

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Kanker

Kanker adalah suatu kondisi dimana sel telah kehilangan pengendalian dan mekanisme normalnya, sehingga mengalami pertumbuhan yang tidak normal, cepat dan tidak terkendali. Peningkatan jumlah sel tak normal ini umumnya membentuk benjolan yang disebut tumor atau kanker (Tjahdadi, 2008).

Menurut National Cancer Institute (2015), kanker adalah suatu istilah untuk penyakit di mana sel-sel membelah secara abnormal tanpa kontrol dan dapat menyerang jaringan di sekitarnya (National Cancer Institute, 2015).

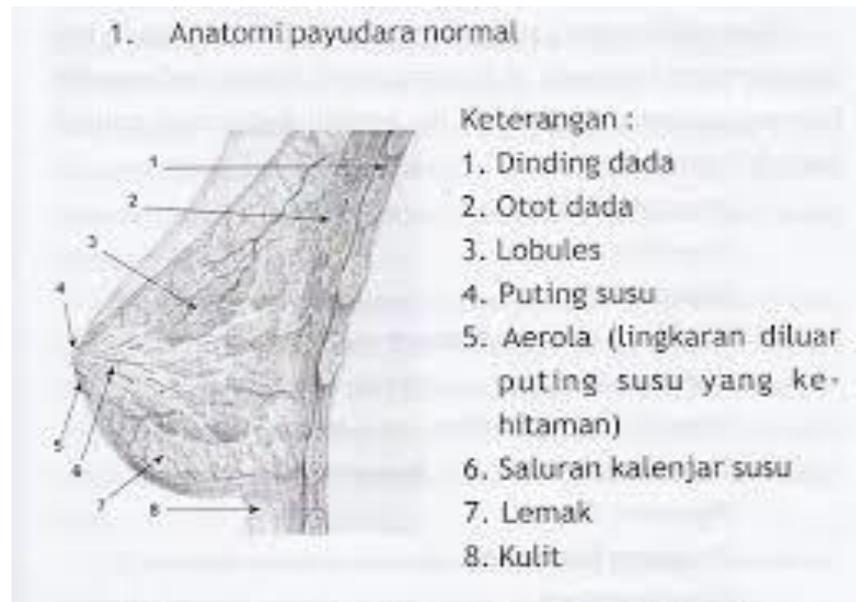
Kanker, yang juga dikenal sebagai tumor atau penyakit ganas, merupakan sebuah istilah umum yang digunakan untuk sekelompok besar penyakit yang dapat menyerang bagian tubuh mana saja. Istilah lain yang digunakan adalah tumor ganas (WHO, 2013).

2. 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

b. Anatomi Payudara

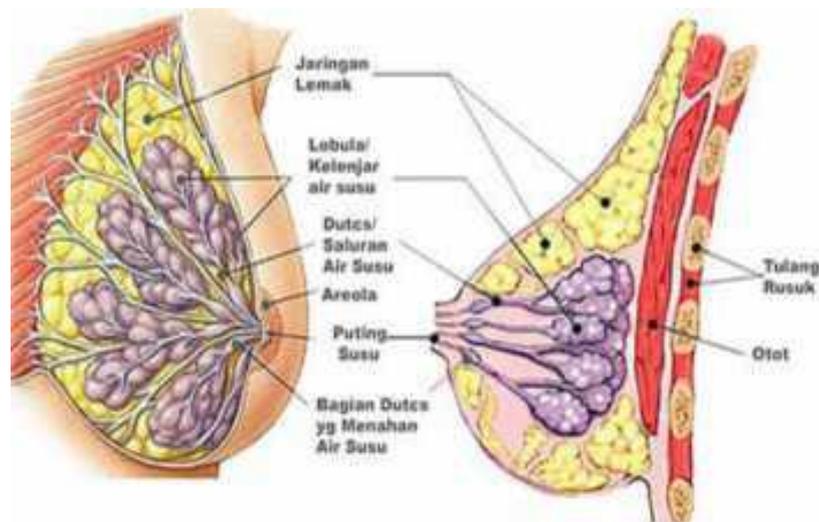
Payudara menempati bagian antara iga ketiga dan ketujuh serta terbentang lebarnya dari linea parasternalis sampai axillaris anterior atau media. Setiap payudara terdiri dari 12 sampai 20 lobulus kelenjar tubuloalveolar yang masing-masing mempunyai saluran ke puting susu yang disebut duktus laktiferus. 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. toracalis lateralis yang bercabang dari a. aksila, dan beberapa a. interkostalis. Kulit payudara dipersarafi oleh cabang plexus 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).

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).

