

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker atau yang disebut juga dengan neoplasma ganas adalah penyakit pertumbuhan sel yang ditandai dengan pembentukan dan proliferasi sel-sel baru yang menghasilkan sel baru dengan ciri, bentuk, sifat dan kinetiknya berbeda dengan sel asal yang normal. Karena sel-sel tersebut tumbuh liar dan terlepas dari sistem kendali pertumbuhan normal, bentuk dan fungsi organ yang disusun olehnya menjadi rusak. Kanker hampir pasti mematikan karena pertumbuhannya tidak terbatas di organ tempat asal tumbuh tetapi juga dapat menyebar ke organ-organ lain.¹ Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta kematian disebabkan oleh kanker, dan kanker payudara adalah salah satu penyebab terbesar kematian setiap tahunnya.²

Kanker payudara merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya dan menjadi salah satu kanker penyebab kematian pada wanita. Pada penyakit ini, jaringan penunjang payudara tumbuh infiltratif dan destruktif, serta dapat bermetastasis. Kanker payudara menjadi salah satu masalah kesehatan yang penting didunia.^{3,4}

Menurut data *International Agency for Research on Cancer (IARC)* pada tahun 2018, kanker payudara merupakan penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita 15.0% di dunia, diikuti kanker paru-paru 13,8%, kanker usus 9,5% dan kanker serviks 6,6%.⁵ Di Indonesia sendiri, berdasarkan data *World Health Organization (WHO)* pada tahun 2018, kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan prevalensi tertinggi pada wanita dengan presentase 30,9% atau sekitar 58.256, diikuti dengan kanker serviks 17.2%, kanker ovarium 7.1%, kanker kolorektal 5.8% dan kanker tiroid 4.2%.⁶ Berdasarkan data dari Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI

tahun 2013, Sumatera Utara memiliki prevalensi kanker payudara sebesar 0,4% atau sekitar 2.682 penderita dari total seluruh populasi wanita.²

Terdapat berbagai faktor yang diperkirakan meningkatkan risiko kanker payudara, antara lain faktor usia, genetik, hormonal, gaya hidup, lingkungan dan adanya riwayat tumor jinak. Faktor usia paling berperan dalam menimbulkan kanker payudara.⁷ Kanker payudara paling banyak terjadi pada wanita usia setengah baya dan lansia.⁸ Ketika wanita bertambah usia, maka produksi hormon estrogennya justru menurun. Perubahan tingkat keberadaan estrogen dalam jangka panjang meningkatkan risiko pengembangan sel-sel kanker payudara untuk tumbuh dan membelah diri.⁴ Risiko akan terus meningkat tajam sampai dengan usia 40-45 tahun, lalu akan cenderung menetap setelah menopause. Faktor hormonal merupakan salah satu faktor risiko penting terjadinya kanker payudara. Peningkatan eksposur terhadap hormon estrogen akan meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara.⁷

Pada pemeriksaan imunohistokimia dapat diketahui nilai beberapa reseptor kanker payudara yaitu: estrogen, progesteron dan protein HER2/neu.⁹ Reseptor-reseptor ini dapat digunakan sebagai biomarker untuk prognostik dan prediktif spesifik pada pasien dengan kanker payudara. Reseptor estrogen merupakan salah satu faktor prognosis dan faktor prediktif utama yang diperiksa pada kanker payudara serta dapat menjadi salah satu penentu terapi hormonal pada penderita.¹⁰ Reseptor ini diekspresikan secara berlebihan sekitar 70% dari kanker payudara yang dikenal sebagai *Estrogen Receptor Positive* (ER positif).¹¹ Sekitar 2/3 wanita penderita kanker payudara berumur <50 tahun memiliki ER negatif, dan sekitar 80% wanita berusia >50 tahun memiliki ER positif.¹⁰

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Asyah S.Azaman di Saudi, wanita yang lebih tua (>40 tahun) cenderung memiliki status *Estrogen Receptor Positive* (ER positif) 72,6% dan *Progesteron Reseptor Positive* (PR Positive) 71%, sedangkan status *HER2/NEU Positive* banyak ditemukan pada usia lebih muda (<40 tahun) 51%. Dari penelitian ini disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara usia dengan status *estrogen receptor* pada kanker payudara.¹² Berbeda dengan hasil penelitian yang diperoleh dari Suci Estetika

di Padang, usia tidak memiliki perbedaan yang signifikan terhadap *estrogen receptor* dengan p sebesar 0,1. Berdasarkan hasil analisis disimpulkan tidak terdapat hubungan antara usia dengan *estrogen receptor* meskipun hasil observasi menunjukkan pasien usia >40 tahun cenderung memiliki *estrogen receptor* positif lebih tinggi dibandingkan dengan usia <40 tahun. Secara kuantitatif dikatakan bahwa kadar ER meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Hal ini disebabkan karena semakin bertambahnya usia maka paparan estrogen yang dialami akan semakin banyak.¹³

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dilakukan penelitian tentang hubungan usia dengan *estrogen receptor* pada wanita penderita kanker payudara rawat jalan/rawat inap di RSUD Dr. Pirngadi Medan pada tahun 2018.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah ada hubungan antara usia dengan *estrogen receptor* pada penderita kanker payudara di RSUD Dr. Pirngadi Medan pada tahun 2018?

1.3. Hipotesis

Ha : Terdapat hubungan antara usia dengan *estrogen receptor*.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara usia dengan *estrogen receptor* pada penderita kanker payudara di RSUD Dr. Pirngadi Medan pada tahun 2018.

1.4.2. Tujuan Khusus

Yang menjadi tujuan umum dalam penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui distribusi usia pada penderita kanker di RSUD Dr. Pirngadi Medan pada tahun 2018.
2. Untuk mengetahui distribusi estrogen receptor pada penderita kanker payudara di RSUD Dr. Pirngadi Medan pada tahun 2018.

3. Untuk mengetahui karakteristik demografi yaitu tingkat pendidikan dan status perkawinan pada penderita kanker payudara di RSUD Dr. Pirngadi Medan pada tahun 2018.

1.5. Manfaat penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat kepada:

1. Peneliti

Untuk menambah wawasan peneliti mengenai hubungan antara usia dengan *estrogen receptor* pada penderita kanker payudara di RSUD Dr. Pirngadi Medan pada tahun 2018.

2. Pelayanan Kesehatan

Sebagai bahan masukan bagi RSUD Dr. Pirngadi Medan mengenai hubungan antara usia dengan *estrogen receptor* pada penderita kanker payudara di RSUD Dr. Pirngadi Medan pada tahun 2018.

