BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara atau disebut sebagai *carcinoma mammae (ca mammae)* adalah sekelompok penyakit di mana sel-sel di jaringan payudara berubah dan membelah tidak terkendali, biasanya menghasilkan gumpalan atau massa. Sebagian besar *ca mammae* dimulai pada lobulus (kelenjar susu) atau di saluran yang menghubungkan lobulus ke puting (Paulsson, Sherertz, and Park 2018).

Ca mammae merupakan suatu pertumbuhan massa yang solid yang mempunyai insiden tertinggi pertama di negara Barat. Angka kejadian *ca mammae* di Amerika Serikat adalah 27/100.000 dan diperkirakan terdapat lebih dari 200.000 kasus baru pertahun dengan angka kematian lebih dari 40 ribu kasus pertahun. Di Indonesia, karena tidak tersedia registrasi berbasis populasi, angka kejadian *ca mammae* dibuat berdasarkan registrasi berbasis patologi dengan insiden relative 11,5% (artinya 11-12 kasus baru per 100.000 penduduk berisiko) (Manuaba 2010).

Di Indonesia, *carcinoma* menjadi penyebab kematian ke-7, sebesar 5,7% dari seluruh penyebab kematian, setelah stroke, tuberculosis, hipertensi, cedera, perinatal, dan diabetes melitus. Angka kejadian kesakitan (prevalensi) *carcinoma* diindonesia adalah 1,4 per 1000 penduduk (Sobri 2018). Di Indonseia, *ca mammae* merupakan *carcinoma* dengan insiden tertinggi kedua setelah *carcinoma cervix* dan diperkirakan dalam waktu singkat akan menjadi *carcinoma* dengan insiden tertinggi pada wanita.(Manuaba 2010)

Ca mammae merupakan jenis *carcinoma* terbanyak pada penderita rawat inap maupun rawat jalan diseluruh rumah sakit (RS) di Indonesia, dengan jumlah penderita sebanyak 12.014 orang atau 28,7% dari seluruh jenis *carcinoma* . Jumlah kasus *carcinoma* di Indonesia mengalami peningkatan yang signifikan dari tahun ke tahun (Sobri 2018).

Pada hasil data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2013. Penyakit *ca mammae* merupakan penyakit *carcinoma* yang diderita wanita

dengan prevalensi tertinggi di Indonesia pada tahun 2013, *ca mammae* sebesar 0,5%. Prevalensi *ca mammae* tertinggi terdapat pada Provinsi D.I. Yogyakarta, yaitu sebesar 2,4%. Berdasarkan estimasi jumlah penderita *ca mammae* terbanyak terdapat Provinsi Jawa Tengah. (Kementrian Kesehatan RI 2015).

Hasil data RISKERDAS tahun 2013, menunjukan di Provinsi Sumatera Utara estimasi jumlah dari penderita *ca mammae* tercatat sebanyak 2.682 orang, jumlah provider (pelaksana program, yang terdiri dari dokter umum dan bidan) sebanyak 53, jumlah skrining sebanyak 70.268, dan jumlah trainer sebanyak 6 (KemenkesRI 2014).

Hasil dari survey awal yang dilakukan di RSUP H. Adam Malik didapati jumlah penderita *ca mammae* pada tahun 2019-2020 sebanyak 510 penderita, yang mana pada masing-masing tahun yaitu sebanyak 323 penderita pada tahun 2019 dan 187 penderita pada tahun 2020.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka permasalahan pada penelitian ini adalah ”Bagaimana Profil Penderita *Ca mammae* di RSUP H. Adam Malik tahun 2019-2020?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui profil penderita *ca mammae* di RSUP H. Adam Malik tahun 2019-2020

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

a. Mengetahui profil usia penderita *ca mammae* di RSUP H. Adam Malik tahun 2019-2020
b. Mengetahui profil IMT penderita *ca mammae* di RSUP H. Adam Malik tahun 2019-2020

c. Mengetahui profil pendidikan penderita *carcinoma mamma* di RSUP H. Adam Malik tahun 2019-2020
d. Mengetahui profil pekerjaan penderita *ca mammae* di RSUP H. Adam Malik tahun 2019-2020
e. Mengetahui profil usia *menarche* penderita *ca mammae* di RSUP H. Adam Malik tahun 2019-2020
f. Mengetahui profil status pernikahan penderita *ca mammae* di RSUP H. Adam Malik tahun 2019-2020
g. Mengetahui profil riwayat menyusui penderita *ca mammae* di RSUP H. Adam Malik tahun 2019-2020
h. Mengetahui profil riwayat kontrasepsi penderita *ca mammae* di RSUP H. Adam Malik tahun 2019-2020
i. Mengetahui profil riwayat penyakit keluarga dengan *ca mammae* pada penderita *ca mammae* di RSUP H. Adam Malik tahun 2019-2020
j. Mengetahui profil riwayat penyakit keluarga dengan *carcinoma* lainnya pada penderita penderita *ca mammae* di RSUP H. Adam Malik tahun 2019-2020

