

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker

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

Kanker adalah suatu penyakit pertumbuhan sel karena di dalam organ tubuh timbul dan berkembang biak sel-sel baru yang tumbuh abnormal, cepat, dan tidak terkendali dengan bentuk, sifat, dan gerakan yang berbeda dari sel asalnya, serta merusak bentuk dan fungsi organ asalnya (Parkin *et al.*, 2006).

2. Payudara

Secara anatomis, payudara terletak di antara costa kedua sampai keenam secara vertikal dan di antara linea sternalis sampai linea aksilaris mediana secara horizontal. Jaringan payudara tersusun dari parenkim epitel dan stroma (Osborne *et al.*, 2010)

Payudara perempuan disebut juga glandula mammae merupakan alat reproduksi tambahan. Setiap payudara terletak pada setiap sisi sternum dan meluas setinggi antara costa kedua dan keenam. Payudara terletak pada fascia superficialis dinding rongga dada di atas musculus pectoralis major dan dibuat stabil oleh ligamentum suspensorium. Masing-masing payudara berbentuk tonjolan setengah bola dan mempunyai ekor (cauda) dari jaringan yang meluas ke ketiak atau aksila (cauda axillaris Spence). Ukuran payudara berbeda untuk setiap individu, juga bergantung pada stadium perkembangan dan umur. Tidak jarang salah satu payudara ukurannya agak lebih besar daripada payudara yang lain (Verralls, 2004)

3. Kanker Payudara

Kanker payudara adalah tumor ganas yang menyerang jaringan payudara (Mardiana, 2007) Kanker payudara mungkin ditemukan sewaktu in situ (masih lokal) atau ditemukan sebagai neoplasma maligna (telah menyebar).

Kanker payudara (Carcinoma mammae) adalah suatu penyakit neoplasma ganas yang berasal *parenchyma*. Kanker payudara adalah penyakit yang tidak menular dan kanker yang paling sering terjadi pada perempuan, dengan penyebab utama karena factor genetik, kanker payudara merupakan penyebab utama kematian pada perempuan, dan kanker payudara adalah satu penyakit yang telah menjadi masalah kesehatan masyarakat di dunia. Setiap tahun sebanyak 12 juta orang di seluruh dunia menderita kanker dan 7,6 juta di antaranya meninggal dunia Karena kanker (Antonsson *et al.*, 2012).

Kanker payudara hampir selalu merupakan adenokarsinoma dan biasanya timbul di duktus. Gen-gen kanker payudara dapat dibawa dan diwariskan oleh kedua orang tua, tampaknya diwariskan dengan cara dominan-autosom (Corwin, 2009).

4. Kanker Payudara Familial

Kanker payudara merupakan penyakit kanker familial, dari total angka kejadian kanker payudara, 5-10% merupakan kanker payudara familial dan sisanya merupakan kanker payudara sporadik. Kanker payudara familial disebabkan oleh adanya mutase genetic. Gen termutasi pada kanker familial meliputi BRCA1 dan BRCA2, p53, hMLH1 dan hMSH2, PTEN, dan STK11(Balmana *et al.*,2009)

Pada kanker familial, mutase pada gen BRCA1 dan BRCA2 adalah mutase tersering(80-90%) dan merupakan faktor resiko tertinggi. Kanker payudara dengan mutasi pada gen BRCA memiliki karakteristik sebagai kanker yang bersifat invansif, sering muncul pada usia muda, dan biasanya bilateral(90-95%)(abeloff *et al.*,2008).

5. Diferensiasi Kanker Payudara

Dalam perjalanan kanker payudara diferensiasi histologi merupakan salah satu faktor prognosis terbaik dalam menentukan perjalanan dari kanker payudara. Menurut Clark, 2000. *Grading* kanker adalah deskripsi berdasarkan keabnormalan sel kanker dan jaringan kanker yang dilihat dibawah mikroskop, grading ini berdasarkan bentuk sel kanker dan perilaku sel kanker dibandingkan sel normal dengan demikian dapat diketahui seberapa cepat sel

kanker tersebut berkembang, grading dihubungkan dengan usia harapan hidup 10 tahun, dimana diferensiasi I(85%), DiferensiasiII(60%) dan Diferensiasi III(45%). Diferensiasi I menunjukkan prognosis yang paling baik, Diferensiasi II menunjukkan prognosis yang sedang, Diferensiasi III menunjukkan prognosis yang paling buruk.(Stevens A, *et al* .,2009)

Sistem diferensiasi histologi yang paling banyak dipakai untuk saat ini adalah klasifikasi *Scarff-Blomm-Richardson* (SBR) yang sudah dimodifikasi yang biasa disebut sistem grading Nottingham (juga disebut modifikasi Elston-Ellis).

