

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Payudara

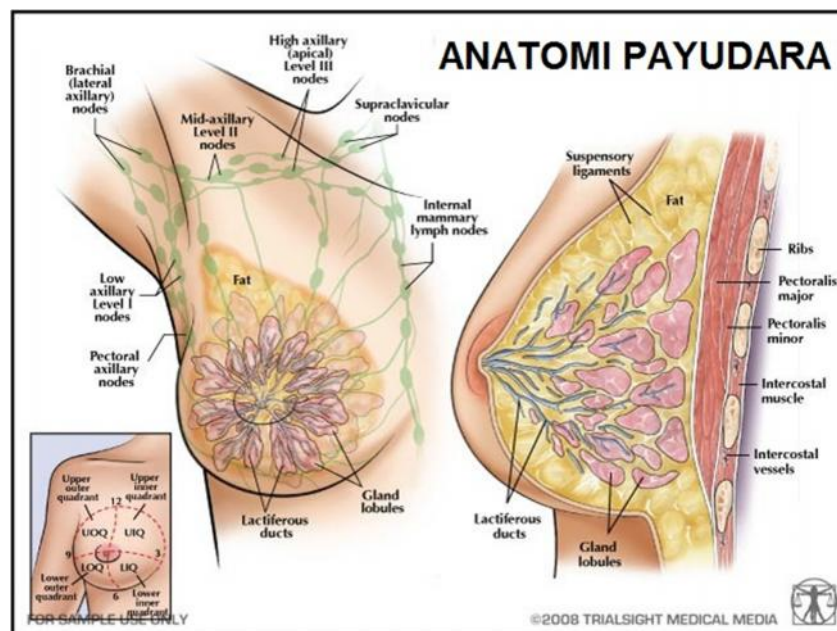
#### 2.1.1 Anatomi Payudara

Payudara adalah suatu kelenjar yang terdiri atas jaringan lemak, kelenjar fibrosa, dan jaringan ikat (Faiz & Moffat, 2003). Jaringan ikat memisahkan payudara dari otot-otot dinding dada, otot pektoralis dan otot *serratus anterior* (Price, 2012). Payudara terletak di *fascia superficialis* yang meliputi dinding anterior dada dan meluas dari pinggir lateral sternum sampai linea axillaris media, dan pinggir lateral atas payudara meluas sampai sekitar pinggir bawah *musculus pectoralis major* dan masuk ke axilla. Pada wanita dewasa muda payudara terletak di atas costa II–IV (Snell, 2006).

Secara umum payudara dibagi atas korpus, areola dan puting. Korpus adalah bagian yang membesar. Di dalamnya terdapat alveolus (penghasil ASI), lobulus, dan lobus. Areola merupakan bagian yang kecokelatan atau kehitaman di sekitar puting (Faiz & Moffat, 2003). Tuberkel–tuberkel Montgomery adalah kelenjar sebacea pada permukaan areola (Price, 2012).

Puting (*papilla mammaria*) merupakan bagian yang menonjol dan berpigmen di puncak payudara dan tempat keluarnya ASI (Faiz & Moffat, 2003). Puting mempunyai perforasi pada ujungnya dengan beberapa lubang kecil, yaitu apertura duktus laktiferosa (Price, 2012).

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 sedangkan 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, 2004).



Gambar 1. Anatomi Payudara (Sumber: Trialsightmedicalmedia, 2008).

### 2.1.2 Fisiologi Payudara

Kelenjar payudara mencapai potensi penuh pada perempuan saat menarke; pada bayi, anak-anak, dan laki-laki, kelenjar ini hanya berbentuk rudimenter. Fungsi utama payudara wanita adalah menyekresi susu untuk nutrisi bayi. Fungsi ini diperantarai oleh hormon estrogen dan progesteron (Price, 2012).

Payudara wanita mengalami tiga tahap perubahan perkembangan yang dipengaruhi oleh hormon. Perubahan pertama terjadi sejak masa pubertas, dimana estrogen dan progesteron menyebabkan berkembangnya duktus dan timbulnya *asinus* (Sjamsuhidajat & de Jong, 2005). Selain itu yang menyebabkan pembesaran payudara terutama karena bertambahnya jaringan kelenjar dan deposit lemak (Price, 2012).

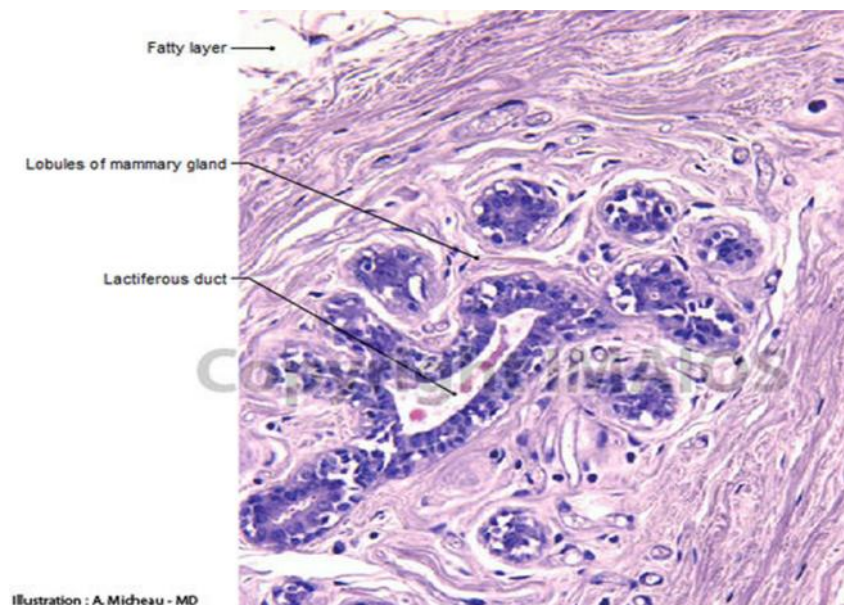
Perubahan kedua sesuai dengan siklus menstruasi, yaitu selama menstruasi terjadi pembesaran vaskular, dan pembesaran kelenjar sehingga menyebabkan payudara mengalami pembesaran maksimal, tegang, dan nyeri saat menstruasi. Perubahan ketiga terjadi pada masa hamil dan menyusui. Payudara akan membesar akibat proliferasi dari epitel duktus lobul dan duktus alveolus, sehingga tumbuh duktus baru (Sjamsuhidajat & de Jong, 2005; Price, 2012).

