

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Kanker Payudara

2.1.1.1 Definisi

Kanker payudara adalah suatu keganasan yang diakibatkan proliferasi sel yang abnormal pada bagian payudara, sehingga akhirnya akan membentuk massa disebut dengan tumor.¹ Menurut *American Cancer Society* kanker payudara adalah perubahan sel-sel ketika sel-sel di payudara mulai tumbuh secara berlebihan atau tidak terkontrol. Sel-sel ini biasanya akan membentuk tumor yang sering terlihat pada rontgen atau terasa sebagai benjolan.²³

2.1.1.2 Epidemiologi

Menurut penelitian sebelumnya yang dilakukan pada tahun 2012 terdapat 5 negara di Asia dengan jumlah kasus kanker payudara terbanyak yaitu China sebanyak 187.213 kasus, Jepang sebanyak 55.710 kasus, Indonesia sebanyak 48.998 kasus, dan Pakistan 34.038 kasus.⁹ Menurut *Internasional Journal of Biological Science* kanker payudara salah satu kanker paling banyak pada wanita di dunia, sekitar 570.000 kematian terjadi pada tahun 2015. Lebih dari 1,5 juta wanita didiagnosis kanker payudara setiap tahun. Di Amerika pada tahun 2017, diperkirakan 30% dari semua kasus kanker di antara wanita adalah kanker payudara pada.²² Menurut *American Cancer Society* wanita kulit putih lebih

berpotensi untuk terkena kanker payudara daripada wanita Afrika-Amerika. Wanita Asia memiliki risiko lebih rendah terkena kanker payudara.²¹

2.1.1.3 Etiologi

Etiologi dari kanker payudara adanya proliferasi sel dengan berbagai faktor seperti penyimpangan genetik, hormonal, faktor lingkungan. Gen suppresor tumor yang bertanggung jawab dengan kanker payudara adalah BRCA1 dan BRCA2.¹ Mutasi gen lain juga dapat menyebabkan kanker payudara seperti:

- ATM
Gen ATM berfungsi untuk membantu memperbaiki DNA yang rusak.²¹
- TP53
Gen TP53 memberikan perintah untuk membuat protein yang disebut p53 yang membantu menghentikan pertumbuhan sel-sel abnormal. Mutasi dari gen ini menyebabkan sindrom *LiFraumeni*. Orang dengan sindrom ini memiliki peningkatan risiko kanker payudara, serta beberapa kanker lain seperti leukemia, tumor otak, dan sarkoma.²¹
- CHEK2
Gen CHEK2 adalah gen selain ATM yang membantu perbaikan DNA.²¹
- PTEN
Gen PTEN biasanya membantu mengatur pertumbuhan sel. Mutasi pada gen ini dapat menyebabkan sindrom Cowden, suatu kelainan yang menyebabkan orang dengan risiko untuk kanker payudara.²¹

- CDH1

Mutasi pada gen ini menyebabkan kanker lambung. Wanita dengan mutasi pada gen ini juga memiliki peningkatan risiko kanker payudara lobular invasif.²¹

- STK11

Kerusakan pada gen ini dapat menyebabkan sindrom *Peutz-Jeghers*. Orang yang terkena gangguan ini memiliki bintik-bintik berpigmen di bibir dan di mulut, polip di saluran kemih dan pencernaan, dan risiko kanker payudara.²¹

- PALB2

Gen PALB2 menghasilkan protein yang berinteraksi dengan protein yang dihasilkan oleh gen BRCA2. Mutasi pada gen ini dapat menyebabkan risiko kanker payudara.²¹

2.1.1.4 Faktor Risiko

1. Jenis kelamin

Menurut penelitian di RSUP Sanglah Denpasar Bali pada tahun 2015-2016, wanita lebih sering terkena kanker payudara.¹³ Wanita lebih rentan terkena kanker payudara karena adanya aktivitas dari hormon estrogen dan progesterone, untuk laki-laki risiko terkena kanker payudara sangat kecil, namun di beberapa negara di Afrika menunjukkan kasus kanker payudara pada laki-laki sebanyak 5%-15%.²⁰

2. Usia

Menurut penelitian yang dilakukan di Poli Onkologi Satu Atap (POSA) RSUD Dr. Soetomo periode Februari– April 2015, usia penderita kanker

payudara rata-rata 36 tahun sampai 55 tahun.¹² Menurut American Cancer Society kanker payudara invasive biasanya menyerang wanita dengan usia 45-55 tahun.²⁰ Menurut Ditya Ayu Intan Setiowati didapatkan kategori usia terbanyak penderita kanker payudara adalah usia 46-55 tahun (44.8%).¹² Menurut penelitian Smriti Tiwari pada tahun 2015 di India menyebutkan bahwa usia terbanyak penderita kanker payudara adalah usia 40-50 tahun.²⁵

