

## BAB II

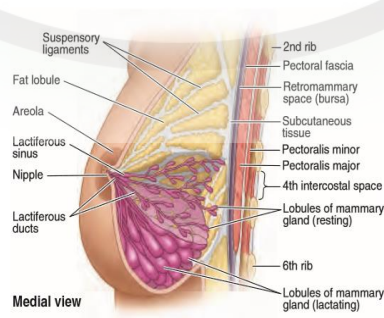
### KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

#### 2.1 Kajian Pustaka

##### 2.1.1 Anatomi Payudara

Payudara adalah suatu tonjolan yang berisi *glandula mammae* yang terdapat dalam *fascia superfisialis* pada dinding *thorax ventral*. Terbantang dari costa II sampai costa VI dan melintang dari sternum sampai linea midclavicularis. Pria dan wanita memiliki sepasang payudara, tetapi hanya pada wanita saja *glandula mammae* yang berkembang baik. Dan pada laki-laki biasanya *glandula mammae* ini tidak berfungsi. Pada wanita *glandula mammae* ini berisi kurang lebih 20 glandula yang memiliki saluran yang di berbentuk *ductus lactiferous* tempat keluarnya air susu.<sup>20</sup>

Pada bagian yang menonjol pada *mammae* di sebut (*papilla mammae*) dan *papilla mammae* ini di kelilingi oleh kulit yang gelap yang di sebut areola. Dua pertiga bagian *mammae* melekat pada *fascia(pectoralis)* profunda yang di dalamnya terdapat otot *musculus pectoralis mayor* dan sisanya yaitu satu pertiga melekat pada *musculus serratus anterior* yang dibantu oleh *fascia* diantara *fascia (pectoralis) profunda* dan *glandula mammae* terdapat jaringan.<sup>20</sup>

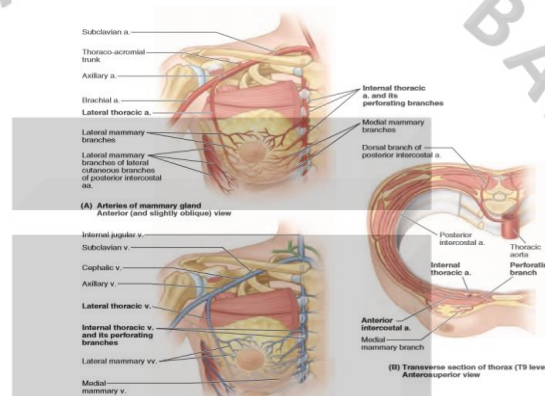


**Gambar 2. 1 Anatomi Payudara**

Dikutip dari: Anatomi Clinically Oriented Anatomy.<sup>20</sup>

Perdarahan payudara berasal dari:<sup>20</sup>

- Arteri thoracica internal yang nantinya akan menjadi rami intercostales anteriores, dimana merupakan cabang dari arteri subclavian anteriores, dimana merupakan cabang dari arteri subclavian
- Arteri thoracoacromialis dan arteri thoracica yaitu merupakan cabang dari arteri axillaris
- Arteria intercostalis posterior merupakan cabang dari pars aorta di dalam spatial intercostalia II,III,IV



**Gambar 2. 2 Vaskularisasi Payudara**

Dikutip dari : Anatomi Clinically Oriented Anatomy<sup>20</sup>

### 2.1.2 Histologi Payudara

Secara histologi setiap payudara berbeda-beda sesuai dengan usia, dan jenis kelamin. Pada setiap sisi dada pada manusia terdapat satu set kelenjar yang menyerupai kelenjar apokrin yang termodifikasi. Kelenjar payudara terdiri mempunyai 15-20 lobus dimana yang berfungsi sebagai menyekresi air susu untuk memberi nutrisi neonates. Setiap lobus di pisahkan oleh kelenjar adiposa dan kelenjar ikat padat dimana terdiri dari ductus lactiferin. Ductus lactiferin mempunyai Panjang 2-4,5 cm, berkumpul secara terpisah di papilla mammae. Sinus

lactiferin dilapisi oleh sel epitel kuboid berlapis sementara ductus lactiferin dan ductus terminalis dilapisi epitel kuboid selapis dimana keduanya sel mioepitel. Pada saat terjadinya ovulasi dan fase siklus menstruasi sel epitel ductus tersebut akan berubah menjadi lebih kolumnar pada kadar estrogen mencapai puncak. Sementara areola dimana terdapat melanin dan merupakan kulit tipis dengan adanya kelenjar sebacea.<sup>21</sup>



