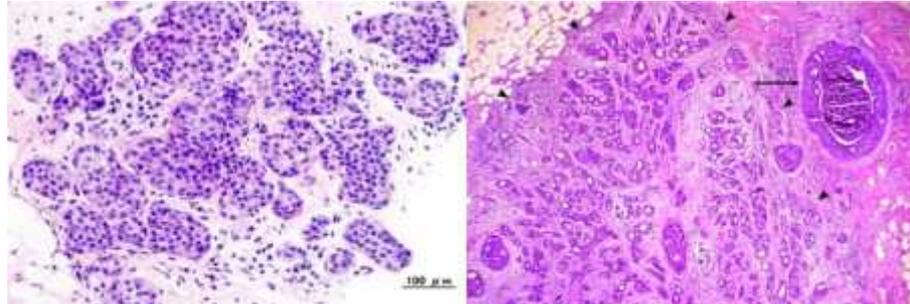
sendiri, seperti *transforming growth factor alfa* yang berkaitan dengan faktor pertumbuhan yang berada pada lapisan epitel, *platelet-derived growth factor*, dan faktor pertumbuhan *fibroblast* yang dikeluarkan oleh sel kanker payudara untuk menciptakan suatu mekanisme autokrin perkembangan tumor (De Jong & Sjamsuhidajat, 2005). Faktor-faktor lain yang berpengaruh seperti geografik, diet, obesitas, olah raga teratur, menyusui, toksin lingkungan dan merokok dikatakan mempunyai faktor keterkaitan (Bujo, 2005).

### **2.2.3 Patogenesis Kanker Payudara**

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang tumbuh di dalam jaringan payudara. Kanker dapat tumbuh di dalam kelenjar susu, saluran susu, jaringan lemak, maupun jaringan ikat pada payudara (Sjamsuhidajat & De Jong, 2005). Kanker payudara paling banyak dari bagian dalam lapisan duktus ataupun lobulus sebagai akibat mutasi dari gen yang bertanggung jawab dalam mengatur pertumbuhan sel dan menjaga mereka tetap sehat (Jemal, 2011).

Perubahan fibrokistik digunakan untuk berbagai perubahan di payudara perempuan yang berkisar dari kelainan tidak berbahaya hingga pola yang berkaitan dengan peningkatan risiko karsinoma payudara. Perubahan fibrokistik dapat dibedakan dari karsinoma dengan pemeriksaan bahan aspirasi jarum-halus atau secara lebih pasti

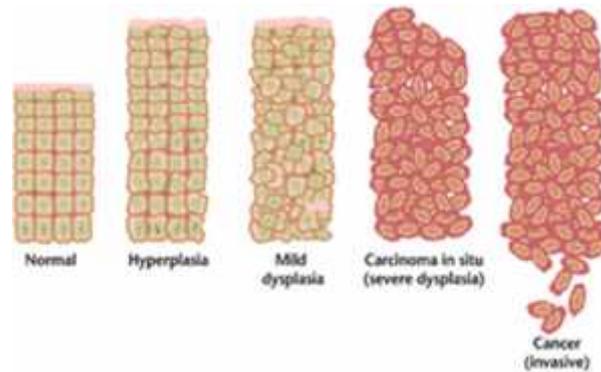
dengan biopsi dan evaluasi histologik (Kumar *et al.*, 2007). Gambaran histopatologi kanker payudara tersaji dalam gambar 4 dan 5.



**Gambar 4 & 5.** *Lobular Carcinoma Invasive 10x & Ductal Carcinoma Invasive 4x* (Sumber: Juan Rosai, 2005).

Pola perubahan fibrokistik dibagi menjadi dua, yaitu lesi nonproliferatif dan lesi proliferasif. Lesi nonproliferatif merupakan perubahan tersering yang ditandai dengan peningkatan stroma fibrosa disertai dilatasi duktus dan pembentukan kista dengan berbagai ukuran. Lesi proliferasif merupakan serangkaian hiperplasia sel epitel duktulus serta adenosis sklerotikans. Hiperplasia epitel mencakup serangkaian lesi proliferasif di dalam duktulus, duktus terminalis, dan terkadang lobulus payudara. Pada adenosis sklerotikans, tampak gambaran mikroskopiknya berupa fibrosis intralobularis serta proliferasi duktulus kecil dan asinus. Payudara dengan perubahan fibrokistik berupa hiperplasia atipikal, duktulus atau lobulus peningkatan risiko yang bermakna (5 kali) untuk mengarah pada

karsinoma (Kumar *et al.*, 2007). Perubahan tersebut tersaji pada gambar 6.



