

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Kanker

Kanker merupakan kelainan genetik yang disebabkan oleh mutasi DNA (sebagian besar) terjadi spontan atau diinduksi oleh pengaruh lingkungan. Kanker sering menunjukkan perubahan epigenetik, seperti peningkatan metilasi DNA fokal dan perubahan modifikasi histon, yang mungkin berasal dari mutasi yang didapat pada gen yang mengatur modifikasi tersebut. Perubahan genetik dan epigenetik ini akan mengubah ekspresi atau fungsi gen kunci yang mengatur proses mendasar pada sel, misalnya pertumbuhan, pertahanan, dan penuaan (Kumar *et al.*, 2013).

Perubahan genetik ini bersifat hereditas, diturunkan ke sel anak saat pembelahan. Akibatnya, sel yang membawa perubahan ini tunduk pada seleksi Darwin, dimana sel yang mengandung mutasi akan lebih mudah tumbuh dan lebih tahan, yang akan mengalahkan sel lain sehingga akan mendominasi populasi (Kumar *et al.*, 2013).

Mutasi yang terakumulasi menyebabkan berbagai sifat berubah yang merupakan ciri khas kanker. Termasuk (1) mengatur sendiri sinyal pertumbuhan sehingga pertumbuhan kanker menjadi autonom dan tidak diatur oleh unsur fisiologis; (2) tidak peka terhadap sinyal penghambat pertumbuhan yang mengatur proliferasi sel non-neoplastik seperti

hiperplasia; (3) menghindari kematian sel, menyebabkan sel kanker dapat bertahan pada kondisi yang biasanya menginduksi

2. Mekanisme Molekular Metastasis Kanker

Meskipun dasar genetik tumorigenesis dapat sangat bervariasi antara jenis kanker yang berbeda, tahap seluler dan molekuler yang diperlukan metastase sama untuk semua sel kanker. Mekanisme molekuler yang dapat menimbulkan pertumbuhan invasif dan metastase ditemukan juga pada pertumbuhan embrio. Semakin banyak ditemukan bukti bahwa lingkungan mikro stroma, tempat tumbuhnya sel neoplasma sangat mempengaruhi tahap-tahap progresi kanker, termasuk kemampuan bermetastase (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2010).

Pada karsinoma, pengaruh lingkungan mikro ditandai dengan hubungan timbal balik (adhesi, *survival*, proteolisis, migrasi, *immune escape mechanism*, *limf/angiogenesis*, dan *homing* pada organ target) antara sel tumor epitel dengan sel stroma (fibroblast, endotel) dan sel-sel sistem imun (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2010).

Homeostasis jaringan normal dipertahankan antara sel epitel dan lingkungannya seperti fibroblast, endotel, sel imunokompeten, dan matriks ekstrasel. Selama terjadi transformasi dan progresi keganasan, terjadi interaksi antara sel neoplasma dan sel stroma. Beberapa penelitian membuktikan bahwa gangguan sel stroma dapat mendahului dan menstimulasi pertumbuhan kanker (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2010).

Proses metastasis melibatkan interaksi proses-proses: (1) gangguan adhesi sel, (2) *survival*, (3) proteolisis, (4) migrasi, (5) *limf*/angiogenesis, (6) *immune escape mechanism*, (7) *homing* pada organ target. Mekanisme molekuler yang berperan pada proses-proses tersebut dapat dilihat pada tabel 2:

Tabel 2. Mekanisme molekuler metastasis kanker
(Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2010)

Proses biologis	Mekanisme / jalur molekular
Survival	IGF survival factors
Adhesi dan deadhesi	CAMa, cadherin, integrin, CD44
Migrasi	Met-SF/HGF signaling, FAK
Proteolisis/remodeling matriks ekstraseluler	MMPs, uPA, ADAMs, heparanase
Immune escape	Downregulation of intrinsic immunogenicity, MHC loss
Limfangiogenesis	VEGF, PDGF, Bfgf
Homing pada organ target	Chemokine receptors, CD44, osteopontin

3. Proses Invasi dan Metastasis

Proses penyebaran sel kanker memiliki langkah-langkah sekuensial yang disebut kaskade invasi-metastasis. Langkah ini terdiri atas invasi lokal, intravasasi dalam pembuluh darah atau pembuluh limfe, transit melalui sistem pembuluh darah atau pembuluh limfe, ekstravasasi dari pembuluh darah atau limfe, pembentukan mikro metastasis, dan pertumbuhan mikrometastasis menjadi tumor yang tampak secara makroskopi sekuens ini bisa mengalami gangguan pada tiap stadium oleh faktor yang berkaitan dengan pejamu atau faktor yang berkaitan dengan tumor. Kaskade metastasis dibagi menjadi dua fase, yaitu: (1) invasi ke

dalam Matriks Ekstrasel (ECM) dan (2) diseminasi vaskuler serta *homing* sel tumor (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2010).

a. Invasi kedalam Matriks Ekstrasel (ECM)

Proses penyebaran sel kanker memiliki langkah-langkah sekuensial yang disebut kaskade invasi-metastasis. Langkah ini terdiri atas invasi lokal, intravasasi dalam pembuluh darah atau pembuluh limfe, transit melalui sistem pembuluh darah atau pembuluh limfe, ekstravasasi dari pembuluh darah atau limfe, pembentukan mikro metastasis, dan pertumbuhan mikrometastasis menjadi tumor yang tampak secara makroskopi sekuens ini bisa mengalami gangguan pada tiap stadium oleh faktor yang berkaitan dengan pejamu atau faktor yang berkaitan dengan tumor. Kaskade metastasis dibagi menjadi dua fase, yaitu: (1) invasi ke dalam Matriks Ekstrasel (ECM) dan (2) diseminasi vaskuler serta *homing* sel tumor (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2010).