**Gambar 2. 3 Histologi Payudara**

Dikutip Dari: Junquera<sup>21</sup>

### 2.1.3 Fisiologi Payudara

Payudara dapat tumbuh dan berkembang di pengaruhi oleh hormon estrogen. Estrogen akan memberikan pertumbuhan pada payudara dan akan adanya penimbunan lemak di payudara sehingga terdapat masa pada kelenjar payudara, dimana proses ini di dapatkan pada saat pubertas. Kemudian payudara akan menyeksresikan air susu dan juga bertambah pertumbuhannya dimana pada saat terjadi kehamilan. Pada saat kehamilan akan adanya nya proliferasi alveoli sekretoris di ujung ductus intra lobularis dimana di pengaruhi oleh hormon Progesteron, Prolaktin dan juga lactogen plasenta. Kadar hormone progesterone dalam darah akan menuurn dan ductus alveoli akan menyekresikan air susu pada

keadaan wanita setelah melahirkan. Produksi air susu di dalam ductus alveoli juga dipengaruhi oleh prolactin dan hipofisi. Setelah menopause pertumbuhan payudara dan ductus alveoli akan berkurang, serat elastin dan kolagen juga akan berkurang.<sup>22</sup>

#### **2.1.4 Kanker Payudara**

Kanker Payudara merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat menyerang ductus maupun lobulusnya.<sup>5</sup> kanker payudara merupakan suatu penyakit yang bersifat infiltratif dan destruktif serta dapat bermetastase dimana pada jaringan parenkim terdapat pertumbuhan jaringan payudara yang abnormal.<sup>15</sup>

#### **2.1.5 Epidemiologi**

Pada tahun 2010 di amerika serikat, lebih dari 200.000 wanita yang di diagnosis kanker payudara invasif dan sekitar 40.000 wanita meninggal dikarenakan kanker payudara. Kanker payudara merupakan kanker yang menempati urutan kedua penyebab kematian setelah kanker paru.<sup>8</sup>

Menurut Kemenkes RI (2016), Kanker payudara adalah kanker paling umum kedua di dunia dan merupakan kanker yang paling sering terjadi di antara perempuan dengan perkiraan 1,67 juta kasus kanker baru yang didiagnosis pada tahun 2012 (25% dari semua kanker). Tingkat *Incidence Rate* (IR) bervariasi hampir empat kali lipat di seluruh wilayah di dunia, mulai dari 27 kasus per-100.000 di Afrika tengah dan Asia Timur, 92 kasus per100.000 di Amerika Utara. Di Indonesia prevalensi penyakit kanker payudara pada penduduk semua umur sebesar (1,4%) atau diperkirakan sekitar 347.792 orang, Dengan DI Yogyakarta yang memiliki prevalensi tertinggi yaitu sebesar (4,1 %).<sup>1</sup>

Menurut Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia (IAPI) pada tahun 2010 di Indonesia, angka kejadian kanker payudara yaitu 12/100.000 wanita dan 80% di temukan pada wanita dengan stadium lanjut.<sup>5</sup>

### **2.1.6 Faktor Risiko**

Banyak faktor risiko yang bias menyebabkan terjadinya kanker payudara, dimana diantara banyak faktor tersebut antara lain:

#### **1. Usia**

Paling sering terjadi peningkatan yaitu pada usia setelah menopause yaitu rata-rata memuncaknya pada usia 80 tahun. Sekitar 75% wanita yang mengalami kanker payudara berada pada kisaran usia lebih dari 50 tahun dan hanya 5% saja pada usia 40 tahun.<sup>5,8</sup>