**Gambar 6.** *Perubahan epitel payudara normal hingga menjadi kanker* (Sumber: Kumar *et al.*, 2007).

#### 2.2.4 Estrogen Reseptor

Estrogen Reseptor merupakan faktor prediktif yang paling utama yang diperiksa pada karsinoma payudara. Sekitar duapertiga wanita penderita karsinoma payudara berumur <50 tahun mempunyai ekspresi ER positif, sementara sekitar 80% tumor pada wanita berusia >50 tahun adalah ER positif. Hal ini mempunyai implikasi terapeutik yang signifikan (Payne, 2008). Secara umum konsentrasi ER lebih rendah pada wanita premenopause daripada post menopause. Bahwa adanya ER berhubungan secara signifikan dengan derajat inti yang tinggi dan derajat histopatologi yang rendah, tidak adanya nekrosis, dan usia pasien yang lebih tua (Rosai, 2005).

Estrogen reseptor merupakan marker biologi yang paling penting pada kanker payudara. Struktur ER pada pasien kanker payudara dapat menjadi respon prediktif terhadap terapi hormonal. Dari 36 studi komprehensif yang dievaluasi ekspresi dari ER rata rata 68,7% (49-91,6%). Beberapa studi lain menyatakan ekspresi ER berbanding terbalik dengan grading nuklear pada *ductal carcinoma in situ* (DCIS). Ekspresi ER lebih tinggi pada lesi yang berdiferensiasi baik dibandingkan pada yang diferensiasi jelek (Lari & Kuerer, 2011).

Sebagai biomarker prediktif, ekspresi ER dapat memprediksi respon terhadap terapi spesifik pada *invasive breast cancer*, keberadaan ekspresi ER dan derajat dari ekspresi ER secara tegas menunjukkan respon terhadap tamoxifen yang memblok ER, dan *aromatase inhibitors* (AIs) yang mencegah produksi dari estrogen. Pada wanita dengan ekspresi ER positif, ER dapat menunjukkan ekspresi yang mempengaruhi biomarker lain yang relevan dan meningkatkan harapan hidup dan mengurangi risiko kekambuhan pada wanita yang mendapat tamoxifen atau aromatase inhibitor dibandingkan dengan wanita yang tidak mendapat obat (Lari & Kuerer, 2011).

Estrogen reseptor mengalami over-ekspresi pada sekitar 70% kanker payudara yang kemudian disebut ER positif. Mekanisme proses karsinogenesis pada kanker payudara dapat terjadi melalui ikatan estrogen pada ER, menstimulasi proliferasi sel-sel payudara yang

menimbulkan peningkatan pembelahan sel dan replikasi DNA yang menimbulkan mutasi, dan metabolisme estrogen memproduksi limbah yang toksik terhadap gen dan metabolit yang menyebabkan mutasi. Kedua proses akan menyebabkan inisiasi, promosi, dan proses karsinogenesis (Yanger, 2006).

Hal ini menyebabkan ER mempunyai peran penting dalam proses karsinogenesis, dan penghambatannya melalui targeting endokrin, baik secara langsung dengan menggunakan agonis lemah estrogen (*selective estrogen receptor modulators*) maupun secara tidak langsung dengan memblokir perubahan androgen menjadi estrogen (misalnya: aromataseinhibitor), merupakan terapi terhadap kanker payudara. Tumor payudara dengan ER (+) dan atau PR (+) mempunyai risiko mortalitas lebih rendah daripada ER (-) dan / atau PR (-) (Payne, 2008).

Paparan terhadap estrogen adalah faktor risiko untuk kanker payudara. Hormon ini menimbulkan efeknya melalui ER, yang merupakan protein inti, terdiri dari 2 subtipe, ER dan ER. Keduanya merupakan faktor transkripsi yang memperantarai kerja estrogen. Keduanya mengikat estradiol pada lokasi yang sama, namun berbeda afinitas dan respon yang dihasilkannya. Reseptor tipe ER ditemukan lebih dulu, dan kemudian diubah namanya dari ER menjadi ER saat ditemukan subtipe yang kedua. ER positif pada hampir 70% kanker payudara,

namun nilai prediktifnya tidak ideal karena sekitar sepertiga kanker payudara yang metastase dengan ER (+) tidak merespon terapi hormonal. Tipe Er lebih sedikit dikenal, dan sebagian besar data klinis yang tersedia mengacu pada ER (Payne, 2008).

Reseptor ER ditemukan pada endometrium, sel-sel kanker payudara, sel stroma ovarium, dan di hipotalamus. Tipe Er ditemukan pada ginjal, otak, tulang, jantung, mukosa usus, prostat, dan sel-sel endotel. Estrogen Reseptor dalam fase *unligand* merupakan reseptor sitoplasma, namun penelitian menunjukkan adanya fraksi ER yang bergeser ke dalam inti. Reseptor ER berhubungan dengan tumor yang mempunyai derajat diferensiasi lebih baik, sementara keterlibatan Er masih diperdebatkan (Levin, 2005).