Klasifikasi ini memiliki 3 komponen yaitu pembentukan formasi tubuler, pleumorfisme, dan indeks mitosis. Masing-masing dengan skala 1 sampai 3, kemudian skor dari ketiga parameter itu dijumlahkan untuk mendapatkan diferensiasi histologisnya. Apabila skor penjumlahan ketiga parameter itu 3 sampai 5 maka dikategorikan sebagai *low* diferensiasi (diferensiasi I), 6 sampai 7 adalah *intermediate* diferensiasi (diferensiasi II), dan 8 sampai 9 adalah *high* diferensiasi (diferensiasi III). (Elston, *et al.*, 1991).

Sistem SBR dapat pula digunakan untuk menentukan sensitifitas kemoterapi. Penggunaan kemoterapi pada Pasien dengan diferensiasi tinggi juga ternyata lebih sensitive dibandingkan dengan diferensiasi rendah. (Schitt & Guidi, 2000). Menurut Aryadono, 2006 Sebanyak 245 pasien kanker payudara didapatkan diferensiasi I sebesar 4,1 %, diferensiasi II 43,9 %, dan diferensiasi III sebesar 52 % pada tahun 2006 di Yogyakarta.

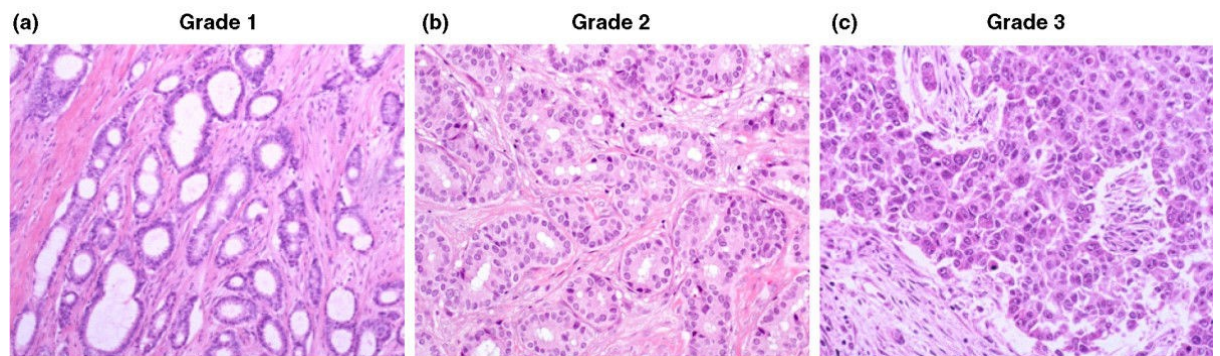
Klasifikasi diferensiasi histologi untuk kanker payudara, menggunakan kriteria WHO yaitu sistem grading Nottingham (juga disebut modifikasi

Elston-Ellis dari sistem grading Scarff-Bloom-Richardson). Berikut ini adalah pedoman penilaiannya:

Tabel 1. Skor Diferensiasi Histologi

Formasi tubuler tumor	Skor
>75 %	1
10 – 75 %	2
<10 %	3
Jumlah mitosis (dalam 10 lapang pandang)	Skor
<8	1
8-14	2
>14	3
Pleumophisme inti	Skor
inti sel yang seragam dalam ukuran dan bentuk, relatif kecil, telah tersebar pola kromatin, dan tanpa nukleolus menonjol	1
inti sel agak pleomorfik, memiliki nukleolus, dan ukuran menengah	2
inti sel yang relatif besar, memiliki nukleolus menonjol atau beberapa nukleolus, pola kromatin kasar, dan bervariasi dalam ukuran dan bentuk	3

Dari skor untuk masing-masing kriteria di atas kemudian dijumlahkan dan hasilnya akan diinterpretasikan sebagai berikut: skor 3-5 artinya diferensiasi I(baik), skor 6-7 artinya diferensiasi II(sedang), dan skor 8-9 artinya diferensiasi III(buruk). (Elston, *et al.*, 1991).