#### **2. Riwayat Menopause**

Terjadinya kanker payudara disebabkan karena siklus menstruasi. Siklus menstruasi ini bisa dipengaruhi oleh terjadinya menopause dimana menopause akan dialami oleh wanita. Wanita yang sudah menopause berisiko terkena kanker payudara sebesar dua kali lipat dari yang belum menopause.<sup>23</sup>

### **2.1.7 Klasifikasi Kanker Payudara**

Klasifikasi karsinoma digolongkan menjadi dua yaitu berdasarkan ada tidaknya penetrasi membrane basal dimana penggolongan tersebut di bagi menjadi karsinoma in situ, yaitu penetrasi yang masih terdapat batasan, sementara karsinoma invasif adalah karsinoma yang sudah menyebar atau menembus membrane basal.<sup>8</sup>

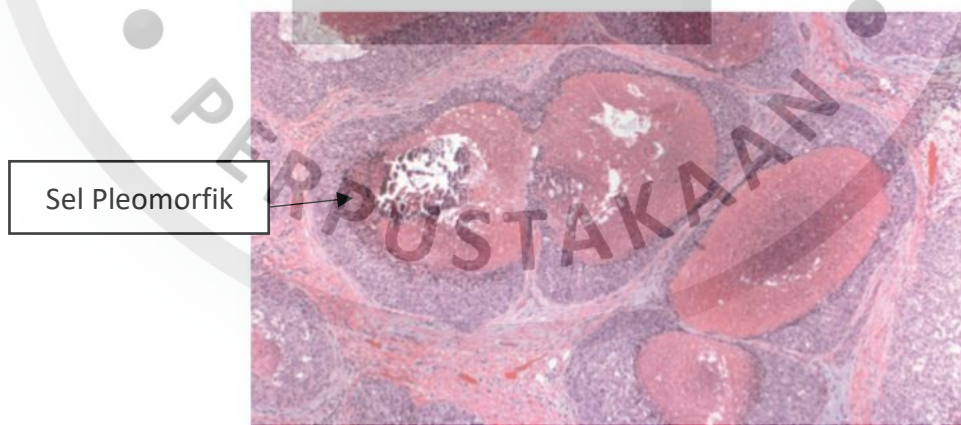
## 1. Karsinoma in situ.<sup>8,24</sup>

### A. *Ductal Carcinoma in situ (DCIS)*

DCIS mengacu pada suatu kondisi di mana sel-sel abnormal mengganti sel-sel epitel normal yang melapisi saluran payudara dan dapat sangat memperluas saluran dan lobulus. DCIS yang terjadi pada perempuan yang lebih muda lebih sering terlihat gejalanya, lebih luas, dan sering ditemani oleh *lobular cancerization*.<sup>24</sup> Karsinoma ductal dapat di bagi menjadi dua subtype yaitu *comedo* dan *non comedo*.<sup>8</sup>

- *Comedo.*

Secara makroskopis, tumor terlihat seperti satu kelompok saluran berdinding tebal dengan parenkim payudara yang normal di antaranya. Jika salurannya tidak menebal, tumor tidak akan terlihat secara kasat mata.<sup>24</sup> Ditandai dengan adanya pleomorfik (derajat ini tinggi) dan terdapat nekrosis sentral yang meluas.<sup>8</sup> (Gambar 2.4)

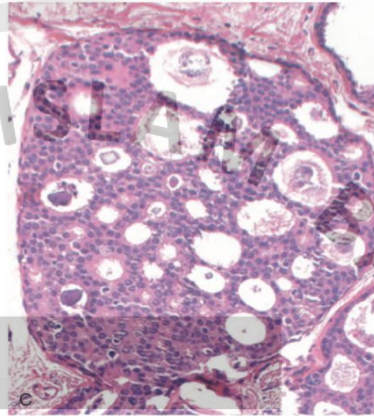


**Gambar 2. 4 Comedo Ductal Carcinoma In Situ (DCIS)**

Dikutip dari : Robbins Basic Pathology<sup>8</sup>

- **Non comedo**

Noncomedo tidak memiliki nekrosis bermutu tinggi atau nekrosis sentral namun mempunyai dua tipe gambaran, yang pertama ialah Cribriform DCIS memiliki ruang bundar di dalam saluran seperti *cookie-cutter* atau pemotong kue.<sup>8</sup> (Gambar 2.5)