1) Pelepasan sel tumor dari kelompok sel tumor pada tumor primer

Langkah pertama pada tahapan metastasi ialah pelepasan sel tumor dari ikatan (adhesi) antar sel tumor. *E-cadherin* berperan sebagai perekat (lem) antar sel. Bagian sitoplasma *E-cadherin* mengikat *B-cathenin* sehingga dengan demikian *B-cathenin* turut berperan pada pemeliharaan adhesi sel. Disisi lain, *B-cathenin* translokasi ke inti dan mengaktifkan pembelahan sel. Molekul *E-cadherin* yang berdekatan akan berupaya agar sel tetap bersama

dan *E-cadherin* juga bisa mengirimkan sinyal anti pertumbuhan dengan memecah *B-catenin* (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2010). Fungsi *E-cadherin* menghilang pada hampir semua kanker sel epitel, bisa terjadi dengan menginaktifkan gen *E-cadherin* melalui pengaktifan gen *B-catenin*, atau dengan ekspresi yang tidak tepat oleh faktor SNAIL dan faktor transkripsi TWIST yang menekan ekspresi *E-cadherin* (Kumar *et al.*, 2013). Sebenarnya tidak hanya gen ini yang berperan pada proses metastasis, gen supressor metastasis juga berperan misalnya nm23. Apabila ekspresinya menurun atau hilang maka potensi metastasis akan meningkat (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2010). Pada pelepasan sel tumor berperan juga tekanan mekanik yang meningkat. Pada tumor primer proliferasi sel tumor meningkat menyebabkan tekanan mekanik meningkat (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2010). Sehingga akan meningkatkan kemungkinan mengalami metastasis.

2) Perlekatan sel tumor pada komponen Matriks ekstrasel (ECM)

Perlekatan sel tumor pada komponen matriks seperti laminin dan fibronectin penting pada invasi dan metastasis. Sel epitel normal memperlihatkan reseptor yang berafinitas tinggi pada laminin membran basal yang terkumpul pada permukaan basal sel. Sebaliknya pada karsinoma mempunyai lebih banyak reseptor dan reseptor-reseptor ini tersebar di permukaan membran sel tumor,

sehingga perlekatan antara sel tumor dan laminin mudah terjadi (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2010). Terdapat korelasi antara densitas reseptor laminin pada sel-sel karsinoma payudara dan metastasis pada kelenjar getah bening (KGB). Selain itu sel tumor juga memperlihatkan integrin yang dapat bertindak sebagai reseptor untuk banyak komponen ECM termasuk fibronektin, laminin, kolagen, dan vitonectin (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2010).

3) Penghancuran lokal membran basal dan jaringan interstisium

Setelah sel tumor melekat pada komponen membran basal atau ECM maka selanjutnya harus membuat saluran untuk migrasi (perpindahan) sel tumor. Untuk keperluan ini sel tumor akan mensekresi enzim proteolitik atau merangsang sel stroma (misalnya fibroblas dan sel radang) untuk mensekresi *protease*. Aktivitas protease diatur oleh *antiprotease*. Pada ujung tumor yang invasif memperlihatkan protease yang tinggi. Terdapat 3 golongan protease yaitu *serine*, *cysteine*, dan *matrix metalloproteinase* (MMP) (Kumar *et al.*, 2013). Kolagenase tipe IV termasuk golongan MMP, berfungsi menghancurkan membran basal epitel dan membran pembuluh darah tetapi juga melepaskan faktor pertumbuhan ECM. Produk pelepasan kolagen dan proteoglikan juga mempunyai pengaruh kemotaksis, angiogenik, dan pemicu pertumbuhan. Tumor jinak payudara hanya menunjukkan aktivitas

kolagenase tipe IV yang terbatas sedangkan tumor ganas payudara mensekresi enzim ini berlebihan (Kumar *et al.*, 2013). Cathepsin D ialah *proteinase* golongan *cysteine* dan *plasminogen activator tipe urokinase* ialah *proteinase* golongan *serine*, menunjukkan aktivitas yang luas menghancurkan protein termasuk fibronectin, laminin, dan proteoglikan. Cathepsin D serum pada kanker payudara mempunyai nilai prognostik (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2010).

4) Migrasi sel tumor

Setelah penghancuran lokal membran basal dan ECM sehingga terbentuk saluran migrasi maka terjadi pergerakan sel tumor, sehingga sel tumor dapat masuk ke dalam pembuluh dan terbawa oleh aliran darah atau aliran limfe. Migrasi merupakan suatu proses yang kompleks, yang melibatkan banyak kelompok reseptor dan protein pemberi sinyal yang akan mengenai sitoskeleton aktin. Gerakan tersebut diarahkan dan diperkuat oleh sitokin dari sel tumor, seperti faktor motilitas autokrin, hasil pemecahan matriks misalnya, kolagen dan laminin, dan beberapa faktor pertumbuhan mempunyai aktivitas kemotaksis terhadap sel tumor (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2010).

b. Penyebaran vaskuler dan “*homing*” sel tumor

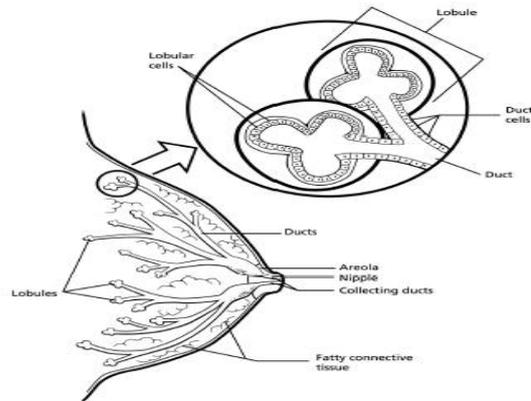
Setelah sel tumor berada di dalam sirkulasi maka sel-sel tersebut menghadapi ancaman penghancuran oleh mekanisme imunologik

maupun non imunologik terutama sel NK (*Natural Killer Cell*). Di dalam aliran darah maupun aliran limfe sel-sel tumor cenderung berkelompok baik homotipik (pengelompokkan sel-sel tumor) maupun heterotipik (pengelompokkan sel tumor dengan sel lain misalnya trombosit, leukosit dan lain-lain). Pengelompokkan sel tumor merupakan usaha perlindungan terhadap daya penghacuran sehingga meningkatkan kemungkinan hidup sel tumor. Ektravasasi baik sel tumor tunggal maupun sebagai emboli sel tumor dimulai dengan perlekatan pada sel endotel yang diikuti oleh penembusan membran basal melalui mekanisme yang sama seperti pada proses invasi (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2010).