Apabila tidak ada hormon estrogen, ER sebagian besar terletak pada sitosol. Ikatan pada reseptor memicu perpindahan reseptor dari sitosol ke inti, kemudian berikatan dengan DNA. Kompleks yang terbentuk kemudian meregulasi sintesa protein yang akan menimbulkan perubahan fungsi sel. Sebagian ER terletak pada permukaan membran sel dengan perlekatan pada caveolin-1 dan membentuk kompleks dengan protein G, striatin, reseptor *tyrosin kinase* (misal : EGFR dan IGF-1) dan non reseptor tyrosin kinase (misal : Src). Melalui striatin ER meningkatkan kadar  $Ca^{2+}$  dan Nitrit Oksida (NO). Melalui reseptor tyrosin kinase, beberapa signal dikirimkan ke inti melalui

jalur *mitogen activated protein kinase* (MAPK/ERK) dan jalur *phosphoinositide 3-kinase* (PI2K/AKT) (Levin, 2005).

### 2.2.5 Progesteron Reseptor

Progesteron reseptor sama pentingnya dengan ER pada kanker payudara invasif. Pada kanker payudara invasif, ekspresi dari PR memiliki prognostik yang lemah terhadap *disease free survival* dan juga sebagai prediktor terhadap terapi hormonal. Dari 28 studi tentang PR didapat ekspresi dari PR rata rata 59,6% (40-83,3%). Seperti ER, ada hubungan terbalik antara ekspresi PR dan grading inti. Pasien dengan *high grade* DCIS memiliki ekspresi PR positif yang lebih rendah dibanding dengan pasien *non-high grade* DCIS (Lari & Kuerer, 2011).

Ekspresi dari PR sangat kuat ketergantungannya dengan keberadaan ER. Tumor dengan ekspresi PR positif tetapi ER negatif sangat jarang dan hanya berkisar <1% dari kasus kanker payudara (Viale, 2008). Berdasarkan alasan ini, tumor dengan ekspresi positif PR dengan ER negatif harus dilakukan pemeriksaan ulang untuk menghindari false negatif pada ER. Ada bukti nyata bahwa pada kanker payudara yang metastase dengan ekspresi positif pada kedua reseptor ER dan PR memiliki respon terapi anti estrogen yang lebih baik dibandingkan hanya ekspresi ER yang positif (Ellis, 2003).

Selama ini ER digunakan sebagai determinan utama respon terhadap hormonal terapi pada kanker payudara. Berdasarkan ekspresi hormonalnya kanker payudara dapat dikelompokkan menjadi 4: kelompok positif ganda {ER (+) / PR (+)}, positif tunggal {ER (+) / PR (-) dan ER (-) / PR (+)}, serta negatif ganda {ER (-) / PR (-)}. Tumor positif ganda (55-65% kanker payudara) mempunyai prognosis yang lebih bagus dan respons yang bagus terhadap hormonal terapi. Kelompok ini juga dikaitkan dengan umur yang lebih tua, derajat yang lebih rendah, ukuran tumor lebih kecil, dan mortalitas yang rendah. Sementara untuk kelompok yang positif tunggal, ER (+) / PR (-) (12-17%) dan ER (-) / PR (+) (1-2%) masih belum banyak dimengerti konsekuensinya. Kelompok ini dapat dihubungkan dengan derajat histopatologi yang tinggi, prognosis yang buruk, dan ukuran tumor yang besar (Ellis, 2003).

#### **2.2.6 Human Epidermal Growth Factor Reseptor 2 (HER2)**

*Human Epidermal Growth Factor Reseptor 2* (HER-2/neu, erbB2) merupakan anggota family erbB/HER dari reseptor transmembran tirosin kinase yang dikode oleh gen HER2. Gen HER-2 merupakan proto-onkogen yang ditemukan pada kromosom 17 dan berfungsi sebagai reseptor membran sel. Gen HER-2 mengkode glikoprotein transmembran 185-kDa yang memiliki aktifitas intrinsik protein kinase. HER *family* berperan penting untuk mengatur pertumbuhan, kelangsungan hidup, dan diferensiasi sel. Gen HER-2 berperan dalam

regulasi pertumbuhan, proliferasi, dan pembelahan sel normal, namun mengekspresikan reseptor di permukaan sel dalam jumlah sedikit. Reseptor HER-2 terdiri atas domain ekstraseluler, domain transmembran, dan domain intraseluler (Gray, 2010; Grushko, 2008).

Reseptor *Epidermal growth factor* (EGF) HER-2 merupakan reseptor trans-membran pada tyrosine kinase yang berperan sangat penting dalam regulasi proliferasi sel. Semua sel epitel yang normal mengandung 2 kopi gen HER-2 dan mengekspresikan reseptor HER-2 di permukaan sel dalam jumlah sedikit. Pada beberapa kasus selama transformasi onkogenik, jumlah gen HER-2 meningkat sehingga menyebabkan peningkatan jumlah reseptor HER-2 di permukaan mRNA dan peningkatan jumlah reseptor HER-2 di permukaan sel. HER-2 onkogen berhubungan dengan keagresifan tumor dan meningkatnya amplifikasi gen tersebut. Selain itu berperan juga dalam tumorigenesis dan metastasis. Ekspresi gen HER-2 yang menyimpang ini dijumpai di berbagai sel kanker (Gray & Gallick, 2010; Grushko & Olopade, 2008).