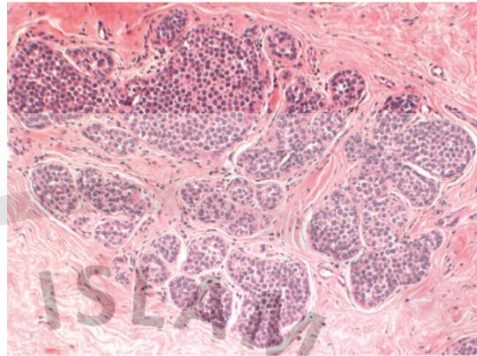
**Gambar 2. 5 Non Comedo Ductal Carcinoma In Situ (DCIS)**

Dikutip dari : Robbins Basic Pathology<sup>8</sup>

**B. Lobular Carcinoma In situ (LCIS)**

Pada kebanyakan kasus, LCIS ditemukan pada jarak 5 cm dari puting susu dari permukaan kulit di *outer* atau *inner upper quadrant*. Secara mikroskopis, lobus-lobus berdistensi dan seutuhnya dipenuhi oleh sel yang relatif seragam dan bulat serta nuklei yang bulat dan normokromatik.<sup>(24)</sup> Wanita yang menderita LCIS kemungkinan akan berkembang menjadi karsinoma invasif. LCIS dan karsinoma invasif identik dengan penampilan dan terdapat sel yang kecil dengan inti polos, bulat. LCIS terdiri dari sel-sel yang sama dengan inti oval atau bulat dan nukleolus kecil yang terdapat saluran dan lobulus. Sel-sel tidak

membentuk ruang berisi atau papilla, seperti terlihat pada DCIS.<sup>8</sup>  
(gambar2.6)



**Gambar 2. 6 Lobular Carcinoma In Situ (LCIS)**

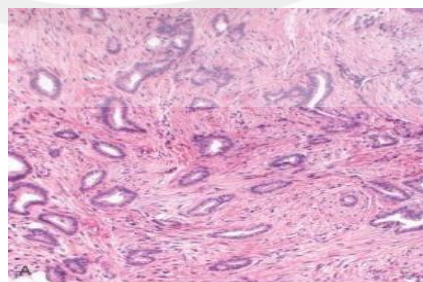
Dikutip dari : Robbins Basic Pathology<sup>8</sup>

## **2. Karsinoma Invasif**

Tumor yang termasuk dalam kategori ini adalah tumor yang dapat terpalpasi invasi stromanya, apakah komponen in situ nya terpalpasi apa tidak. Karsinoma invasif dibagi menjadi dua kategori besar, yaitu ductal type dan lobular type.<sup>8</sup>

### **A. Invasive Ductal carcinoma (IDC)**

Sekitar 70%-80% karsinoma payudara di sebabkan oleh kanker jenis ini. Dimana gambaran mikroskopik dari kanker ini yaitu terdapat masa yang solid, terdapat juga penetrasi ke membrane ductus basalis.<sup>8</sup> (Gambar2.7)



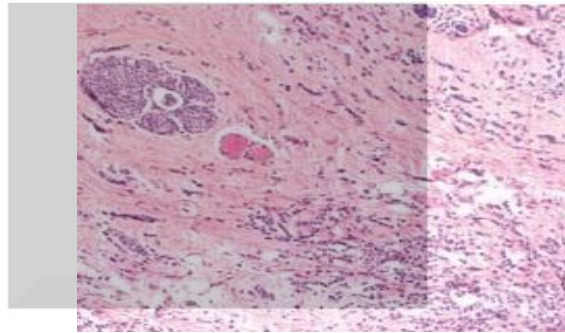
**Gambar 2. 7 Invasive Ductal Carcinoma (IDC)**