4. Payudara

a. Embriologi Payudara

Payudara atau *mammae* sebagai kelenjar subkutis mulai tumbuh sejak minggu keenam masa embrio, yaitu berupa penebalan ectodermal sepanjang garis yang disebut garis susu yang terbentang dari aksila sampai ke region inguinal. Pada manusia, dua pertiga kaudal dari garis tersebut akan menghilang dan meninggalkan bagian dada saja yang akan berkembang menjadi cikal bakal payudara (Sjamsuhidajat & de Jong, 2010).



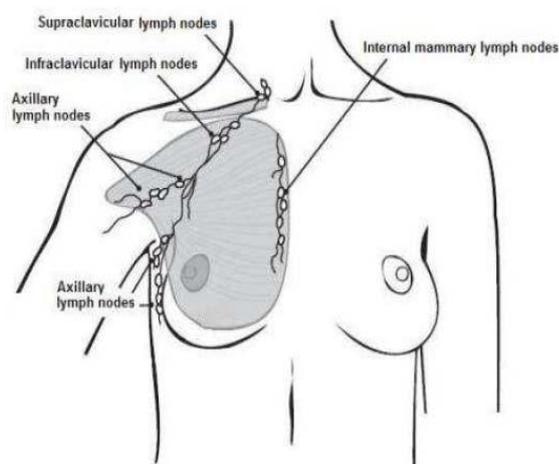
Gambar 1. Anatomi Payudara Normal (ACS, 2012)

b. Anatomi Payudara

Payudara menempati bagian antara iga ketiga dan ketujuh serta terbentang lebarnya dari linea parasternalis sampai axillaris anterior atau media. 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 (Sjamsuhidajat & de Jong, 2010).

Perdarahan payudara terutama berasal dari cabang a. perforantes anterior dari a. mammae interna, a. torakalis lateralis yang bercabang dari a. aksila, dan beberapa a. interkostalis. 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, terutama dari bagian medial, dan juga interpektoralis. Saluran limfe dari seluruh payudara mengalir ke kelompok anterior aksila, kelompok sentral aksila, kelenjar aksila bagian dalam, yang lewat sepanjang vena aksilaris dan yang berlanjut ke kelenjar servikal bagian kaudal dalam di fosa supraklavikularis (Sjamsuhidajat & de Jong, 2010).



Gambar 2. Limfonodi payudara (ACS, 2012)

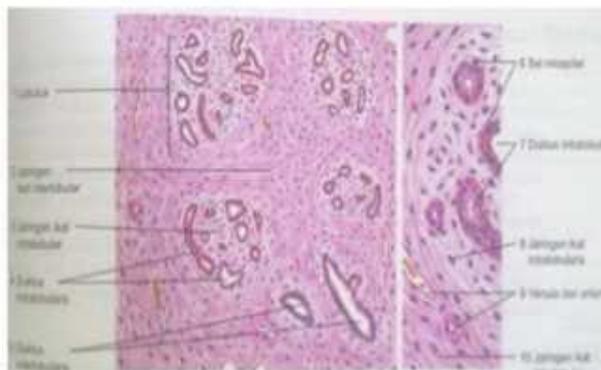
Payudara juga terdiri atas dua jenis jaringan yaitu jaringan kelenjar dan jaringan stromal. Jaringan kelenjar meliputi lobus dan duktus. Sedangkan jaringan stromal meliputi jaringan lemak dan jaringan ikat. Payudara terdapat dalam fascia superfisialis dinding torak ventral yang berkembang menonjol tegak dari subklavikula

sampai dengan costae atau intercostae kelima sampai keenam (Sjamsuhidajat & de Jong, 2010).

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 *fascia 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 (Moonkhouse, 2007).

c. Histologi Payudara

Struktur histologi kelenjar *mammae* bervariasi sesuai dengan jenis kelamin, usia dan status fisiologis (Junquera & Carneiro, 2007).



Gambar 3. Histologi Kelenjar Payudara Tidak Aktif.
(Rahman, 2014)

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).

d. Fisiologi Payudara

Payudara wanita mengalami tiga jenis perubahan yang dipengaruhi oleh hormon. Perubahan pertama dimulai dari masa hidup anak melalui masa pubertas sampai menopause. Sejak pubertas, estrogen dan progesteron menyebabkan berkembangnya duktus dan timbulnya sinus. Perubahan kedua, sesuai dengan siklus haid. Beberapa hari sebelum haid, payudara akan mengalami pembesaran maksimal, tegang, dan nyeri. Oleh karena itu pemeriksaan payudara tidak mungkin dilakukan pada saat ini. Perubahan ketiga terjadi pada masa hamil dan menyusui. Saat hamil payudara akan membesar akibat proliferasi dari 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, 2010).

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 (Sabiston, 2011).

5. Definisi dan Epidemiologi Kanker Payudara

Kanker Payudara adalah tumor ganas yang menyerang jaringan payudara. Jaringan payudara terdiri dari kelenjar susu (kelenjar pembuat air susu), saluran kelenjar (saluran air susu), dan jaringan penunjang payudara. Kanker payudara tidak menyerang kulit payudara yang berfungsi sebagai pembungkus. Kanker payudara menyebabkan sel dan jaringan payudara berubah bentuk menjadi abnormal dan bertambah banyak secara tidak terkendali (Lina, 2004).

Menurut Mane (2015), Kanker Payudara merupakan suatu penyakit heterogen dengan perbedaan dengan sejarah alam yang berbeda yang dapat diklasifikasi berdasarkan parameter klinis dan patologis. Hal ini membantu dalam memprediksi respon dari berbagai jenis terapi kanker payudara (Mane, 2015).

Kanker payudara merupakan masalah yang dihadapi oleh negara berkembang dan negara maju. Menurut Data Globocan 2012, penyebab kematian yang paling sering kanker pada wanita di negara berkembang

(324.000 kematian, 14.3% dari total), sekarang penyebab kedua kematian akibat kanker di negara maju (198.000 kematian, 15.4%) setelah kanker paru-paru (Globocan, 2012).

Di Indonesia sendiri, diperkirakan terdapat 100 penderita kanker baru untuk setiap 100.000 penduduk per tahunnya (Wan, 2011). Menurut Data Riset Kesehatan Dasar Indonesia tahun 2013, prevalensi tertinggi kanker payudara berada di D.I. Yogyakarta, sebesar 2,4% (Depkes, 2015).