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Penelitian

Menambah wawasan dan pengalaman dalam suatu penelitian khususnya dapat mengetahui profil penderita *ca mammae* di RSUP H. Adam Malik tahun 2019-2020.

1.4.2 Mahasiswa

Menambah pengetahuan kepada mahasiswa/i tentang profil penderita *ca mammae* di RSUP H. Adam Malik tahun 2019-2020.

1.4.3 Institusi Penelitian

Menambah data kepustakaan dan menjadi satu masukan dan bermanfaat bagi mahasiswa/i Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumateta Utara.

1.4.4 Penelitian Selanjutnya

Membantu masukan pengetahuan untuk pengembangan penelitian selanjutnya bagi mahasiswa/i di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Payudara

2.1.1 Anatomi Payudara

Payudara wanita tersusun atas 15-20 lobus berbentuk piramid yang dipisahkan dan disangga oleh *ligament copper*. Setiap lobus mengandung 20-40 lobulus (alveoli) yang dibagi-bagi lagi menjadi unit fungsional yang disebut acini (*acinus*). Setiap acini yang terhubung dengan lapisan sel epitel memiliki kemampuan mengekresik air susu dan lapisan sel subepitel mampu berkontaksi untuk menekan air susu dari ainus. (Huether 2019)

Gambar 2.1. Anatomi payudara (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

Jaringan payudara dibentuk oleh glandula yang memproduksi air susu (*lobulus*) yang dialirkan ke puting (*nipple*) melalui duktus. Struktur lainnya adalah jaringan lemak yang merupakan komponen terbesar, *connective tissue*, pembuluh darah dan saluran beserta kelenjar limfatik. Terdapat 3 hormon yang mempengaruhi payudara yakni estrogen, progesteron dan prolaktin, yang menyebabkan jaringan glandular payudara dan uterus mengalami perubahan selama siklus menstruasi. Areola adalah area hiperpigmentasi di sekitar puting. (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

Payudara laki-laki hingga pubertas pembentukannya hampir sama dengan payudara wanita. Dengan tidak adanya kadar estrogen dan

progesterone yang tinggi, payudara laki-laki tidak akan mengalami pertumbuhan lebih jauh lagi. (Huether 2019)

2.2 *Ca mammae*

2.2.1 Definisi *Ca mammae*

Benjolan payudara merupakan jaringan lain yang tumbuh di dalam payudara yang berisikan massa/lemak/cairan, dan merupakan dampak dari perubahan fisiologis tubuh yang dapat berupa tumor jinak, tumor ganas, dan hiperplasia payudara. (Gultom et al. 2021)

Ca mammae merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya. (Panigroro, Hernowo, and Purwanto 2019)

Ca mammae merupakan sebuah tipe *carcinoma* yang diderita pada bagian payudara. Hal ini diawali oleh saat sel mulai berkembang secara tidak terkendali dan kemudian berbentuk seperti tumor atau tonjolan yang saat pada di *x-ray* terlihat atau pada saat diraba, penderita dapat merasakan tonjolan tersebut. Pada *ca mammae*, nyaris seluruh wanita dapat menderita jenis *carcinoma* ini. (Hasnita, Harahap, and Defrin 2019)

2.2.2 Faktor Risiko *Ca mammae*

Faktor risiko *ca mammae* sebagai berikut :

1. Usia

   Usia merupakan salah satu faktor penting untuk timbulnya *ca mammae*. Secara epidemiologi tercatat wanita usia lebih dari 50 tahun mempunyai kemungkinan berkembang menderita *ca mammae* lebih besar. (Ashariati 2019)

   Wanita di bawah usia 50 tahun juga dapat terkena *ca mammae*, hanya kejadiannya memang lebih jarang dibandingkan dengan wanita usia di atas 40 tahun. Seiring bertambahnya usia dan waktu sel-sel dalam tubuh kita bisa menjadi rusak. Kerusakan ini

menumpuk, dan dapat menyebabkan *carcinoma*. Setelah sel-sel rusak, sel rusak mulai tumbuh dan berkembang biak lebih dari biasanya, membentuk pertumbuhan yang disebut tumor. Ini adalah awal dari *carcinoma*. Semakin bertambah usia seorang wanita, semakin besar kemungkinan terserang *ca mammae*. (Anggraini 2018)