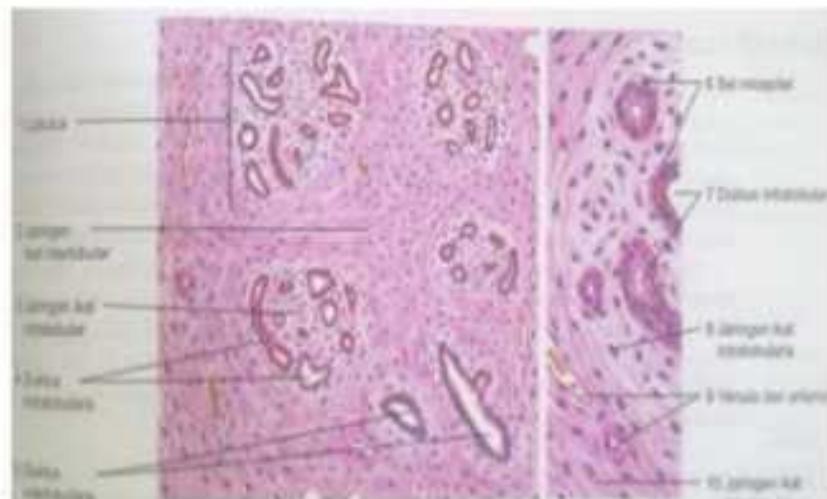
Secara umum struktur payudara terdiri dari beberapa jaringan dan lobus, yaitu (1) jaringan *glandular* yang terdiri dari 15-20 lobus mayor, setiap lobus dialiri *ductus laktiferus*nya sendiri yang membesar menjadi sinus laktiferus (ampula) sebelum muncul untuk mempororasi puting dengan 15-20 mulut. (2) lobus-lobus dikelilingi oleh jaringan adiposa dan ligamentum suspensorium cooper. Ligamentum ini merentang dari fascia dalam pada otot pektoralis sampai *fasia 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).



Gambar 2. Anatomi Payudara. (Sumber: Mainun, 2013)

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.
(Sumber: 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).

3. Kanker Payudara

a. Definisi 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).

b. Epidemiologi Kanker Payudara

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).

c. Etiologi dan Faktor Risiko Kanker Payudara

Segala sesuatu yang menyebabkan terjadinya kanker disebut *karsinogen*. Karsinogen menimbulkan perubahan pada gen DNA sehingga sering bersifat mutagenik. Dari berbagai penelitian dapat diketahui bahwa karsinogen dapat dibagi menjadi 4 golongan, yaitu bahan kimia, virus, radiasi (ion dan non-ionasi) dan agen biologik (Pringgoutomo, Himawan, & Tjarta, 2002). Selain itu, ada beberapa faktor risiko yang bias meningkatkan kemungkinan terjadinya kanker payudara. Beberapa diantaranya adalah:

1) Usia *Menarche*

Tiap jeda satu tahun dalam usia *menarche* berkorelasi dengan penurunan risiko sebanyak 5-10%. Usia *menarche* dini terkait dengan paparan hormone endogen yang lebih lama. Selain itu, pada individu tersebut, kadar esterogen relatif lebih tinggi sepanjang usia produktif.

2) Paritas

Perempuan yang pernah melahirkan memiliki risiko lebih rendah dibanding yang tidak. Awalnya risiko meningkat setelah kehamilan pertama, lalu berkurang selama 10 tahun, dan efek protektifnya akan terus berjalan. Peningkatan risiko yang sifatnya sementara itu diduga terjadi karena peningkatan kadar hormon dan proliferasi sel epitel payudara secara cepat, sementara efek protektif jangka panjang terkait diferensiasi sel-sel epitel, yang cenderung kurang sensitif terhadap karsinogen. Penelitian berikutnya semakin menurunkan risiko kanker payudara.

3) Usia pada kehamilan aterm pertama

Pasien yang kehamilan aterm pertamanta berusia lebih dari 35 tahun memiliki risiko 40-60% lebih tinggi.

4) Menyusui

Menyusui dalam rentang waktu yang lama mengurangi risiko kanker payudara. Risiko relatifnya berkurang 4,3% untuk setiap 12 bulan menyusui.

5) Usia Menopause

Insidens kanker payudara berkurang pada masa menopause dan perempuan dengan usia menopause lebih tua terkait dengan risiko kanker yang lebih tinggi.

6) Hormon Esterogen

Secara umum, terdapat hubungan positif, meskipun lemah, antara penggunaan kontrasepsi oral dan risiko terjadinya karsinoma payudara.. Sementara, penggunaan hormon-hormon untuk perempuan pascamenopause memiliki peningkatan risiko kanker payudara, dengan hubungan dosis-respons berdasarkan durasi penggunaan. Efek dari hormon tersebut tampaknya lebih kuat pada perempuan kurus dibanding perempuan obesitas. Kombinasi esterogen dan progesterone memiliki risiko lebih tinggi dibanding esterogen saja.

7) Berat Badan dan Indeks massa tubuh

Berat badan yang berlebih diduga menjadi factor risiko. Hipotesis saat ini adalah peningkatan produksi esterogen endogen hasil konversi dari androgen oleh enzim aromatase pada lemak-lemak adiposa.

8) Gaya hidup dan Pola makan

Faktor-faktor yang diduga memiliki hubungan adalah alkohol, rokok, aktivitas fisik, dan konsumsi fitoestrogen (Tanto, L., & H., 2014).

d. Patogenesis Kanker Payudara

Patogenesis kanker payudara terbagi atas beberapa tahap :

1) Hiperplasia ductal

Terjadi proliferasi sel epitel poliklonal yang tersebar tidak rata dengan inti saling tumpang tindih dan lumen duktus tidak teratur. Sering merupakan tanda awal keganasan.

2) Hiperplasia atipik (klonal)

Perubahan lebih lanjut, sitoplasma sel menjadi lebih jelas dan tidak tumpang tindih dengan lumen duktus yang teratur. Secara klinis risiko kanker payudara meningkat.