Gambar 1. (a) Kanker Payudara Diferensiasi I (b) Kanker Payudara Diferensiasi II (c) Kanker Payudara Diferensiasi III (Emad A Rakha *et al.*, 2010)



Gambar 2. Diagram bentuk dari diferensiasi kanker payudara (Breast Cancer Now. ,2016)

6. Epidemiologi

Kanker payudara adalah kanker paling umum pada perempuan di seluruh dunia, dengan hampir 1,7 juta kasus baru didiagnosis pada tahun 2012 (kanker paling umum kedua secara keseluruhan). Ini mewakili sekitar 12% dari semua kasus kanker baru dan 25% dari semua kanker pada perempuan. (World Cancer Research Fund International, 2012)

Di Amerika Serikat merupakan penyebab kematian kedua setelah penyakit jantung. Setiap tahun dijumpai 1.000.000 kasus baru kanker ganas dengan mortalitas sebesar 22%.

Menurut WHO (2008) dari 600.000 kasus kanker payudara baru yang didiagnosis setiap tahunnya 350.000 kasus di antaranya ditemukan di negara maju, sedangkan 250.000 di negara yang sedang berkembang. Menurut Penelitian Azamris (2006), proporsi umur tertinggi penderita kanker payudara yang berobat di RSUP Dr. M. Djamil Padang yaitu pada kelompok umur 40-44 tahun dengan proporsi 34,3%.

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker terbanyak di Indonesia. Berdasarkan Pathological Based Registration di Indonesia, KPD menempati urutan pertama dengan frekuensi relatif sebesar 18,6%. (Data Kanker di Indonesia Tahun 2010, menurut data Histopatologik ; Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia (IAPI) dan Yayasan Kanker Indonesia (YKI).

Diperkirakan angka kejadiannya di Indonesia adalah 12/100.000 perempuan, sedangkan di Amerika adalah sekitar 92/100.000 perempuan dengan mortalitas yang cukup tinggi yaitu 27/100.000 atau 18 % dari kematian yang dijumpai pada perempuan. Penyakit ini juga dapat diderita pada laki – laki dengan frekuensi sekitar 1%.(KPKN KEMENKES., 2015).

7. Etiologi

Di dalam buku (Sukarja., 2000) Ada 3 pengaruh penting pada kanker payudara:

a. Faktor Genetik

Faktor ini berpengaruh dalam peningkatan terjadinya kanker payudara. Pada percobaan tikus dengan galur sensitif kanker, melalui persilangan genetik didapatkan tikus yang terkena kanker. Ada faktor turunan pada suatu keluarga yaitu di lokus kecil kromosom 17q21 pada kanker payudara yang tumbuh di usia muda.

b. Hormon

Kelebihan estrogen endogen atau ketidakseimbangan hormon terlihat sangat jelas pada kanker payudara. Banyak faktor risiko yang dapat disebutkan seperti masa reproduksi yang lama, nulipara dan usia tua yang memiliki anak pertama. Perempuan post menopause dengan tumor ovarium fungsional dapat terkena tumor payudara karena kelebihan hormon estrogen. Suatu penelitian menyebutkan bahwa kelebihan jumlah estrogen di air seni, frekuensi ovulasi dan usia saat menstruasi dihubungkan dengan meningkatnya risiko terkena kanker payudara. Epitel payudara normal memiliki reseptor estrogen dan progesteron. Kedua reseptor ditemukan pada sebagian besar kanker payudara. Berbagai bentuk growth promoters (transforming growth factor-alpha/ epitelial growth factor, PDGF) disekresi oleh sel kanker payudara manusia. Banyak penelitian mengatakan bahwa growth

promoters terlibat dalam mekanisme autokrin dan tumor. Produksi GF tergantung pada hormon estrogen, sehingga interaksi antara hormon di sirkulasi, reseptor hormon di sel kanker dan GF autokrin merangsang tumor menjadi progresif.

c. Lingkungan

Pengaruh lingkungan diduga karena berbagai faktor antara lain : alkohol, diet tinggi lemak, kecanduan kopi dan infeksi virus. Hal tersebut akan mempengaruhi onkogen dan gen supresi tumor dari sel kanker payudara

8. Faktor Risiko

1. Jenis Kelamin

Perempuan lebih berisiko terkena kanker payudara. Kanker payudara juga dapat terjadi pada laki-laki, tetapi lebih sering terjadi pada perempuan. Hal ini dapat terjadi kemungkinan disebabkan karena hormon estrogen dan progesteron yang sedikit pada laki-laki dimana hormon tersebut dapat memicu pertumbuhan kanker payudara (American Cancer Society(ACS)., 2014).