3. Usia *menarche*

Pada penelitian yang dilakukan di RSUP H.Adam Malik dan RSUD dr.Pirngadi Medan pada tahun 2013, perempuan dengan usia *menarche* kurang dari 12 tahun mempunyai risiko lebih besar terkena kanker payudara.¹⁵ Menurut Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC) hasil meta-analisis dari 117 studi (35 kohort dan 56 kasus kontrol) yang melibatkan 118.964 wanita, menunjukkan bahwa risiko kanker payudara meningkat sebesar 5% pada usia *menarche* yang terlalu dini (< 12 atau < 13 tahun).¹⁷

4. Paritas

Menurut penelitian di RSUP H.Adam Malik dan RSUD dr.Pirngadi Medan tahun 2013, wanita dengan usia paritas 20 sampai 30 tahun lebih berisiko terkena kanker payudara.¹⁵ Menurut penelitian di RSUD Dr. Soetomo periode Februari– April 2015 wanita dengan status paritas 2 sampai 3 anak berisiko terkena kanker payudara lebih tinggi.¹² Menurut penelitian di Moroccan pada tahun 2015 wanita yang memiliki kehamilan pertama sebelum usia 30 memiliki risiko 25% kanker payudara

dibandingkan dengan wanita nulipara.¹⁸ Menurut Salma Butt 2010 status paritas 2-3 anak menjadi faktor risiko terbesar untuk kanker payudara.²⁷

5. Hormon estrogen

Wanita dengan keadaan *menopause* mengalami penurunan kadar estrogen sehingga tindakan untuk terapi hormon dapat meningkatkan risiko kanker payudara.¹ Hormon seks termasuk estradiol, *non-sex hormone-binding globulin* (SHBG), estradiol, estrone, estrone sulfat, androstenedione, dehydroepiandrosterone, dehydroepiandroster sulfat, dan testosteron terbukti meningkatkan risiko kanker payudara.²⁶

6. Kontrasepsi hormonal

Menurut penelitian di RSUD Dr. Soetomo periode Februari– April 2015 pemakaian kontrasepsi hormonal meningkatkan risiko 2,990 kali lebih besar terkena kanker payudara dibandingkan yang tidak memakai kontrasepsi hormonal.¹² Sebuah studi meta-analisis oleh Kahlenborn menunjukkan kanker payudara meningkat 1,19 kali pada wanita yang menggunakan kontrasepsi oral dan menggunakan kontrasepsi oral selama lebih dari 4 tahun meningkatkan kanker payudara sebesar 1,52 kali.¹⁹ Terdapat beberapa asumsi tentang hubungan antara penggunaan kontrasepsi oral dan kanker payudara. Pertama bahwa kanker payudara disebabkan oleh peningkatan estrogen dalam tubuh, yang disebabkan oleh dua faktor, salah satunya adalah kontrasepsi oral terdiri dari estrogen dan progesteron, faktor lain adalah saat kehamilan terpapar lebih banyak dengan hormon. Oleh karena itu, KB hormonal oral cenderung meningkatkan kadar estrogen dan kemudian meningkatkan risiko kanker

payudara.²⁵ Menurut penelitian Fatima Zahra Laamiri pada tahun 2015, riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal mendapat persentase terbesar dibanding dengan tidak memakai kontrasepsi hormonal yaitu sebanyak 74%.²⁰ Menurut hasil penelitian Ozan Unlu pada tahun 2017 perempuan dengan riwayat tidak memakai kontrasepsi hormonal mempunyai peluang lebih besar untuk menjadi faktor resiko terbanyak dibanding memakai kontrasepsi hormonal yaitu sebanyak 74,2%.²³

7. Menyusui

Menurut penelitian yang dilakukan di RSUP H.Adam Malik dan RSUD dr. Pirngadi Medan pada tahun 2013, ibu yang tidak menyusui anaknya memiliki potensi lebih besar terkena kanker payudara dibanding dengan ibu yang sering menyusui anaknya kurang lebih setahun.¹⁵ Dalam hasil meta-analisis yang mencakup 13.907 wanita dengan kanker payudara, menemukan bahwa wanita yang memiliki riwayat menyusui memiliki risiko kanker payudara lebih rendah daripada wanita yang tidak pernah sama sekali menyusui. Menurut penelitian lain wanita yang telah menyusui selama 6 bulan atau lebih memiliki 20% risiko kanker payudara.¹⁷ Hal ini terkait dengan wanita yang menyusui kadar estrogen dan progesteron akan tetap rendah selama menyusui sehingga mengurangi pengaruh hormon ini terhadap proliferasi jaringan termasuk jaringan payudara (Redondo et al., 2012).²⁵ Menurut penelitian yang dilakukan oleh Christopher I. Li pada tahun 2006 didapatkan hasil bahwa faktor resiko kanker payudara lebih banyak pada wanita dengan riwayat menyusui <1 tahun atau tidak menyusui.¹⁸

