

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Payudara

Payudara terdiri dari berbagai komponen, yakni lemak subkutis, stroma dan parenkim yang ditunjang oleh jaringan ikat (ligamen cooper), pembuluh darah, saraf, dan jaringan limfatik. Payudara memiliki 15 sampai 20 lobus mayor, lobus-lobus pada payudara dikelilingi oleh jaringan lemak dan dipisahkan oleh ligamen cooper. Lobus mayor akan bersubdivisi menjadi 20 sampai 40 lobulus, setiap lobules kemudian bercabang menjadi duktus-duktus kecil yang berakhir di alveoli sekretori. Lobulus dan duktus payudara sangat responsif terhadap estrogen karena sel epitel lobulus dan duktus mengekspresikan reseptor estrogen (ER) yang menstimulasi pertumbuhan, diferensiasi, perkembangan kelenjar payudara, dan mammogenesis (Van de Graff & Kent M. Stuart Ira Fox, 1995)

Pertumbuhan dan perkembangan kelenjar payudara merupakan suatu seri peristiwa yang melibatkan interaksi berbagai macam tipe sel yang berbeda yang dimulai sejak kelahiran dan terus berlangsung di bawah pengaruh siklus menstruasi dan proses gestasi. Rangkaian peristiwa tersebut diatur oleh interaksi yang kompleks antara berbagai hormon steroid dan faktor pertumbuhan, baik dari sel yang berdekatan dengannya maupun dari komponen dalam lingkungan sel tersebut (faktor pertumbuhan). Stimulasi tersebut akan mempengaruhi perubahan morfologi dan metabolismenya. Kerentanan kelenjar payudara terhadap tumorigenesis dipengaruhi oleh

perkembangan normal dari kelenjar itu sendiri yang dikarakterisasi dengan berbagai perubahan dalam proliferasi dan diferensiasi sel payudara. Keseimbangan antara proliferasi, diferensiasi dan kematian sel-sel kelenjar payudara berperan penting dalam proses perkembangan tersebut. Gangguan dalam keseimbangan ini akan dapat mengakibatkan terjadinya kanker.

Kanker payudara adalah pertumbuhan sel yang abnormal pada jaringan payudara seseorang. Kanker Payudara adalah keganasan yang berasal dari sel kelenjar, saluran kelenjar, dan jaringan penunjang payudara, tidak termasuk kulit payudara (Yushamien, 2009). Kanker payudara merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya (Komite Nasional Penanggulangan Kanker, 2015)

Gejala yang muncul pada kanker payudara sangat bervariasi. Bisa berawal dari adanya benjolan, *swelling*, perubahan warna kulit, dan banyak dari kasus kanker payudara tidak memiliki gejala yang jelas, dan cenderung mirip pada penyakit infeksi atau kista. (Anonim, www.breastcancer.org, 2015)

B. Etiologi dan Faktor Resiko Kanker Payudara

Penyebab spesifik kanker payudara masih belum diketahui, namun beberapa penelitian menjelaskan bahwa terdapat banyak faktor yang diperkirakan mempunyai pengaruh terhadap terjadinya kanker payudara antara lain:

1. Hormonal

Dalam beberapa penelitian menunjukkan ada hubungan antara tingginya kadar estrogen darah yang disebut estradiol dengan resiko terjadinya kanker payudara pada wanita pre dan post menopause. Dalam penelitian statistic observasional didapatkan hubungan signifikan antara resiko kanker payudara dan kadar hormon estrogen-androgen, namun tidak didapatkan hubungan signifikan antara resiko kanker payudara dan kadar hormon progesterone.

2. Defek Genetik

Sekitar 15%-45% kanker payudara dikaitkan dengan herediter, yaitu adanya abnormalitas pada gen. Dua abnormalitas gen yang diduga berperan dalam patogenesis kanker payudara yaitu BRCA1, BRCA2, dan ErbB-2.