2. Usia

Risiko terkena kanker payudara semakin meningkat dengan bertambahnya usia. Kira-kira 1 dari 8 kanker payudara yang invasif terjadi pada perempuan berusia dibawah 45 tahun atau mempunyai anak ketika di umur 30 tahun, sementara 2 dari 3 kanker payudara

terjadi pada perempuan yang berusia 55 tahun ke atas (American Cancer Society(ACS)., 2014). Risiko terjadinya kanker pada umur 50 tahun (1 di antara 400) lebih besar daripada umur 30 tahun (1 di antara 4200) (Budiningsih *et al.*, 1995 ., Pherson *et al.*, 2000).

Sebanyak 18% kanker payudara didiagnosis pada perempuan umur 40 tahun sedangkan 77%perempuan dengan diagnosis kanker payudara setelah umur 50 tahun. Dibanding dengan kanker payudara lebih muda dalam umur (Pherson *et al.*,2000).

3. Gaya Hidup

Banyak sekali gaya hidup yang dilakukan oleh setiap orang yang ternyata menjadi faktor pencetus yang memperbesar risiko terkena kanker payudara. Dalam kanker payudara sendiri, gaya hidup yang berperan dalam hal memperbesar risiko terkena kanker payudara terdiri dari merokok aktif, konsumsi alkohol, dan diet tinggi lemak,serta latihan fisik (NBOCC., 2009).

Perokok dan mantan perokok berisiko 3,55 kali terkena kanker payudara dibandingkan dengan yang tidak pernah merokok dan Perempuan yang merokok meningkatkan risiko untuk mengalami kanker payudara daripada perempuan yang tidak merokok selain merokok diet tinggi lemak juga meningkatkan risiko untuk kanker payudara pada perempuan (Gao., 2013., Lubis 2010., kim *et al.*,2015).

Alkohol adalah faktor risiko untuk tumor dan saluran pencernaan atas, kanker hati dan kanker kolorektal, jumlah sedikit (small amount) akan meningkatkan risiko kanker payudara,(Oemiati *et al.*, 2007).

Gaya hidup yang tidak sehat dapat memperbesar risiko terserang kanker payudara. Oleh sebab itu angka kejadian penderita penyakit kanker payudara terus meningkat bahkan tidak hanya terjadi pada perempuan di atas umur 50 tahun tetapi pada perempuan yang masih tergolong muda (Basro., 2009).

Aktifitas fisik mengurangi risiko kanker payudara. Aktivitas fisik dapat memodulasi kadar hormone reproduksi perempuan dan mempengaruhi karakteristik menstruasi. Selain itu, perempuan yang aktif lebih mudah menjadi ramping, yang berhubungan dengan rendahnya risiko kanker payudara pasca menopause (Lee,*et.al.*,2001).

9. Hubungan Riwayat Keluarga dengan Diferensiasi Kanker

Payudara

Kanker payudara merupakan penyakit kanker familial, dari total angka kejadian kanker payudara, 5-10% merupakan kanker payudara familial dan sisanya merupakan kanker payudara sporadik. Kanker payudara familial disebabkan oleh adanya mutasi genetik. Gen termutasi pada kanker familial meliputi BRCA1 dan BRCA2, p53, hMLH1 dan hMSH2, PTEN, dan STK11(Balmana *et al.*,2009).

Mutasi gen p53 mempunyai andil sebanyak 75% sebagai penyebab kanker payudara. Gen p53 merupakan gen penekan tumor (suppresor

gene/gen penekan tumor). Karena adanya mutasi pada gen ini menyebabkan sel berproliferasi terus menerus tanpa kendali karena adanya kerusakan pada gen penekan tumor tersebut (Indrati *et al.*,2005).