Protein HER-2 merupakan gen normal yang berfungsi untuk mengatur pertumbuhan. Jika mengalami amplifikasi, dapat berubah menjadi onkogen sehingga menyebabkan kanker. Pada awal tahun 1980an, ahli protein Inggris dan Israel membuktikan bahwa faktor pertumbuhan mempunyai ikatan dengan terjadinya kanker. Mereka menemukan

adanya mutasi pada onkogen dari EGF yang merupakan gen reseptor permukaan. Secara struktur HER-2/neu merupakan glikoprotein dan 50% struktur HER-2/neu homolog dengan EGFR, atau c-erb B2 atau neu yang merupakan bagian dari erb B *family* kelas 1 dari reseptor tirosin kinase (RTKs) (Gray & Gallick, 2010).

Gen HER-2 pada sel normal bertanggung jawab saat terjadinya amplifikasi gen HER-2 pada kanker payudara diperkirakan 20-30%. Peningkatan ekspresi gen HER-2 menyebabkan peningkatan proliferasi, metastasis, dan menginduksi angiogenesis dan anti-apoptosis. Aktifasi gen HER-2 memerlukan heterodimer dengan reseptor dari *family* HER lainnya. Namun heterodimer reseptor dari HER-2 memiliki perbedaan tingkat stimulasi mitogenik. Kompleks reseptor heterodimer HER-2 dengan HER-3 merupakan kompleks reseptor yang sering ditemukan pada sel kanker (Gray & Gallick, 2010).

HER-2 positif sering diasosiasikan dengan diferensiasi yang buruk, metastase ke kelenjar getah bening, rekurensi, dan tingkat kematian yang tinggi sehingga prognosnya buruk. Peneliti lain menyatakan bahwa ekspresi HER-2/neu yang tinggi berhubungan dengan derajat histopatologi yang tinggi, ketahanan yang menurun, dan respons terhadap methotrexate dan modulator reseptor hormonal yang menurun, dan respon terhadap doxorubicine yang meningkat. Selain

itu juga dikaitkan dengan ukuran tumor yang lebih besar, metastase ke kelenjar getah bening, serta angka ketahanan yang lebih buruk (Payne, 2008).

Status HER-2 merupakan faktor prediktif untuk respons terhadap kemoterapi dengan menggunakan trastuzumab. Trastuzumab adalah antibodi monoklonal yang pada beberapa studi terbukti memperbaiki survival baik sebagai agen tunggal maupun kombinasi dengan kemoterapi pada penderita kanker payudara dengan metastase. Pernah dilaporkan pula, lapatinib yang merupakan inhibitor terhadap HER-2 dan EGFR tyrosine kinase, menunjukkan hasil yang baik dengan kombinasi capecitabine (Payne, 2008).

Skor untuk menilai ekspresi HER-2 terdiri dari grade 0 sampai +3, berdasarkan pada penilaian intensitas reaksi dan persentase sel-sel yang positif. Yang dihitung positif hanya reaksi membran yang komplit pada area yang invasif, sehingga membentuk gambaran yang menyerupai '*chicken wire*' (Payne, 2008).

### **2.2.7 Sistem Staging Pada Kanker Payudara**

Stadium kanker dinilai berdasarkan klasifikasi sistem TNM yang direkomendasikan oleh UICC (*International Union Against Cancer* dari *World Health Organization*) / AJCC (*American Joint Committee On Cancer* yang disponsori oleh *American Cancer Society* dan

*American College of Surgeons*). Klasifikasi TNM Kanker Payudara Berdasarkan *AJCC Cancer Staging Manual*, tersaji pada tabel 1. Stadium Klinis Berdasarkan Klasifikasi TNM Kanker Payudara Berdasarkan *AJCC Cancer Staging Manual*, tersaji pada tabel 2.