3. Pendidikan

Menambah referensi penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan mengenai hubungan antara usia dengan estrogen reseptor pada penderita kanker payudara di RSUD Dr. Pirngadi Medan pada tahun 2018.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Payudara

2.1.1. Anatomi Payudara

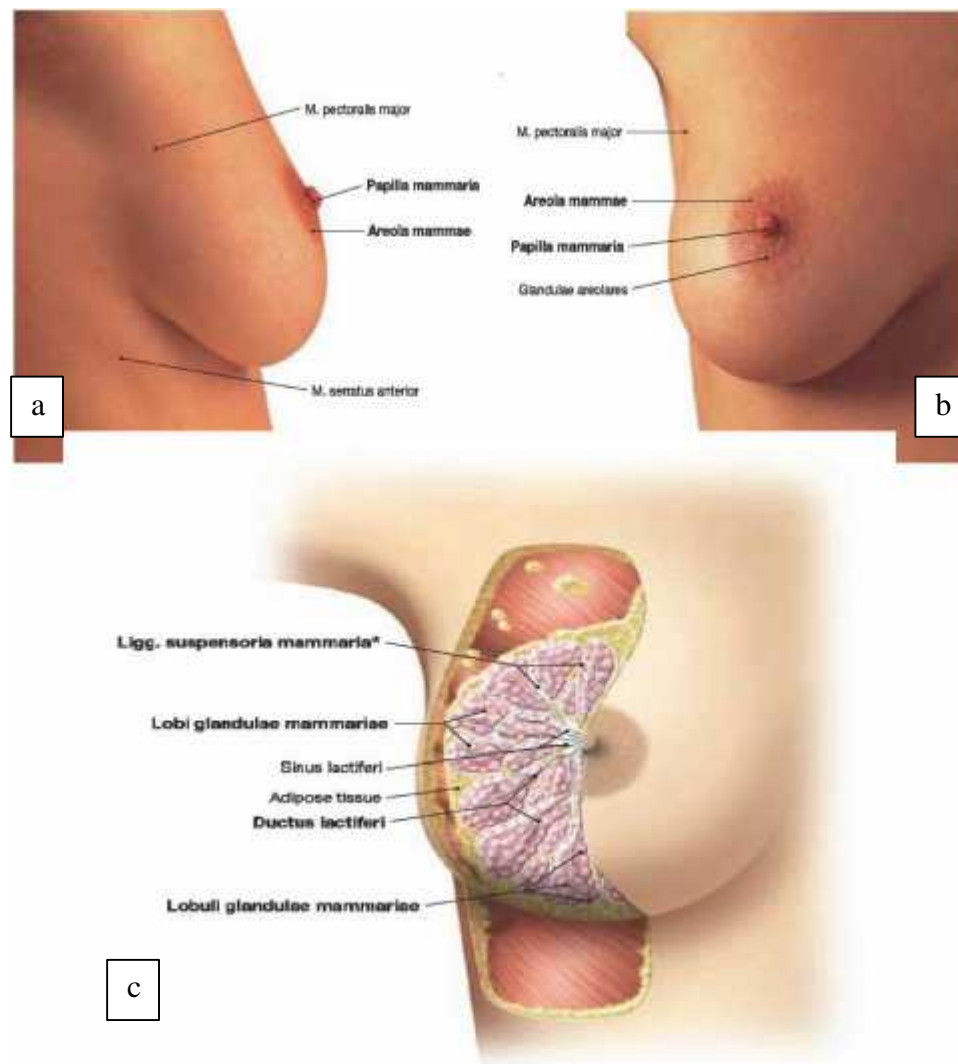
Payudara merupakan kelenjar asesoris kulit yang terdapat pada laki-laki dan perempuan, dimana pada perempuan payudara berkembang dan menghasilkan air susu. Payudara terletak pada dinding toraks manusia, tepatnya mulai dari lateral sternum sampai linea midmaxillaris dan secara vertikal dari costa II sampai costa IV. Payudara terletak diatas fascia yang duapertiga menutupi *musculus pectoralis major* dan sepertiga lainnya menutupi *musculus serratus anterior*.^{14,15}

Pada bagian payudara yang paling menonjol terdapat sebuah *papilla* yang dikelilingi oleh daerah kulit lebih gelap yang disebut *areola*. Payudara terdiri dari 15-20 *lobuli* berbentuk piramid dari jaringan *glandula mammaria*. Setiap lobulus mempunyai *ductus lactiferus* yang masing-masing bermuara pada *papilla mammaria*. Tiap lobus dipisahkan oleh sekat jaringan ikat dan jaringan adiposa. Payudara terlerak diantara lapisan *fascia superficialis* dan terpisah dari *fascia profunda* yang melapisi *musculus pectoralis major* serta melekat kuat pada *ligamentum suspensorium Cooper*. Ligamentum ini membantu menunjang jaringan payudara.¹⁴⁻¹⁷

Payudara dipendarahi oleh cabang *arteri thoracica lateralis* untuk bagian lateral mamma, cabang *arteri thoracica interna* untuk sebagian kecil medial mamma dan cabang dari *arteri intercostalis posterior* dan dari *truncus thoracoacromialis*. Untuk aliran balik, darah dialirkan menuju *vena axillaris*, *vena thoracica interna*, *vena thoracica lateralis* dan *vena intercostalis*. Penyaluran limfe pada payudara sangat penting karena perannya pada metastasis sel kanker. Limfe disalurkan ke plexus lymphaticus subareolaris. Dari plexus tersebut 75% terutama dari *quadran* payudara lateral, bermuara ke nodus lymphaticus axillaris

kemudian ke nodus lymphaticus clavicularis dan akan bermuara ke trunkus subclavicularis. Pada quadran payudara medial, aliran limfe akan bermuara ke nodus lymphaticus dan bagian quadran payudara inferior bermuara ke nodus lymphaticus abdominal. ¹⁴⁻¹⁷

Persarafan pada payudara berasal dari cabang kutaneus anterior dan lateral nervus intercostalis IV-VI. Saraf-saraf ini membawa serabut sensoris ke kulit dan serabut simpatis ke otot polos dalam dermis papilla dan areola dari payudara, serta dalam pembuluh darah. ^{15,17}



Gambar 2.1 Anatomi Payudara¹⁸. (a)Lateral view. (b)Ventral View. (c)Ventral View

2.1.2. Histologi Payudara

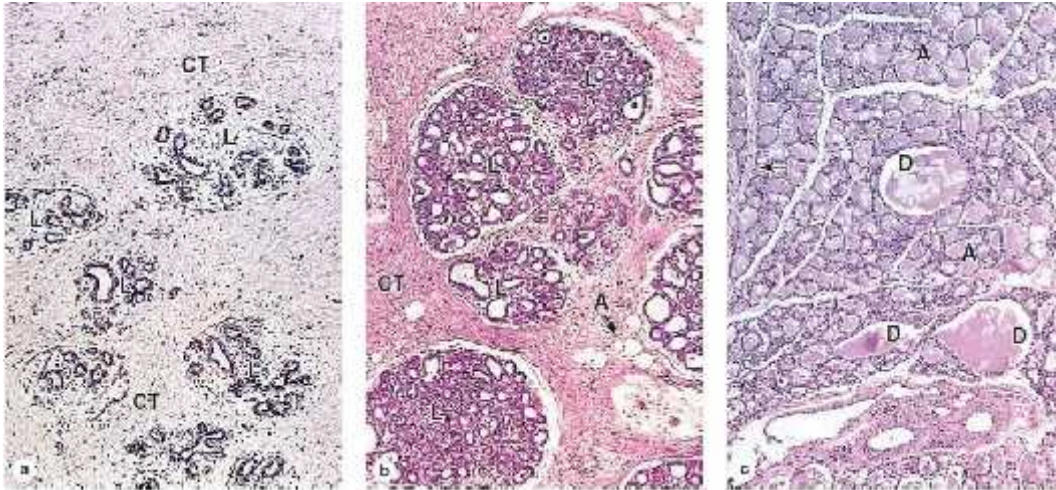
Kelenjar payudara terletak di dalam jaringan subkutan. Kelenjar ini terdiri dari 15–25 lobuli berjenis tubuloalveolar dengan fungsi menyekresi air susu yang saluran keluarnya melalui ductus laktiferus dan bermuara di puncak nipel. Setiap lobus dipisahkan oleh jaringan ikat padat dan banyak jaringan adiposa. Struktur histologis kelenjar payudara bervariasi menurut jenis kelamin, usia, dan status fisiologisnya.^{19,20}