2.1.1.5 Patogenesis

Mutasi BRCA1 dan BRCA2 adalah penyebab terbesar pada kanker payudara sekitar 80% disebabkan karenan mutasi gen tersebut. Mutasi *germline* pada TP53 dan CHEK2 juga menyebabkan perubahan pada sel sekitar payudara, sehingga menyebabkan adanya kerusakan DNA, setelah itu DNA akan mengalami kegagalan dalam repair atau perbaikan. ATM akan mengidentifikasi kerusakan dari DNA, BRCA1, BRCA2, dan CHEK2 berperan dalam perbaikan DNA sehingga ketika fungsi ini terganggu kerusakan DNA akan menjadi permanen dan menyebabkan peningkatan mutasi gen. Dari kerusakan DNA ini sel sel epitel di sekitar payudara menjadi lebih sensitif sehingga akan berproliferasi secara berlebihan.¹

2.1.1.6 Klasifikasi Kanker Payudara

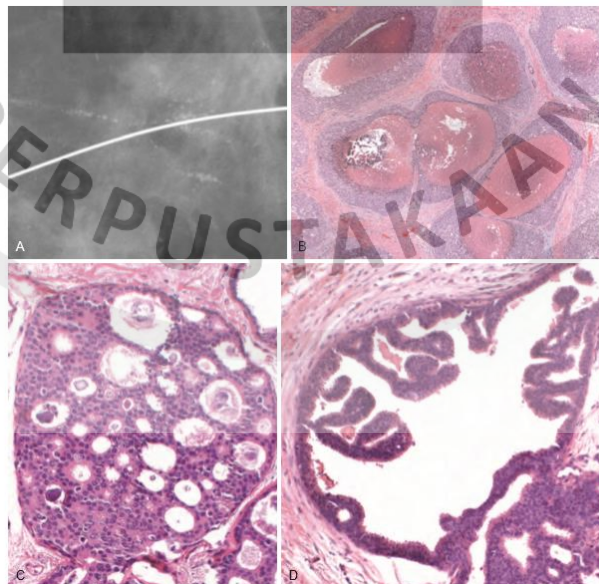
Kanker payudara dapat diklasifikasikan menjadi dua bagian berdasarkan histopatologinya yaitu, *carcinoma in situ* dan *carcinoma invasif*.¹

2.1.1.6.1 *Carcinoma in Situ*

a. *Ductal Carcinoma in Situ* (DCIS) adalah proliferasi sel epitel payudara pada bagian duktus atau lobulus yang cenderung berkembang menjadi karsinoma invasif. Proliferasi sel terbatas pada ductus dan lobulus di *basement membrane* dan menyebabkan lesi pada seluruh aspek payudara, DCIS dapat terdeteksi dengan mammografi dan termasuk ke dalam kanker payudara non invasif karena belum ada pertumbuhan sel yang abnormal dari sel berasal, biasanya DCIS muncul tanpa gejala karena pertumbuhannya yang sangat lambat.¹ Kematian akibat DCIS sangat jarang, DCIS dapat dibagi menjadi lima tipe berdasarkan

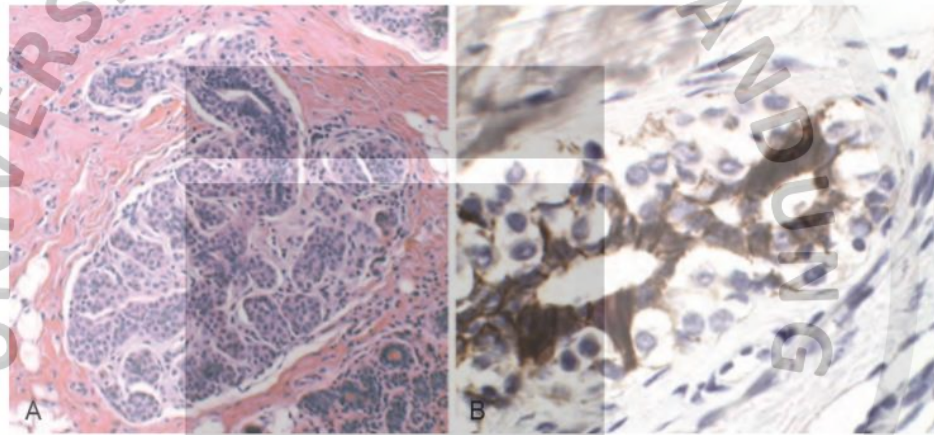
bentuknya yaitu : *comedo*, *solid*, *cribiform*, *papiler*, *mikropapiler*, DCIS dibagi menjadi 3 tipe berdasarkan tingkat *nuclear atypia*, nekrosis intraluminal, aktivitas mitosis, dan kalsifikasi yaitu:¹⁰