Dikutip dari : Robbins Basic Pathology<sup>8</sup>



### B. Invasif Lobular Carcinoma (ILC)

Karsinoma yang jarang terjadi pada penderita kanker payudara. Karsinoma lobular dapat bermetastasi ke cairan serebrospinal, permukaan serosum, saluran cerna, ovarium, uterus dan sumsum tulang. Karsinoma ini tidak dapat dipalpasi karena membentuk masa yang irregular. Sel menginvasi stroma dan single file (tersusun dalam untaian atau rantai yang terpisah seperti berkas tunggal).<sup>8</sup> Tumor ini ditandai dengan adanya sel tumor kecil dan seragam. Stroma biasanya berlimpah dengan jenis fibrosa dan mengandung *foci of periductal* dan *perivenous elastosis*. Ditemukan juga infiltrat limfositik.<sup>24</sup> (Gambar 2.8)



**Gambar 2. 8 Invasive Lobular Carcinoma (ILC)**

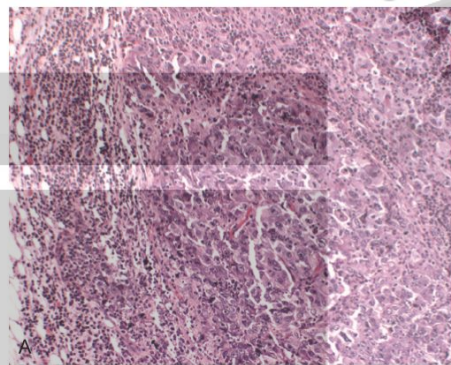
Dikutip dari : Robbins Basic Pathology<sup>8</sup>

### 3. Karsinoma jenis lain.

#### A. Medullary Carcinoma

Medullary carcinoma umumnya ditemukan pada pasien berumur di bawah 50 tahun dan khususnya ditemukan pada perempuan Jepang. Secara mikroskopis, batas-batasnya mempunyai tipe *pushing*. Pola pertumbuhannya adalah *diffuse* dengan diferensiasi kelenjar yang

minimal atau tidak ada sama sekali, tidak ada pertumbuhan *intraductal* dan tidak ada sekresi musin. Sel-sel tumor besar dan pleomorfik dengan nuklei yang besar, nukleoli yang terlihat dan beberapa mitosis. Batas-batasnya tidak terlihat dengan jelas sehingga tumor terlihat seperti *syncytial* atau *sheet-like*.<sup>24</sup> Karsinoma yang sering di temukan pada wanita dengan adanya mutase BRCA1. Karakteristik dari karsinoma jenis ini adalah terdiri dari sel anaplastic yang besar dengan perbatasan saling berdesak-desakan (Pushing borders).<sup>8</sup> (Gambar 2.9)

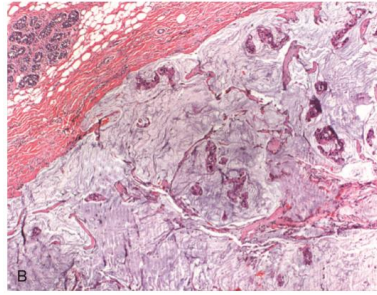


**Gambar 2. 9 Medullary carcinoma**

Dikutip dari : Robbins Basic Pathology<sup>8</sup>

#### **B. Mucinous Carcinoma**

Karsinoma yang jarang terjadi. Karakteristik dari karsinoma jenis ini yaitu terdapat masa seperti gelatin, berbatas tegas, tersusun secara kelompok kecil atau cluster dalam suatu genangan mucim.<sup>8</sup> *Mucinous carcinoma* biasanya terjadi pada perempuan *postmenopausal*. Tumor ini berdiferensiasi dengan baik dan membentuk massa *currant jelly-like* yang diikat oleh kripta yang halus.<sup>24</sup> (Gambar 2.10)