Sebelum pubertas, kelenjar payudara hanya terdiri atas sinus laktiferus dekat puting susu. Sinus laktiferus dilapisi oleh epitel berlapis kuboid. Selama pubertas, kadar estrogen tinggi yang beredar menyebabkan penumpukan lemak dan pemanjangan sistem duktusnya. Puting membesar seiring dengan pertumbuhan sinus *lactiferus*.²⁰

Pada wanita dewasa yang tidak hamil, setiap lobus kelenjar payudara terdiri dari lobuli-lobuli yang disebut *terminal duct lobular units* (TDLU). Duktus laktiferus dilapisi epitel selapis kuboid dengan banyak sel mioepitel. Sel epitel duktus menjadi sedikit kolumnar pada saat kadar estrogen mencapai puncak disekitar ovulasi dan pada fase pramenstruasi, sehingga jaringan ikat payudara menjadi sedikit edema dan membuat payudara tampak membesar.²⁰

Payudara selama masa laktasi tumbuh karena kerja dari beberapa hormon terutama estrogen, progesteron, prolaktin, dan laktogen plasenta yang menyebabkan proliferasi sel dalam alveoli sekretori pada ujung duktus intralobular. Alveoli dilapisi oleh epitel kuboid, dengan sel mioepitel selata diantra sel-sel sekresi dan lamina basal. Stroma mulai berkurang pada masa ini.^{19,20}

Setelah masa laktasi berakhir, alveoli yang memiliki sifat sekretoris mengalami degenerasi. Terjadi apoptosis pada sel-sel epitel yang setelahnya sel-sel mati tersebut akan dibuang oleh makrofag. Sistem saluran kelenjar kembali seperti pada saat keadaan inaktif. Setelah menopause, alveoli dan duktus kelenjar payudara semakin mengecil disertai hilangnya fibroblas, serat kolagen dan elastin.^{19,20}



Gambar 2.2 Histologi Payudara²⁰(a)Pada masa dewasa sebelum hamil. (b)Pada masa kehamilan. (c)Pada masa menyusui (laktasi).

2.1.3. Fisiologi Payudara

Payudara mulai berkembang saat masa pubertas. Perkembangan ini distimulasi oleh hormon estrogen dan ditambah dengan deposit lemak untuk memberi massa pada payudara.^{21,22}

Pada masa siklus haid, terjadi pembesaran maksimal beberapa hari sebelum haid berikutnya terjadi. Kadang timbul benjolan yang nyeri dan tidak rata. Selama beberapa hari menjelang haid, payudara menegang dan nyeri sehingga sulit dilakukan pemeriksaan fisik terutama palpasi pada masa ini. Namun ketika haid dimulai, semua hal ini berkurang.^{21,22}

Pada masa kehamilan, sejumlah besar estrogen disekresikan oleh plasenta sehingga sistem duktus payudara tumbuh dan bercabang. Kelenjar payudara mengembangkan struktur dan fungsinya untuk menghasilkan susu. Sekresi hormon prolaktin dari hipofisis anterior memicu sekresi laktasi. Air susu diproduksi oleh sel-sel alveolus kemudian mengisi asinus dan dikeluarkan melalui duktus ke puting susu yang dipicu oleh hormon oksitosin. Perkembangan akhir payudara menjadi organ yang menyekresikan air susu juga memerlukan progesteron.^{21,22}

2.2. Kanker Payudara

2.2.1. Definisi Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan suatu pertumbuhan jaringan payudara yang abnormal. Sel-sel pada keadaan ini terus-menerus membelah diri tak terkendali.⁷

2.2.2. Faktor Risiko Kanker Payudara

Etiologi dari kanker payudara sendiri secara pasti belum diketahui. Namun, dari peninjauan statistik dikumpulkanlah beberapa faktor yang memodifikasi kemungkinan seseorang mengalami kanker payudara yang berhasil diidentifikasi, antara lain:^{7,23,24}

1. Usia

Risiko meningkat dengan tajam seiring bertambahnya usia, khususnya setelah menopause. 75% dari wanita penderita kanker payudara usianya lebih dari 50 tahun dan hanya 5% yang usianya dibawah 40 tahun.

2. Riwayat Keluarga dan Genetika

Sekitar 5-10% kanker payudara terjadi akibat adanya faktor genetik. Seseorang dicurigai mempunyai faktor predisposisi genetik apabila penderita menderita kanker payudara sewaktu berusia kurang dari 40 tahun dengan atau tanpa riwayat keluarga serta menderita kanker payudara bilateral. Risiko seseorang meningkat 2 kali lipat jika satu anggota keluarga tingkat pertama menderita kanker payudara dan meningkat 5 kali lipat jika dua anggota keluarga tingkat pertama menderita kanker payudara.

Setelah dilakukan pemetaan gen, didapati hasil mutasi *germline* pada gen BRCA1 dan BRCA2 pada kromosom 17 dan 13 sehingga ditetapkan sebagai gen predisposisi kanker payudara herediter. Pada ER Positif, gen yang berperan adalah BRCA 1.

3. Reproduksi

Usia *menarche* dibawah 12 tahun, meningkatkan risiko sebanyak 3 kali, sedangkan usia menopause di atas 55 tahun, meningkatkan risiko

kanker payudara sebanyak 2 kali. Perempuan yang melahirkan pertama kali ketika berumur 35 tahun juga memiliki risiko tinggi mengidap kanker payudara.

4. Hormonal

Kelebihan estrogen endogen berperan penting. Estrogen merangsang pembentukan faktor pertumbuhan oleh sel epitel payudara normal dan oleh sel kanker. Diperkirakan bahwa reseptor estrogen dan progesteron yang normal di epitel payudara, mungkin berinteraksi dengan promotor pertumbuhan, seperti *transforming growth factor*, *platelet-derived growth-factor*, dan faktor pertumbuhan fibroblas yang dikeluarkan oleh sel kanker payudara, untuk menciptakan suatu mekanisme autokrin perkembangan tumor. Pemakaian alat kontrasepsi hormonal seperti estrogen juga sedikit meningkatkan risiko menderita kanker payudara walaupun sudah ada formulasi baru berupa dosis rendah seimbang estrogen dan progestin yang akan lenyap setelah 10 tahun penghentian pemakaiannya.