Usia wanita terkena *ca mammae* adalah biasanya lima tahun sebelum memasuki masa menopause. Peningkatan kasus *ca mammae* pada kelompok usia ≥ 50 tahun disebabkan oleh faktor penurunan fungsi organ dan menurunnya kekuatan daya tahan tubuh. Selain itu juga, peningkatan risiko terkena *ca mammae* pada usia > 50 tahun disebabkan oleh lemak dan jaringan payudara karena akumulasi racun yang terkumpul didalam jaringan lemak payudara. Risiko paparan terkena *ca mammae* semakin meningkat dengan bertambahnya usia. Hal ini disebabkan oleh perubahan mutasi genetik yang dipengaruhi faktor usia seseorang. Paparan hormon esterogen yang diterima juga dipengaruhi oleh faktor umur seseorang. (Sulviana and Kurniasari 2021)

2. Indeks massa tubuh (IMT)

IMT adalah indeks sederhana dari berat badan terhadap tinggi badan yang digunakan untuk mengklasifikasikan kelebihan berat badan dan obesitas pada orang dewasa. IMT didefinisikan sebagai berat badan seseorang dalam kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi badan dalam meter (kg/m^2). (Kementerian Kesehatan RI 2018)

Table 2.1 Klasifikasi IMT menurut WHO (Kementerian Kesehatan RI 2018)

Klasifikasi	IMT
Berat badan kurang (*underweight*)	< 18,5
Berat badan normal	18,5 – 22,9
Kelebihan berat badan (*overweight)*	
Dengan risiko	23 – 24,9
Obesitas I	25 – 29,9
Obesitas II	≥ 30

Table 2.2 Klasifikasi Nasional (Kementerian Kesehatan RI 2018)

Klasifikasi		IMT
Kurus	Berat	< 17
	Ringan	17,0 – 18,4
Normal		18,5 - 25
Gemuk	Ringan	25,1 – 27,0
	Berat	>27

Status obesitas ditunjukkan dengan besarnya IMT. Batas ambang IMT normal untuk Indonesia adalah 18,5 – 25,0. Jadi, dikatakan obesitas jika IMT >25. (Anggraini 2018)

Obesitas adalah kelebihan energi yang terjadi apabila konsumsi energi melalui makanan melebihi energi yang dikeluarkan. Kelebihan energi akan diubah menjadi lemak tubuh. Akibatnya, terjadi berat badan lebih atau kegemukan. Risiko pada kegemukan akan meningkat karena meningkatnya sintesis estrogen pada timbunan lemak. Tingginya kadar estrogen akan berpengaruh terhadap pertumbuhan jaringan payudara. Pertumbuhan jaringan yang berlebihan dan tidak adanya batas kematian sel akan menyebabkan sel membelah secara terus menerus sehingga dapat menyebabkan *ca mammae*. (Irena 2018)

Usia setelah menopause, ketika ovarium berhenti memproduksi hormon estrogen, jaringan lemak merupakan tempat utama dalam produksi estrogen endogen. Oleh karena itu, wanita dengan berat badan berlebih dan IMT yang tinggi, mempunyai level estrogen yang tinggi. (Anggraini 2018) Terkait dengan faktor risiko kegemukan yang ditunjukkan dengan IMT di atas 25, akan meningkatkan risiko terkena *ca mammae* pada wanita. (Muninggar and Hunga 2019)

3. Pendidikan

Penelitian yang dilakukan Erlinda dan Lia bahwa tingkat pendidikan wanita berpengaruh pada kejadian *ca mammae* pada wanita di Kalimantan Timur. Hal ini dapat dilihat pada wanita yang memiliki pendidikan tingkat pertama (SD) yang menderita *ca mammae* berjumlah 9 orang (81,8%), wanita yang memiliki tingkat pendidikan menengah (SMP) yang menderita *ca mammae* berjumlah 16 orang (80%) dan wanita yang memiliki tingkat pendidikan atas (SMA) yang menderita *ca mammae* berjumlah 40 orang (28,6%). Sehingga dapat di ambil kesimpulan bahwa terdapat hubungan antara pendidikan dan kejadian *ca mammae* pada wanita di Kalimantan Timur. Hal ini juga sejalan dengan penelitian Widiawati bahwa terdapat hubungan antara tingkat pendidikan formal terhadap kejadian *ca mammae* pada wanita di Dukuh Ngambak Lipuro Bekonang, Sukoharjo. (Sulviana and Kurniasari 2021)