- a. BRCA-1, terdapat pada lengan panjang kromosom 17, normal BRCA-1 berfungsi menekan estrogen reseptor pada sel epitel payudara, terdapat kurang lebih 20% pada kanker payudara familial.
- b. BRCA-2, terdapat pada kromosom 13, merupakan gen supresor tumor, terdapat kurang lebih 29% pada kanker payudara familial.
- c. ErbB-2, 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)

3. Obesitas

Obesitas mempunyai hubungan dengan kanker payudara, bahkan obesitas dapat meningkatkan resiko kanker payudara pada wanita postmenopause (Aguas *et al.*, 2005). Wanita obesitas dengan BMI yang sangat tinggi mempunyai risiko kematian karena kanker payudara dua kali lipat dibandingkan dengan wanita dengan BMI yang lebih rendah (Lorincz and Sukumar, 2006). Lemak tubuh pada wanita obesitas akan terus memproduksi estrogen. Konsentrasi tinggi estrogen akan merangsang sel-sel kanker payudara.

4. Usia

Kanker payudara jarang ditemui pada usia 20 tahun, namun angkakejadiannya meningkat seiring bertambahnya usia, dan pada usia 90 tahun angka insidensinya meningkat mencapai 1 dari 5 wanita terkena kanker payudara (Russelet *al.*, 2000). Pada tahun 2005 di Washington ditemukan kurang dari 10 kasus baru pada 100.000 wanita dibawah 25 tahun terdiagnosis kanker payudara, dan angka ini meningkat hingga 100 kali lipat pada usia 45 tahun. Hal ini

mengindikasikan bahwa hormone yang produksi oleh ovarium dan kelenjar adrenal terlibat dalam patogenesis kanker payudara.

5. Merokok

Rokok mengandung banyak zat karsinogenik yang dapat memicu timbulnya kanker. Selain itu, ciri anti-apoptosis dari nikotin pada sel kanker payudara telah terbukti lolos di atas regulasi anggota famili Bcl-2 (Connors, S.L., Balusu, R., *et al*, 2009)

6. Riwayat Keluarga

Resiko mendapat kanker payudara dibanding wanita tanpa riwayat keluarga berlipat ganda sekiranya mempunyai salah seorang diantara ibu atau saudara perempuan mengalami kanker payudara. Resiko relatif bertambah dengan bilangan ahli keluarga yang menderita kanker payudara.

C. Diagnosis Kanker Payudara

1. Anamnesis

a. Keluhan Utama :

- 1) Benjolan di payudara
- 2) Kecepatan tumbuh dengan/tanpa rasa sakit
- 3) Nipple discharge, retraksi puting susu, dan krusta
- 4) Kelainan kulit, dimpling, peau d'orange, ulserasi, venektasi
- 5) Benjolan ketiak dan edema lengan

b. Keluhan Tambahan :

- 1) Nyeri tulang (vertebra, femur)
- 2) Sesak dan lain sebagainya

2. Pemeriksaan Fisik

a. Status generalis (Karnofsky Performance Score)

b. Status lokalis :

- 1) Payudara kanan atau kiri atau bilateral
- 2) Massa tumor : Lokasi, ukuran , konsistensi , bentuk dan batas tumor
- 3) Terfiksasi atau tidak ke kulit, m.pectoral atau dinding dada
- 4) Perubahan kulit : Kemerahan, dimpling, edema/nodul satelit , peau de orange, ulserasi
- 5) Perubahan puting susu/nipple : Tertarik, erosi, krusta , discharge
- 6) Status kelenjar getah bening :
 - a) KGB aksila: Jumlah, ukuran, konsistensi, terfiksir terhadap sesama atau jaringan sekitar
 - b) KGB infraklavikula : idem
 - c) KGB supraklavikula : idem
- 7) Pemeriksaan pada Daerah Metastasis :
 - a) Lokasi : tulang, hati, paru, otak
 - b) Bentuk

c) Keluhan

c. Pemeriksaan Laboratorium

- 1) Pemeriksaan darah rutin dan pemeriksaan kimia darah sesuai dengan perkiraan metastasis
- 2) Tumor marker : apabila hasil tinggi, perlu diulang untuk follow up

d. Pemeriksaan Radiologi

- 1) Pemeriksaan wajib untuk mengetahui adanya metastasis :
 - a) Ultrasonografi (USG) payudara kontra lateral dan mammograf
 - b) Foto Thorax
 - c) USG abdomen
- 2) Atas indikasi :
 - a) Bone scanning (bilamana sitologi dan atau klinis sangat dicurigai ganas, pada lesi > 5 cm)
 - b) Computed Tomography (CT) scan :
 - i. CT toraks jika ada kecurigaan infiltrasi tumor ke dinding dada atau metastasis paru
 - ii. CT abdomen jika klinis ada kecurigaan metastasis ke organ intraabdomen namun tidak terdeteksi dengan USG abdomen
 - c) Scintimamography jika ada kecurigaan residif atau residu