1. *Grade 1* (DCIS tingkat rendah), memiliki sel-sel monomorfik, mikropapilla, *cribiform*. Bagian nukleusnya memiliki ukuran yang sama dan memiliki pola kromatin.¹⁰
2. *Grade 2* (DCIS tingkat menengah), memiliki sel-sel yang mirip dengan DCIS *grade 1*, namun pada beberapa duktus terdapat nekrosis intraluminal. Bagian nukleolinya memiliki kromatin yang kasar.¹⁰
3. *Grade 3* (DCIS tingkat tinggi), ukurannya lebih dari 2 mm. Terdiri dari satu lapis sel atipikal, terdapat mikropapil, *cribiform*. Bagian nukleusnya memiliki pleomorfik dengan kontur yang tidak teratur dan nukleolus yang menonjol.¹⁰



Gambar 2.1 Ductal Carcinoma in Situ
Dikutip dari: Robbin¹

b. *Lobular Carcinoma in Situ* (LCIS) adalah proliferasi sel dalam lobulus. Gambaran lesinya adalah sel nampak membesar namun tidak merusak jaringan disekitarnya sehingga arsitektur dari lobular masih dalam keadaan baik. Cara mendiagnosis LCIS adalah dengan dilakukan biopsi karena tidak terdeteksi dengan *mammography*. Penyebab dari LCIS adalah disfungsi dari *ecadherin* sehingga kehilangan adhesi seluler. *Echadherin* adalah protein transmembran yang berkontribusi pada kohesi sel epitel normal, fungsinya sebagai tumor suppressor protein.¹



Gambar 2.2 Lobular Carcinoma in Situ
Dikutip dari: Robbin¹

2.1.1.6.1 *Invasive Carcinoma*

Invasif carcinoma dibagi berdasarkan karakteristik molekular dan morfologis. Secara morfologis dibagi menjadi dua yaitu, *Invasive Ductal Carcinoma* (IDC) dan *Invasive Lobular Carcinoma* (ILC).¹

a. *Invasive Ductal Carcinoma (IDC)*

Invasive Ductal Carcinoma (IDC) adalah proliferasi ganas dari duktus dan invasi stroma dengan atau tanpa DCIS. *Invasive Ductal Carcinoma* diklasifikasikan menjadi 9 bagian yaitu:¹⁰

- *Classic IDC No Specific Type.*

Invasive Ductal Carcinoma No Specific Type (NST) adalah jenis IDC yang paling umum sekitar 40%-75% dari karsinoma invasif payudara. Gambaran tumor menunjukkan pertumbuhan yang heterogen dengan jumlah diverensiasi duktus yang bervariasi lebih dari 70%. Sel-sel tumor bersifat pleomorfik, terdapat variasi dalam berbagai ukuran dan bentuk, nukleolus menonjol dan banyak mitosis. Terdapat nekrosis dan kalsifikasi, metaplasia apokrin, metaplasia skuamosa, dan perubahan *clear cell*.¹⁰

- *Tubular Carcinoma*

Tubular carcinoma adalah termasuk jenis kanker payudara yang jarang terjadi hanya sekitar 2%. Sering terjadi pada wanita usia lanjut dan jarang metastasis ke kelenjar getah bening (KGB). Gambaran mikroskopis terdapat proliferasi tubulus yang oval atau memanjang dan terdapat garis luminal yang terbuka oleh lapisan epitel tanpa lapisan luar dari sel *myoepithelial* dan *basement membrane*, lalu adanya invasi multifokal dari stroma di sekitar tumor.¹⁰

- *Invasive Cribriform Carcinoma.*

Invasive cribriform carcinoma adalah kanker payudara yang langka, terjadi pada pasien tua berusia 53-58 tahun atau sekitar 0,8% - 3,5% dari pasien

kanker payudara. Gambaran mikroskopis terdapat sel *islands* dengan adanya *cribiform* dan ada invasi dari stroma.¹⁰

- *Mucinous Carcinoma*

Mucinous carcinoma adalah tipe kanker yang menyerang wanita usia 60 tahun atau wanita pascamenopause. Terjadi hanya 2% dari total kanker payudara. Gambaran histopatologi terdapat tumor dengan *mucin* ekstraseluler yang membentuk lesi dan diferensiasi lendir yang membentuk 90% jaringan tumor. Secara mikroskopis tumor terdiri dari sel epitel tumor yang seragam dengan kadar lendir yang berlebih.¹⁰