Pendidikan masyarakat yang rendah akan berisiko 1,2 kali mempunyai kualitas hidup yang kurang baik dibandingkan dengan berpendidikan tinggi. Tingkat pendidikan mempengaruhi pola pikir seseorang, semakin tinggi tingkat pendidikan seseorang maka akan berpikir panjang dalam usaha mencari pengobatan dirinya. (Ilmiah, Batanghari, and Nomiko 2020)

Penelitian yang dilakukan oleh Panigoro, Amandito, Viryawan, Santoso, dan Gautami bahwa wanita yang memiliki pendidikan tinggi akan lebih peka terhadap gejala dan segera memeriksakan diri ke rumah sakit sehingga akan mendapatkan pengobatan *ca mammae* lebih awal. Memeriksakan diri sedini mungkin untuk mencegah terjadinya *ca mammae* sangat penting. Maka dari itu, penelitian yang dilakukan oleh Sani, Naab, dan Aziato wanita yang berpendidikan menengah memiliki pengetahuan cukup mengenai pemeriksaan payudara untuk mendeteksi *carcinoma* begitupun semakin tinggi pendidikan maka pengetahuan dan kesadaran untuk

memeriksakan sendiri *ca mammae* akan semakin tinggi. (Sulviana and Kurniasari 2021)

4. Pekerjaan

   Faktor pekerjaan dapat menyebabkan peningkatan risiko *ca mammae*. Hasil penelitian yang yang menyebutkan bahwa jenis pekerjaan tertentu memiliki risiko terhadap *carcinoma* payudara, sesuai dengan penelitian Karima yang menyebutkan bahwa jenis pekerjaan merupakan salah satu faktor sosial demografi yang dapat meningkatkan risiko *ca mammae*. Hal ini berkaitan dengan paparan estrogen lingkungan atau zat karsinogenik di lingkungannya. (Kurniati and Nafiah 2019)

   Salah satu studi menemukan bahwa terjadi peningkatan risiko di kalangan wanita yang bekerja pada fasilitas sterilisasi komersial yang terpapar tingkat etilen dari tinggi oksida, dimana bahan kimia ini telah terbukti dapat menyebabkan *ca mammae* pada hewan percobaan. Pekerjaan shift malam juga dapat meningkatkan risiko terjadinya *ca mammae*. Pada sebagian besar penelitian, perawat yang bekerja di shift malam dan pramugari akan mengalami gangguan ritme sirkadian yang disebabkan oleh persimpangan beberapa zona waktu. Sejumlah penelitian menunjukkan adanya peningkatan risiko *ca mammae* pada wanita yang terpajan beberapa pelarut, pestisida, logam, industri kimia dan tekstil. Pertumbuhan risiko *ca mammae* juga diamati pada wanita yang dipekerjakan di industri farmasi, produksi kosmetik, penata rambut, perawat, teknisi laboratorium, ahli kebersihan gigi dan produksi mobil (Kurniati and Nafiah 2019)

5. Usia *menarche*

   Menarche adalah istilah ketika seorang wanita mengalami haid pertama kalinya. Usia saat *menarche* <12 tahun akan menyebabkan paparan hormon estrogen pada tubuh menjadi lebih cepat sehingga dapat memicu pertumbuhan sel pada bagian tubuh tertentu secara tidak normal yang berpengaruh terhadap proses proliferasi jaringan

termasuk jaringan payudara. (Hasnita, Harahap, and Defrin 2019)

Usia *menarche* gadis remaja bervariasi, yaitu antara 10-16 tahun, tetapi rata-ratanya 12,5 tahun. Semakin muda seorang wanita mengalami *menarche* maka rentang waktu antara pertumbuhan payudara dengan kehamilan cukup bulan pertama kali lebih lama dibanding wanita yang usia *menarche* lebih tua. Selama waktu ini, jaringan payudara immatur, lebih aktif dan rentan terhadap pengaruh hormon. Kondisi *menarche* dini karena mendapat produksi hormon estrogen lebih banyak dibanding wanita lain pada umumnya sehingga berisiko dengan beberapa penyakit seperti *ca mammae*, mioma uteri dan *carcinoma* ovarium. (Anggraini 2018) Penelitian Nurhayati tahun 2018 di Kota Padang menunjukkan usia *menarche* <12 tahun memiliki peluang 4,08 kali untuk mengalami *ca mammae*. (Hasnita, Harahap, and Defrin 2019)