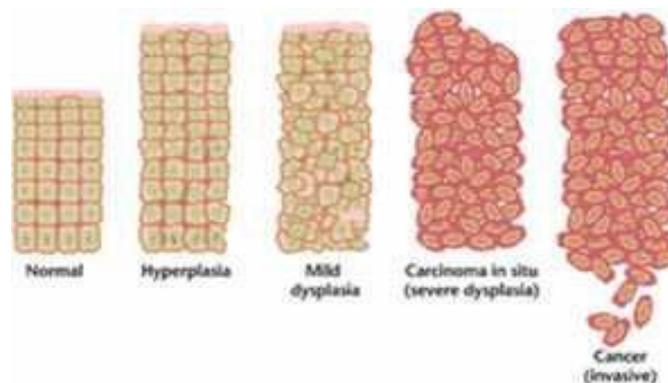
3) Karsinoma *in situ*

baik ductal maupun lobular terjadi proliferasi sel dengan gambaran sitologis sesuai keganasan. Proliferasi belum menginvasi stroma atau menembus membrane basal. Karsinoma *in situ* lobular biasanya menyebar ke seluruh jaringan payudara, bahkan hingga bilateral dan tidak teraba pada pemeriksaan serta tidak terlihat pada pencitraan. Karsinoma *in situ* ductal sifatnya

segmental dapat mengalami kalsifikasi sehingga gambarannya bervariasi

4) Karsinoma Invasif

Terjadi saat sel tumor telah menembus membrane basal dan menginvasi stroma. Sel kanker dapat menyebar baik secara hematogen maupun limfonogen dan dapat menimbulkan metastasis (Tanto, L., & H., 2014).



Gambar 4. Perubahan Epitel Payudara Normal hingga Menjadi Kanker

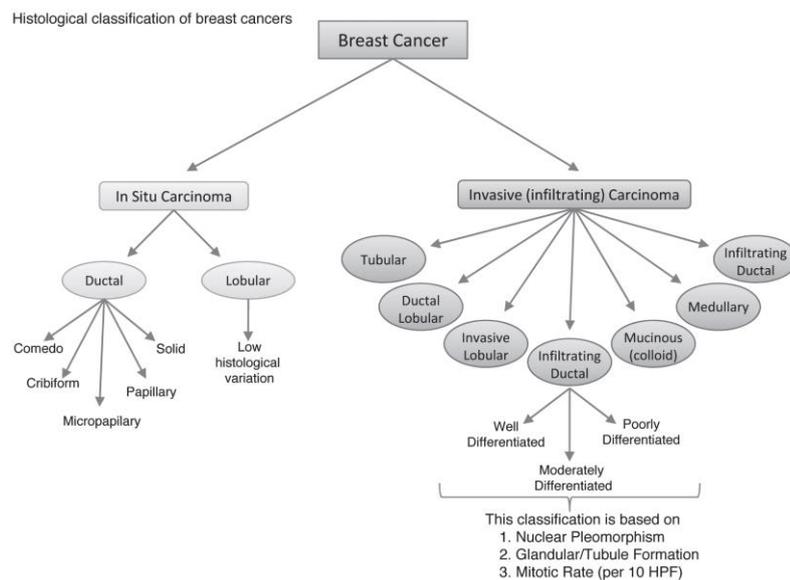
5) Tanda dan Gejala Kanker Payudara

Tanda-tanda dini dari kanker payudara adalah teraba benjolan, tidak sakit, payudara dengan konsistensi keras dan padat. Benjolan tersebut berbatas tegas dengan ukuran kurang dari 5 sentimeter, biasanya dalam stadium dini belum ada penyebaran sel-sel kanker diluar payudara (RSKD, 2002).

Fase awal kanker payudara asimptomatik (tanpa tanda dan gejala). Tanda dan gejala yang paling umum adalah benjolan dan penebalan pada payudara. Pada fase lanjut, tanda

dan gejala yang tampak adalah a) bentuk dan ukuran payudara berubah berbeda dari sebelumnya, b) luka pada payudara sudah lama tidak sembuh walaupun sudah diobati, c) puting terasa sakit, keluar darah, nanah, atau cairan encer dari puting, d) puting susu tertarik ke dalam (*dimpling*), e) kulit payudara mengerut seperti kulit jeruk (*peau d'orange*) (Otto, 2001)

6) Klasifikasi Histopatologis Kanker Payudara

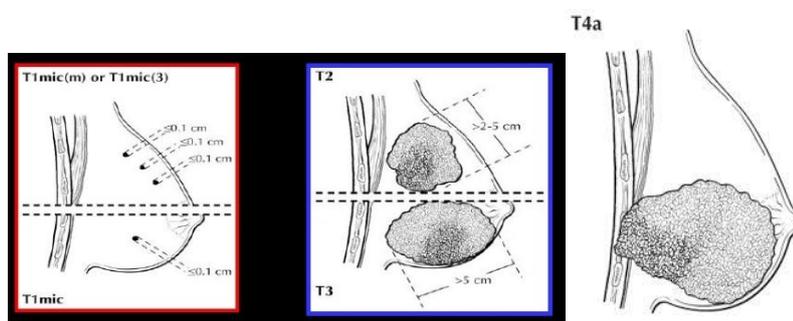


Gambar 5. Klasifikasi Histologi (Sumber: Gautam K. Malhotra, 2010)

7) Klasifikasi Stadium Kanker Payudara

Penetapan klasifikasi stadium sangatlah penting dalam merencanakan penatalaksanaan dan meramalkan prognosis. Sistem yang dipakai dalam menentukan klasifikasi stadium kanker payudara antara lain, system Manchester, Columbu Clinical Classification dan sistem TNM. Menurut Harris J.R

(2000), klasifikasi telah dikembangkan dalam empat dasawarsa yang lalu dan penting untuk perbandingan hasil terapi diantara lembaga dan penelitian berbeda yang banyak digunakan system TNM dari American Joint Committee (2009). Stadium pataologis ini ditentukan berdasarkan temuan setelah pemeriksaan Patologi Anatomi.