6. Faktor Risiko dan Prognosis Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan kanker paling sering didiagnosis pada wanita dan penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia yaitu 23% (1,38 juta) dari total kasus kanker baru dan 14% (458.400) dari total kematian akibat kanker pada tahun 2008. Separuh kasus kanker payudara dan 60% kematian terjadi di negara berkembang (Jemal *et al.*, 2011).

Kanker payudara terjadi 100 kali lebih sering pada wanita daripada pria. Hal ini dipicu oleh faktor-faktor yang berkaitan dengan tingginya paparan estrogen misalnya *menarche* di usia dini, menopause lebih lambat, usia melahirkan pertama kali >30 tahun (Sharma *et al.*, 2010). Wanita dengan riwayat kanker payudara pada ibu kandung, saudara perempuan, anak perempuan 2 kali lebih berisiko terkena kanker payudara (ACS, 2012). Faktor lainnya yaitu mutasi BRCA1 (kromosom 17q21) atau BRCA2 (kromosom 13q12-13q13), ErbB2 dan usia >40 tahun (Dizon *et al.*, 2009; Sharma *et al.*, 2010). Mutasi gen tersebut dapat disebabkan oleh paparan radiasi dan agen mikroba (Kumar *et al.*, 2013). Mutasi yang

paling sering pada gen ErbB2 adalah insersi pada *frame* A775-G776insYVMA didalam exon 20 (Stephen *et al.* 2004). Insersi tersebut menyebabkan terjadinya perubahan formasi pada *autoinhibitoric* α C- β 4 *loop* yang akan menyebabkan penyempitan celah pengikatan ATP dan meningkatkan aktivitas protein kinase (Fan *et al.* 2008). Mutasi gen ErbB2 ini selain ditemukan pada kanker payudara juga ditemukan pada kanker lambung dan kolorektal (Lee *et al.* 2006)

Karsinoma duktal invasif payudara mempunyai 35-50% *10-years survival rate* (Tavassoli et Devilee, 2003). Prognosis karsinoma payudara umumnya baik apabila ditemukan di stadium awal dengan 5-years survival rate 87-92% (AJCC, 2002). Beberapa faktor mempengaruhi prognosis karsinoma payudara menurut Sharma *et al.* (2010):

- a. Jumlah limfonodi aksilla yang positif mengandung sel tumor.
- b. Ukuran tumor. Tumor berukuran <1 cm memiliki prognosis lebih baik pada pasien tanpa metastasis ke limfonodi.
- c. Derajat histologis tumor. Pasien dengan derajat 3 (diferensiasi buruk) memiliki prognosis yang buruk.
- d. Status ER/PR. Tumor dengan reseptor estrogen dan/atau progesteron positif memiliki prognosis lebih baik dan dapat menerima terapi endokrin.
- e. Ekspresi HER-2 menandakan prognosis buruk.

7. Patologi Kanker Payudara

Karsinoma payudara adalah keganasan yang berasal dari sel epitel pada *terminal duct-lobular unit* (TDLU). Klasifikasi histologi WHO tahun 2003 mengelompokkan tumor epitel payudara menjadi karsinoma duktal invasif NOS, Karsinoma lobular invasif, karsinoma lobular insitu, karsinoma duktal insitu, karsinoma tubuler, dan lain-lain (Tavassoli et Devilee, 2003).

Karsinoma payudara invasif adalah sekelompok tumor epitelial ganas yang menembus membrana basalis, menginvasi stroma di sekitarnya sehingga muncul respon desmoplasmik, dan mampu metastasi ke organ lain (Ellis *et al.*, 2003). Metode Elson-Ellis digunakan untuk mengevaluasi derajat histologi tumor. Derajat histologi ditentukan dari 3 faktor yaitu bentuk tubuler, pleomorfisme nukleus, dan hitung mitosis. Tiap faktor memiliki skor 1 sampai 3. Setelah ketiga faktor diberi skor lalu dijumlahkan dan dikelompokkan menjadi 3 derajat yaitu derajat 1 (diferensiasi baik) dengan total skor 3-5, derajat 2 (diferensiasi sedang) dengan total skor 6-7, dan derajat 3 (diferensiasi buruk) dengan total skor 8-9 (Dillon *et al.*, 2010; Dizon *et al.*, 2009).

Karsinoma payudara invasif terbanyak berdasarkan tipe histologisnya adalah karsinoma duktal invasif (sekitar 80%). Istilah karsinoma duktal invasif sering ditambah dengan frase NOS (no special type) untuk membedakan dengan tipe payudara invasif lainnya yang memiliki gambaran histologis spesifik dan relatif lebih jarang misalnya

karsinoma medular (3%), karsinoma tubular (2%), karsinoma mucinosus (3%), karsinoma papiler (2%), dan lain-lain (Dillon *et al.*, 2010; Walker, 2004).

Secara makroskopis, karsinoma duktal invasif tampak sebagai massa padat, keras, tapi ireguler hingga bulat, dan permukaan putih keabu-abuan yang berpasir jika dipotong. Tampilan tersebut bukan dihasilkan oleh sel tumor melainkan stroma desmoplastik (Dillon *et al.*, 2010). Respon desmoplastik pada stroma menggantikan jaringan lemak normal payudara dengan massa yang keras dan dapat diraba (Kumar *et al.*, 2010). Beberapa karsinoma duktal invasif menunjukkan sedikit reaksi desmoplastik stroma sehingga tumor tampak lunak dan coklat (Dillon *et al.*, 2010).

Gambaran mikroskopis karsinoma duktal invasif NOS agak heterogen, meliputi tumor dengan tubulus yang terbentuk dengan baik dan *low grade nuclei* sampai dengan tumor yang terdiri dari lembaran-lembaran sel anaplastik (Kumar *et al.*, 2010). Sel-sel tumor dapat tersusun berpola glandular, *cord*, kluster, dan trabekuler. Banyaknya stroma diantara sel-sel tumor bervariasi. Beberapa tumor memiliki sedikit stroma dengan infiltrasi sel tumor yang dominan, namun pada karsinoma dengan stroma yang mendominasi, stroma paling nyata terdapat di tengah, sedangkan daerah perifer lebih seluler. Karsinoma duktal invasif derajat 1 lebih kurang agresif daripada karsinoma duktal invasif derajat 3 yang tersusun dari lembaran-lembaran sel pleomorfik dan banyak terdapat mitosis patologis (Walker, 2004). Sitoplasma sel tumor banyak dan

eosinofilik, nukleus reguler, monomorfik atau sangat pleomorfik dengan beberapa nukleolus prominen. Aktivitas mitosis banyak terlihat atau bahkan tidak ada (Ellis *et al.*, 2003).