Pada journal lain menyebutkan bahwa Pada kanker familial, mutase pada gen BRCA1 dan BRCA2 adalah mutase tersering (80-90%) dan merupakan faktor resiko tertinggi. Kanker payudara dengan mutasi pada gen BRCA memiliki karakteristik sebagai kanker yang bersifat invansif, sering muncul pada usia muda, dan biasanya bilateral(90-95%) (Abeloff *et al.*,2008).

Menurut Ahmed dkk (2015) dalam penelitian sebelumnya menunjukkan proporsi perempuan yang terkena kanker payudara 20-30% dengan riwayat kanker payudara dalam keluarga.

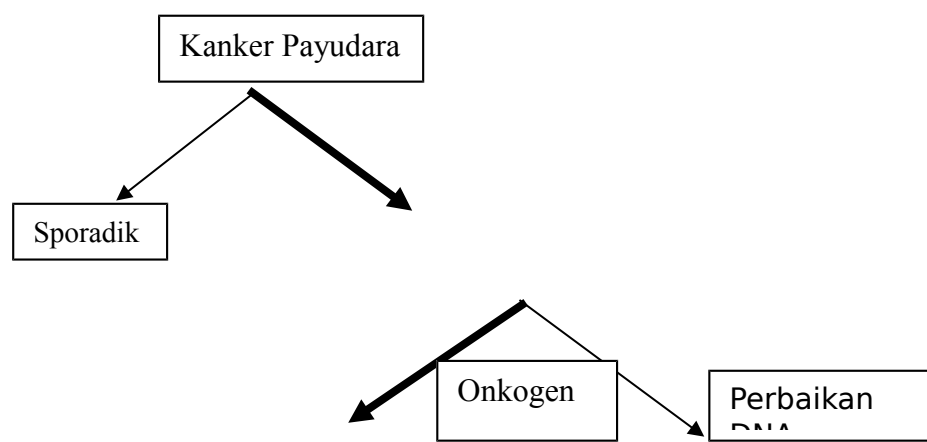
William F dan J Christo-pher (2001), mengatakan bahwa riwayat keluarga yang positif adalah faktor risiko terbesar kanker payudara. Perempuan dengan satu orang dari keluarga menderita kanker payudara mempunyai risiko 2 kali lipat akan menderita kanker payudara, dan perempuan yang terdapat 2 orang menderita kanker payudara mempunyai risiko 14 kali lipat lebih besar akan menderita kanker payudara.