Selama kehamilan tua dan setelah melahirkan, payudara menyekresikan kolostrum karena adanya sekresi hormon prolaktin dimana alveolus menghasilkan ASI, dan disalurkan ke sinus kemudian melalui duktus ke puting susu (Sjamsuhidajat & de Jong, 2005). Setelah menyapih, kelenjar lambat laun beregresi dengan hilangnya jaringan kelenjar. Pada saat menopause, jaringan lemak beregresi lebih lambat bila dibandingkan dengan jaringan kelenjar, namun akhirnya akan menghilang meninggalkan payudara yang kecil dan menggantung (Price,2012).

### **2.1.3 Histologi Payudara**

Struktur histologi kelenjar payudara bervariasi sesuai dengan jenis kelamin, usia dan status fisiologis. Setiap kelenjar payudara terdiri dari 15–25 lobus yang tersusun radier di sekitar puting, yang berfungsi menyekresi air susu bagi neonatus. Setiap lobus, dipisahkan oleh jaringan ikat dan jaringan lemak, yang merupakan kelenjar *ductus ekskretorius lactiferus*. Ductus ini bermuara ke *papilla mammae* (Junqueira & Carneiro, 2007). Jaringan ikat akan memadat membentuk pita fibrosa yang tegak lurus terhadap substansi lemak. Pita ini mengikat lapisan dalam dari *fascia* subkutan payudara pada kulit. Pita tersebut disebut dengan *ligamentum cooper* atau *ligamentum suspensorium* payudara. Setiap lobus berbeda-beda, sehingga penyakit yang menyerang satu lobus tidak menyerang lobus lainnya (Price, 2012).

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).



**Gambar 2. Histologi Payudara (Sumber: Junqueira & Carneiro, 2007)**

## **2.2 Kanker Payudara**

### **2.2.1 Definisi**

Kanker payudara adalah sekelompok sel abnormal pada payudara yang terus tumbuh berlipat ganda dan pada akhirnya sel-sel ini membentuk benjolan di payudara (Kasdu, 2005). Kanker payudara merupakan jenis tumor ganas yang dapat berasal dari kelenjar, saluran kelenjar dan jaringan penunjang payudara (Sjamsuhidajat & de Jong, 2005). Kanker payudara terjadi karena ada kerusakan gen yang mengatur pertumbuhan dan differensiasi sel, sehingga sel ini tumbuh tak terkendali (Mardiana, 2004). Usia penderita kanker payudara termuda adalah 20–29 tahun, tertua adalah 80–89 tahun, dan terbanyak adalah berumur 40–49 tahun dan letak terbanyak di kuadran lateral atas (Wiknjosastro, 2007).

### **2.2.2 Etiologi dan faktor resiko**

Etiologi dari kanker payudara belum dapat dijelaskan. Namun, banyak penelitian yang menunjukkan adanya beberapa faktor yang berhubungan dengan peningkatan resiko atau kemungkinan untuk terjadinya kanker payudara. Faktor-faktor resiko tersebut adalah:

#### **a. Jenis kelamin**

Berdasarkan penelitian, wanita lebih beresiko menderita kanker payudara daripada pria. Prevalensi kanker payudara pada pria hanya 1% dari seluruh kanker payudara.

b. Faktor usia

Resiko kanker payudara meningkat seiring dengan penambahan usia. Setiap sepuluh tahun, resiko kanker meningkat dua kali lipat. Kejadian puncak kanker payudara terjadi pada usia 40–50 tahun.

c. Riwayat keluarga

Adanya riwayat kanker payudara dalam keluarga merupakan faktor resiko terjadinya kanker payudara.

d. Riwayat adanya tumor jinak payudara sebelumnya

Beberapa tumor jinak pada payudara dapat bermutasi menjadi ganas.

e. Faktor genetik

Pada suatu studi genetik ditemukan bahwa kanker payudara berhubungan dengan gen tertentu. Bila terdapat mutasi gen BRCA1 dan BRCA2, yaitu gen suseptibilitas kanker payudara, maka probabilitas untuk terjadi kanker payudara adalah sebesar 80%.

f. Faktor hormonal

Kadar hormon estrogen yang tinggi selama masa reproduktif, terutama jika tidak diselingi perubahan hormon pada saat kehamilan, dapat meningkatkan resiko terjadinya kanker payudara.

g. Usia *menarche*

Berdasarkan penelitian, *menarche* dini dapat meningkatkan resiko kanker payudara. Ini dikarenakan terlalu cepat mendapat paparan dari estrogen.

h. Menopause

Menopause yang terlambat dapat meningkatkan resiko kanker payudara. Untuk setiap tahun usia menopause yang terlambat, akan meningkatkan resiko kanker payudara 3%.

i. Usia pada saat kehamilan pertama >30 tahun.

Resiko kanker payudara menunjukkan peningkatan seiring dengan peningkatan usia wanita saat kehamilan pertamanya.

j. Nulipara/belum pernah melahirkan

Berdasarkan penelitian, wanita nulipara mempunyai resiko kanker payudara sebesar 30% dibandingkan dengan wanita yang multipara.

k. Tidak Menyusui

Berdasarkan penelitian, waktu menyusui yang lebih lama mempunyai efek yang lebih kuat dalam menurunkan resiko kanker payudara. Ini dikarenakan adanya penurunan level estrogen dan sekresi bahan-bahan karsinogenik selama menyusui.

l. Pemakaian kontrasepsi oral dalam waktu lama, diet tinggi lemak, alkohol, dan obesitas (Rasjidi & Hartanto, 2009).