6. Status pernikahan

   Riwayat pernikahan merupakan komponen yang penting dalam riwayat penderita yang akan dilaksanakan skrinning untuk *ca mammae*. Wanita yang tidak menikah 50% lebih sering terkena *ca mammae*, karena pada umumnya wanita yang belum menikah mengalami aktivitas hormon reproduksi yang tinggi salah satunya adalah hormon estrogen, kadar hormon yang tinggi dapat berisiko terjadinya *ca mammae.* Status pernikahan juga dihubungkan dengan paritas, riwayat menyusui anak dan pemakaian alat kontrasepsi.(Febrianti, Rachmi, and Zaenab 2017)

7. Jumlah anak

   Efek dari paritas (banyaknya melahirkan) terhadap jumlah risiko *ca mammae* telah lama diteliti. Dalam suatu studi metaanalisis, dilaporkan bahwa wanita nullipara atau belum pernah melahirkan untuk berkembang menjadi *carcinoma* dibandingkan dengan wanita yang multipara (melahirkan lebih dari sekali). (Sukmayenti and Sari 2018)

Nullipara dapat meningkatkan risiko perkembangan *ca mammae* karena lebih lama terpapar dengan hormon estrogen dibandingkan wanita yang memiliki anak. Kadar hormon estrogen yang tinggi selama masa reproduktif wanita, terutama jika tidak diselingi oleh perubahan hormonal pada kehamilan, dapat meningkatkan peluang tumbuhnya sel-sel yang secara genetik telah mengalami kerusakan dan menyebabkan *carcinoma*. (Anggraini 2018)

8. Riwayat menyusui

Menyusui memberikan efek protektif terhadap *ca mammae*, waktu menyusui yang lebih dari 1 tahun akan menurunkan risiko terkena *ca mammae*, dimana terjadi penurunan kadar estrogen dan pengeluaran zat yang memicu *carcinoma* selama proses menyusui. semakin lama wanita menyusui, maka semakin besar efek proteksi terhadap *ca mammae*. (Hasnita, Harahap, and Defrin 2019)

Menyusui dapat mempengaruhi tingkat estrogen dalam tubuh wanita, yang mana hormon estrogen pada wanita adalah bahan utama penyebab *ca mammae*. Menyusui akan menekan siklus menstruasi, menyusui dapat menyebabkan perubahan sel payudara yang membuat sel lebih tahan terhadap mutasi sel terkait *carcinoma*. (Sukmayenti and Sari 2018)

Waktu menyusui yang lebih lama mempunyai efek yang positif dalam menurunkan risiko *ca mammae* dimana terjadi penurunan kadar hormon estrogen dan pengeluaran bahan-bahan pemicu *carcinoma* selama proses menyusui, semakin lama waktu menyusui semakin besar efek perlindungan terhadap *ca mammae* yang ada. Oleh karena itu risiko *ca mammae* akan menurun jika wanita sering menyusui dan dalam jangka waktu yang lama atau 2 tahun. Simpulan, semakin sedikit waktu dalam menyusui anak maka semakin besar risiko terkena *ca mammae*. (Sukmayenti and Sari 2018)

9. Riwayat kontrasepsi

Pemakaian kontrasepsi hormonal terbanyak adalah jenis suntikan dan pil. Kontrasepsi oral (pil) yang paling banyak digunakan adalah kombinasi estrogen dan progesteron. Risiko peningkatan *ca mammae* tersebut juga terjadi pada wanita yang menggunakan terapi hormon seperti hormon eksogen. Hormon eksogen tersebut dapat menyebabkan peningkatan risiko terkena *ca mammae*. Kandungan estrogen dan progesteron pada kontrasepsi oral akan meberikan efek proliferasi berlebih pada kelenjar payudara. (N. Sari and Amran 2019)

Wanita yang menggunakan kontrasepsi oral untuk waktu yang lama mempunyai risiko untuk mengalami *ca mammae*. Penggunaan kontrasepsi hormonal yang telalu lama dapat mengacaukan keseimbangan hormon estrogen dalam tubuh sehingga mengakibatkan terjadinya perubahan sel yang normal menjadi tidak normal. Diketahui bahwa penggunaan kontrasepsi oral lebih dari 5 tahun dapat meningkatkan risiko kejadian *ca mammae*. (N. Sari and Amran 2019) Hal itu terjadi karena setelah pemakaian 4 tahun maka jumlah hormon estrogen akan menumpuk dan bertambah banyak. (Anggraini 2018)