- *Medullary Carcinoma*

Medullary carcinoma adalah kanker payudara dengan gambaran tumor baik dan morfologi anaplastik. Menjangkit wanita dengan usia 50 tahun, disebabkan karena adanya mutasi BRCA1. Gambaran mikroskopis terdiri dari sel-sel yang tidak berdiferensiasi, stroma sedikit, dan adanya infiltrasi limfoid. Batas seluler sel tumor dan pleomorfik tidak jelas. Terdapat metaplasia sel *spindle* dan nekrosis dan terdapat metastatis ke KGB di aksilla.¹⁰

- *Invasive Papillary Carcinoma*

Invasive papillary carcinoma sering menimpa wanita pascamenopause dan wanita kulit putih. Sebagian besar didominasi lesi *intraductal*, memiliki morfologi papiler 90%. Secara mikroskopis menunjukkan gambaran bentuk papiler yang dominan. Papilla yang terbentuk memiliki fibrovaskular halus tanpa sel *myoepitel*.¹⁰

- *Invasive Micropapillary Carcinoma*

Invasive micropapillary carcinoma ditandai dengan pertumbuhan sel tumor di dalam stroma menyerupai pembuluh *angiolympathic*. Hanya 2% dari tipe kanker payudara dan 70% terjadi metastatis ke KGB. Gambaran mikroskopis mirip dengan karsinoma ovarium, endometrium, dan kandung kemih. Terdapat agregat epitel di dalam struktur pseudopapiler tanpa inti fibrovaskular.¹⁰

- *Apocrine Carcinoma*

Apocrine carcinoma termasuk tipe kanker payudara yang jarang terjadi hanya 1%-4% dengan prognosis buruk. Gambaran mikroskopik terdapat sel tumor dengan *acidophilic* dan sitoplasma granul. Pada nukleus terdapat vesikular dengan nukleolus yang menonjol.¹⁰

- *Metaplastic carcinoma*

Metaplastic carcinoma adalah karsinoma yang ditandai diferensiasi metaplastik. Menyerang wanita pascamenopause dengan usia 55 tahun, dan jarang terjadi metastatis. Gambaran histopatologi secara umum terdapat diferensiasi sel spindle, diferensiasi mesenkimal.¹⁰

b. *Invasive Lobular Carcinoma (ILC)*

Invasive lobular carcinoma termasuk ke dalam kanker payudara invasif yang sering terjadi, sekitar 5%-15%. Gambaran histologi terdapat sel-sel tumor dengan bentuk bulat, ukuran kecil, dan infiltrasi dari stroma. ILC dapat dibagi menjadi 5 bagian menurut gambaran histologinya yaitu:¹⁰

1. *Classic Type*

Gambaran histologis terdapat sel tumor kecil yang didistribusikan di stroma dan dikelilingi oleh lobulus.¹⁰

2. *Pleomorphic Lobular Carcinoma*

Terdiri dari sel-sel lebih besar daripada tipe klasik, sitoplasma eosinofilik meningkat. Terdapat *signet ring cells* dan diferensiasi apokrin.¹⁰

3. *Histiocytoid Lobular Carcinoma*

Terdiri dari sel-sel tumor besar dengan sitoplasma yang mengandung granules. Biasanya *ecadherin* negatif.¹⁰

4. *Signet Ring Carcinoma*

Gambaran histologi terdapat tipe klasik dengan beberapa *signet ring cell* dengan nukleus semilunar dan vakuola sitoplasma transparan.¹⁰

5. *Tubulolobular Carcinoma*

Ditemukan adanya ekspresi ganda dari formasi tubular.¹⁰

Berdasar atas tingkat *agresivitas* dibagi menjadi 4 kelompok yaitu:

1. Luminal A (*Estrogen Receptor (ER) +/ Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2-)*)

Jenis kanker payudara yang paling sering, dimana reseptor estrogen (ER +) dan HER 2 negatif. Cenderung tumbuh lebih lambat. Dibagi menjadi dua yaitu:¹⁰

a. ER+/HER2- (proliferasi rendah)

Biasanya terjadi paling dominan pada wanita dengan usia lebih tua. Terdeteksi dengan mammografi, biasanya dapat dideteksi dalam tahap awal. Metastatis dari kanker ini dalam jangka waktu yang lama sekitar lebih dari 6 tahun dan metastatis sampai ke tulang.¹⁰

b. ER+/HER2- (proliferasi tinggi)

Karsinoma paling umum terkait dengan mutasi germline BRCA2.¹⁰

2. ER-/HER2-

Pada kanker payudara jenis ini estrogen negatif (ER-), lebih sering terjadi pada wanita kulit hitam dibanding dengan wanita kulit putih, dan lebih umum pada wanita premenopause. Kanker payudara ini memiliki mutasi gen BRCA1.¹⁰