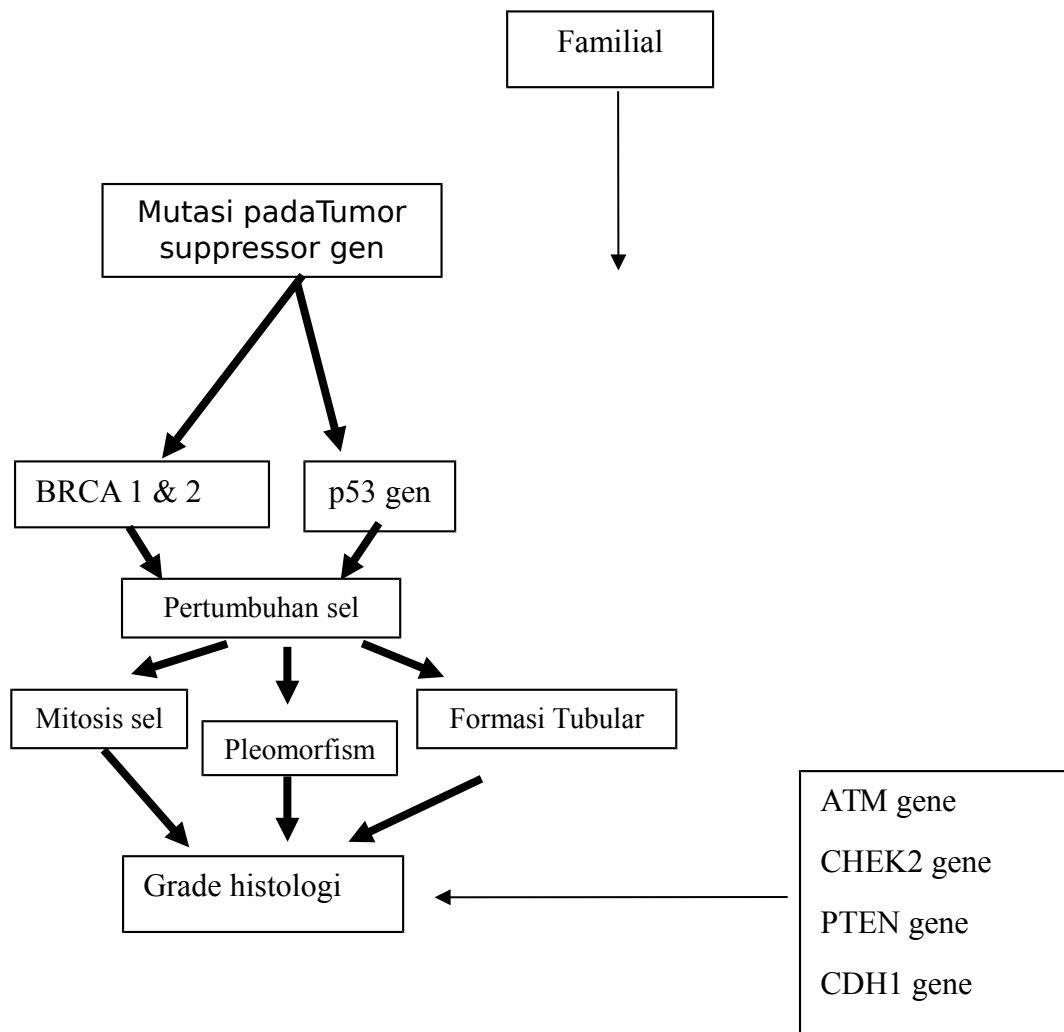
Secara keseluruhan, kurang dari 15% perempuan penderita kanker payudara memiliki anggota keluarga yang menderita kanker payudara juga. Ini berarti bahwa sebagian besar (>85%) perempuan yang terkena kanker payudara tidak memiliki riwayat keluarga penderita kanker payudara ((ACS)American Cancer Society., 2013).

PALB2 (partner and localizer of BRCA2) merupakan protein untuk berinteraksi dengan BRCA2 yang penting dalam mengatur fungsi gen BRCA2. Apabila terjadi kehilangan fungsi atau mutasi pada PALB2, akan dapat meningkatkan risiko kanker payudara. Dari beberapa penelitian yang dilakukan, didapatkan 0,6% sampai 3,9% mutasi pada PALB2 terjadi pada keluarga yang memiliki riwayat kanker payudara (Antoniou, A.C. *et al.*, 2014).

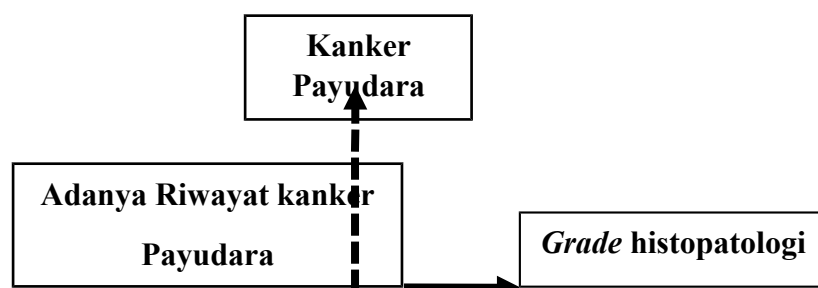
Selain beberapa gen yang disebutkan sebelumnya yaitu BRCA1, BRCA2, p53 terdapat juga beberapa gen yang mampu memicu proliferasi jaringan yang mampu membuat kanker yaitu PTEN, dan CHEK-2. Dimana terjadinya mutasi pada gen yang sudah disebutkan tersebut mampu membuat pertumbuhan sel yang tidak dapat terkontrol terutama pada kanker sehingga membuat perubahan pada formasi tubular sel, pleomorfisme dan mitosis sel sehingga mempengaruhi diferensiasi histologi kumar *et al.*, 2015) (Pike, 1993).

10. Kerangka Teori





11. Kerangka Konsep



12. Hipotesis

H1: Terdapat hubungan antara riwayat keluarga dengan diferensiasi histologi kanker payudara

H0: Tidak terdapat hubungan antara riwayat keluarga dengan diferensiasi histologi kanker payudara