Gambar 6. Ukuran Tumor Primer

Tabel 2. 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

8) Diagnosis Kanker Payudara

a) Anamnesis

Keluhan utama yang biasa dirasakan pasien, seperti: benjolan di payudara, kecepatan tumbuh dengan atau tanpa rasa sakit, terdapat nipple discharge, retraksi puting susu, dan krusta. Disamping itu juga dirasakan terdapat kelainan pada kulit, dimpling, *peau d'orange*, ulserasi, venektasi, benjolan ketiak dan edema lengan. Pasien juga terkadang mengeluhkan nyeri tulang (vertebra, femur), sesak dan lain sebagainya (KPKN, 2015).

b) Pemeriksaan Fisik

Organ payudara dipengaruhi oleh faktor hormonal seperti estrogen dan progesteron. Oleh karena itu, pemeriksaan payudara sebaiknya dilakukan disaat pengaruh hormonal ini seminimal mungkin, yaitu setelah menstruasi kurang lebih satu antara 7-10 hari setelah hari pertama menstruasi, dengan teknik sebagai berikut:

(1) Posisi tegak

Lakukan inspeksi saat kedua lengan jatuh bebas di samping tubuh, pemeriksa berdiri didepan dalam posisi yang lebih kurang sama tinggi. Pada inspeksi dilihat simetri payudara kiri dan kanan, adakah kelainan letak atau bentuk papila, adakah retraksi

puting susu, tanda radang, *peau d'orange*, dimpling, ulserasi. Kemudian pasien diminta angkat kedua tangan lurus ke atas, lihat apakah ada bayangan tumor yang ikut bergerak atau tertinggal. Untuk posisi: (1) tangan ke samping badan, (2) tangan ke atas, (3) bertolak pinggang, (4) badan menunduk.

(2) Posisi berbaring

Penderita berbaring dan di usahakan agar payudara jatuh tersebar rata di atas lapangan dada, jika perlu bahu atau punggung diganjal dengan bantal terutama pada penderita yang payudaranya besar. Palpasi dilakukan dengan mempergunakan *palanx distal* dan *phalanx medial* jari II, III dan IV, yang dikerjakan secara sistematis mulai dari kranial setinggi iga ke 6 sampai daerah sentral subareolar dan papil atau dari tepi ke sentral (sentrifugal) berakhir didaerah papil. Terakhir diadakan pemeriksaan kalau ada cairan keluar dengan menekan daerah sekitar papil.

(3) Pemeriksaan kelenjar getah bening regional

Kelenjar getah bening yang dekat dengan payudara terletak di daerah *axilla* (ketiak). Pemeriksaan ini dilakukan dalam posisi duduk, pada pemeriksaan ketiak kanan tangan kanan penderita diletakkan

ditangan kanan pemeriksa dan ketiak diperiksa dengan tangan kiri pemeriksa. Diraba kelompok kelenjar getah bening *mammae* eksterna dibagian anterior dan di bawah tepi *musculus pectoralis axilla*, subskapularis diposterior aksila, sentral dibagian pusat aksila dan apikal diujung atas fossa aksilaris. Pada perabaan ditentukan besar, konsistensi, jumlah, apakah terfiksasi satu sama lain atau ke jaringan sekitarnya (Ramli, Umbas, & Panigoro, 2000)

9) Pemeriksaan Penunjang Kanker Payudara

a) Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan darah rutin dan pemeriksaan kimia darah sesuai dengan perkiraan metastasis

b) Pemeriksaan Radiodiagnostik / Imaging

(1) Mamografi (optional)

Sebagai metode pilihan untuk skrinning dan deteksi dini, terutama pada kasus kecurigaan keganasan atau kasus payudara kecil yang tidak terpalpasipada perempuan diatas 40 tahun.

(2) USG (recommended)

Untuk membedakan lesi solid dan kistik setelah ditemukan kelainan pada mamografi

(3) Biopsi (optional)

Untuk kista asimtomatik, massa solid kategori

c) Pemeriksaan Patologi

(1) Sitologi Biopsi Aspirasi Jarum Halus/ Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB)

Dilakukan pada lesi yang secara klinis dan radiologic dicurigai ganas

(2) Histopatologi (Gold Standart)

Dilakukan potong beku yang bertujuan untuk menentukan lesi yang berukuran lebih dari 1 cm sampai kurang dari 5 cm.