- d) Pemeriksaan MRI untuk kasus dengan kecurigaan ca mammae intraduktal
- e) PET CT Scan
- e. Pemeriksaan Patologi :
 - 1) Sitologi Biopsi Aspirasi Jarum Halus/Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB)
 - 2) Histopatologi (Gold Standard)
 - 3) Pemeriksaan IHK panel payudara : Reseptor estrogen, Reseptor progesteron, HER2 (Humen Epidermal growth factor receptor 2), Ki67, dan lain2 (topoisomerase 2 alfa) untuk pemilihan jenis terapi.
 - 4) Pemeriksaaan lanjutan hibridisasi in situ (ISH) HER2 jika hasil pulasan IHK untuk HER2 positif 2 (meragukan).

D. Klasifikasi dan Pengelompokan Stadium Kanker Payudara

Stadium kanker payudara ditentukan berdasarkan Sistem Klasifikasi TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2010, edisi 7, untuk kanker payudara :

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 Committee on Cancer 7th, 2010)

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

E. Faktor Prognosis Kanker Payudara

Prognosis kanker payudara ditentukan oleh :

1. Status Kelenjar Limfe Aksila

Angka bertahan hidup 5 tahun untuk pasien dengan kelenjar aksila negatif adalah 82.8%, 73% untuk positif node 1-3, 45.7% untuk kelenjar aksila positif 4-12, dan 28.4% untuk kelenjar aksila positif ≥ 13 .

2. Invasi Pembuluh Limfe dan Vaskular(LVI)

Dalam penelitian Rosen.,*et al* menunjukkan adanya korelasi antara invasi limfovaskular dan resiko rekurensi dan kematian. Rekurensi untuk wanita dengan LVI-positif stage I adalah 38% dan 22 % untuk LVI-negatif.

3. Marker Proliferasi

Kecepatan proliferasi mempunyai hubungan dengan faktor prognosis pada kanker payudara. Marker proliferasi yang terlibat dalam pathogenesis ini adalah S-phase fraction (SPF), *thymidine labeling index*, indeks mitosis, and analisa IHC menggunakan *direct* antibodi proliferasi antigen seperti Ki-67 dan proliferasi-antigen inti sel .

4. Radiasi

Eksposur dengan radiasi ionisasi selama atau sesudah pubertas meningkatkan terjadinya risiko kanker payudara. Dari beberapa penelitian yang dilakukan disimpulkan bahwa risiko kanker radiasi berhubungan secara linier dengan dosis dan umur saat terjadinya eksposur. Radiasi diduga meningkatkan risiko kejadian kanker payudara. Pemajanan

terhadap radiasi ionisasi setelah masa pubertas dan sebelum usia 30 tahun meningkatkan risiko kanker payudara (Lubis, 2010).

5. Usia Pasien saat Terdiagnosis

Studi tentang pengaruh usia terhadap *outcome* kanker payudara masih sedikit dan menghasilkan hasil yang bervariasi. Namun beberapa penelitian menunjukkan prognosis lebih buruk terjadi pada pasien <35 tahun, bahkan setelah dievaluasi dari faktor prognosis lainnya (Maureen Chung., *et al*, 1995).

6. Status *Estrogen Receptor* (ER) dan *Progesterone Receptor*(PR)

Pemeriksaan ER/PR merupakan pemeriksaan baku dalam penanganan rutin kanker payudara, terutama sebagai faktor prognosis dan prediktif terhadap respon terapi hormonal. Penderita dengan ER positif ternyata mempunyai perbedaan angka bebas kekambuhan lebih lama dibanding penderita dengan ER negatif, sebesar 10% dalam lima tahun (Aryandono, 2006).