Perkiraan faktor resiko relatif pada riwayat keluarga yang memiliki keluarga perempuan dengan kanker ovarium usia <50th beresiko lebih tinggi yaitu sekitar >5% dibanding ibu/ saudara kandung penderita kanker payudara atau keluarga yang berhubungan satu tingkat pertama yaitu >2%. Sedangkan pada riwayat pribadi, penderita yang pernah melakukan biopsi payudara dengan LCIS/DCIS memiliki resiko lebih tinggi yaitu 8–10% dibanding dengan hiperplasia atipikal yaitu 4–5%. Faktor riwayat



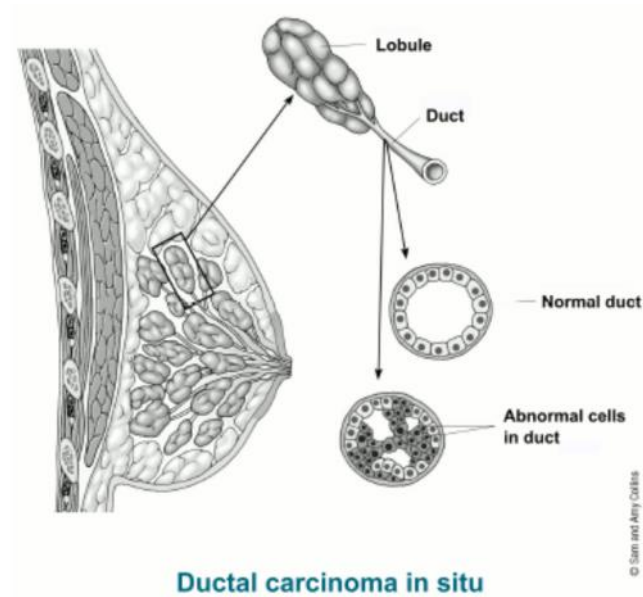
reproduksi pada menarche dini (<12tahun), menopause terlambat dan usia kehamilan pertama cukup tua (>30tahun)/nulliparitas memiliki resiko sekitar 2%. Pada pengguna kombinasi estrogen/progesteron beresiko sekitar 2% dibandingkan dengan pengguna kontrasepsi oral, peningkatan berat badan usia dewasa, gaya hidup menetap dan konsumsi alkohol, yaitu sekitar 1,5% (Stopeak, 2014).

### **2.2.3 Klasifikasi Kanker Payudara**

Kanker payudara dapat diklasifikasikan menjadi berbagai jenis berdasarkan sel kanker yang terlihat dibawah mikroskop (*American Cancer Society*, 2013). Berdasarkan *American Cancer Society*, (2013), kanker payudara diklasifikasikan sebagai berikut:

#### *a. Ductal Carcinoma In Situ*

*Ductal Carcinoma In Situ* (DCIS, dikenal juga sebagai karsinoma intraductal) adalah kanker payudara yang non-invasif atau pra-invasif. DCIS berarti sel-sel yang berjajar di duktus berubah terlihat seperti sel-sel kanker. Sel-sel kanker melalui dinding duktus ke sekitar jaringan payudara belum menyebar (menginvasi). Karena belum menginvasi, DCIS tidak dapat menyebar (metastasis) ke luar payudara. Namun pada beberapa kasus dapat berubah menjadi kanker invasif (*American Cancer Society*, 2013).



**Gambar 3. Karsinoma Duktal In Situ (Sumber: *America Cancer Society*, 2013)**

*b. Invasive Ductal Carcinoma*

*Invasive Ductal Carcinoma* (IDC) dimulai dari saluran susu (duktus) payudara, menerobos dinding duktus, dan tumbuh ke dalam jaringan lemak payudara. Kanker dapat menyebar (metastasis) ke bagian lain dari tubuh melalui sistem limfatik dan aliran darah. Sekitar 8 dari 10 kanker payudara invasif yang menginfiltrasi karsinoma duktal (*American Cancer Society*, 2013).

*c. Invasive Lobular Carcinoma*

*Invasive Lobular Carcinoma* (ILC) dimulai dalam kelenjar (lobulus) yang memproduksi susu. Seperti IDC, kanker dapat menyebar (metastasis) ke bagian lain dari tubuh. Sekitar 1 dari 10 payudara invasif kanker adalah ILC (*American Cancer Society*, 2013).

d. Kanker payudara inflamasi

Jenis kanker payudara invasif yang jarang sekitar 1% hingga 3% dari seluruh kanker payudara. Biasanya tidak ada benjolan tunggal atau tumor. Sebaliknya, inflamasi kanker payudara membuat kulit pada payudara terlihat merah dan terasa hangat. Hal ini juga dapat memberikan kulit payudara tebal, gambaran yang terlihat seperti *an orange peel* (American Cancer Society, 2013).

e. Penyakit Paget dari puting

Kanker payudara ini dimulai di duktus payudara dan menyebar ke kulit puting dan kemudian ke areola. Kanker ini jarang terjadi, terhitung hanya sekitar 1% dari semua kasus kanker payudara. Kulit puting dan areola sering muncul krusta, bersisik, dan merah, dengan area perdarahan atau mengalir. Pasien mungkin melihat terbakar atau gatal (American Cancer Society, 2013).

f. Tumor Phylloides

Tumor payudara ini sangat jarang berkembang dalam stroma (jaringan ikat) payudara, berbeda dengan karsinoma, yang berkembang di saluran atau lobulus. Nama lain untuk ini tumor termasuk tumor phylloides dan *phylloides cystosarcoma*. Tumor ini biasanya jinak namun mungkin ganas (American Cancer Society, 2013).

g. Angiosarcoma

Bentuk kanker dimulai di sel yang melapisi pembuluh darah atau pembuluh getah bening. Ini jarang terjadi pada payudara. Biasanya berkembang sebagai komplikasi dari pengobatan radiasi sebelumnya. Ini adalah komplikasi yang sangat jarang dari terapi radiasi payudara yang dapat mengembangkan sekitar 5 sampai 10 tahun setelah radiasi. Kanker ini cenderung tumbuh dan menyebar dengan cepat (*American Cancer Society, 2013*).