5. Faktor Lingkungan

Wanita yang semasa kecil atau remajanya pernah menjalani terapi penyinaran pada daerah dada, biasanya keganasan limfoma Hodgkin maupun nonHodgkin, berisiko tinggi menderita kanker payudara. Paparan eksogen dari lingkungan hidup dan tempat kerja seperti penata kecantikan kuku, penata radiologi, juga berisiko menginduksi timbulnya kanker. Salah satu zat kimia pemicu kanker adalah pestisida seperti DDT yang sering kali mencemari bahan makanan sehari-hari.

6. Gaya Hidup

Hal-hal yang tergolong gaya hidup meliputi:^{4,7,23,24}

a. Berat Badan

Obesitas pada masa pasca menopause meningkatkan risiko kanker payudara, sebaliknya obesitas pramenopause menurunkan risikonya. Hal ini disebabkan oleh efek tiap obesitas yang berbeda terhadap kadar hormon endogen.

b. Aktivitas Fisik

Olahraga selama 4 jam setiap minggu menurunkan risiko 30%. Untuk mengurangi risiko terkena kanker payudara, American Cancer Society merekomendasikan olahraga selama 45-60 menit setiap harinya.

c. Merokok

Asap rokok dapat meningkatkan risiko kanker payudara karena asap rokok mengandung bahan kimia dalam konsentrasi tinggi. Bahan kimia dalam asap tembakau mencapai jaringan dan ditemukan dalam ASI.

d. Alkohol

Lebih dari 50 penelitian membuktikan bahwa konsumsi alkohol secara berlebihan meningkatkan kadar estrogen endogen sehingga mempengaruhi responsivitas tumor terhadap hormon.

2.2.3. Klasifikasi Kanker Payudara

Bentuk utama karsinoma payudara dapat diklasifikasikan sebagai berikut.^{7,23,24}

a. Noninvasif

Kanker payudara jenis ini dibedakan lagi menjadi 2 yaitu :

- Karsinoma duktus in situ (DCIS;karsinoma intra-duktus)

Pada jenis ini diperlihatkan gambaran histologik yang beragam antara lain tipe solid, kribriiformis, papilaris, mikropapilaris, dan *clinging*. Disetiap tipe mungkin ditemukan nekrosis. DCIS merupakan jenis karsinoma yang jarang terdeteksi karena jarang bermanifestasi sebagai massa yang dapat diraba.

- Karsinoma lobulus in situ (LCIS)

Pada jenis ini diperlihatkan gambaran uniform. LCIS mudah ditemukan karena biasanya jenis ini selalu membentuk massa. Karsinoma jenis ini biasanya meluas, tetapi tidak mengubah pola dasar lobulus. Sekitar sepertiga perempuan dengan LCIS akhirnya menderita karsinoma invasif.

b. Invasif

- Karsinoma Duktal Invasif

Merupakan bentuk keganasan yang paling sering ditemukan. Sebagian besar karsinoma duktal memberikan respons desmoplastik, yang menggantikan jaringan lemak payudara normal dan membentuk massa keras yang dapat diraba. Pada gambaran mikroskopik dijumpai gambaran heterogen. Tumor terdiri dari lembaran-lembaran sel anaplastik dengan tepi tumor tidak beraturan.

- Karsinoma Lobular Invasif

Terdiri dari sel yang identik dengan sel LCIS. Sel menginvasi secara individu ke dalam stroma dan membentuk “*single file*”. Sebagian besar berwujud seperti massa yang dapat diraba, tetapi pada beberapa sub kelompok yang difus.

- Karsinoma dengan peradangan

Tampilan klinis pada jenis ini berupa payudara yang membesar, bengkak, dan eritema. Karsinoma ini menginvasi rongga limfatik kulit. Hambatan pada saluran ini menyebabkan terjadinya edema sehingga memberikan penampilan yang khas peradangan.

- Karsinoma Meduler

Merupakan subtipe yang jarang dijumpai (<1%). Kanker ini terjadi pada lembaran-lembaran sel anaplastik yang besar dengan perbatasan yang saling mendesak (*pushing borders*) yang berbatas tegas.

- Karsinoma Koloid

Merupakan subtipe yang jarang juga. Tumor ini memproduksi mucus ekstraseluler dan membelah stroma sekitarnya. Karsinoma jenis ini memiliki ciri berbatas tegas dan dapat menyebabkan kekeliruan dianggap suatu fibroadenoma. Tumor biasanya lunak dan bersifat sebagai gelatin.

- Karsinoma Tubuler

Pada pemeriksaan dengan mamografi, ditemukan sebagai densitas yang tidak teratur. Pada pemeriksaan mikroskopis, karsinoma terdiri dari tubulus yang berbentuk sempurna dengan inti derajat rendah.

Tumor pada payudara juga diklasifikasikan secara histopatologi berdasarkan WHO tahun 2012, dapat dilihat pada tabel 2.1.

Tabel 2.1 Klasifikasi histopatologi tumor payudara²⁵

Tumor	Histopatologi
Tumor epitel	a. Karsinoma mikroinvasif
Karsinoma payudara invasif	a. Karsinoma invasif tanpa tipe khusus b. Karsinoma lobular invasif c. Karsinoma tubular d. Karsinoma kribiform e. Karsinoma musinus f. Karsinoma dengan ciri meduler g. Karsinoma dengan diferensiasi apokrin h. Karsinoma dengan diferensiasi cincin sinyal i. Karsinoma mikropapilar invasif j. Karsinoma metaplastik tanpa tipe khusus
Tumor <i>epithelial</i> <i>-myoepithelial</i>	a. Adenoma pleomorfik b. Adenomyoepithelioma dengan karsinoma c. Karsinoma kistik adenoid
Lesi prekursor	a. Karsinoma duktal <i>in situ</i> b. Neoplasma lobular
Lesi proliferasi intraduktal	a. Hiperplasia duktal biasa b. Lesi sel kolumnar termasuk atipia epitel biasa c. Hiperplasia duktus atipikal
Lesi papiler	a. Papiloma intraduktal b. Karsinoma papiler intraduktal c. Karsinoma papiler <i>encapsulated</i> d. Karsinoma papiler padat
Proliferasi papiler jinak	a. Adenosis <i>sclerosing</i> b. Adenosis apokrin c. Adenosis mikroglandular d. <i>Radial scar</i>

	e. Adenomas
Tumor mesenkim	<ul style="list-style-type: none"> a. Nodular fasciitis b. Miofibroblastoma c. Desmoids tipe fibromatosis d. Tumor inflamasi miofibroblastik e. Lesi vaskular jinak f. Hiperplasia stroma pseudoangiomatosa g. Tumor sel granular h. Tumor sel saraf jinak i. Lipoma j. Liposarkoma k. Angiosarkoma l. Rabdomiosarkoma m. Osteosarkoma n. Leiomioma o. Leimiosarcoma
Tumor fibrosa	<ul style="list-style-type: none"> a. Fibroadenoma b. Tumor <i>phylloides</i> c. Harmartoma
Tumor <i>nipple</i>	<ul style="list-style-type: none"> a. Adenoma <i>nipple</i> b. Adenoma <i>syringomatous</i> c. <i>Paget disease of the nipple</i>
Limfoma ganas	<ul style="list-style-type: none"> a. Difuse large B cell lymphoma b. Limfoma burkitt c. Limfoma sel T d. Limfoma sel limfodular ektranodal e. Limfoma folikular
Tumor metastatik	
Tumor payudara pria	<ul style="list-style-type: none"> a. Ginekomasti b. Karsinoma
Pola Klinis	<ul style="list-style-type: none"> a. Karsinoma Inflamasi b. Karsinoma payudara bilateral