7. *Human Epidermal growth factor Receptor2* (HER-2/neu)

Human epidermal growth faktor receptor-2 onkogen ERBB2 (lebih sering disebut sebagai HER2) mengkode epidermal growth faktor receptor (EGFR) famili dari tyrosine kinase dan terletak pada kromosom 17q21. Gen tersebut sangat penting untuk diferensiasi, adhesi, dan motilitas sel. HER2 positif pada sekitar 18-20% kanker payudara. HER2 positif sering diasosiasikan dengan diferensiasi yang buruk, metastase ke kelenjar getah bening, rekurensi, dan tingkat kematian yang tinggi sehingga prognosinya

buruk (Payne, *et al.*, 2008). Sebuah studi menunjukkan amplifikasi HER-2/neu sebagai faktor prognosis buruk untuk angka bebas kekambuhan dan ketahanan hidup penderita kanker payudara dengan kelenjar aksila positif, tetapi tidak kelenjar aksila negatif (Clark, *et al.*, 2000).

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

HER2 (HER-2/neu, erbB2) merupakan anggota family erbB/HER dari reseptor transmembran tirosin kinase yang dikode oleh gen HER2. Gen Her2 terletak pada kromosom 17q21, ditranskripsikan melalui 4,5 kb mRNA menghasilkan glikoprotein 185 kDa yang memiliki aktivitas intrinsik protein kinase. Protein ini diamplifikasikan dalam kadar yang rendah pada sel epitel dan mioepitel sel payudara normal. Gen HER2 menghasilkan HER2 protein yang merupakan reseptor pada sel payudara. Normalnya Gen HER2 ini dapat mengontrol bagaimana sel payudara sehat bekerja dalam pertumbuhan, pembelahan, dan proliferasi sel, namun mengekspresikan reseptor di permukaan sel dalam jumlah sedikit. Reseptor HER2 terdiri atas domain ekstraseluler, domain transmembran, dan domain intraseluler (Gray, *et al.*, 2010).

Gen HER2 berperan dalam perkembangan kanker payudara. Sekitar 25% kanker payudara, gen HER2 bekerja secara tidak normal dan mengkopinya diri terlalu banyak (amplifikasi HER-2/neu). Ekstra gen HER2 yang ada tersebut akan menyebabkan peningkatan jumlah reseptor HER2 di permukaan mRNA dan peningkatan jumlah reseptor HER2 di permukaan sel (over ekspresi HER-2 protein). Peningkatan ekspresi gen HER2 menyebabkan

peningkatan proliferasi, metastasis, dan menginduksi angiogenesis dan anti-apoptosis.

Struktur HER2/neu merupakan glikoprotein dan 50% struktur HER2/neu homolog dengan *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), atau c-erb B2 atau neu yang merupakan bagian dari erb B family kelas 1 dari reseptor tirosin kinase (RTKs). Reseptor (EGF) HER2 merupakan reseptor transmembran pada tyrosine kinase yang berperan sangat penting dalam regulasi proliferasi sel. Reseptor EGF terdiri dari EGFR (ErbB-1), HER2 (HER2/neu, ErbB- 2), HER3 (ErbB-3), and HER4 (ErbB- 4). Disregulasi reseptor sinyal EGF melalui reseptor atau ligand overexpressi dan aktivasi konstitutif dari reseptor yang dapat menyebabkan proliferasi lebih banyak dan aktivitas promotor tumor meningkat.

Reseptor HER2 dianggap sebagai *orphan receptor* karena tidak memiliki ligan spesifik sehingga tidak dapat dikenali dan diaktifkan oleh ligan EGF. Sedangkan, reseptor dari anggota family HER lainnya memiliki ligannya masing – masing. Namun reseptor HER2 mampu untuk membentuk heterodimer. Bentuk heterodimer tersebut merupakan hasil dari kombinasi antara reseptor HER2 dengan berbagai reseptor lainnya dalam family HER, sehingga membentuk kompleks reseptor heterodimer. Oleh karena itu, ligan (EGF) akan mengikat kompleks reseptor heterodimer pada permukaan sel sehingga menyebabkan aktivasi protein intrinsik tirosin kinase. Hasilnya adalah transmisi sinyal growth factor akan melewati membran sel menuju

bagian intraselluler dari nukleus, sehingga akan mengaktifkan gen HER2(Brennan, 2000).