**Tabel 1.** Klasifikasi TNM Kanker Payudara Berdasarkan *American Joint Committee On Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual*

Klasifikasi	Definisi
<b>Tumor Primer (T)</b>	
Tx	Tumor primer tidak didapatkan
T0	Tidak ada bukti adanya tumor primer
Tis	Karsinoma In Situ
Tis (DCIS)	Duktal Karsinoma In Situ
Tis (LCIS)	Lobular Karsinoma In Situ
Tis (Paget)	Paget's disease tanpa adanya tumor
T1	Ukuran tumor < 2 cm
T1 mic	Mikroinvasif > 0,1 cm
T1a	Tumor > 0,1 - < 0,5 cm
T1b	Tumor > 0,5 - < 1cm
T1c	Tumor > 1 - < 2 cm
T2	Tumor > 2 - < 5 cm
T3	Tumor > 5 cm
T4	Tumor dengan segala ukuran disertai dengan adanya perlekatan pada dinding thoraks atau kulit
T4a	Melekat pada dinding dada, tidak termasuk M. Pectoralis Major
T4b	Edema (termasuk <i>peau d'orange</i> ) atau ulserasi pada kulit
T4c	Gabungan antara T4a dan T4b
T4d	Inflamasi karsinoma
<b>Kelenjar Limfe Regional (N)</b>	
Nx	Kelenjar limfe regional tidak didapatkan
N0	Tidak ada metastasis pada kelenjar limfe
N1	Metastasis pada kelenjar aksila ipsilateral, bersifat mobile
N2	Metastasis pada kelenjar limfe aksila ipsilateral, tidak dapat digerakkan (fixed)
N3	Metastasis pada kelenjar limfe infraklavikular, atau mengenai kelenjar mammae interna, atau kelenjar limfe supraklavikular
<b>Metastasis (M)</b>	
Mx	Metastasis jauh tidak didapatkan
M0	Tidak ada bukti adanya metastasis
M1	Didapatkan metastasis yang telah mencapai organ

**Tabel 2.** Stadium Klinis Berdasarkan Klasifikasi TNM Kanker Payudara Berdasarkan *American Joint Committee On Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual*.

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
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
IIIB	T4	N apapun	M0
IIIC	T apapun	N3	M0
IV	T apapun	N apapun	M1

TNM : Tumor Nodus Metastasis  
(AJCC, 2010).

### 2.2.8 Diagnosis

Diagnosis kanker payudara dapat ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan radiodiagnostik dan patologi anatomi. Pemeriksaan tersebut merupakan panduan dalam menegakkan diagnosis kanker payudara, menentukan jenis histopatologis, serta profil imunohistokimia yang dapat digunakan sebagai modalitas terapi (Tjakra, 2010)

#### 1. Anamnesis

Pada anamnesis ditanyakan keluhan di payudara atau daerah aksila dan riwayat penyakitnya. Keluhan dapat berupa adanya

benjolan, rasa nyeri, *nipple discharge*, *nipple retraction*, krusta pada areola, kelainan kulit berupa *skin dimpling*, *peau d'orange*, *ulserasi*, dan perubahan warna kulit. Selain itu juga ditanyakan apakah terdapat penyebaran pada regio kelenjar limfe, seperti timbulnya benjolan di aksila, dan adanya benjolan di leher ataupun tempat lain. Adanya gejala metastase juga ditanyakan, seperti sesak napas atau batuk yang tidak sembuh meskipun sudah diobati, dan nyeri pada tulang belakang, serta rasa penuh di ulu hati. Riwayat penyakit yang pernah diderita pasien, serta obat-obat yang digunakan dan jenis pengobatan yang didapat, serta faktor resiko kanker payudara pada pasien juga ditanyakan dalam anamnesis (Gleadle, 2007).

## 2. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan ini terdiri atas inspeksi dan palpasi. Pada inspeksi dilakukan pengamatan ukuran dan bentuk kedua payudara pasien, serta kelainan pada kulit, antara lain : benjolan, perubahan warna kulit (*eritema*), tarikan pada kulit (*skin dimpling*), luka/ulkus, gambaran kulit jeruk (*peau de orange*), nodul satelit, kelainan pada areola dan puting, seperti puting susu tertarik (*nipple retraction*), eksema dan keluar cairan dari puting. Ada atau tidaknya benjolan pada aksila atau tanda-tanda radang serta benjolan infra dan supra klavikula juga diperhatikan (Gleadle, 2007).

Pada palpasi dilakukan perabaan dengan menggunakan kedua tangan bagian polar distal jari 2, 3 dan 4, dimana penderita dalam posisi berbaring dengan pundak diganjal bantal kecil dan lengan di atas kepala. Palpasi harus mencakup 5 regio, terutama daerah lateral atas dan subareola, karena merupakan tempat lesi tersering. Cara melakukan palpasi ada 3 cara, yaitu sirkular, radier dan dilakukan dari pinggir payudara menuju ke areola dan meraba seluruh bagian payudara bertahap (Gleadle, 2007).

Hal yang harus diamati bila didapati benjolan adalah lokasi benjolan (5 regio payudara, aksila, infra dan supra klavikula), konsistensi (keras, kenyal, lunak/fluktuasi), permukaan (licin rata, berbenjol-benjol), mobilitas (dapat digerakkan, terfiksir jaringan sekitarnya), batas (tegas atau tidak tegas), nyeri (ada atau tidak ada), ukuran. Pada saat palpasi daerah subareola, amati apakah ada keluar sekret dari puting payudara dan perhatikan warna, bau, serta kekentalan sekret tersebut. Sekret yang keluar dari puting payudara dapat berupa air susu, cairan jernih, bercampur darah, dan pus. Palpasi kelenjar aksila dilakukan untuk mengetahui apakah pada saat yang bersamaan dengan benjolan pada payudara didapati juga benjolan pada kelenjar getah bening aksila yang merupakan tempat penyebaran limfogen kanker payudara. Begitu juga dengan palpasi pada infra dan supra klavikula (Gleadle, 2007).