2.2.4. Gejala Klinis Kanker Payudara

Terdapat beberapa gejala klinis dari kanker payudara diantaranya adalah sebagai berikut:^{4,7}

a. Massa

Terdapat benjolan pada payudara yang berbatas tegas, soliter, nyeri, dan mudah digerakkan.

b. Keluar cairan dari puting

Cairan yang keluar bisa berupa darah maupun pus berwarna kuning sampai kehijauan.

c. Kelainan kulit

Permukaan kulit tampak seperti kulit jeruk. Kelainan ini disebabkan karena obstruksi pembuluh limf kulit dan jaringan subkutan oleh sel tumor sehingga menimbulkan retraksi kulit yang disebut "*peau d'orange*". Perubahan warna kulit menjadi kemerahan juga tampak.

d. Perubahan pada puting susu

Puting susu akan terasa seperti terbakar, gatal, dan muncul luka. Puting juga terlihat tertarik masuk ke dalam (retraksi puting), berubah bentuk atau posisi, dan memerah.

2.2.5. Patogenesis Kanker Payudara

Penyebab kanker payudara belum diketahui secara pasti. Namun, terdapat 3 faktor yang mempengaruhi terjadinya kanker payudara yaitu perubahan genetik, pengaruh hormonal dan variabel lingkungan. Gangguan siklus sel terjadi melalui perubahan mendasar molekul protein, seperti cyclin dependent kinase (CDK) dan pada produk tumor supresor gene yang menyebabkan terjadinya mutasi gen pada epitel payudara mendasari onkogenesis. Mutasi dari gen supresor tumor Rb dan TP53 juga terjadi. Amplikasi gen RAS yang berfungsi untuk pembelahan sel dan MYC juga menjadi faktor terjadinya kanker payudara begitu juga dengan BRCA1 dan BRCA2. Sekitar sepertiga wanita dengan kanker payudara herediter mempunyai mutasi pada BRCA 1 atau BRCA 2.²⁴

Kelebihan estrogen atau ketidakseimbangan hormon berperan penting dalam proses terjadinya kanker payudara. Banyak faktor risiko yang disebutkan seperti masa kehidupan produktif yang panjang, nulipara, dan usia tua saat kelahiran anak pertama berakibat pada pajanan estrogen yang berkepanjangan. Estrogen menstimulasi produksi faktor pertumbuhan, seperti faktor pertumbuhan yang bersifat transformasi, faktor pertumbuhan asal trombosit dan faktor pertumbuhan fibroblas yang dapat memicu perkembangan tumor melalui mekanisme autokrin dan parakrin.²⁴

2.2.6. Penegakan Diagnosa Kanker Payudara

Kanker payudara dapat ditegakkan berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang:^{4,7,23}

a. Anamnesis

Dari hasil anamnesis terdapat beberapa keluhan utama yang dialami pasien kanker payudara, diantaranya adalah sebagai berikut:

- Benjolan di payudara yang tidak nyeri (66%)
- Benjolan yang tumbuh dengan cepat
- Nyeri lokal di salah satu payudara
- *Nipple discharge*, retraksi puting susu
- Kelainan kulit berupa *peau d'orange*, ulserasi, venektasi
- Benjolan di aksila dan edema pada lengan

b. Pemeriksaan Fisik

Beberapa hal yang harus ditemukan pada pemeriksaan fisik, diantaranya adalah sebagai berikut:

- Payudara kanan atau kiri atau bilateral
- Masa tumor: lokasi, ukuran, konsistensi, bentuk dan batas tumor, terfiksasi atau tidak ke kulit.
- Perubahan kulit: kemerahan, *peau d'orange*, ulserasi.
- Perubahan puting susu: retraksi, erosi, krusta, *discharge*.
- Kelenjar getah bening: pembesaran KGB di aksila. Dinilai jumlah, ukuran, dan konsistensinya.

c. Pemeriksaan Penunjang

- Mamografi

Merupakan metode pilihan deteksi kanker payudara pada kecurigaan keganasan. Mamografi menggunakan sinar X pada jaringan payudara yang dikompresi. Mamografi dilakukan sebelum dilakukannya biopsi apabila timbul kecurigaan bahwa massa bersifat ganas.

- USG

USG payudara memiliki kelebihan mendeteksi massa kistik. Gambaran USG pada benjolan yang dicurigai ganas yaitu:

a. Permukaan tidak rata

b. Tepi hiperekoik

c. *Tailer than wider*

d. *Echo* interna heterogen

e. Vaskularisasi meningkat, tidak beraturan dan masuk ke dalam tumor membentuk sudut 90 derajat.

- Biopsi:

1. FNAB

Merupakan biopsi yang dilakukan dengan jarum halus untuk mengambil sebagian kecil jaringan dari tumor yang kemudian akan diperiksa. Jika massa tumor dapat dipalpasi dengan mudah, maka FNAB dilakukan sambil memalpasi tumor. Namun jika sulit, USG dapat digunakan untuk memandu arah jarum. Spesimen dari FNAB kadang tidak dapat menentukan grade dari tumor dan kadang tidak memberi diagnosis yang jelas sehingga dibutuhkan biopsi lainnya.

2. *Core Biopsi*

Biopsi jenis ini menggunakan jarum yang ukurannya cukup besar sehingga dapat diperoleh spesimen jaringan tumor yang lebih baik dari FNAB. Sama seperti FNAB, *core biopsi* juga dapat dilakukan dengan memfiksasi massa melalui palpasi ataupun dipandu dengan USG. *Core biopsi* dapat membedakan

tumor yang invasif dan non-invasif serta menentukan grade tumor.

3. *Surgical Biopsi*

Merupakan biopsi yang dilakukan bila pada mamografi terlihat adanya kelainan yang mengarah ke tumor maligna dan hasil FNAB atau *core biopsi* meragukan. Pada biopsi jenis ini, massa tumor yang diambil bisa sebagian bahkan seluruhnya.

d. Pemeriksaan Immunohistokimia (IHC)

Pemeriksaan profil imunohistokimia telah digunakan secara luas sebagai dasar dalam pemilihan terapi hormonal dan *targeting therapy*. Pemeriksaan imunohistokimia dapat mendeteksi jenis reseptor hormon sel kanker, yaitu reseptor estrogen(ER), reseptor progesteron(PR), dan *human epidermal growth factor receptor-2*(HER2). Kanker reseptor hormon positif cenderung tumbuh lebih pelan dan umumnya terjadi pada wanita setelah menopause. Pada kanker reseptor hormon negatif, pertumbuhan sel-sel kanker jauh lebih cepat. Pemeriksaan imunohistokimia sangat penting dilakukan pada pasien kanker payudara baik sebagai penentuan terapi maupun prognosis pasien.