(3) Pemeriksaan IHK (Imunohistokimia) diagnostik

(4) Pemeriksaan IHK panel payudara: Reseptor Esterogen, Reseptor Progesteron, HER-2/neu, Ki67, dan topoisomerase 2 alfa

(5) Pemeriksaan lanjutan hibridisasi in situ (ISH)

4. Human Epidermal Growth Factor (HER-2/neu)

HER-2/neu juga dikenal sebagai HER-2/neu, ErbB2, EGFR2 (*Epidermal growth factor receptor 2*). Gen HER-2/neu pada manusia mirip dengan gen neu pada tikus, yang pertama kali diidentifikasi dari neuroblastoma tikus pada awal 1980. Gen ini ditemukan mengalami amplifikasi atau overekspresi pada sekitar 25-30% penderita kanker

payudara invasif, umumnya penderita invasif duktal karsinoma (Smith, 2001).

HER-2/neu merupakan anggota family erbB/HER dari reseptor transmembran tirosin kinase yang dikode oleh gen HER-2. Gen HER-2 merupakan proto-onkogen yang ditemukan di kromosom 17 sebagai reseptor membrane sel, gen ini juga mengkode glikoprotein transmembran 185-kDa yang memiliki aktifitas intrinsik protein kinase. HER *family* berperan penting untuk regulasi pertumbuhan, proliferasi, dan pembelahan sel normal, namun mengekspresikan reseptor di permukaan sel dalam jumlah sedikit (Gray, 2010; Grushko, 2008).

Semua sel epitel yang normal mengandung 2 kopi gen HER-2/neu dan mengekspresikan reseptor HER-2/neu di permukaan sel dalam jumlah sedikit. Pada beberapa kasus selama transformasi onkogenik, jumlah gen HER-2/neu meningkat sehingga menyebabkan peningkatan jumlah gen HER-2/neu di permukaan mRNA dan peningkatan jumlah reseptor HER-2/neu di permukaan sel. HER-2/neu onkogen berhubungan dengan keagresifan tumor dan meningkatnya amplifikasi gen tersebut. Selain itu, berperan dalam tumorigenesis dan metastasis. Ekspresi gen HER-2 yang menyimpang dijumpai di berbagai sel kanker. (Gray & Gallick, 2010; Grushko & Otopade, 2008).

Protein HER-2/neu merupakan gen normal yang berfungsi untuk mengatur pertumbuhan. Jika mengalami amplifikasi, dapat berubah menjadi onkogen sehingga menyebabkan kanker. Pada awal tahun 1980,

ahli protein Inggris dan Israel melakukan penelitian, mereka menemukan adanya mutasi pada onkogen dan EGF yang merupakan gen reseptor permukaan. Secara struktur HER-2/neu merupakan glikoprotein dan 50% struktur HER-2/neu homolog dengan EGFR atau c-erb B2 atau neu yang merupakan bagian dari erbB family kelas 1 dari reseptor tirosin kinase (RTKs) (Gray & Gallick, 2010).

Reseptor HER-2/neu sendiri terdapat pada permukaan membran, transmembran dan sitoplasma sel yang berperan sebagai kontrol pada pembelahan sel HER-2/neu, tidak terdapat pada ligand spesifik, tetapi merupakan koreseptor sebagai faktor pertumbuhan multiple. Adanya perubahan genetik pada gen HER-2/neu akan memproduksi reseptor faktor pertumbuhan pada permukaan sel tumor. Lebih dari 90% kasus, overekspresi HER-2/neu berhubungan dengan amplifikasi pada gen 17q21 (Kamarlis, 2009).

Gen HER-2/neu pada sel normal bertanggung jawab saat terjadinya amplifikasi gen HER-2/neu pada kanker payudara diperkirakan 20-30%. Peningkatan ekspresi gen HER-2 menyebabkan peningkatan proliferasi, metastasis, dan menginduksi angiogenesis dan anti apoptosis. Aktifasi gen HER-2/neu memerlukan heterodimer dengan reseptor dari *family* HER lainnya. Namun heterodimer reseptor dari HER-2/neu memiliki perbedaan tingkat stimulasi mitogenik. Kompleks reseptor heterodimer HER-2/neu dengan HER-3 merupakan

kompleks reseptor yang sering ditemukan pada sel kanker (Gray & Gallick, 2010).

HER-2/neu positif sering diasosiasikan dengan diferensiasi yang buruk, metastase ke kelenjar getah bening, rekurensi, dan tingkat kematian yang tinggi sehingga prognosinya buruk. Peneliti lain menyatakan bahwa ekspresi HER-2/neu yang tinggi berhubungan dengan derajat histopatologi yang tinggi, ketahanan yang menurun. Selain itu juga dikaitkan dengan ukuran tumor yang lebih besar, metastase ke kelenjar getah bening, serta angka ketahanan yang lebih buruk (Payne, *et al*, 2008).

Terdeteksinya produksi protein dan atau amplifikasi gen HER-2/neu yang berlebihan merupakan tanda bahwa terjadi pertumbuhan sel kanker yang aktif dan sudah menyebar ke bagian tubuh lain. Bila HER-2/neu positif berarti prognosis penderita buruk. Beberapa aplikasi klinis dari pemeriksaan HER-2/neu pada pasien kanker payudara, antara lain: 1) sebagai faktor prognostik, 2) sebagai factor prediktif terhadap resistensi terapi endokrin, 3) prediksi resistensi relative terhadap kemoterapi, 4) prediksi terhadap keuntungan dari terapi anti Her2, 5) prediksi terhadap keuntungan anthracyline (Harris, *et al*, 2007).