### 3. Pemeriksaan Penunjang

- Mammografi dan USG

mammografi adalah pemeriksaan payudara menggunakan sinar X sedangkan USG adalah pemeriksaan menggunakan gelombang suara. Keuntungan melakukan pemeriksaan tersebut adalah dapat mendeteksi benjolan yang tak teraba secara lebih akurat.

- Pemeriksaan PA dilakukan di laboratorium dengan memeriksa contoh jaringan tumor yang diambil melalui biopsi. Tujuan dari pemeriksaan PA ini adalah untuk menentukan apakah jenis sel kanker ganas atau jinak. Pemeriksaan PA yang paling penting adalah mengetahui status ER (Estrogen), PR (Progesteron) dan HER2 untuk mendapatkan terapi yang tepat. Salah satu cara biopsi yaitu menggunakan *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB). Metode tersebut merupakan metode invasif paling biopsi dan biasanya tidak meninggalkan bekas luka (Yu, Wei & Liu, 2012).

#### 2.2.9 Terapi Kanker Payudara

##### 1. Kemoterapi

Adalah pemberian obat untuk membunuh sel-sel kanker, diberikan dalam bentuk infus atau dalam bentuk oral (tablet). Kemoterapi biasanya diberikan dalam bentuk kombinasi agar lebih banyak sel

kanker yang dapat dibunuh melalui berbagai jalur yang berbeda. Kombinasi kemoterapi bisa berbeda-beda dari satu pasien ke pasien lainnya, tergantung pada kanker payudara yang diderita. Umumnya terapi agresif (kombinasi lebih dari 2 macam modalitas, antara lain: radiasi, kemoterapi, hormonal, target terapi, monoklonal antibodi) dapat diberikan pada pasien yang kondisi dan keadaan umumnya baik dengan tujuan untuk menghilangkan tumor dengan cepat (berpacu dengan waktu) (Roche & Vahdat, 2010).

## 2. Radiasi

Radiasi adalah pengobatan dengan sinar-X yang berintensitas tinggi dan berfungsi untuk membunuh sel kanker. Radiasi biasanya dilakukan setelah pembedahan, untuk membersihkan sisa-sisa sel kanker yang masih ada. Radiasi bisa mengurangi risiko kekambuhan hingga 70%. Tahap pertama pengobatan kanker payudara adalah pengambilan sel-sel kanker. Prosedur yang dilakukan pada pasien kanker payudara ini tergantung pada stadium penyakit, jenis tumor, umur dan kondisi pasien. Umumnya dokter melakukan lumpektomi atau pengambilan sebagian dari payudara pasien. Tetapi ada juga yang memerlukan proses mastektomi, pengambilan keseluruhan payudara yang bersangkutan. Diperlukan untuk mengecilkan ukuran tumor yang ada dan mempertahankan payudara pasien (Roche & Vahdat, 2010).

### 3. Terapi Hormonal

Terapi hormon bekerja melawan kanker payudara yang pertumbuhannya dipengaruhi oleh reseptor hormon yang positif atau tumor dengan status ER atau PR positif pada pemeriksaan jaringan patologi anatomi. Terapi hormonal bekerja melalui dua cara yaitu menurunkan jumlah hormon estrogen dalam tubuh dan menghambat kerja estrogen dalam tubuh. Estrogen dapat merangsang pertumbuhan kanker payudara, terutama jenis kanker payudara yang pertumbuhannya tergantung pada reseptor hormon. Terapi hormonal tidak efektif jika dipakai pada jenis kanker payudara yang pertumbuhannya tidak dipengaruhi oleh reseptor hormon (Roche & Vahdat, 2010).

### 4. Terapi Fokus Sasaran

Terapi fokus sasaran (*targeted therapy*) adalah jenis pengobatan yang menghentikan pertumbuhan sel-sel kanker dengan cara menghambat molekul atau protein tertentu yang ikut serta dalam proses perubahan sel normal menjadi sel kanker yang ganas. Terapi fokus sasaran lebih efektif dari terapi lainnya dan tidak berbahaya bagi sel normal. Jenis-jenis terapi fokus sasaran adalah:

a. Terapi Antibodi Monoklonal

Antibodi monoklonal adalah substansi yang diproduksi laboratorium yang akan mengenal dan mengikat suatu target spesifik (seperti misalnya protein) pada permukaan sel kanker. Setiap antibodi monoklonal hanya mengenal satu target protein, atau antigen. Terapi ini memiliki cara kerja seperti antibodi yang ada dalam sistem kekebalan tubuh manusia dan dapat digunakan secara tunggal, atau kombinasi dengan kemoterapi. Sekitar 20-30% pasien kanker payudara memiliki status HER2 positif, yang artinya kanker tumbuh lebih ganas daripada jenis kanker payudara lainnya.