2.2.7. Stadium Klinis Kanker Payudara

Klasifikasi TNM American Joint Commite on Cancer (AJCC) untuk kanker payudara dapat dilihat pada tabel 2.2

Tabel 2.2 Klasifikasi Stadium Kanker Payudara berdasarkan AJCC²⁶

Tumor Primer(T)	
Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ada bukti tumor primer
Tis	Karsinoma in situ
Tis (DCIS)	Ductal Karsinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobular Carsinoma in situ
Tis (<i>Paget's</i>)	Paget's disease pada puting payudara tanpa tumor

T1	Tumor 20 mm pada dimensi terbesar
T1 mic	Tumor 1 mm pada dimensi terbesar
T1a	Tumor 1 mm tetapi 5 mm pada dimensi terbesar
T1b	Tumor 5 mm tetapi 10 mm pada dimensi terbesar
T1c	Tumor 10 mm tetapi 20 mm pada dimensi terbesar
T2	Tumor 20 mm tetapi 50 mm pada dimensi terbesar
T3	Tumor berukuran 50 mm pada dimensi terbesar
T4	Tumor berukuran apapun dengan ekstensi langsung ke dinding dada dan atau kulit
T4a	Ekstensi ke dinding dada, tidak termasuk otot pectoris
T4b	Ulserasi dan atau ipsilateral <i>satellite skin nodules</i> dan atau edema (termasuk peau d'orange) pada kulit, yang tidak termasuk kriteria inflammatory carcinoma.
T4c	Gabungan T4a dan T4b
T4d	<i>Inflammatory carcinomatory</i>
Kelenjar Getah Bening Regional (N)	
Nx	KGB regional tidak dapat dinilai (misalnya sudah diangkat)
N0	Tidak ada metastasis KGB regional
N1	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral level 1-2 yang masih dapat digerakkan.
N2	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral level 1-2 yang terfiksir atau matted, atau KGB mammae interna yang terdeteksi secara klinis jika terdapat metastasis KGB aksila klinis.
N2a	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral level 1-2 yang terfiksir satu sama lain (matted) atau terfiksir pada struktur lain.
N2b	Metastasis hanya pada KGB mammae interna yang terdeteksi secara klinis dan jika tidak terdapat metastasis KGB aksila
N3	secara klinis. Metastasis pada KGB infraklavikula ipsilateral level 3 dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila level 1-2, atau pada KGB mammae interna ipsilateral yang terdeteksi secara klinis.
N3a	Metastasis pada KGB infraklavikula ipsilateral level 3.

N3b	Metastasis pada KGB mammae interna ipsilateral dan KGB aksila.
N3c	Metastasis pada KGB supraklavikula ipsilateral.

Metastasis Jauh (M)

Mx	Metastasis jauh tidak dapat dinilai.
M0	Tidak terdapat metastasis jauh.
M1	Metastasis jauh tidak dapat dinilai

Pengelompokan Stadium

Stadium	Tumor	KGB	Metastasis
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N1	M0
Stadium IB	T0	N1mic	M0
	T1	N1mic	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
Stadium IIIB	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stadium IIIC	Setiap T	N3	M0
Stadium IV	Setiap T	Setiap N	M1

2.2.8. Penatalaksanaan Kanker Payudara

Terapi pada kanker payudara ditentukan oleh stadium dan ekspresi dari agen biologi. Beberapa terapi dari kanker payudara, antara lain^{3,7,27} :

- Pembedahan

Jenis-jenis pembedahan pada kanker payudara:

- ✓ Terapi dengan masalah lokal atau regional: Mastektomi, *breast conserving surgery*, diseksi aksila dan terapi terhadap rekurensi lokal/regional.
- ✓ Terapi pembedahan dengan tujuan terapi hormonal: ovariectomi dan adrenalectomi.
- ✓ Terapi rekonstruksi, terapi memperbaiki kosmetik atas terapi lokal/regional.

- Terapi Sistemik

Pada kanker payudara, kemoterapi terdiri atas kemoterapi adjuvan dan paliatif. Kemoterapi adjuvan adalah kemoterapi yang diberikan pascamastektomi dengan tujuan membunuh sel-sel tumor yang mungkin tertinggal. Kemoterapi adjuvan paling baik dimulai dalam 4 minggu pasca bedah. Kemoterapi secara bertahap, biasanya sebanyak 6-8 siklus untuk mendapatkan efek yang diharapkan. Kemoterapi paliatif diberikan jika terdapat metastasis dan pemeriksaan berulang setiap 6-8 minggu menunjukkan adanya progresivitas.

- Terapi Hormonal

Pemeriksaan immunohistokimia penting dalam memberikan terapi hormonal. Terapi ini diberikan pada kasus-kasus dengan hormonal positif pada stadium I sampai IV.

- *Breast Conserving Therapy* (BCT)

BCT bertujuan untuk membuang massa dan jaringan payudara yang mungkin terkena tumor namun dengan semaksimal mungkin menjaga tampilan kosmetik payudara. Tindakan yang dilakukan adalah lumpectomi dan kuadrantektomi disertai diseksi KGB aksila level 1 dan level

- Radioterapi

Radioterapi kanker payudara dapat digunakan sebagai terapi adjuvan yang kuratif pada pembedahan BCT dan mastektomi. Hal ini dilakukan dengan dua cara yaitu penyinaran dari luar dan dalam. Pada radiasi dari luar, luas daerah penyinaran bergantung pada jenis prosedur bedah yang dilakukan dan ada tidaknya keterlibatan KGB. Radiasi dari dalam adalah menanam bahan radioaktif di jaringan payudara disekitar lesi. Indikasi pada terapi ini adalah pemberian setelah dilakukan BCT untuk tumor invasif in situ, stage I, dan stage II.

2.2.9. Prognosis Kanker Payudara

Prognosis penderita kanker payudara diperkirakan buruk jika usianya muda, menderita kanker payudara bilateral, mengalami mutasi genetik, *grade* tumor yang tinggi, reseptor ER, PR dan HER-2 yang negatif. Persentase harapan hidup 5 tahun penderita kanker payudara dapat dilihat pada tabel dibawah ini.^{7,23}

Tabel 2.3 Presentase Harapan Hidup 5 Tahun

Stadium	Presentase harapan hidup 5 tahun
Stadium 0	100%
Stadium I	100%
Stadium IIA	92%
Stadium IIB	81%
Stadium IIIA	67%
Stadium IIIB	54%
Stadium IIIC	?
Stadium IV	20%

2.3. Hormon Estrogen

2.3.1. Definisi

Estrogen adalah sekelompok senyawa steroid yang fungsi utamanya sebagai hormon seks pada wanita. Terdapat dua jenis estrogen yaitu estrogen alamiah dan estrogen sintetis. Estrogen alamiah merupakan estrogen yang dihasilkan oleh ovarium sedangkan estrogen sintetis merupakan estrogen yang dibentuk dari berbagai perubahan kimiawi dari estrogen alamiah.^{21,28}