8. Status Limfonodi

Limfonodi adalah kumpulan sel imun yang bersifat sebagai filter. Sel imun pada limfonodi mengikat dan merusak bakteri yang terbawa pada cairan limfe. Vasa limfatik mirip seperti vena yang membawa darah dari seluruh tubuh, vasa limfatik membawa cairan jernih yang disebut limfe. Terdapat banyak limfonodi didalam tubuh. Limfonodi di axilla adalah tempat pertama kanker payudara metastasis. Terdapat 2 cara sel kanker mencapai limfonodi , sel karsinoma berasal dari organ lain atau sel karsinoma dapat berasal dari limfonodi itu sendiri. Karsinoma berasal dari limfonodi disebut limfoma. Namun karsinoma lebih banyak berasal dari organ lain atau tempat lain kemudian menyebar ke limfonodi (Hoda *et al.*, 2014).

Pembesaran limfonodi dapat diperiksa dengan cara palpasi saat pemeriksaan fisik dan saat pengambilan karsinoma primer, dokter akan mengambil 1 atau 2 limfonodi regional di dekat tumor. Saat sel karsinoma menyebar ke limfonodi maka prognosis menjadi buruk atau terdapat kemungkinan karsinoma dapat kambuh atau kembali.

Status Limfonodi dibagi menjadi 2 kelompok, (1) status limfonodi negatif, yaitu jika tidak terdapat sel tumor pada limfonodi regional ataupun aksilla; (2) status limfonodi positif, yaitu jika terdapat sel tumor pada

limfonodi regional ataupun aksilla. Limfonodi positif dapat dikelompokkan kedalam N1, N2, atau N3, tergantung pada jumlah dan lokasi (Michaelson, 2013).

- a. N1: kanker ditemukan pada 1-3 limfonodi dibawah ketiak atau limfonodi di sekitar payudara.
- b. N2: kanker ditemukan pada 4-9 limfonodi dibawah ketiak atau limfonodi disekitar payudara.
- c. N3: kanker ditemukan pada 10 atau lebih limfonodi dibawah ketiak, atau telah menyebar diatas tulang leher, dan disekitar payudara.

Status Limfonodi berperan penting pada *staging* karsinoma. Salah satu cara menentukan stage karsinoma adalah dengan sistem TNM (tumor-node-metastasis) (Kumar *et al.*, 2013). Klasifikai TNM menurut International Union Against Cancer (UICC) adalah sebagai berikut:

Tabel 3. Stadium Kanker Payudara

Stadium	T (Tumor Primer)	N (Limfonodi Regional)	M (Metastasis)
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Stadium IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0

Stadium IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stadium IIIC	T apapun	N3	M0
Stadium IV	T apapun	N apapun	M1

(Sumber : American Joint Comitte, 2009)

Keterangan:

T0	: Tidak terdapat tumor primer	T4c	: T4a dan T4b
Tis	: Karsinoma in situ	T4d	: Inflammatory carcinoma
Tis	: Ductal carcinoma in situ (DCIS)	Nx	: Limfonodi Regional tak dapat diperiksa
Tis	: Lobular carcinoma in situ (LCIS)	N0	: Tak ada metastasis di Limfonodi Regional
Tis	: Paget disease	N1	: Metastasis di Limfonodi aksila ipsilateral mobile
T1	: Ukuran tumor 2 cm atau kurang	N2	: Metastasis di Limfonodi aksila ipsilateral fixed
T1a	: Ukuran tumor lebih dari 0,1 cm dan tidak lebih dari 0,5 cm	N2a	: Metastasis di Limfonodi aksila ipsilateral fixed antar limfonodi atau fixed ke struktur jaringan sekitarnya
T1b	: Ukuran tumor lebih dari 0,5 cm dan tidak lebih dari 1 cm	N2b	: Metastasis di Limfonodi mamaria interna
T1c	: Ukuran tumor lebih dari 1 cm dan tidak lebih dari 2 cm	N3a	: Metastasis di Limfonodi infraklavikuler ipsilateral
T2	: Ukuran tumor lebih dari 2 cm dan tidak lebih dari 5 cm	N3b	: Metastasis di Limfonodi mamaria interna dan aksila ipsilateral
T3	: Ukuran tumor lebih dari 5 cm	N3c	: Metastasis di Limfonodi supraklavikuler
T4a	: Ekstensi ke dinding dada.	Mx	: Metastasis jauh tak dapat diperiksa
T4b	: Edem (termasuk peau d'orange), atau ulserasi kulit payudara, atau satelit nodul pada payudara ipsilateral.	M0	: Tak ada Metastasis jauh
		M1	: Metastasis Jauh

9. Metastasis Limfogen Kanker Payudara

Kapiler limfatik adalah pembuluh berujung buntu, dilapisi oleh selapis sel endothelium tipis dengan sambungan antar sel yang tidak berkembang baik dan saling tumpang tindih. Tekanan dalam kapiler limfatik sedikit lebih tinggi daripada tekanan interstisial dan patensi lumen dipertahankan oleh *anchoring filaments* yang menyambungkan permukaan ablumina endothelium dengan matriks ekstraseluler perivaskuler. Kapiler limfatik tidak mempunyai membrana basalis yang kontinu, selain itu juga tidak punya perisit dan sel otot polos (Pepper, 2001; Saharinen *et al.*, 2004).

Jalur limfogen memiliki beberapa kelebihan invasi dan transportasi sel tumor dibanding jalur hematogen, yaitu membrana basalis tidak kontinu dan sambungan antar sel longgar, laju aliran lebih lambat sehingga sel tumor dapat bertahan dari stres mekanis, dan konsentrasi asam hyaluronat 1000 kali lebih banyak dalam cairan limfe yang berfungsi mendukung kelangsungan hidup sel (Ran *et al.*, 2009). Sistem limfatik mengangkut cairan ekstrasvasasi, makromolekul, limfosit, *antigen-presenting cells* (APCs) secara satu arah dari jaringan ke *draining lymph node* kemudian kembali ke sirkulasi darah (Saharinen *et al.*, 2004; Kluger *et Colegio*, 2011).