3. Luminal B (ER+/HER2+).

● Pada kanker payudara ini estrogen positif (ER+) dan HER2 positif. Luminal B cenderung lebih agresif dibanding dengan luminal A.¹⁰

4. HER2 tinggi (ER-/HER2+).

Kanker payudara jenis ini menghasilkan HER2 yang berlebih namun untuk reseptor hormon estrogen negatif (ER-).¹⁰

2.1.1.7 Staging Kanker Payudara

Staging dari kanker payudara menggunakan metode TNM. T untuk menentukan ukuran dari tumor atau letak dari tumor, N untuk menentukan dari regional *lymph node*, M untuk menilai dari penyebaran sel kanker ke organ sekitarnya atau organ terjauh dari sumber kanker.¹¹

Tabel 2.1 Stadium Kanker Payudara Berdasarkan TNM¹¹

Stadium	Ukuran Tumor	Nodul	Metastatis
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage 1A	T1	N0	M0
Stage 1B	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Stage 2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stage 2B	T2	N1	M0
Stage 3A	T3	N0	M0
	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
Stage 3B	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stage 3C	T manapun	N3	M0
Stage 4	T manapun	N manapun	M1

Keterangan :

- T (Tumor)¹¹

1. TX

Tumor primer tidak dapat dinilai

2. T0

Tidak ada bukti tumor primer

3. Tis *Carcinoma in situ* (DCIS)

Karsinoma duktal in situ

4. Tis *Lobular Carcinoma In Situ* (LCIS)

Karsinoma lobular in situ

5. T1

Tumor ≤ 20 mm

6. T1mi

Tumor \leq 1 mm

7. T1a

Tumor $>$ 1 mm tetapi \leq 5 mm

8. T1b

Tumor $>$ 5 mm tetapi \leq 10 mm

9. T1c

Tumor $>$ 10 mm tetapi \leq 20 mm

10. T2

Tumor $>$ 20 mm tetapi \leq 50 mm

11. T3

Tumor $>$ 50 mm

12. T4

Tumor tumbuh dengan berbagai ukuran dan ekstensi langsung ke dinding dada dan/ atau ke kulit.

13. T4a

Perpanjangan ke dinding dada, tidak termasuk invasi otot pectoralis

14. T4b

Terdapat ulser dan / atau nodul atau edema pada kulit.

15. T4c

Karsinoma dengan inflamasi T4a dan T4b T4d.

- N (*Lymph Node*)¹¹

1. NX

Regional kelenjar getah bening tidak dapat dinilai.

2. N0

Tidak ada metastasis kelenjar getah bening regional.

3. N1

Metastasis ke ipsilateral level I, II kelenjar getah bening aksila.

4. N2

Metastasis pada kelenjar getah bening aksila level I, II ipsilateral atau pada nodus mamaria interna ipsilateral tanpa adanya metastasis kelenjar getah bening aksila.

5. N2a

Metastasis di ipsilateral level I, II kelenjar getah bening aksilaris dan menempel ke struktur lain.

6. N2b

Metastasis nodus mamaria interna ipsilateral dan tanpa tingkat I, II dan adanya metastasis kelenjar getah bening aksila.

7. N3

Metastasis pada nodus limfa infraklavikular ipsilateral (level III aksila), nodus limfa aksila II, dan pada nodus limfa mamaria interna ipsilateral.

8. N3a

Metastasis pada kelenjar getah bening infraklavikular ipsilateral.

- M (*Metastatis*)¹¹

1. M0

Tidak ada metastasis jauh

2. cM0 (i +)

Tidak ada metastasis jauh, tetapi terdapat sel tumor yang dideteksi secara molekuler atau mikroskopis dalam sirkulasi darah, sumsum tulang, atau jaringan nodal nonregional lainnya yang tidak lebih besar dari 0,2 mm pada pasien tanpa gejala atau tanda-tanda metastasis.

3. M1

Metastasis yang dideteksi di kejauhan lebih besar dari 0,2 mm.

2.1.1.8 Grading Kanker Payudara

Menurut *Nottingham Histologic Score*, grade dari kanker payudara dibagi menjadi 3 bagian yaitu, jumlah pembentukan kelenjar, gambaran nucleus, dan aktivitas mitosis. Masing-masing klasifikasi diberi skor dari 1-3, kemudian skor ditambahkan untuk memberikan skor akhir mulai dari 3-9. Skor akhir digunakan untuk menentukan nilai dengan cara berikut:¹⁶

- a. Tumor Grade I memiliki skor total 3-5
- b. Tumor derajat II memiliki skor total 6-7
- c. Tumor Grade III memiliki skor total 8-9