b. Anti-Angiogenesis

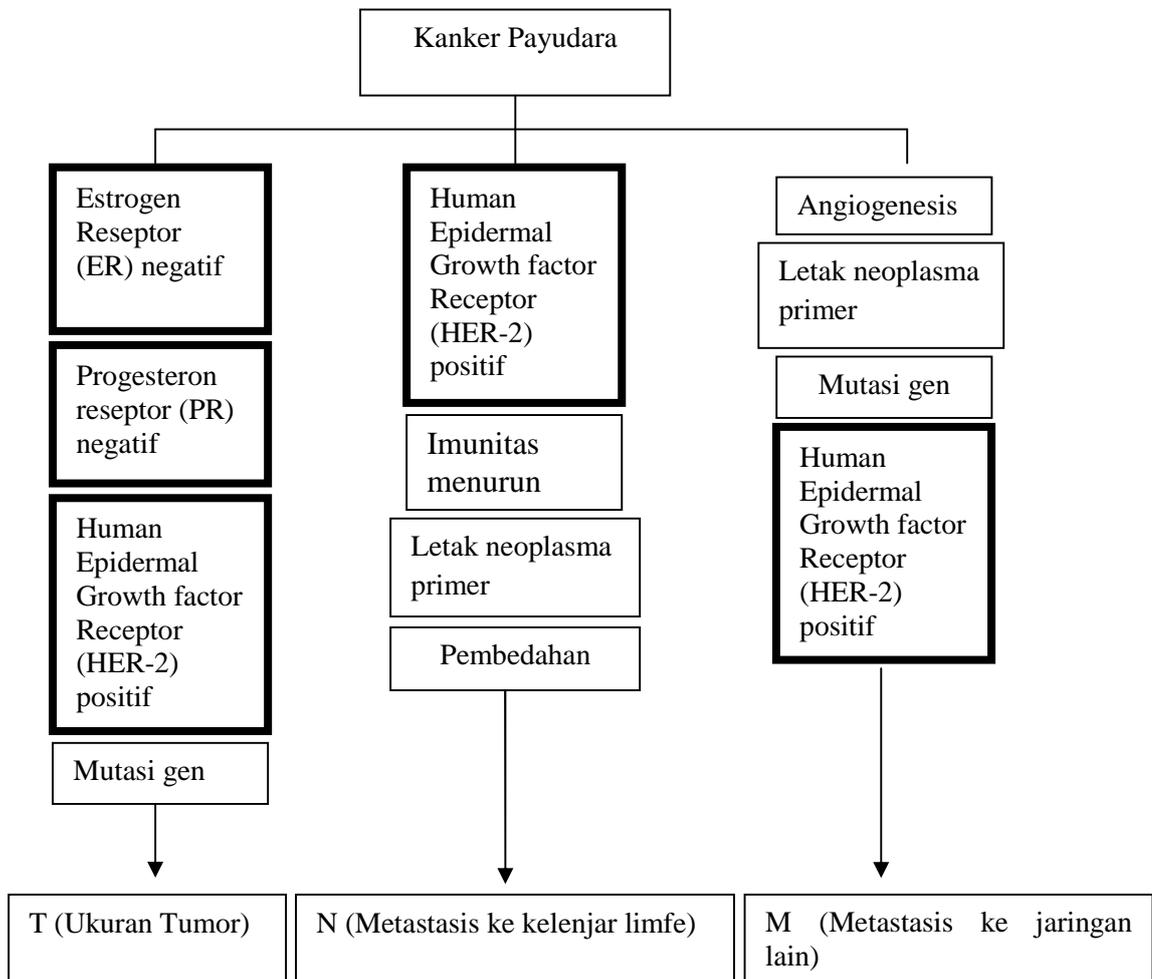
Terapi fokus sasaran lainnya yang kerap digunakan dalam penatalaksanaan kanker payudara adalah terapi anti-angiogenesis yang merupakan pendekatan baru untuk terapi kanker metastatik. Terapi anti-angiogenesis bekerja dengan cara menghambat pasokan nutrisi ke sel kanker sehingga sel kanker mengecil dan mati. Obat ini selalu diberikan bersama dengan obat sitostatika atau kemoterapi. Anti angiogenesis pertama yang digunakan untuk pengobatan kanker payudara adalah bevacizumab (Roche & Vahdat, 2010).