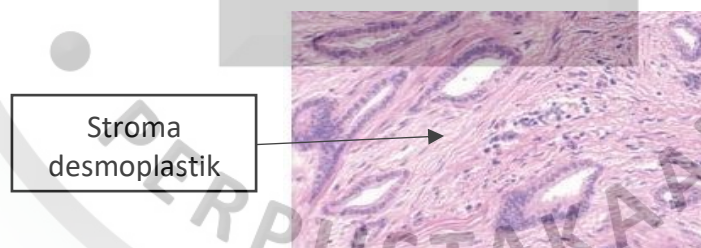


**Gambar 2. 10 Mucinous Carcinoma**

Dikutip dari : Robbins Basic Pathology<sup>8</sup>

### C. Tubular Carcinoma

Secara mikroskopis, tumor tersebut menstimulasi kondisi jinak karena sifat kelenjar yang terdiferensiasi dengan baik serta tidak ditemukannya nekrosis atau mitosis dan hanya sedikit pleomorfisme.<sup>24</sup> Karsinoma yang biasanya prognosanya baik. Ukurannya kurang dari 1 cm. karakteristik terdiri dari tubular dengan selapis epitel, Stroma desmoplastik.<sup>8</sup> (Gambar 2.11)



**Gambar 2. 11 Tubular Carcinoma**

Dikutip dari : Robbins Basic Pathology<sup>8</sup>

### D. Inflammatory Carcinoma

Karsinoma yang menginvasi rongga limfatik yang menyebabkan terjadinya edema.<sup>24</sup>

## E. Metaplastic carcinoma

Merupakan kanker payudara tipe duktal yang komponen utamanya mempunyai penampilan selain dari epitel dan kelenjar dan lebih sesuai dengan jenis sel lain.<sup>24</sup>

### 2.1.8 Etiologi

Penyebab kanker payudara masih belum jelas namun terdapat beberapa kemungkinan yang bisa menyebabkan dari kanker payudara antara lain.<sup>23</sup>

- 1 Riwayat keluarga dan genetik
- 2 Terapi hormon
- 3 Radiasi
- 4 Merokok
- 5 Alkohol

### 2.1.9 Patogenesis

Kanker payudara terjadi karena adanya proliferasi klonal yang timbul dari sel-sel dengan banyak genetik, akuisisi yang dipengaruhi oleh paparan hormonal. Faktor lingkungan dan faktor genetik berkontribusi dalam pembentukan kanker payudara. Mutasi yang mempengaruhi proto-onkogen dan gen penekan tumor di epitel payudara ikut serta dalam transformasi onkogenik. Gen yang berpengaruh pada terjadinya kanker payudara adalah ekspresi yang berlebih dari gen HER2/NEU proto-onkogen, yang menyebabkan 30% kanker payudara invasif dengan prognosis yang buruk. Gen HER2/NEU proto-onkogen merupakan bagian dari epidermal growth factor. Mutasi pada gen penekan tumor RB dan TP53 juga mempengaruhi terjadinya kanker payudara.<sup>8</sup>

Pathogenesis kanker payudara bisa terjadi dikarenakan adanya mutasi genetik dari BRCA 1 pada lokus kromosom 17q21.3, BRCA 2 terletak pada pita kromosom 13q12-13 dan juga mutase gen dari TP53. Dimana Mutasi gen BRCA2 akan menyebabkan perubahan sel menjadi flat epithelial stypia, yang kemudian akan berkembang menjadi atypical ductal hyperplasia dan akhirnya akan berkembang menjadi DCIS. Mutasi TP53 akan menyebabkan perubahan sel menjadi DCIS. Langkah terakhir karsinogenesis adalah transisi dari DCIS menjadi karsinoma invasif.<sup>8</sup>

## 2.1 Riwayat Menopause

Menopause didefinisikan secara klinis sebagai waktu di mana seorang wanita tidak mengalami menstruasi selama satu tahun, yang diawali dengan tidak teraturnya periode menstruasi dan diikuti dengan berhentinya periode menstruasi.<sup>16</sup> Menopause bisa di sebut sebagai kematian dari ovarium (Burning Out). Menopause sendiri biasanya terjadi pada wanita di usia 40-50 tahun dimana di tandai oleh siklus seks tidak teratur dan ovulasi sering tidak terjadi. Menopause juga akan menyebabkan penurunan dari produksi estrogen, dimana nantinya estrogen tidak dapat menghambat lagi FSH dan LH.<sup>22</sup>