Tiga mekanisme sel penyebab prognosis buruk pada overekspresi HER2: (1) overekspresi HER meningkatkan properti sel - sel kanker metastasis, seperti angioinvasi, angiogenesis (2) menyebabkan resistensi terhadap terapeutik menyebabkan respon buruk terhadap terapi hormonal, hal ini mungkin juga berhubungan absennya respon hormon steroid pada HER2 +(3) proliferasi yang tinggi dengan karakteristik persentase tinggi pada fase – S.yang diduga berhubungan dengan ukuran tumor

G. Insidensi dan Prevalensi Kanker Payudara pada Berbagai Distribusi Usia

Insidensi kanker payudara pada wanita sangat erat kaitannya dengan usia. Insidensi tertinggi terjadi pada wanita usiamenopause. Di UK pada tahun 2011-2013, hampir separuh (46%) kasus kanker payudara terjadi pada wanita usia 65 tahun atau lebih(Anonim, Cancer Research UK, 2013). Insiden kanker payudara meningkat sesuai dengan bertambahnya usia namun angka tersebut akan menurun pada usia pasca menopause. Usia perempuan yang lebih sering terkena kanker payudara adalah diatas 40 tahun, yang disebut dengan “*cancer age group*”. Usia muda juga bukan jaminan aman dari kanker payudara. Menurut Sutjipto, saat ini telah banyak ditemukan penderita kanker payudara pada usia muda, bahkan tidak sedikit remaja putri usia empat belas tahun menderita tumor di payudaranya. Dimana tumor yang terjadi bisa menjadi kanker, bila tidak terdeteksi lebih awal. Meskipun tidak semuanya ganas,

tetapi ini menunjukkan bahwa saat ini sudah ada tren gejala kanker payudara yang semakin tinggi di usia remaja (Luwia, 2003).

Berikut data kasus baru setiap tahun populasi wanita di UK pada tahun 2011-2013:

Tabel 3. Insidensi Usia Kanker Payudara

Rentang Usia (tahun)	Kasus Wanita
0-4	0
5-9	0
10-14	1
15-19	4
20-24	34
25-29	206
30-34	586
35-39	1.277
40-44	2.804
45-49	5.184
50-54	5.934
55-59	5.101
60-64	6.541
65-69	6.951
70-74	4.513
75-79	4.405
80-84	3.800
85-89	2.683
90+	1.662
Semua Umur	51.691

Sumber: Cancer Research UK 2013

H. Usia dan Human Epidermal growth factor Receptor (HER-2/neu)

Usia dan HER-2/neu merupakan faktor prognosis pada pasien kanker payudara. Dalam berbagai penelitian telah dijelaskan bahwa angka kejadian kanker payudara paling banyak terjadi pada usiamenopause, namun tidak menutup kemungkinan usia muda bisa terserang kanker payudara. Usiamuda yang terkena kanker payudara diduga berkaitan dengan mutasi yang diwariskan. Dan dari beberapa penelitian menunjukkan usia muda lebih

memiliki prognosis buruk pada kanker payudara. Hal ini berhubungan dengan meningkatnya frekuensi variasi gambaran patologi invasi pembuluh limfatik, grade 3 histologi, dan reseptor estrogen yang negatif.

Penyebab kanker payudara pada usia tua diduga karena pengaruh hormonal dan *exposure* selama hidupnya. Estrogen diduga berperan dalam patogenesis kanker payudara. Berbagai faktor resiko yang telah dijelaskan sebelumnya akan dapat mengakibatkan adanya mutasi DNA. Adanya mutasi ini akan mengakibatkan *coding* yang abnormal pada beberapa gen salah satunya adalah GEN HER2 yang mengkode HER-2/neu reseptor.