Penyebaran tumor terjadi melalui beberapa jalur: invasi jaringan lokal, direct seeding pada permukaan rongga tubuh, atau metastasis ke organ jauh melalui jalur limfogen dan hematogen (Walker, 2004; Pepper,

2001). Organ yang paling sering menjadi tujuan metastasi yaitu paru-paru, tulang, limfonodi, hati (Dizon *et al.*, 2009). Pada karsinoma payudara dan keganasan epitelial lainnya, metastasis limfogen adalah rute utama penyebaran sel kanker (Bjorndahl *et al.*, 2005; Ran *et al.*, 2009). Metastasis dari tumor yang mengalir ke limfonodi akan diterima pertama kali oleh limfonodi yang berada di jalur aliran limfatik dari tumor atau sering disebut limfonodi sentinel (Cserni, 2000).

Jalur limfogen menurut Nathanson (2003) dimulai dari pertumbuhan tumor; ketika tumor membesar dan menghasilkan sitokin limfangiogenik, pembuluh limfe baru tumbuh menuju pinggiran tumor. Sel-sel tumor menginvasi matriks ekstraseluler dan bergerak ke kapiler, memasuki lumen, dan mengikuti aliran limfe menuju limfonodi sentinel. Sel tumor memasuki limfonodi melalui sinus subscapularis, kemudian menginvasi korteks limfonodi, berproliferasi dan metastasis ke limfonodi lain.

Faktor-faktor yang dapat menjadi prediktor metastasis limfonodi karsinoma payudara dapat dilihat pada tabel 4:

Tabel 4. Faktor-faktor prediktor metastasis limfonodi pada karsinoma payudara (Nathanson, 2003).

Faktor prediktor	Penjelasan
Klinis:	Metastasis limfonodi regional lebih cenderung terjadi pada
Usia pasien	pasien usia muda, ukuran
Ukuran makroskopis	makroskopis tumor primer besar,
Terpalpasi/tidak	terpalpasi, ras kaukasoid, status
Ras pasien	sosioekonomi rendah.
Status sosioekonomi pasien	Metastasis limfonodi cenderung
Patologis:	terjadi pada derajat tinggi, tipe
Derajat	karsinoma duktal, dan kepadatan
Tipe tumor	

Kepadatan mikrovaskuler	mikrovaskuler tinggi.
Molekuler:	Metastasis limfonodi regional
HER-2	lebih cenderung terjadi pada
Reseptor hormon	ekspresi HER-2, reseptor
Cyclin D, HSP70, Nm23, CCR4	hormon, cyclin D, HSP70,
VEGF-C, VEGF-D, VEGFR-3	Nm23, CCR4, VEGF-C, VEGF-D, VEGFR-3 yang tinggi.

Berdasarkan tabel 4, terdapat banyak sekali faktor-faktor yang dapat memicu terjadinya metastasis pada kanker payudara, salah satunya adalah *Human epidermal growth factors reseptor 2* (HER-2). HER-2 akan mempengaruhi sel tumor untuk meningkatkan sekresi *growth factor* (Moasser, 2007). Kelompok *growth factor* tersebut meliputi VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E dan *placental growth factor* (Bjorndahl *et al.*, 2005; Pepper, 2001). Growth factor tersebut berkaitan dengan limfangiogenesis peritumoral, invasi limfovaskuler, dan metastasis ke limfonodi pada karsinoma payudara invasif (Solinas *et al.*, 2009; Schoppmann *et al.*, 2006).

VEGF-A dapat menarik makrofag ke area cedera melalui aktivasi reseptor VEGFR-1, kemudian makrofag yang teraktivasi tersebut memproduksi VEGF-C dan VEGF-D (Cursiefen *et al.*, 2004). Pada karsinoma payudara, ekspresi VEGF-C berkorelasi dengan jumlah limfonodi positif yang mengandung sel tumor (Saharinen *et al.*, 2004).

VEGF-C merangsang dilatasi pembuluh limfatik untuk meningkatkan laju aliran menuju limfonodi dan jumlah permukaan limfatik yang tersedia untuk kontak dengan sel tumor (Kluger *et Colegio*, 2011). VEGF-C dan VEGF-D adalah glikoprotein yang menginduksi

proliferasi, migrasi, dan kelangsungan hidup sel endothel limfatik secara *in vitro* dan *in vivo* melalui aktivasi reseptor tyrosine kinase VEGFR-2 dan VEGFR-3. Reseptor tersebut diekspresikan di sel endothelium limfatik (Scoppmann *et al.*, 2006; Bjorndahl *et al.*, 2005; Ran *et al.*, 2009). Terapi inhibisi aktivitas VEGFR-3 secara selektif mengganggu pembentukan pembuluh limfe peritumoral baru sedangkan endothel limfatik normal tidak berpengaruh (Kluger *et al.*, 2011).

Limfatik peritumoral terdeteksi dengan pertanda proliferasi, menandakan limfangiogenesis yang sedang berlangsung dan bukan berasal dari vasa limfatik yang sudah ada sebelum implantasi tumor (Ran *et al.*, 2009). Metastasis limfonodi hanya dapat terjadi melalui pembuluh limfe peritumoral karena pembuluh limfe intratumoral tidak berfungsi akibat peningkatan tekanan interstisial yang dipicu proliferasi sel tumor (Da *et al.*, 2008). Aktivasi endothelium limfatik mendorong interaksi sel tumor dengan endothelium limfatik dan meningkatkan ukuran vasa limfatik, sehingga memfasilitasi masuknya sel tumor ke aliran limfe. VEGF-C dan VEGF-D juga dapat meningkatkan permeabilitas vaskuler, bersama dengan peningkatan tekanan interstisial tumor meningkatkan masuknya sel tumor ke limfatik (Saharinen *et al.*, 2004).

Limfangiogenesis yang digerakkan oleh *growth factor* limfangiogenik yang diekspresikan tumor yaitu kelompok VEGF, *fibroblast growth factor* (FGF-2), angiopoietin-1 (Ang-1), angiopoietin-2 (Ang-2), *insuline-like growth factors* (IGFs), dan platelet-derived growth

factor (PDGF) berkorelasi dengan metastasis ke limfonodi regional (Da *et al.*, 2008).