Pada wanita yang sudah menopause dimana estrogen dan progesterone akan tidak ada dalam tubuh sehingga tubuh harus menyesuaikan lagi keadaan. Ketika progesterone dan estrogen hilang di dalam tubuh wanita yang sudah menopause, tubuh tersebut akan mengalami gejala-gejala berupa rasa panas atau rasa kemerahan dari tubuh, adanya sensasi dyspnea, adanya rasa gelisah, rasa cemas, adanya penurunan dari kekuatan tulang.<sup>22</sup>

Menurut jurnal JKM yang ditulis oleh Mujahidah Amrina dkk menopause adalah perubahan pada seorang wanita apabila wanita sudah tidak menstruasi selama 12 bulan secara berturut-turut. Wanita dalam menghadapi menopause memiliki tiga tahapan yaitu adalah premenopause, perimenopause dan pascamenopause. Risiko terjadinya menopause ini bisa disebabkan oleh usia *menarche*, jumlah anak, usia melahirkan anak terakhir, pemakaian kontrasepsi, kebiasaan merokok serta beban kerja berat.<sup>25</sup>

Menurut Jurnal yang ditulis oleh Anya Asbar dimana siklus menopause terbagi menjadi empat yaitu premenopause, perimenopause, menopause dan pasca menopause. Premenopause adalah dimulainya siklus haid dari wanita sudah tidak teratur. Sedangkan perimenopause didefinisikan sebagai masa diantara premenopause dan menopause, wanita yang mengalami perimenopause akan ditandai dengan berkurangnya produksi hormone estrogen dan progesterone. Menopause didefinisikan sebagai berhentinya fungsi ovarium dan dimana menopause ini wanita sudah tidak akan terjadi haid. Pasca menopause adalah wanita akan merasakan mengalami masalah kesehatan diantaranya osteoporosis dan gangguan kardiovaskular.<sup>26</sup>