1. Jumlah Pembentukan Kelenjar

1. Skor 1 : >75% tumor membentuk kelenjar¹⁶
2. Skor 2 : 10%-75% tumor membentuk kelenjar¹⁶
3. Skor 3 : <10% tumor membentuk kelenjar¹⁶

2. Gambaran nukleus

- Skor 1 : Gambaran sel yang seragam dengan nukleus kecil pada epitel payudara yang normal.¹⁶
- Skor 2 : Gambaran sel membesar dengan adanya *vesicular nuclei* dan nukleoli yang terlihat.¹⁶
- Skor 3 : Gambaran sel dengan *vesicular nuclei* dan ukuran sel yang bervariasi.¹⁶

3. Aktivitas mitosis

- Skor 1 : <7 per 10 mitosis lapang pandang.¹⁶
- Skor 2 : 8-15 per 10 mitosis lapang pandang.¹⁶
- Skor 3 : >16 per 10 mitosis lapang pandang.¹⁶

2.1.1.9 Tanda dan Gejala

Kanker payudara akan asimtomatik ketika ukuran dari tumor kecil. Ketika benjolan mulai tumbuh maka gejala yang paling dirasakan adalah benjolan tanpa adanya nyeri. Lalu gejala dari payudara sendiri adalah nyeri pada payudara, perubahan payudara seperti bengkak, menebal, atau kemerahan pada kulit payudara, dan kelainan bagian nipple atau puting yaitu keluarnya cairan, erosi.¹⁰

2.1.1.10 Diagnosis

Deteksi dini kanker payudara pada wanita dapat menggunakan *mammography*, *Magnetic Resonance Imaging* MRI, dan *breast ultrasonography*.¹⁰

1. *Mammography*

Mammography adalah pemeriksaan menggunakan sinar-X sehingga memungkinkan untuk melihat struktur internal payudara. *Mammography* dibagi menjadi tiga yaitu film, digital, dan tomosintesis payudara digital. Untuk *mammography* film menggunakan X-ray, *mammography* digital menggunakan komputer dengan dosis yang lebih rendah.

2. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI)

Magnetic Resonance Imaging (MRI) menggunakan medan magnet bukan sinar X untuk mendapatkan hasil yang lebih detail. Penggunaan skrining MRI untuk kanker payudara direkomendasikan pada wanita usia 30 tahun.

3. *Breast ultrasound*

Jarang digunakan, digunakan jika ditemukan abnormal dari hasil skrining *mammography*. USG dapat mendeteksi lebih banyak kanker dibanding *mammography*.

2.1.1.11 Management

Management pada pasien kanker payudara dilakukan berdasar atas stadium dan karakteristik dari kanker. Pada wanita dengan kanker payudara stadium awal terapi yang diberikan adalah terapi radiasi, kemoterapi, terapi hormon endokrin. Wanita dengan kanker payudara stadium lanjut atau ditemukan metastatis ke organ lain akan diberikan terapi untuk sistemik seperti kemoterapi, target terapi, dan terapi hormon.¹⁰

2.1.1.12 Prognosis

Prognosis untuk penderita kanker payudara tergantung pada stadium dari kanker dan metastatis dari kanker. Rata rata peluang untuk hidup sekitar 10% dalam 5 tahun. Kanker payudara dengan metastatis ke organ lain atau dengan karsinoma inflamasi memiliki prognosis yang lebih sedikit yaitu sekitar <10% atau 5%.