Terdapat tiga resptor tyrosine kinase untuk VEGF yaitu VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3. VEGFR-1 mengikat VEGF-A dan VEGF-B; VEGFR-2 mengikat VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E; VEGFR-3 mengikat VEGF-C dan VEGF-D. VEGFR-3 diekspresikan pada vasa embrionik awal namun menjadi terbatas hanya pada endhotel limfatik di tahap akhir perkembanagan intrauterin dan kehidupan postnatal (Pepper, 2001). Ekspresi VEGFR-3 yang rendah berkorelasi dengan lebih sedikitnya limfonodi yang positif mengandung sel tumor dan ketahanan hidup pasien yang lebih lama (Ran *et al.*,2009). VEGF mengatur peningkatan molekul adhesi di endhotelium vaskuler sehingga meningkatkan migrsi leukosit transendothelial (Saharinen *et al.*, 2004).

10. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2)

Protein HER-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) atau C-erbB-2 adalah suatu onko protein yang dikode oleh gen ErbB-2. Protein ini berfungsi sebagai reseptor membran sel yang merupakan anggota dari keluarga reseptor tirosin kinase kelas I (RTK) atau epidermal growth factor receptor (EGFR). Anggota keluarga EGFR seluruhnya ada 4 yaitu ErbB-1, ErbB-2, ErbB-3, dan ErbB-4, semua anggota dalam keluarga ini mempunyai struktur yang homolog satu sama lain (Citri & Yarden, 2006). Diantara keempat anggota reseptor ini ternyata HER-2 berfungsi sebagai

pintu gerbang untuk mengontrol aktivitas dari ketiga anggota lain (Moasser, 2007).

Struktur protein HER-2 terdiri dari 3 bagian yaitu: (1) Extracellular ligand binding domain, yang terdiri dari 632 asam amino, (2) Single transmembrane domain, yang terdiri dari 22 asam amino, (3) Intracellular domain, mengandung aktivitas protein tirosin kinase dan gugus terminal karboksil, yang terdiri dari 580 asam amino. Pada bagian intracellular domain ini juga mempunyai tempat untuk pemeliharaan protein kinase C (PKC) supaya tidak terfosforilasi, oleh karena fosforilasi PKC akan mengakibatkan down regulation dari receptor-binding site maupun aktivasi tirosin kinase (Geer, *et al.*, 1994).

Pada sel epitel yang normal mengandung 2 kopi gen HER-2 dan reseptor ErbvbB-2 pada permukaan sel jumlahnya sedikit, tetapi pada kasus dimana terjadi transformasi onkogenik maka jumlah kopi gen tiap selnya akan meningkat (amplifikasi) yang mengakibatkan peningkatan transkripsi mRNA dan peningkatan jumlah reseptor HER-2 pada permukaan sel sebanyak 10-100 kali lipat. Hal tersebut akan mengakibatkan peningkatan aktifitas sel, pertumbuhan sel yang cepat, dan agresif (Incorvati *et al.*, 2013).

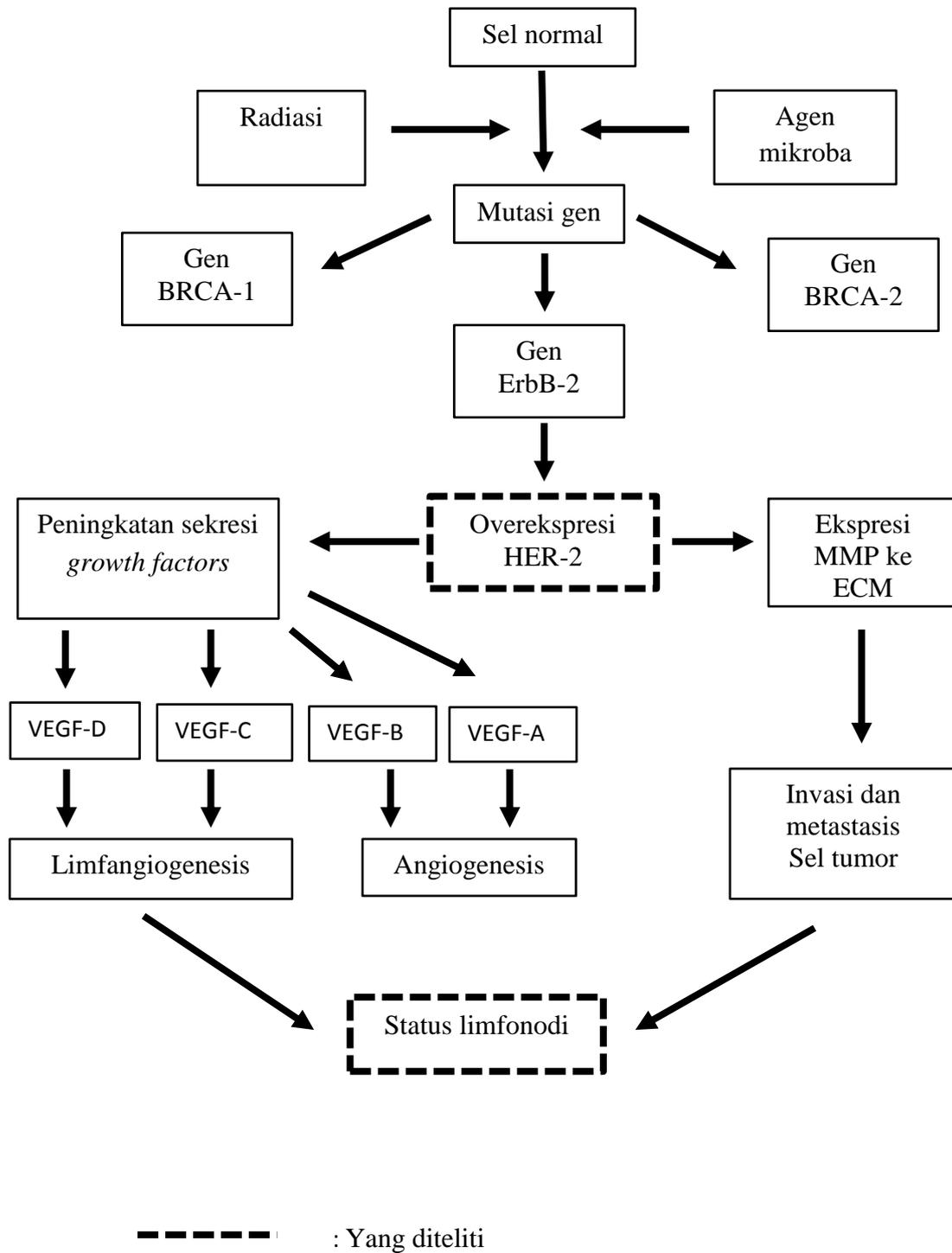
HER-2 bersifat protumor yaitu memacu pertumbuhan sel tumor. HER-2 mendukung dan penyebaran sel-sel tumor dengan memicu (1) angiogenesis melalui peningkatan pelepasan VEGF oleh sel tumor; (2) Pertumbuhan dan ketahanan hidup tumor melalui peningkatan pelepasan