Beberapa metode pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk mendeteksi dan menilai secara kuantitatif status HER-2/neu yaitu dengan metode IHC (Immunohistokimia) dan FISH (*Fluorescence in-situ Hybridization*) (NPD, 2014). IHC (Immunohistokimia) merupakan

metode yang lebih banyak digunakan, metode ini menggunakan pengujian semukuantitatif yang menggunakan antibodi monoklonal (protein) dimana berfungsi untuk menilai ekspresi protein HER-2/neu. Penilaian overekspresi protein HER-2/neu dengan menggunakan DAKO Hercep Test dan Pathway TM. Sedangkan pada FISH (*Fluorescence in-situ Hybridization*), pemeriksaan untuk mendeteksi amplifikasi gen, metode ini lebih spesifik, memerlukan waktu yang lebih lama dibandingkan pemeriksaan IHC, non radioaktif, memerlukan hanya sedikit jaringan. Beberapa sumber menyarankan untuk menggunakan metode FISH sebagai standar untuk evaluasi HER-2/neu, tetapi karena metode pemeriksaan ini belum dimiliki oleh banyak laboratorium dan memerlukan biaya yang lebih mahal dibandingkan pemeriksaan IHC, maka direkomendasikan pemeriksaan IHC sebagai test utama. (Rahman, 2014).

5. Ukuran Tumor Kanker Payudara

Pada tahun 1962, Mendelsohn mengemukakan bahwa tumor mengandung 2 populasi sel yang membelah dan tidak membelah. Fraksi sel yang berproliferasi disebut fraksi pertumbuhan, yang pada hakekatnya merupakan rasio antara sel yang berproliferasi terhadap jumlah sel tumor total. Interaksi antara kedua populasi ini disebut laju pertumbuhan. Perlu disadari, bahwa tumor tidak menunjukkan laju pertumbuhan tunggal, melainkan laju pertumbuhan yang sesuai dengan umur tumor, lokasi, dan lingkungan mikro (Kresna, 2014).

Kanker dapat berkembang dalam berbagai jenis organ, tetapi ada beberapa gambaran umum dalam perkembangan berbagai jenis kanker yang mengikuti pola yang sama. Pertama, kanker berasal dari satu klon, jadi neoplasma merupakan pertumbuhan monoklonal yang termasuk keturunan sel progenitor tunggal dimana mengalami transformasi kemudian berproliferasi abnormal. Kedua, kanker bukan merupakan penyakit sel secara individual, sel yang mengalami transformasi tumbuh menjadi massa tumor yang menginvasi dan menginfiltrasi jaringan organ disekitarnya dan mengganggu fungsinya. Ketiga, kanker mengalami proses karsiogenesis yang berlangsung bertahap (*multistep process/multistep carcinogenesis*) dimana diawali proses inisiasi, promosi dan progresi. Keempat, kanker terjadi akibat akumulasi/mutasi berurutan gen-gen yang mengatur proliferasi dan diferensiasi sel dengan akibat meningkatnya atau menghilangnya aktivitas yang berlangsung dalam jalur proses pertumbuhan sel normal. Pada kanker tidak ada integrasi dan koordinasi sinyal pertumbuhan ekstraseluler dengan mesin pengatur siklus sel akibatnya sel tumbuh tidak terkendali (Kresna, 2014).

Jika diperhatikan, pertumbuhan sel tumor sekali membelah dihasilkan 2 sel yang seterusnya masing-masing akan membelah. Dengan asumsi tidak ada sel yang hilang, tumor akan tumbuh melipatgandakan jumlah selnya setiap beberapa hari (siklus sel pada sel mamalia sekitar 24 jam). Walaupun demikian, diketahui bahwa sel ada yang hilang, seringkali mengalami apoptosis, dan ketika besar tumor mencapai 1 mm^3

, ia memerlukan pembuluh darah baru (angiogenesis) untuk pertumbuhan selanjutnya. Pada umumnya tumor tidak terdeteksi sebelum ia mencapai diameter sekitar 1 cm. Pada pertumbuhan tumor dinyatakan dalam kurva pertumbuhan yang dikenal dengan istilah kurva Gompertzian karena makin besar pertumbuhan tumor makin banyak sel yang akan hilang karena apoptosis akibat kekurangan suplai darah sehingga pertumbuhan besarnya tumor menjadi lambat. Ambang batas deteksi dini tumor secara klinis, yaitu ketika tumor berdiameter 1 cm. Dalam proses multistep ini membutuhkan waktu yang lama, dimana pada proses tersebut juga terjadi invasi, metastasis, dan heterogenitas dalam tumor dimana akan terjadi perubahan genetik pada tumor (Kresna, 2014).

Untuk itu, ukuran tumor merupakan suatu prediktor yang kuat terhadap prognosis kanker payudara. Ukuran tumor sendiri bisa dilihat, salah satunya berdasarkan pemeriksaan histopatologis bersama dengan HER-2/neu.

6. Pengaruh HER-2/neu terhadap Ukuran Tumor

Pada kanker payudara, ada empat golongan gen yang memainkan peran penting dalam mengatur sinyal mekanisme faktor pertumbuhan dan siklus sel, yaitu protoonkogen, gen supresi tumor, gen yang mengatur apoptosis, dan gen yang memperbaiki DNA (Kresna, 2014).