2.2 Kerangka Pemikiran

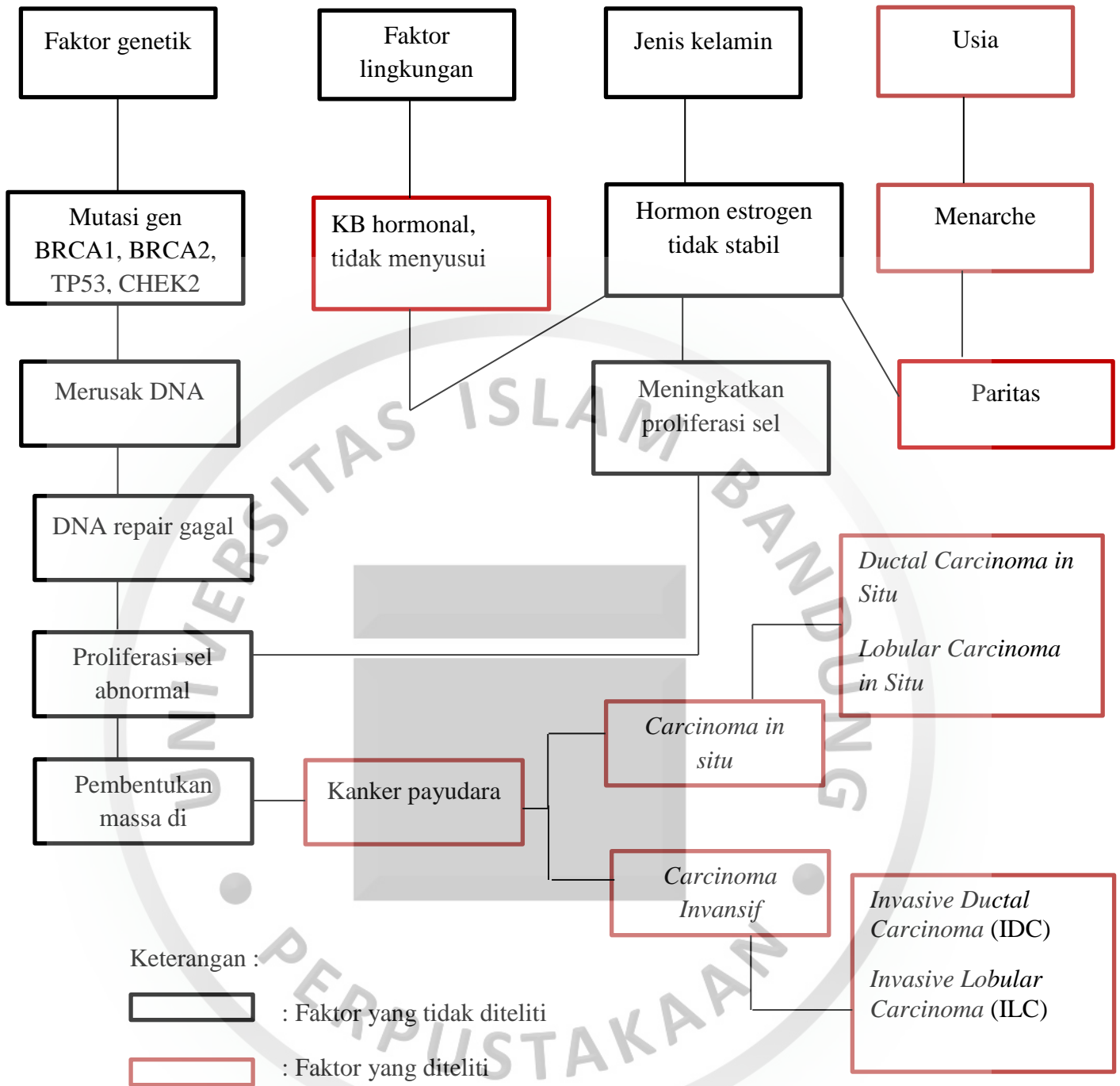
Kanker payudara adalah suatu keganasan pada payudara yang disebabkan proliferasi sel yang abnormal dan menyebabkan adanya massa atau tumor. Penyebab dari kanker payudara adalah mutasi dari gen BRCA1, BRCA2, TP53, CHEK2. Faktor resiko pada kanker payudara adalah jenis kelamin, wanita lebih sering terkena kanker payudara dibanding pria. Usia tersering atau terbanyak rata rata pada usia 46 sampai 60 tahun, sedangkan untuk usia menarche adalah 11 tahun.

Faktor lain yang mempengaruhi kanker payudara adalah hormon estrogen, ketika wanita mengalami premenopause maka kadar hormon estrogen dalam tubuhnya tidak stabil sehingga akan meningkatkan risiko kanker payudara. Menyusui juga menjadi salah satu fakto yang berperan dalam kanker payudara, wanita yang menyusi anaknya lebih dari 1 tahun mengurangi risiko terjadinya kanker payudara dibanding wanita yang tidak menyusi anaknya.

Klasifikasi dari kanker payudara dibagi menjadi dua bagian yaitu *Carcinoma in Situ* yang dibagi lagi menjadi *Ductal Carcinoma in Situ (DCIS)* yaitu proliferasi sel pada ductus dan lobulus payudara dan *Lobular Carcinoma in*

Situ (LCIS) adalah proliferasi sel di dalam lobulus. *Invasive carcinoma* dibagi berdasarkan berdasarkan karakteristik molekular dan morfologis, dibagi menjadi empat bagian Luminal A (ER+/HER2-), ER-/HER2-, Luminal B (ER+/HER2+), HER2 tinggi (ER-/HER2+).

Diagnosis yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis kanker payudara *mammography*, MRI, *breast ultrasonography*. Management pada pasien kanker payudara dilakukan berdasarkan stadium dan karakteristik dari kanker payudara. Dapat dilakukan kemoterapi dan operasi. Prognosis tergantung stadium dari kanker payudara, peluang hidup dari penderita kanker payudara rata rata 10% dalam 5 tahun.



Gambar 2.3 Bagan Kerangka Pemikiran