#### 2.2.4 Diagnosis

##### a. Tanda dan Gejala Kanker Payudara

Gejala–gejala yang dapat terjadi pada kanker payudara adalah adanya benjolan pada payudara yang dapat diraba dengan tangan. Semakin lama benjolan tersebut semakin mengeras dan bentuknya tidak beraturan. Perubahan kulit pada payudara antara lain kulit tertarik (*skin dimpling*), benjolan yang dapat dilihat (*visible lump*), gambaran kulit jeruk (*peu d'orange*), eritema dan ulkus. Kelainan pada puting diantaranya puting tertarik (*nipple retraction*), eksema, dan cairan pada puting (*nipple discharge*) (Gleadle, 2007).

##### b. Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Anamnesis pada penyakit kanker payudara bisa didapatkan keluhan benjolan, nyeri, *nipple retraction*, krusta pada areola, kelainan kulit berupa tarikan pada kulit (*skin dimpling*), gambaran kulit jeruk (*peau*

*d'orange*), ulserasi, perubahan warna kulit, dan ruam sekret dari puting. Ditanyakan pula apakah terdapat penyebaran pada regio kelenjar limfe, seperti timbulnya benjolan di aksila, di leher atau tempat lain. Riwayat penyakit dahulu apakah sebelumnya pernah mengalami penyakit payudara, benjolan, mamografi, biopsi, mastektomi, radioterapi, atau kemoterapi. Riwayat penggunaan tamoksifen atau estrogen, riwayat kanker payudara dalam keluarga. Gejala sistemik yang mungkin menunjukkan penyakit metastatik, seperti penurunan berat badan, nyeri punggung, ikterus, atau limfadenopati (Gleadle, 2007).

Pemeriksaan fisik terdiri dari inspeksi dan palpasi. Inspeksi payudara dilakukan untuk melihat bentuk, ukuran, simetris serta abnormalitas kulit seperti adanya benjolan yang tampak, eritema, tarikan pada kulit (*skin dimpling*), luka/ulkus, gambaran kulit jeruk (*peau d'orange*), nodul satelit, dan kelainan areola serta puting seperti puting tertarik (*nipple retraction*), eksema, dan keluarnya cairan dari puting (Gleadle, 2007).

Pada palpasi pasien diminta untuk berada dalam posisi berbaring, mengangkat kedua lengan keatas kepala dengan pundak diganjal bantal kecil. Kemudian dilakukan palpasi payudara menggunakan bantalan tiga jari tangan yaitu bagian polar distal jari 2,3, dan 4. Jika ditemukan benjolan maka periksa dengan teliti lokasi, ukuran, konsistensi, permukaan, mobilitas, batas tegas/tidak, nyeri serta hubungan dengan

kulit di atasnya atau struktur dibawahnya. Kemudian lakukan pula palpasi pada limfadenopati aksilaris, infraklavikularis dan supraklavikularis (Gleadle, 2007).

### **c. Pemeriksaan Penunjang**

Pemeriksaan penunjang pada kanker payudara yang dapat dilakukan antara lain mammografi, CT scan pada payudara, ultrasonografi (USG), MRI payudara, pemeriksaan biopsi jarum halus, pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan histopatologi dan tumor marker untuk *follow up* (Davey, 2006). Pemeriksaan histopatologi masih menjadi *gold standar* diagnosis kanker payudara yang dilakukan dengan cara memeriksa contoh jaringan tumor yang diambil melalui biopsi (Kemenkes, 2013). Salah satu cara biopsi yaitu *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB) dengan menggunakan jarum tipis dengan pusat berrongga untuk menghapus sampel sel dari daerah yang mencurigakan untuk menentukan jenis sel kanker jinak/ganas (Yu *et al.*, 2012). Pemeriksaan patologi anatomi lain yang paling penting adalah mengetahui status ER (*Estrogen Receptor*), PR (*Progesteron Receptor*) dan HER-2 untuk pemilihan terapi yang tepat (Kemenkes, 2015).

### 2.2.5 Terapi Kanker Payudara

Tujuan utama pengobatan kanker payudara pada tahap awal adalah untuk mengangkat tumor dan membersihkan jaringan sekitar tumor. Tumor primer biasanya dihilangkan dengan pembedahan, yaitu *lumpectomy* dimana tumor tersebut diangkat, atau dengan pembedahan *mastectomy*, dimana sebagian payudara yang mengandung sel kanker diangkat, atau seluruh payudara diangkat. Selain terapi pembedahan juga ada radioterapi adjuvan, dimana terapi ini berfungsi untuk mengurangi resiko rekurensi tumor lokal setelah operasi. Selain pembedahan dan radioterapi, juga dilakukan kemoterapi dan terapi hormon (Davey, 2006).

#### a. Kemoterapi

Kemoterapi adalah pemberian obat untuk membunuh sel-sel kanker, dapat diberikan dalam bentuk infus atau oral (tablet). Kemoterapi biasanya diberikan dalam bentuk kombinasi agar lebih banyak sel kanker yang dapat dibunuh melalui berbagai jalur dengan mekanisme berbeda. Umumnya terapi agresif (kombinasi lebih dari 2 macam modalitas, antara lain: radiasi, kemoterapi, hormonal, target terapi, dan antibodi monoklonal dapat diberikan pada pasien yang kondisi dan keadaan umumnya baik dengan tujuan untuk menghilangkan tumor dengan cepat (Roche& Vahdat,2010).

b. 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% (Roche & Vahdat, 2010).

c. Terapi Hormonal

Terapi hormon bekerja melawan kanker payudara yang pertumbuhannya dipengaruhi oleh reseptor hormon yang positif atau tumor dengan status ER (estrogen) atau PR (progesteron) 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).

d. Terapi Fokus Sasaran

Terapi fokus sasaran (*targeted therapy*) adalah jenis terapi 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 (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 HER–2 positif, yang artinya kanker tumbuh lebih ganas daripada jenis kanker payudara lainnya. Untuk pasien seperti ini, telah dikembangkan terapi antibodi monoklonal yang secara khusus dirancang untuk menyerang HER–2 saja, yaitu *trastuzumab* yang telah terbukti dapat menghambat pertumbuhan tumor dan mematikan sel tumor (Roche & Vahdat, 2010).

b) Terapi angiogenesis

Terapi anti–angiogenesis bekerja dengan cara menghambat pasokan nutrisi ke sel kanker sehingga sel kanker mengecil dan mati. Obat ini selalu diberikan bersama (kombinasi) dengan sitostatika (kemoterapi). Anti angiogenesis pertama yang

digunakan untuk pengobatan kanker payudara adalah *bevacizumab* (Roche & Vahdat, 2010).