Protoonkogen yaitu gen selular yang berfungsi untuk mendorong dan meningkatkan pertumbuhan normal dan pembelahan sel. Sel yang akan memperlihatkan bentuk mutasi dari gen ini disebut onkogen dimana

dapat berkembang menjadi ganas setelah pembelahan sel dengan jumlah yang terbatas. Para ahli berpendapat bahwa onkogen ini mempunyai relasi dengan faktor pertumbuhan. Ketika onkogen mengalami mutasi berakibat onkoprotein abnormal sehingga terjadi produksi yang berlebihan pada faktor pertumbuhan tumor, seperti pada HER-2/neu merupakan suatu onkoprotein yang disandi oleh onkogen ErbB2 (Price, 2005).

Kanker terjadi ketika penumpukan mutasi pada gen penting yang mengontrol pertumbuhan dan pembelahan sel atau memperbaiki kerusakan DNA dimana memungkinkan sel untuk tumbuh dan membelah tak terkendali untuk membentuk tumor. 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). Pada mutasi kinase onkogenik tirosin sering mengubah ATP-binding dimana baru-baru ini mengidentifikasi mekanisme alternatif aktivasi ERBB2 yang dihasilkan dari domain ekstraseluler mutasi yang menyebabkan pengurangan dimerisasi sensitive kovalen (Greulich *et al.*, 2012). Substitusi tersebut mengelompok di subdomain II, wilayah yang ditandai dengan 11 ikatan

disulfida (Cho et al., 2003), dan berpengaruh pada pembentukan ikatan disulfida (Greulich et al., 2012). Mutasi ERBB2S310F dan S310Y juga ditemukan 1-2% kanker paru-paru dan kanker payudara yang menunjukkan reaksi sama dengan mutasi domain ERBB2 kinase yang menyebabkan peningkatan C-terminal fosforilasi. Selain itu, hiperaktif fragmen p95HER2 ditunjukkan untuk melihat keagresifan yang berlebihan dan metastasis perkembangan kanker payudara dengan induksi set gen tertentu (Pedersen et al., 2009).

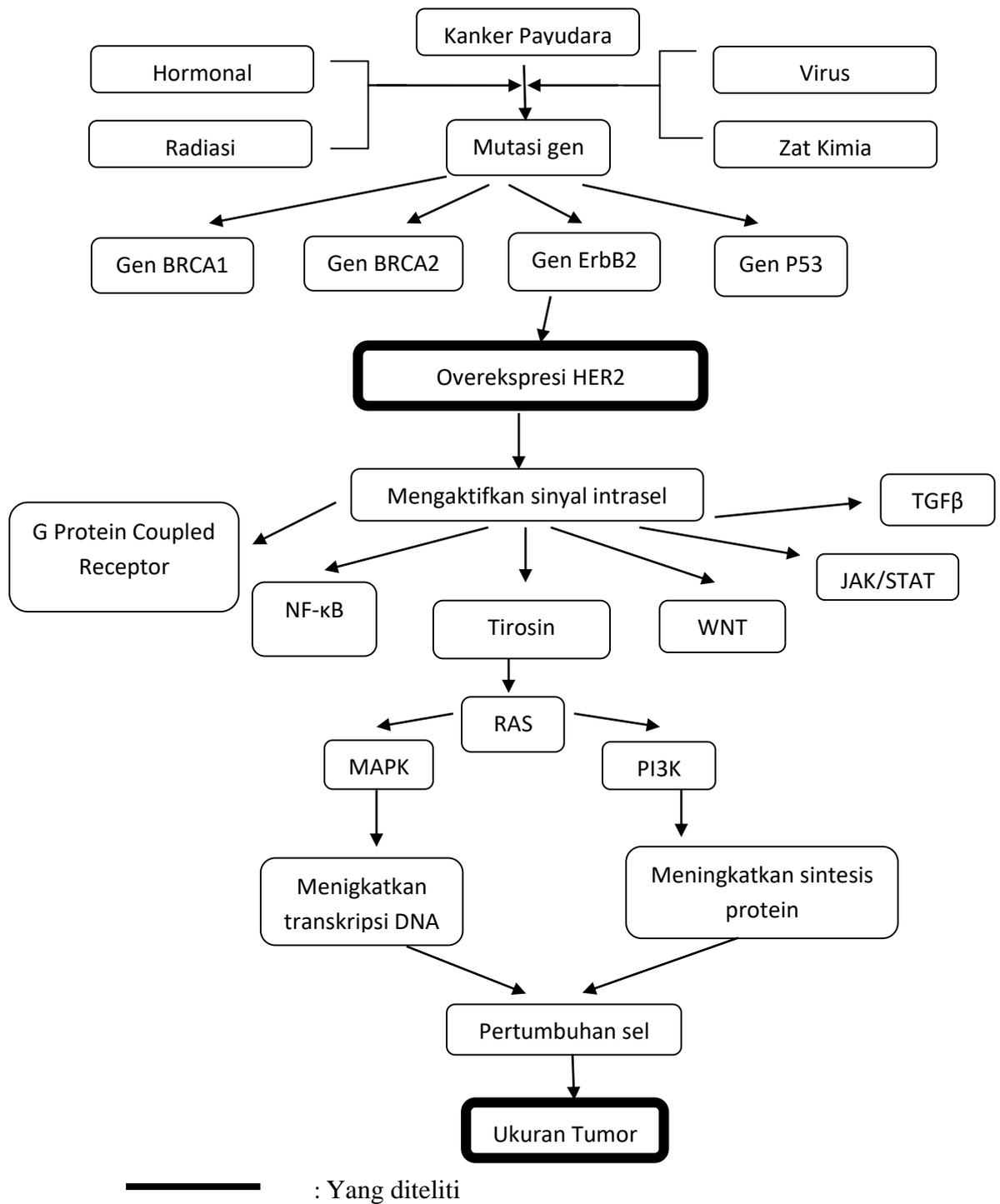
Ketika gen ErbB2 mengalami mutasi akan menyebabkan ekspresi yang berlebihan dari HER-2/neu. Ekspresi yang berlebihan dari HER-2/neu akan menyebabkan munculnya rangsang pertumbuhan yang kuat pada sel walaupun stimulasi pertumbuhan tidak besar. HER-2/neu akan mengaktifkan 6 jalur sinyal intrasellular yang pada akhirnya bias memicu pertumbuhan sel. Keenam jalur tersebut adalah 1) jalur tirosin kinase, 2) jalur G protein-coupled receptor, 3) jalur Janus kinase / signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT), 4) jalur wingless-related integration (WNT), 5) tumor growth factor beta (TGF β), dan 6) jalur nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cell (NF- κ B). Dari keenam jalur tersebut jalur tirosin kinase adalah jalur yang paling berpengaruh terhadap pertumbuhan sel. Jalur tirosin kinase bermula ketika factor pertumbuhan terikat pada HER-2 yang kemudian akan mengaktifkan signal transducer RAS, kemudian akan berjalan melalui 2 jalur yaitu jalur mitogen activated protein kinase (MAPK), dan