HER-2/neu sebagai faktor prognosis kanker payudara berperan dalam perkembangan tumor kanker payudara. Pada penelitian menunjukkan bahwa ekspresi HER-2 lebih tinggi pada usia muda dibanding temuan pada usia tua (Bo Kyoung Seo, MD, PhD., et al, 2006). Atas dasar hal tersebut beberapa penelitian telah menjelaskan bahwa kedua faktor prognosis kanker payudara ini memiliki hubungan, yaitu ekspresi HER-2/neu positif lebih banyak ditemukan pada usia muda.

I. Kerangka Teori

Dalam siklus normal atau sebelum gejala menopause bagi wanita tempat primer hormone estrogen diintesis di ovarium, namun estrogen juga diproduksi dalam jaringan lemak. Saat menopause, ketika ovarium berhenti memproduksi hormone, jaringan lemak (payudara, perut, paha, dan pantat) menjadi sumber estrogen yang paling penting, dimana tingkat estrogen pada wanita menopause adalah lebih tinggi sebanyak 50%-100% . Biosintesis

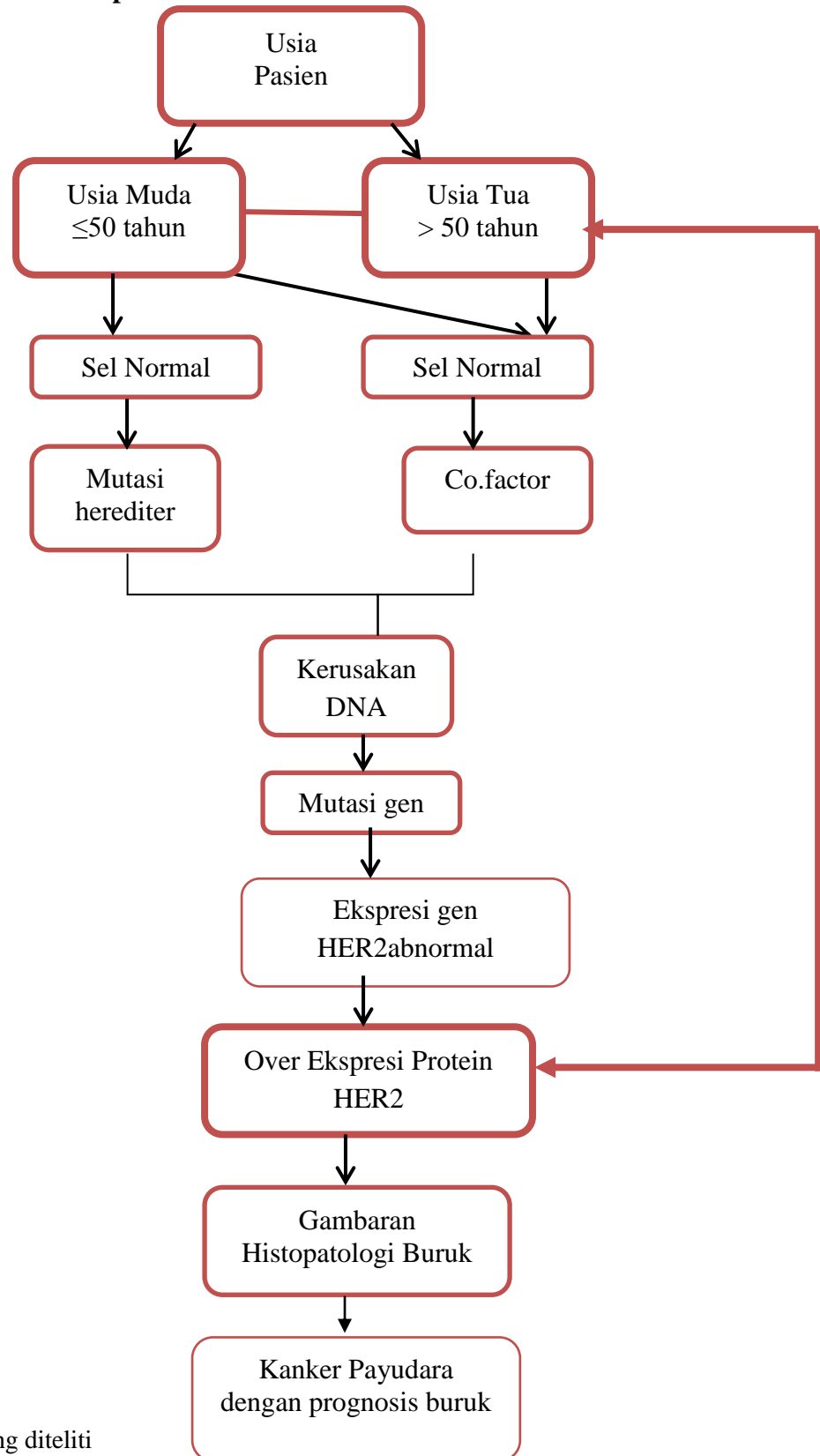
estrogen dikatalisis oleh enzim aromatisase (P450 aromatase), merupakan produksi dari gen CYP19. Aromatase mengkatalisis aromatisasi cincin A dari C19 androgen ke Cincin A estrogen fenol C18. Enzim aromatase juga meningkat seiring dekat peningkatan usia dan IMT. Faktor lain seperti faktor tumor nekrosis (TNF-alpha) dan interleukin-6 (IL-6) juga disekresikan oleh sel adiposit dan bertindak secara autokrin atau parakrin untuk merangsang produksi aromatase. Estrogen adalah penting untuk pengembangan susu normal dan pertumbuhan duktal dan memainkan peran sentral dalam perkembangan kanker payudara manusia. Paparan estrogen atau peningkatan reseptor estrogen (ER) dalam sel epitel mamari (*human mammary epithelial cells*;HMECs) meningkatkan resiko kanker payudara. Estrogen berperan dalam tumorigenesis berhubungan dengan aktivasi IGF-1 yang bertindak secara endokrin, parakrin atau autokrin untuk mengatur pertumbuhan sel, transformasi dan diferensiasi dan dapat bersinergi dengan faktor-faktor pertumbuhan lainnya (estrogen) untuk menghasilkan peningkatan efek mitogenik. Jadi ekspresi IGF-1 adalah sangat efektif dalam mempromosikan pertumbuhan tumor (Lorincz dan Sukumar, 2006).Mekanisme estrogen merangsang proliferasi sel adalah melalui aktivasi ER yang melalui siklus MAPK (mitogen-activated protein kinase). Bersama-sama, IGF- 1 dan estradiol dapat meningkatkan pengaktifan transkripsional ER ke tingkat yang lebih besar dan mengarah ke tumorigenesis (Lorincz dan Sukumar, 2006).