### 2.2.6 Prognosis

Kelangsungan hidup pasien kanker payudara dipengaruhi oleh banyak faktor seperti karakteristik tumor, status kesehatan, faktor genetik, tingkat stres, imunitas, dan keinginan untuk hidup. Prognosis dari kanker payudara tergantung pada stadium dari kanker payudara tersebut. Harapan hidup pasien kanker payudara dalam lima tahun digambarkan dalam *five-year survival rate* (Imaginis, 2009). Tabel angka harapan hidup pasien kanker payudara dalam 5 tahun disajikan pada tabel berikut:

**Tabel 1. Harapan hidup pasien kanker payudara dalam lima tahun**

Stadium	Angka kelangsungan hidup lima tahun
0	100%
I	100%
IIA	92%
IIB	81%
IIIA	67%
IIIB	54%
IV	20%

(Sumber: Imaginis, 2009)

### 2.3 Grading Kanker Payudara

Grading adalah penilaian terhadap morfologi sel yang dicurigai sebagai bagian dari jaringan tumor. Penilaian kanker didasarkan pada:

- a. Ukuran dari sel–sel tumor dimana semakin pleomorfik sel–sel tersebut berarti derajatnya makin jelek
- b. Jumlah sel yang mengalami mitosis

- c. Kemiripan bentuk sel ganas dengan sel asal
- d. Susunan homogenitas dari sel.

Tujuan utama dari penilaian ini adalah jumlah mitosis dan kemiripannya dengan sel asal. Dua kategori ini akan memperjelas keagresifan dan prognosis dari tumor tersebut. Semakin banyak mitosisnya menunjukkan bahwa pertumbuhan sel-sel tersebut semakin tidak terkendali. Sementara, kemiripan dengan sel asal dapat dilihat dari bentuk sel itu sendiri. Nomenklatur yang digunakan untuk kanker payudara yakni dengan penomoran sesuai kriteria *American Joint Commission on Cancer* dikelompokkan menjadi:

- a) *Grade I* untuk kanker dengan diferensiasi baik (*well differentiated*) dimana sel kanker masih mirip dengan sel asalnya.
- b) *Grade II* untuk kanker dengan diferensiasi moderat (*moderately/intermediate differentiated.*)
- c) *Grade III* untuk kanker dengan diferensiasi jelek (*poorly differentiated*) dan *Grade IV* untuk kanker anaplastik atau *undifferentiated*. Umumnya *Grade III* dan *Grade IV* digabung menjadi satu dan dikategorikan sebagai *high grade*.

Manfaat lain dari penentuan derajat diferensiasi adalah untuk menentukan jenis terapi yang akan diberikan. Pada derajat diferensiasi jelek, di mana pertumbuhan dan penyebaran sel dianggap lebih cepat atau agresif, dibutuhkan terapi tambahan selain definitif, yakni dengan pemberian kemoradiasi (Fang, 2007).

Sistem grading dapat dijadikan faktor prognosis kanker payudara (Handa, 2015). Derajat keganasan sedang/Grade II merupakan tumor terbanyak diikuti oleh tumor Grade I, dan Grade III (Hussain *et al.*, 2011). Derajat keganasan yang tinggi dikaitkan dengan status HER-2 yang positif. Menurut penelitian Ayadi *et al* (2008), status HER-2 (+) berpengaruh terhadap derajat keganasan yang tinggi (Grade III) dan ER(-)/PR(-).

## **2.4 Reseptor pada Kanker Payudara**

Beberapa sel kanker payudara memiliki reseptor yang memungkinkan hormon atau protein masuk ke dalam sel kanker. Kanker payudara memiliki reseptor untuk hormon estrogen, progesteron, dan protein HER-2 (Macmillan Cancer Support, 2011).

### **2.4.1 Reseptor Estrogen**

Reseptor estrogen adalah suatu faktor yang dapat diperiksa untuk memprediksi kanker payudara. Paparan terhadap estrogen adalah faktor resiko untuk terjadinya kanker payudara. Hormon ini menimbulkan efeknya melalui reseptor estrogen, yang terdiri dari 2 subtipe, ER dan ER , yang merupakan protein inti. Keduanya merupakan faktor transkripsi yang memperantarai kerja estrogen. Keduanya mengikat estradiol pada lokasi yang sama, namun berbeda afinitas dan respon yang dihasilkannya. 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. ER lebih sedikit dikenal, dan sebagian besar data klinis yang tersedia mengacu pada ER (Payne, 2008). Er berperan dalam proliferasi sel, sebaliknya Er dapat menghambat proliferasi sel melalui penghambatan transkripsi gen dan berperan sebagai supresor tumor (Fox *et al.*, 2008).

Kedua bentuk reseptor estrogen ini dikode oleh gen yang berbeda, yaitu ESR1 dan ESR2 pada kromosom 6 dan 14 (6q25 dan 14q). Kedua reseptor ini diekspresikan secara luas pada berbagai jaringan, yang berbeda, dengan pola ekspresi yang berbeda pula. ER ditemukan pada endometrium, sel-sel kanker payudara, sel stroma ovarium, dan di hipotalamus. ER ditemukan pada ginjal, otak, tulang, jantung, mukosa usus, prostat, dan sel-sel endotel. ER dalam fase unligand merupakan reseptor sitoplasma, namun penelitian menunjukkan adanya fraksi ER yang bergeser ke dalam inti (Levin, 2005).