phosphoinositidyl-3-kinase (PI3K). MAPK akan menyebabkan terjadinya transkripsi DNA, sedangkan PI3K meningkatkan sintesis protein, keduanya secara bersama-sama akan meningkatkan pertumbuhan sel. Peningkatan pertumbuhan sel sendiri akan menyebabkan perubahan pada formasi tubular sel, pleomorfisme sel dan mitosis sel. Sehingga ekspresi HER-2/neu dapat mempengaruhi ukuran tumor pada kanker payudara (Kumar, 2015).

Beberapa penelitian yang dilakukan Almasri dkk, 2004 terhadap 91 wanita dengan kanker payudara, menyimpulkan terdapat hubungan yang signifikan antara overekspresi her2 dengan usia (<50 tahun) dan ukuran tumor (>5 cm). Menard, dkk 2002 (dikutip dari William, 2004) dalam penelitiannya terhadap 1928 kasus kanker payudara menyimpulkan bahwa ada kaitan yang kuat antara kadar HER-2/neu dengan grading, ukuran tumor, dan infiltrasi kelenjar getah bening. Selain itu, pasien dengan tumor <1 cm memiliki kelangsungan hidup selama 5 tahun dari hampir 99% dibandingkan dengan 89% untuk tumor antara 1 cm dan 3 cm dan 86% untuk tumor antara 3 cm dan 5 cm. Kekambuhan juga terjadi pada 88% untuk tumor $\text{cm} \leq 1$, 72% untuk tumor 1.1 cm untuk 3 cm, dan 59% untuk tumor antara 3,1 cm dan 5 cm (Mary, 2016). Ayadi, dkk 2008 juga melakukan suatu penelitian terhadap 155 wanita penderita kanker payudara menjadi dua kelompok, yaitu usia <45 tahun dan >45 tahun dan menyimpulkan bahwa tidak terdapat korelasi antara overekspresi HER-2 dengan usia, tipe histologis

(duktal/non duktal), tetapi terdapat korelasi antara overekspresi HER-2 dengan ukuran tumor, grading tumor serta pembesaran kelenjar getah bening. Pada tahun 1987, Salmon dkk merupakan orang yang pertama kali melaporkan hubungan antara HER-2/neu dengan prognosis kanker payudara dimana prognosis kanker payudara berhubungan dengan ukuran tumor pada kanker payudara pasien. Ketika terjadi overekspresi HER-2/neu akan terjadi perbedaan ukuran tumor di setiap individu.

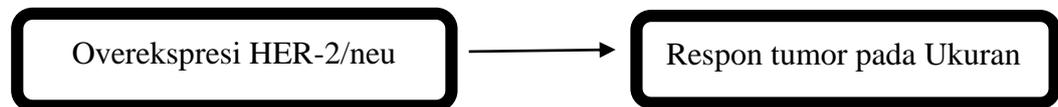
B. Kerangka Teori



Gambar 7. Skema Kerangka Teori

C. Hipotesis

1. H₀ (Hipotesis Nol)= Tidak terdapat suatu hubungan antara overekspresi HER-2/neu dengan ukuran tumor yang besar pada pasien kanker payudara.
2. H₁ (Hipotesis Kerja)= Terdapat hubungan antara overekspresi HER-2/neu dengan ukuran tumor yang besar pada pasien kanker payudara.

D. Kerangka Konsep

————— : Yang diteliti

Gambar 8. Skema Kerangka Konsep