2.3.2. Fisiologi Hormon Estrogen

Estrogen menghasilkan beberapa hormon yaitu estradiol (estradiol 17 β , E2), estron (E1) dan estriol (E3). Estradiol merupakan produk sekresi utama dari ovarium. Secara umum, estrogen mengatur siklus menstruasi dan meningkatkan perkembangan karakteristik seks sekunder pada wanita. Estrogen menginduksi proliferasi sel di jaringan labium, vagina, uterus, tuba Fallopii, dan payudara.^{29,30}

Estrogen mempengaruhi beberapa perubahan pada payudara antara lain:³¹

- a. Perkembangan jaringan stroma payudara
- b. Pertumbuhan sistem duktus
- c. Pertambahan jaringan adiposa di dalam payudara

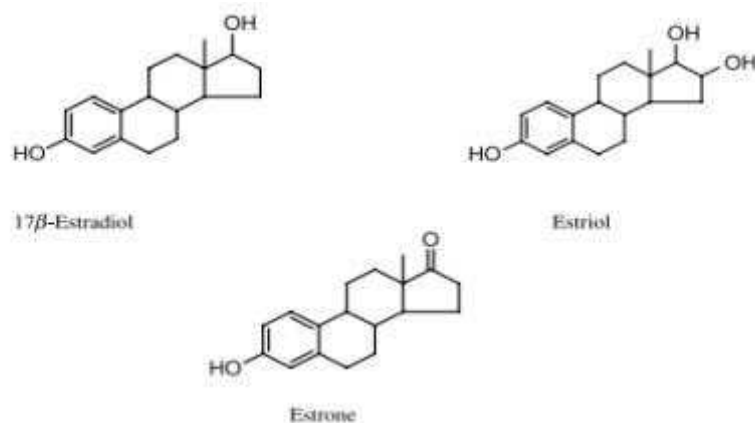
Hormon estrogen pada perkembangan dan pertumbuhan lobulus dan alveoli payudara tidak terlalu berperan penting karena hormon progesteron yang berperan penting dalam pertumbuhan dan berfungsinya struktur-struktur tersebut.

Sejumlah FSH dan LH dilepaskan pada malam hari dan estrogen yang disekresikan dalam jumlah terbatas sebagai respons terhadap hormon FSH dan LH menyebabkan terjadinya perkembangan payudara. Selanjutnya FSH dan LH akan terus disekresikan sepanjang hari menyebabkan sekresi estrogen yang lebih banyak dan menimbulkan pembesaran payudara lebih lanjut, perubahan distribusi lemak, dan

lonjakan pertumbuhan yang berpuncak pada penutupan epifisis tulang panjang.²⁸

2.3.3. Sintesis Hormon Estrogen

Estrogen dibentuk oleh aromatisasi androgen dalam suatu proses kompleks yang melibatkan 3 tahap hidroksilasi yang memerlukan bahan O₂ dan NADPH. FSH merangsang sel granulosa ovarium untuk menghasilkan pregnenolon, yang diubah menjadi androgen di sel teka yang juga dipengaruhi LH. Di sel granulosa, androgen ini diubah menjadi estrogen. Pada wanita, androgen adrenal adalah substrat yang penting karena hampir 50% estradiol yang diproduksi berasal dari aromatisasi androgen yang dirangsang oleh FSH. Perubahan androstenedion menjadi estron adalah sumber utama estrogen pada wanita pascamenopause. Aktivitas aromatase terdapat di sel adiposa, hati dan kulit. Peningkatan aktivitas enzim ini berperan menyebabkan estrogenisasi yang menjadi salah satu dasar penyebab kanker payudara.^{30,32}



Gambar 2.3 Struktur Kimia Hormon Estrogen³⁰

2.3.4. *Receptor Estrogen*

Status *estrogen receptor* dikatakan negatif ketika sel kanker tersebut tidak memiliki reseptor estrogen. Namun, bukan berarti sel tersebut tidak memiliki reseptor estrogen sama sekali melainkan memilikinya tetapi dalam jumlah yang sedikit. Terdapat tiga cara dalam menuliskan hasil status hormonal estrogen antara lainnya:³³

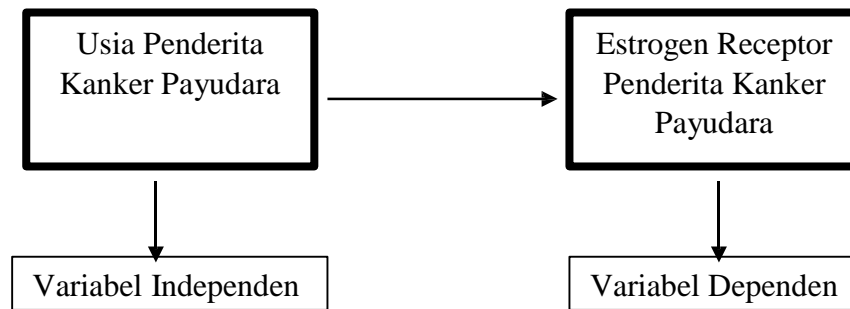
1. Akan terlihat angka antara 0% (tidak ada yang memiliki reseptor) dan 100%(semua memiliki reseptor).
2. Skor Allred antara 0 dan 8. Semakin tinggi skor, semakin banyak reseptor yang ditemukan.
3. Kata “positif” atau “negatif”, namun minta dokter untuk memberikan jumlah presentase. Hasil tersebut penting karena terkadang angka yang rendah dapat disebut negatif.

Estrogen Receptor merupakan salah satu anggota reseptor inti yang memperantarai aksi hormon estrogen. Estrogen akan masuk ke dalam sel, tetapi hanya sel yang mengandung reseptor estrogen yang akan merespon. Reseptor estrogen terdiri dari 2 sub tipe yaitu estrogen α (ER α) dan estrogen (Er). Estrogen α (ER α) banyak ditemukan di endometrium, payudara, ovarium dan hipotalamus sedangkan estrogen (Er) ditemukan di ginjal, otak, tulang, jantung dan paru-paru. Proses pengikatan estrogen dan reseptornya terjadi di membran sel. Kedua reseptor ini mengandung DNA-binding dan hormon-binding. Estrogen akan mengikat reseptor kemudian terjadilah aktivasi transkripsi.³³ ER terdiri dari 6 domain (bagian) fungsional yaitu :

1. Domain A dan B adalah bagian yang aktivasinya tidak tergantung ligan atau disebut bagian *transactivation function 1* (AF 1).
2. Domain C, merupakan tempat berikatan dengan DNA (*DNA binding domain*).
3. Domain D, merupakan bagian terdapatnya sinyal dengan nukleus dan berhubungan dengan domain C.
4. Domain E dan F adalah bagian terminal yang merupakan bagian yang berikatan dengan ligan, sehingga terjadinya proses penggabungan dua

molekul sejenis menjadi satu molekul yang lebih besar dan fungsi transaktivasi tergantung ligan (AF2).

2.4. Kerangka Konsep



Bagan 2.1 Kerangka Konsep

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan metode *cross-sectional*.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1. Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di Bagian Rekam Medik RSUD Dr. Pirngadi Medan.

3.2.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan pada bulan November 2019 – Januari 2020.

3.3. Populasi

3.3.1. Populasi Target

Populasi target pada penelitian ini adalah seluruh wanita penderita kanker payudara di Medan.