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<sup>2+</sup> dan 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). *Glycogen synthase kinase-3* (GSK-3) menghambat transkripsi melalui ER yang terletak di inti dengan menghambat fosforilasi

serine 118 dari nuclear ER . Fosforilasi ini menghilangkan efek inhibitor ER. Namun letak dan fungsi reseptor ini masih merupakan suatu kontroversi. Terapi endokrin untuk kanker payudara melibatkan *Selective Estrogen Receptor Modulators* (SERMS) yang bertindak sebagai ER antagonis pada jaringan payudara atau inhibitor aromatase. SERM yang lain, *raloxifene* telah digunakan sebagai kemoterapi preventif untuk wanita yang beresiko tinggi mengidap kanker payudara. Obat kemoterapi lain, *Faslodex* yang bertindak sebagai antagonis juga meningkatkan degradasi ER (Fabian, 2005).

Sekitar dua per tiga wanita penderita karsinoma payudara berumur <50 tahun mempunyai ekspresi ER(+), sementara sekitar 80% tumor pada wanita berusia >50 tahun adalah ER(+). Hal ini mempunyai implikasi terapeutik yang signifikan (Payne, 2008). Secara umum konsentrasi ER lebih rendah pada wanita premenopause daripada post menopause. ER yang mengalami overekspresi pada sekitar 70% kanker payudara disebut ER(+). 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, 2004).

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. Hal ini menyebabkan ER mempunyai peran penting dalam proses karsinogenesis, dan penghambatannya melalui targetting endokrin, baik secara langsung dengan menggunakan agonis lemah estrogen (*selective estrogen receptor modulators*) maupun secara tidak langsung dengan mengblokir perubahan androgen menjadi estrogen (misalnya aromatase, inhibitor), merupakan terapi terhadap kanker payudara (Yager, 2006).

Tumor payudara ER(+)/PR(+) mempunyai resiko mortalitas lebih rendah daripada ER(-)/PR(-) (Payne, 2008; Dunwalld *et al.*, 2007). Menurut penelitian kohort yang dilakukan oleh Dunwalld *et al.* (2007) presentasi ER(+)/PR(+), ER(+)/PR(-), ER(-)/PR(+) dan ER(-)/PR(-) adalah 63%, 13%, 3%, dan 21%. Selama periode penelitian proporsi tumor ER(+)/PR(+) semakin meningkat seiring berjalannya waktu namun, proporsi tumor ER(+)/PR(-), ER(-)/PR(-) tetap, sedangkan proporsi tumor ER(-)/PR(+) semakin menurun.

Tumor payudara ER(+)/PR(+) dan ER(+)/PR(-) berkaitan dengan histologi tumor jenis lobular, duktal, musin dan tubular, sedangkan tumor ER(-)/PR(+) dan ER(-)/PR(-) lebih cenderung jenis inflamasi, atau meduler (Dunwalld *et al.*, 2007)

Sistem skoring yang banyak direkomendasikan adalah *quick score* (*Allred Score*), yang menggabungkan intensitas dan proporsi sel yang tercat positif (Payne, 2008). Skor *Quick Allred* disajikan dalam tabel 1 sebagai berikut:

**Tabel 2. Skor *Quick Allred* untuk penilaian immunohistokimia reseptor estrogen dan progesteron**

Intensitas immunoreaktivitas	Skor	Proporsi reaktif	Skor
Tidak ada reaktivitas	0	Tidak ada reaktivitas	0
Reaktivitas lemah	1	< 1% nuklei reaktif	1
Sedang	2	1–10% nuklei reaktif	2
Reaktivitas kuat	3	11–33% nuklei reaktif	3
	–	34–66% nuklei reaktif	4
	–	67–100% nuklei reaktif	5

(Sumber: Payne, 2008)

#### 2.4.2 Reseptor Progesteron

Reseptor progesteron (PR) adalah gen yang diregulasi oleh estrogen, karena itu ekspresinya mengindikasikan adanya jalur ER yang sedang aktif. Penilaian ekspresi PR dapat membantu memprediksi respons terhadap terapi hormonal secara lebih akurat. Sejalan dengan hal ini ada beberapa fakta yang menyatakan bahwa tumor–tumor dengan ekspresi PR yang positif mempunyai respons lebih bagus terhadap tamoxifen, baik pada penderita dengan metastase dan sebagai terapi adjuvant. Sekitar 55–65% kanker payudara adalah PR(+). Tumor–tumor PR(+) menunjukkan prognosis lebih baik daripada PR(–). Dari penelitian–penelitian yang sudah ada telah dinyatakan bahwa PR(+) sangat sedikit didapatkan pada tumor dengan ER(–), sehingga PR(+) kuat pada kasus dengan ER yang



tampaknya negatif bisa merupakan indikator adanya ER(-) palsu (Ellis, 2003).

PR yang dapat terdeteksi pada kasus dengan ER(-) dapat disebabkan oleh karena pulasan ER yang negatif palsu, level ER yang sangat rendah, atau varian ER yang terdapat dalam jaringan tersebut tidak dikenali oleh antibodi yang digunakan. Nilai prediktif dari PR(+) pada penderita dengan ER(-) masih merupakan kontroversi, beberapa laporan mengatakan PR(+) pada kasus ER(-) didapatkan pada kelompok penderita yang lebih responsif terhadap terapi hormonal, namun temuan ini tidak universal (Payne, 2008).

Selama ini ER digunakan sebagai determinan utama respon terhadap hormonal terapi pada kanker payudara. Berdasarkan ekspresi hormonalnya kanker payudara dapat dikelompokkan menjadi 4 yaitu 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 baik 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. Tumor yang negatif ganda yang merupakan kelompok terbesar kedua (18–25%) sekitar 85%-nya merupakan tumor derajat 3, dan dihubungkan dengan tingkat rekurensi yang tinggi, ketahanan yang rendah, dan tidak responsif terhadap terapi hormonal.