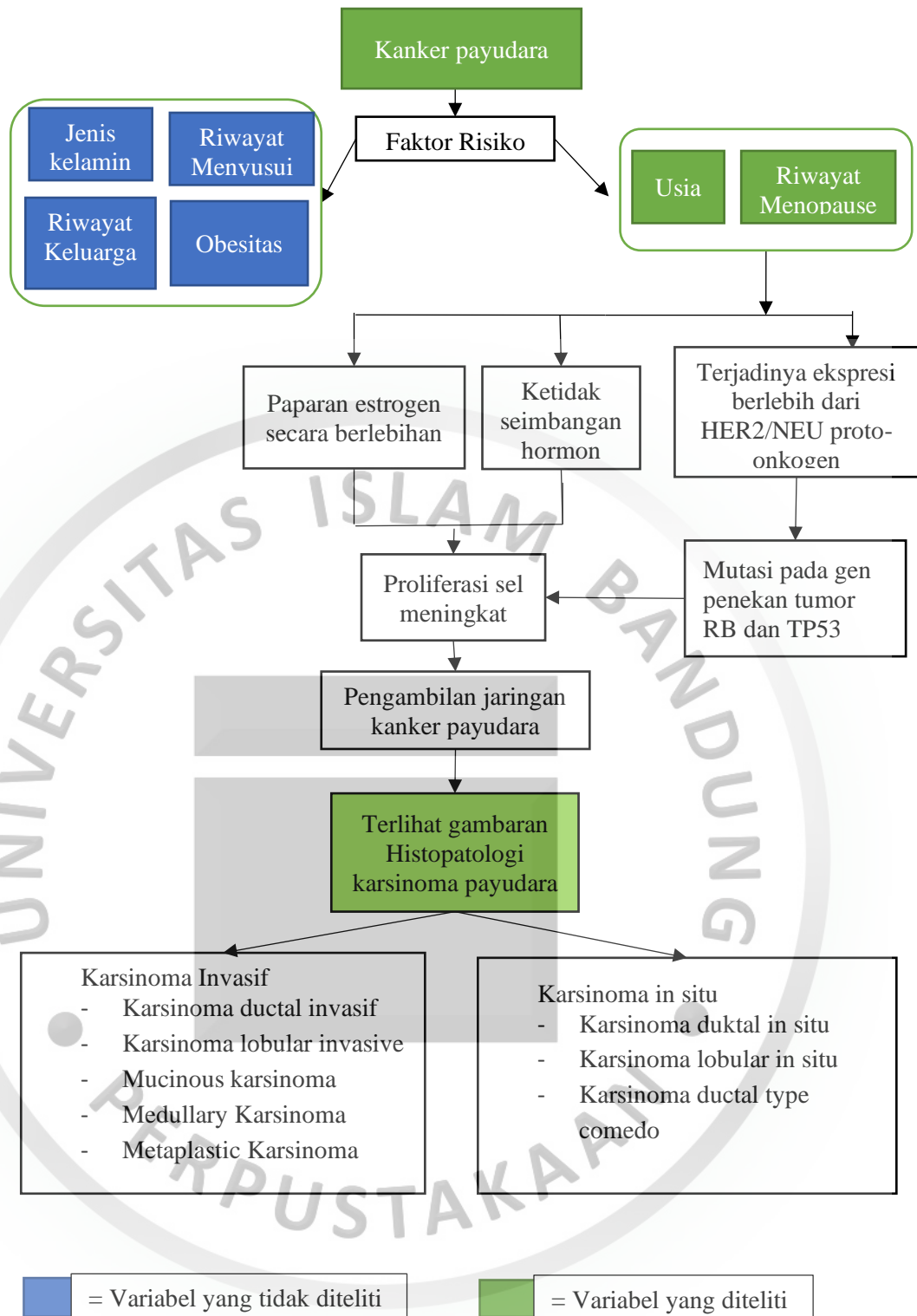
## 2.2 Kerangka Pemikiran

Kanker payudara merupakan keganasan pada jaringan payudara yang berasal dari ductus dan lobulusnya.<sup>8</sup> Prevalensi kanker payudara menempati urutan ke dua setelah kanker serviks.<sup>6</sup> Menurut *World Health Organization (WHO)* pada tahun 2018 kurang lebih 627.000 wanita meninggal diakibatkan kanker payudara yaitu 15% dari semua kematian yang di sebabkan karena kanker di kalangan wanita.<sup>3</sup> Kanker payudara memiliki banyak faktor risiko diantaranya terdapat usia dan

riwayat menopause.<sup>8</sup> Kejadian kanker payudara umumnya terjadi pada usia lebih dari 40 tahun, tetapi bisa terjadi pada usia kurang dari 40 tahun, namun risiko terjadinya kanker payudara lebih rendah di bandingkan wanita yang memiliki usia di atas 40 tahun.<sup>13</sup> Menurut *America Cancer Society* dimana usia yang paling dominan terkena kanker payudara adalah usia 40-60 tahun.<sup>2</sup>

Riwayat menopause merupakan salah satu di antara banyak faktor risiko dari kanker payudara. Menopause didefinisikan adalah dimana seorang wanita sudah tidak mengalami menstruasi selama satu tahun.<sup>16</sup> Menopause pada wanita biasanya terjadi pada usia 40 tahun atau bahkan lebih dari usia 40 tahun.<sup>22</sup> Ketika wanita sudah menopause dimana akan timbul gejala-gejala diantaranya berupa rasa panas atau rasa kemerahan dari tubuh, adanya sensasi dyspnea, adanya rasa gelisah, rasa cemas, adanya penurunan dari kekuatan tulang.<sup>22</sup> Wanita yang telah menopause memiliki risiko lebih tinggi dari pada wanita yang belum menopause dimana risiko sebesar 2,25 kali terkena kanker payudara.<sup>18</sup>

Pemeriksaan histopatologi merupakan standar emas dalam menegakkan diagnosis kanker payudara.<sup>7</sup> Kanker payudara di klasifikasikan menjadi *karsinoma in situ* diantaranya *ductal karsinoma in situ (DCIS)*, *Lobular karsinoma in situ (LCIS)* dan *karsinoma invasif*.<sup>8</sup> Selain itu terdapat juga karsinoma jenis lain seperti *medullary carcinoma*, *micropapillary carcinoma*, *mucinous carcinoma*, *tubular carcinoma*, *papillary carcinoma*, *apocrine carcinoma*, *secretory carcinoma*, dan *inflammatory carcinoma*.<sup>9</sup>



**Gambar 2. 12 Kerangka Pemikiran**