3.3.2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah seluruh wanita penderita kanker payudara yang tercatat dalam rekam medik RSUD Dr. Pirngadi Medan periode Januari 2018 – Desember 2018.

3.4. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

3.4.1. Sampel

Sampel pada penelitian ini adalah seluruh data rekam medik penderita kanker payudara di RSUD Dr. Pirngadi Medan Januari 2018 – Desember 2018 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.4.2. Cara Pemilihan Sampel

Cara pemilihan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan metode *consecutive sampling*.

3.5. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

3.5.1. Kriteria Inklusi

1. Penderita kanker payudara wanita
2. Data rekam medik yang memuat informasi mengenai usia dan pemeriksaan imunohistokimia status hormonal *estrogen receptor* saat pertama kali terdiagnosis kanker payudara.

3.5.2. Kriteria Eksklusi

- Penderita kanker payudara disertai kanker pada organ lainnya.

3.6. Estimasi Besar Sampel

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan menggunakan rumus besar sampel untuk penelitian analitik korelatif, yaitu:

$$n = \left\{ \frac{z^2}{0,5 \ln \left[\frac{(1+r)}{(1-r)} \right]} \right\} + 3$$

dimana:

n = besar sampel minimal

z = kesalahan tipe I, ditetapkan sebesar 5% hipotesis satuarah, sehingga

$z = 1,645$.

r = kesalahan tipe II, ditetapkan sebesar 10% sehingga $z = 1,282$.

r = korelasi minimal yang dianggap bermakna, ditetapkan sebesar 0,30

Sehingga didapat jumlah besar minimal sampel pada penelitian ini adalah 92.

3.7. Prosedur Kerja

1. Permohonan izin kepada FK Universitas HKBP Nommensen dan Kepala Bagian Rekam Medik RSUD Dr. Pirngadi Medan.
2. Mengambil data rekam medik yang memuat informasi mengenai usia, pemeriksaan imunohistokimia status hormonal estrogen saat pertama kali terdiagnosis kanker payudara serta data karakteristik demografi yaitu tingkat pendidikan dan status perkawinan penderita kanker payudara di RSUD Dr. Pirngadi Medan periode Januari 2018 – Desember 2018.
3. Memeriksa kelengkapan data.
4. Menganalisis data.

3.8. Identifikasi Variabel

1. Variabel Independen : Usia penderita kanker payudara
2. Variabel Dependen : Status hormonal estrogen receptor

3.9. Definisi Operasional

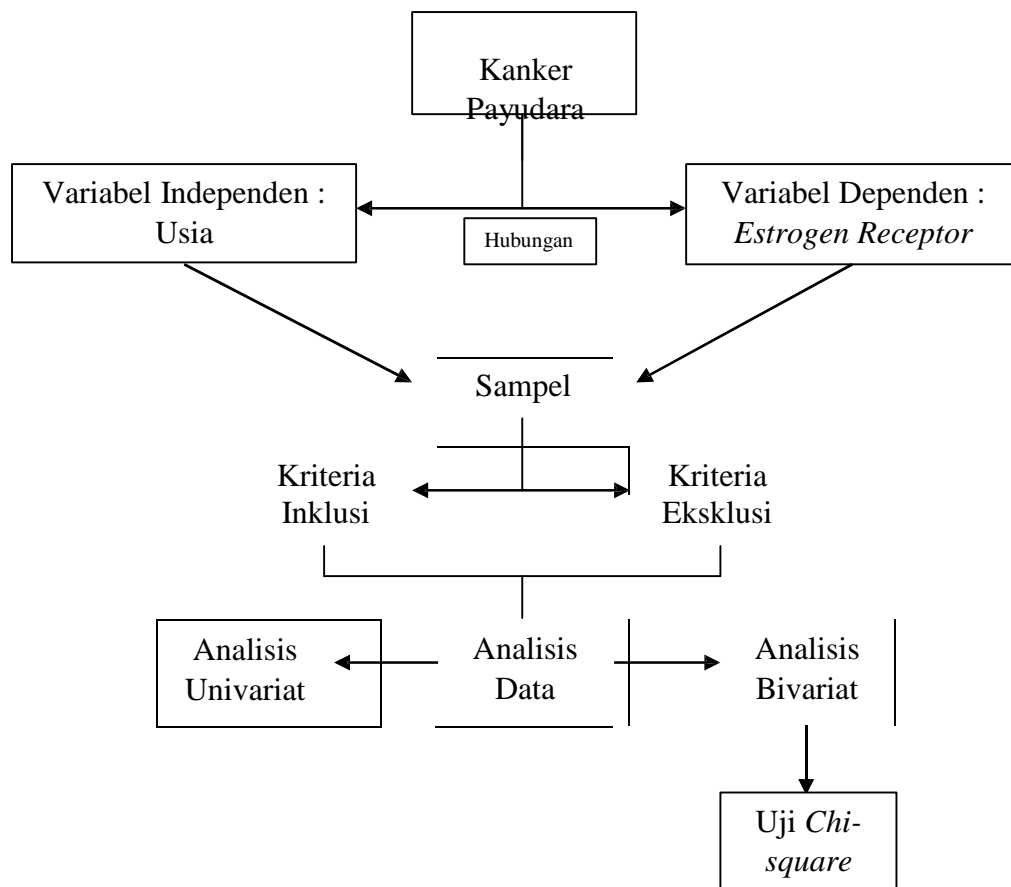
Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1. Usia	Usia adalah lamanya waktu dari pasien dilahirkan sampai terdiagnosis kanker payudara.	Rekam medik	Melihat data rekam medik	1. Lebih muda : <40 tahun 2. Lebih tua: >40 tahun	Kate gorik
2. Estrogen Receptor	Protein yang terdapat dalam sel yang dapat menempel pada substansi estrogen.	Rekam Medik	Melihat data rekam medik	1. <i>Estrogen Receptor</i> Positif 2. <i>Estrogen Receptor</i> Negatif	Kate gorik
3. Tingkat Pendidikan	Suatu proses peserta didik dalam meningkatkan pendidikan sesuai dengan jenjang yang akan ditempuhnya daam melanjutkan pendidikan yang akan ditempuh	Rekam Medik	Melihat data rekam medik	1. SD 2. SLTP 3. SLTA 4. S-1	Kate gorik
4. Status Perkawinan	Ikatan lahir batin antara seorang pria dan wanita sebagai suami istri dengan	Rekam Medik	Melihat data rekam medik	1. Menikah 2. Belum Menikah	Kate gorik

tujuan membentuk keluarga yang bahagia dan kekal berdasarkan Ketuhanan YME.

3.10. Analisa Data

Analisa data pada penelitian ini dilakukan dengan cara univariat dan bivariat. Analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan dan menganalisis karakteristik subjek penelitian, sedangkan analisis bivariat untuk menganalisis hubungan antara variabel usia terhadap variabel *estrogen receptor*. Metode analisis bivariat yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji *chi-square*.

3.11. KERANGKA OPERASIONAL



3.12. JADWAL PENELITIAN

Uraian	Oktober 2019	November 2019	Desember 2019	Februari 2020	Maret 2020
Persiapan	X				
Proposal		X			
Pengumpulan data			X		
Analisis data				X	
Seminar hasil					X