### 2.3 Kerangka Penelitian

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang tumbuh di dalam jaringan payudara. Kanker dapat tumbuh di dalam kelenjar susu, saluran susu, jaringan lemak, maupun jaringan ikat pada payudara. Pada kondisi hal diatas mengenai terjadinya kanker payudara dapat terjadi dikarenakan oleh beberapa faktor, yaitu penggunaan rokok yang berlebihan, konsumsi alkohol, kegemukan atau obesitas dan kurangnya aktivitas fisik/olahraga, dan dari semua hal yang paling sering berperan dalam peningkatan angka kejadian kanker itu sendiri diantaranya dapat dikaitkan dengan peranan hormon didalamnya yaitu peranan peningkatan hormon estrogen, progesteron dan lain-lain, serta peningkatan protein sebagai penanda tumor dari kanker payudara tersebut yaitu (HER-2). Hal ini dapat dilihat ketika dilakukannya pemeriksaan laboratorium berupa pemeriksaan Imunohistokimia yang dapat memeriksa hasil ER, PR dan HER-2 yang nantinya dapat dikaitkan dengan keadaan status stadium klinis dari pasien kanker payudara.

Dewasa ini insidensi kanker, khususnya kanker payudara yang ditangani sudah dalam stadium klinis yang tinggi, baik dalam ukuran tumornya, penyebaran nodulnya, dan penyebaran metastasisnya yang telah meluas jauh dari asalnya. Stadium klinis dari kanker itu sendiri dapat kita ketahui bahwa sistem *staging* atau stadium kanker dilihat berdasarkan sistem TNM (Tumor, Nodul, Metastasis) yaitu penyebaran kanker sesuai dengan keadaan dari tumor primer (lokalisasi, ukuran, dan perluasan ke struktur sekitarnya), keterlibatan kelenjar getah bening regional, dan adanya metastasis.

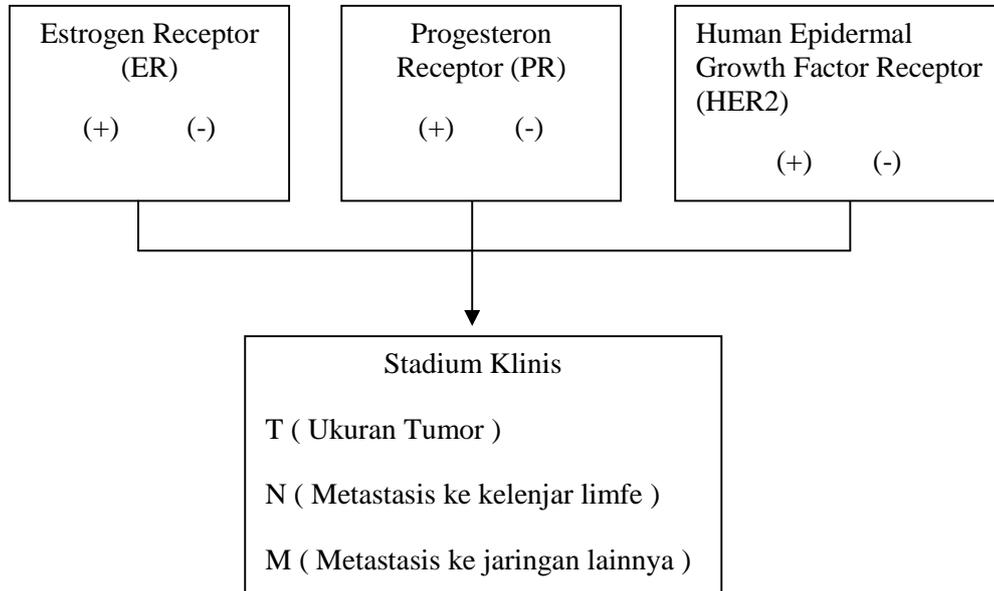
## 1. Kerangka Teori



**Gambar 7.** Faktor-faktor penyebab peningkatan stadium klinis pasien kanker payudara (Sumber: Gray, 2010; Grushko, 2008; Lari & Kuerer, 2011).

Faktor yang dapat menyebabkan kanker payudara dapat terjadi dikarenakan oleh peranan hormon didalamnya yaitu peranan peningkatan hormon estrogen, progesteron dan lain-lain, serta peningkatan protein sebagai penanda tumor dari kanker payudara tersebut yaitu (HER-2). Hal ini nanti akan dikaitkan kedalam pengaruhnya terhadap nilai dari stadium klinis yang didapatkan sewaktu pemeriksaan.

## 2. Kerangka Konsep



**Gambar 8.** Hubungan anatara status ER, PR, dan HER-2 dengan stadium klinis pasien kanker payudara.

### 2.4 Hipotesis

1. Terdapat hubungan status ER yang negatif dengan peningkatan stadium klinis dari pasien kanker payudara.
2. Terdapat hubungan status PR yang negatif dengan peningkatan stadium klinis dari pasien kanker payudara.
3. Terdapat hubungan status HER-2 yang positif dengan peningkatan stadium klinis dari pasien kanker payudara.