Sedangkan pada usia muda kanker payudara dikaitkan dengan adanya kepekaan paparan zat karsinogenik, yang bisa berupa kimia virus,

radiasi karena telah memiliki mutasi herediter. Hal ini akan memicu adanya lesi pada DNA mutasi genetik. Seperti yang telah dibahas sebelumnya defek genetik yang dimaksud adalah pada BRCA1 dan BRCA2.

Perbedaan patofisiologi pada berbagai usia tersebut ingin peneliti kaitkan dengan ekspresi HER-2/neu. Beberapa penelitian yang sudah pernah dilakukan mengenai keterkaitan distribusi usia dengan ekspresi HER-2. Pada penelitian Holli K, Isola J. pada tahun 1997 menyebutkan bahwa ada penurunan ekspresi HER-2/neu seiring dengan bertambahnya usia. Temuan klinis juga menunjukkan adanya peningkatan frekuensi variasi gambaran patologi invasi pembuluh limfatik, grade 3 histologi, dan reseptor estrogen yang negative pada pasien kanker payudara usia muda (<35 tahun). Hal ini diduga karena adanya ekspresi HER2 berlebihan pada pasien usia muda.

J. Kerangka Konsep



K. Hipotesis

H₀: Tidak didapatkan hubungan bermakna antara ekspresi HER-2/neu positif dengan berbagai distribusi usia pasien kanker payudara

H₁ : Terdapat hubungan Ekspresi HER-2/neu positif dengan berbagai distribusi usiapada pasien kanker payudara.