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).

#### **2.4.3 *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2)***

HER-2 merupakan anggota dari *family* Erb dari reseptor transmembran tirosin kinase yang dikode oleh gen HER-2. *Family* ini termasuk reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), HER-2, HER-3, dan HER-4. HER-2 ini berfungsi untuk mengatur pertumbuhan sel, diferensiasi sel, dan kelangsungan hidup. Amplifikasi gen HER-2 terjadi pada 20% sampai 25% dari kanker payudara, dan berhubungan dengan differensiasi buruk, keganasan tumor yang lebih tinggi, resistensi terhadap terapi, kekambuhan yang tinggi, insiden yang lebih tinggi dari metastasis otak, prognosis buruk, presentase sel yang berproliferasi lebih tinggi, aneuploid DNA, dan reseptor hormonal yang lebih sedikit (reseptor estrogen dan reseptor progesteron) (Chabner & Longo, 2011).

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. Gen HER-2 berperan dalam regulasi pertumbuhan, proliferasi, dan pembelahan sel normal, namun reseptor mengekspresikan

di permukaan sel dalam jumlah sedikit. HER-2 terdiri atas domain ekstraseluler, domain transmembran, dan domain intraseluler. Peningkatan ekspresi gen HER-2 menyebabkan peningkatan proliferasi, metastasis, dan menginduksi angiogenesis dan anti-apoptosis (Gray & Gallick, 2010; Grushko & Olopade, 2008).

Belakangan ini HER-2 telah dikategorikan sebagai pemeriksaan rutin, karena fungsinya sebagai petanda prognosis kanker. HER-2 positif (+) sering dihubungkan dengan diferensiasi buruk, metastase ke kelenjar getah bening, rekurensi, dan tingkat kematian yang tinggi sehingga prognosinya buruk (Payne, 2008). Tiga mekanisme sel penyebab prognosis buruk pada overekspresi HER-2 adalah overekspresi HER-2 dapat meningkatkan metastasis sel-sel kanker, seperti angioinvasi dan angiogenesis, selain itu juga dapat menyebabkan resistensi terhadap terapeutic sehingga menyebabkan respon buruk terhadap terapi, hal ini mungkin juga berhubungan dengan tidak adanya respon hormon steroid pada HER-2(+). Selain itu proliferasi yang tinggi dengan karakteristik fase-S yang tinggi yang diduga berhubungan dengan ukuran tumor. HER-2 memiliki korelasi yang sangat kuat dengan tumor grading tinggi, kurangnya reseptor estrogen, dan meningkatnya level *S-phase*, MIB-1 dan Ki-67 (Conzen *et al.*, 2008). Peneliti lain menyatakan bahwa ekspresi HER-2 yang tinggi berhubungan dengan angka ketahanan yang menurun, respons terhadap methotrexate, modulator reseptor hormonal yang menurun, dan respon terhadap doxorubicine yang meningkat (Lee, 2007).

Status HER-2 merupakan faktor prediktif untuk respons terhadap kemoterapi dengan menggunakan *trastuzumab* (Herceptin<sup>TM</sup>, Genetech, South San Fransisco, CA, USA). *Trastuzumab* adalah antibodi monoklonal yang pada beberapa studi terbukti memperbaiki survival baik sebagai agen tunggal maupun kombinasi dengan kemoterapi pada penderita kanker payudara dengan metastasis (Payne, 2008). Tabel sistem grading disajikan dalam tabel 2 sebagai berikut:

**Tabel 3. Sistem grading HER-2**

Grade HER-2	Deskripsi	Interpretasi
0	Tidak ada reaktivitas/ reaktivitas pada membran <10% dari sel tumor	Negatif
1	Samar/ reaktivitas membran hampir tidak terlihat pada >10% sel tumor. Sel tumor imunoreaktif hanya sebagian dari membran	Negatif
2	Reaktivitas membran lemah sampai sedang terlihat pada > 10% sel tumor.	Reaktivitas <i>Borderline</i>
3	Reaktivitas membran kuat terlihat pada > 10% sel tumor.	Positif

(Sumber: Ellis, 2003)