growth factors; (3) degradasi matriks ekstraseluler dan re-modelling jaringan untuk proses invasi melalui peningkatan sekresi MMP (Moasser, 2007). MMP merupakan enzim ekstrasel yang dependen terhadap zinc dan kalsium. MMP berperan dalam invasi dan metastasi tumor (Kumar *et al.*, 2013). Ekspresi MMP9 positif pada stroma berhubungan dengan overekspresi HER-2 pada kasus ER negatif, menunjukkan bahwa MMP9 memprediksikan ketahanan hidup yang rendah. Hal ini mungkin disebabkan karena HER-2 memicu ekspresi MMP pada stroma atau mengaktivasi MMP pada fase awal karsinoma payudara, sehingga meningkatkan progresi penyakit dan metastasis (Pellikainen *et al.*, 2004).

Untuk mengetahui ekspresi HER-2 pada permukaan sel diperlukan suatu pemeriksaan khusus, salah satunya adalah pemeriksaan imunohistokimia (IHC). Pemeriksaan tersebut merupakan metode pemeriksaan HER-2 yang paling sering digunakan, karena lebih mudah dikerjakan, tidak membutuhkan waktu lama, tenaga ahli, dan peralatan yang *acceptable*. Pemeriksaan IHC merupakan pemeriksaan semikuantitatif yang menggunakan sistem skor, berdasarkan perbandingan intensitas pewarnaan yang terlihat sebagai granula coklat pada membran sel dengan jumlah reseptor pada biakan sel yang terpulsa positif. Bila jumlah reseptor kurang dari 20.000 reseptor, pulsan IHC menunjukkan hasil negatif, ditandai dengan skor 0. Pilasan penuh pada kurang dari 10% sel menunjukkan 100.000 jumlah reseptor, ditandai dengan skor 1. Sel-sel yang kurang mempunyai 500.000 reseptor menunjukkan pulsan penuh

ringan sampai sedang pada >10% sel, ditandai dengan skor 2. Pulasan penuh kuat pada > 10% sel ditandai dengan skor 3 dan menunjukkan 2.300.000 reseptor. Dari pemeriksaan tersebut jika didapatkan skor 0 atau 1 dianggap HER-2 negatif, sedangkan bila skornya 3 dianggap HER-2 positif. Jika skor pemeriksaan 2 maka harus diperiksa lebih lanjut untuk menentukan HER-2 positif atau negatif. Pemeriksaan IHC tidak selalu memberikan hasil yang sama antara ahli patologi, sehingga semakin banyak tes yang dilakukan hasilnya akan semakin akurat (Ross, *et al.*,2005).

B. Kerangka Teori

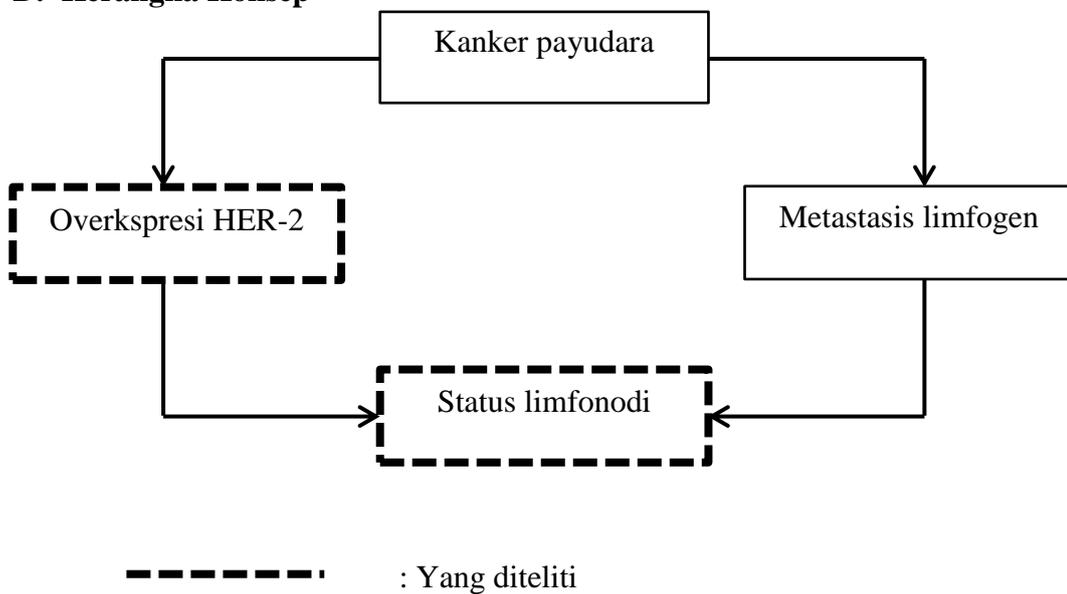


Gambar 4. Skema Kerangka Teori

C. Hipotesis

1. H₀ (Hipotesis Nol)= Tidak terdapat suatu hubungan antara overekspresi HER-2 dengan status Limfonodi positif pada pasien kanker payudara.
2. H₁ (Hipotesis Kerja)= Terdapat hubungan antara overekspresi HER-2 dengan status limfonodi positif pada pasien kanker payudara.

D. Kerangka Konsep



Gambar 5. Skema Kerangka Konsep