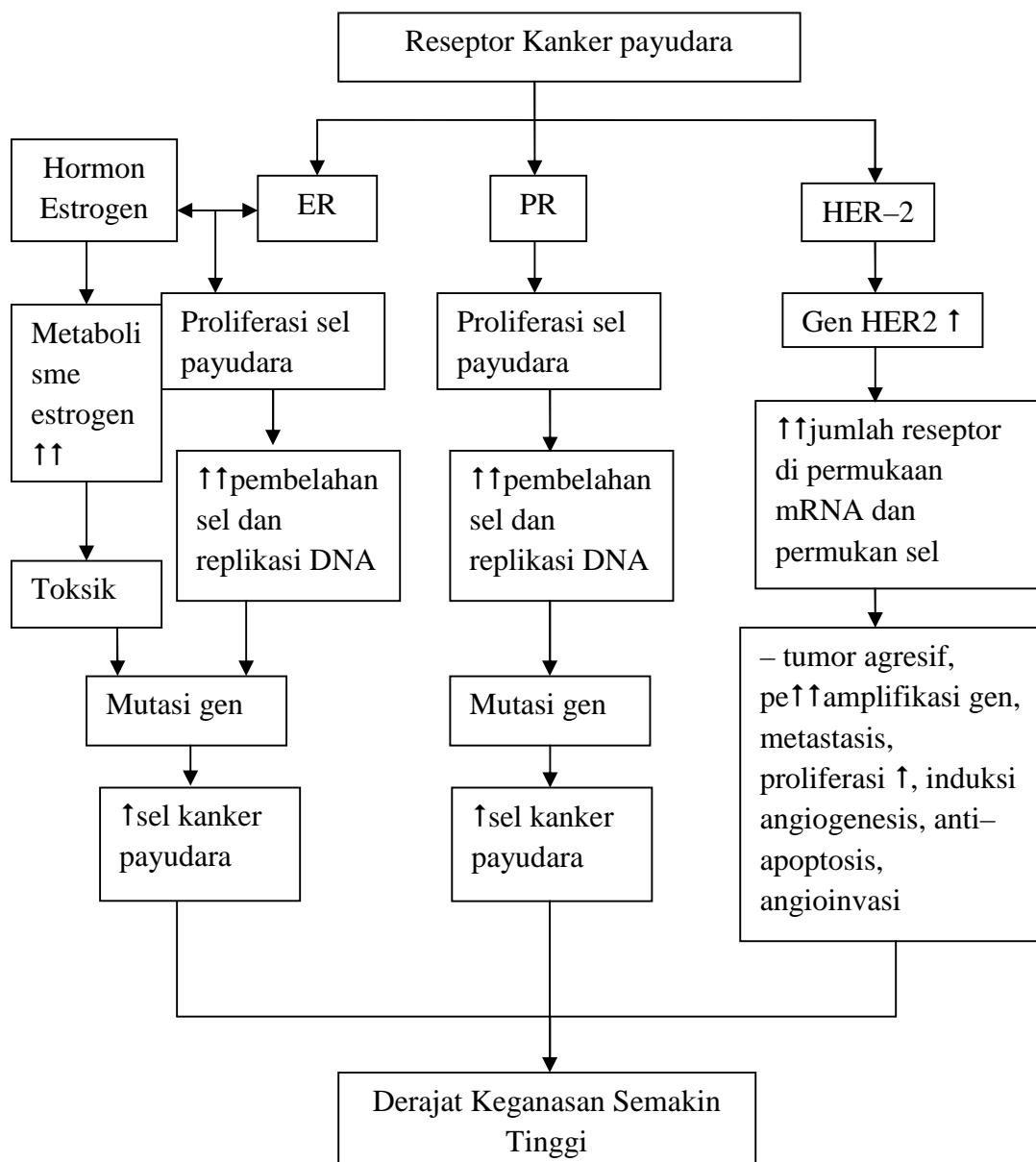
## 2.5 Kerangka Penelitian

### 2.5.1 Kerangka Teori

Sel pada kanker payudara dapat mengekspresikan reseptor estrogen progesteron (Davey, 2006), dan protein HER-2 (Macmillan Cancer Support, 2011). Mekanisme proses karsinogenesis pada kanker payudara dapat terjadi melalui ikatan estrogen pada ER, menstimulasi proliferasi sel-sel payudara yang menimbulkan peningkatan pembelahan sel dan

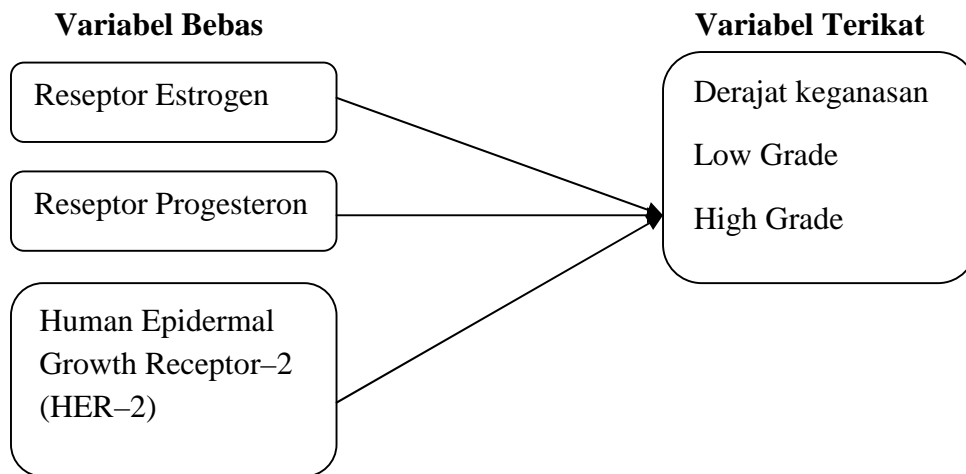
replikasi DNA yang menimbulkan mutasi, dan metabolisme estrogen memproduksi limbah yang toksik terhadap gen dan metabolit yang menyebabkan mutasi. Kedua proses akan menyebabkan inisiasi, promosi, dan proses karsinogenesis (Yager, 2006).

Tiga mekanisme sel penyebab prognosis buruk pada overekspresi HER-2 adalah overekspresi HER-2 dapat meningkatkan metastasis sel-sel kanker, seperti angioinvasi dan angiogenesis, selain itu juga dapat menyebabkan resistensi terhadap terapeutik sehingga menyebabkan respon buruk terhadap terapi, hal ini mungkin juga berhubungan dengan tidak adanya respon hormon steroid pada HER-2(+). Selain itu proliferasi yang tinggi dengan karakteristik fase-S yang tinggi yang diduga berhubungan dengan ukuran tumor. HER-2 memiliki korelasi yang sangat kuat dengan tumor grading tinggi, kurangnya reseptor estrogen, dan meningkatnya level S-phase, MIB-1 dan Ki-67 (Conzen *et al.*, 2008).



**Gambar 4. Kerangka Teori Hubungan *Estrogen Receptor (ER)*, *Progesteron Receptor (PR)*, dan *Human Epidermal Growth Receptor-2 (HER-2)* dengan Derajat Keganasan Kanker Payudara**

### 2.5.2 Kerangka Konsep



**Gambar 5. Kerangka Konsep**

### 2.6 Hipotesis Penelitian

Adapun hipotesis dari penelitian ini adalah:

1. Terdapat hubungan status *estrogen receptor* (ER) dengan derajat keganasan pada penderita kanker payudara di RSUD Abdoel Moeloek Bandar Lampung.
2. Terdapat hubungan status *progesteron receptor* (PR) dengan derajat keganasan pada penderita kanker payudara di RSUD Abdoel Moeloek Bandar Lampung.
3. Terdapat hubungan status HER-2 dengan derajat keganasan pada penderita kanker payudara di RSUD Abdoel Moeloek Bandar Lampung.