10. Riwayat Keluarga

Hasil analisis menunjukkan seseorang yang memiliki riwayat keluarga *ca mammae* mempunyai risiko 2,778 lebih besar untuk terkena *ca mammae*. Berdasarkan hal tersebut, menunjukkan bahwa riwayat *ca mammae* berperan dalam terjadinya *ca mammae* yang diturunkan dari orang tua atau saudara kandung. Terdapat sekitar 300 gen yang ditemukan mengalami mutasi pada *carcinoma*, yang membuat instabilisasi genomik dan instabilitasi kromosom. (Suryani 2020)

Gen BRCA (*Breast Cancer*) merupakan gen yang terdapat pada DNA dan berperan sebagai pengontrol pertumbuhan sel agar

berjalan dengan normal. Dalam kondisi tertentu gen BRCA mengalami mutasi menjadi BRCA1 dan BRCA2, sehingga mempengaruhi fungsinya dalam mengontrol pertumbuhan dan memberi kemungkinan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol. Seorang wanita yang memiliki keturunan mutasi gen meningkatkan risiko *ca mammae* secara signifikan. (Suryani 2020)

Perubahan ini yang akan berdampak pada proliferasi sel *carcinoma* yang tidak terkendali. Salah satunya adanya mutasi genetik yaitu pada gen BRCA1 dan BRCA2 yang sering ditemukan pada wanita pengidap *ca mammae*. (Suryani 2020)

Ca mammae dapat sporadis, familial dan herediter. *Ca mammae* sporadis berarti penderita tidak memiliki riwayat keluarga yang menderita *ca mammae* paling tidak sampai 2 *degree* seperti orang tua, paman atau bibi dan kakek atau nenek, sebaliknya *ca mammae* familial berarti terdapat riwayat keluarga yang menderita *ca mammae* termasuk lebih dari 1 atau 2 *degree*. Penderita yang mempunyai riwayat *ca mammae* familial, penderita *ca mammae* usia muda (≤40 tahun), Riwayat keluarga merupakan faktor risiko kejadian *ca mammae*. (Azmi et al. 2020)

11. Gaya hidup

Konsumsi lemak merupakan salah satu faktor risiko terjadinya *ca mammae*. Konsumsi lemak jenuh seperti daging, ayam goreng, *fast food*, susu *full cream*, keju, mentega, telur dan gorengan akan meningkankan risiko seorang wanita untuk terkena *ca mammae*. Penelitian yang dilakukan oleh Balasubramaniam yang menemukan bahwa wanita yang mengonsumsi lemak lebih dari 30 g/hari memiliki risiko 2,4 kali untuk mengalami *ca mammae*.(Maria, Sainal, and Nyorong 2017)

Hal ini menunjukkan bahwa wanita yang memiliki kebiasaan dalam pola konsumsi makanan berlemak dapat menyebabkan tubuh menghasilkan lebih banyak estrogen dan akan memicu proses

pembelahan sel yang tidak normal. Senyawa lemak juga menghasilkan radikal bebas sehingga dapat memicu pertumbuhan sel *carcinoma*. Lemak yang menumpuk dalam tubuh akan memengaruhi hormon yang pada akhinya membuat sel-sel tumbuh menjadi tidak normal dan menjadi *carcinoma*, sehingga penelitian ini menganjurkan kepada para wanita untuk mengurangi frekuensi konsumsi lemak yang biasanya dikonsumsi. Dengan mengurangi frekuensi konsumsi lemak dalam pola makan maka tingkat estrogen ada pada tingkat yang lebih rendah dan lebih aman dalam beberapa tahun ke depan. (Maria, Sainal, and Nyorong 2017)

2.2.3 Klasifikasi *Ca mammae*

1. Karsinoma duktal invasif, merupakan 75% dari keseluruhan *ca mammae*. Lesi ini ditandai oleh tidak adanya gambaran histologik yang khusus. Tumor ini konsistensinya keras dan terasa berpasir ketika dipotong. Sering terdapat komponen *Ductal Carcinoma Insitu* (DCIS) di dalam spesimen. Umumnya metastasis ke kelenjar getah bening aksila, metastasis jauh sering ditemukan di tulang, paru, liver dan otak. Prognosis lebih buruk dibanding subtipe histologik yang lain (*mucinous, colloid, tubular dan medullar*).(Suyatno, Pasaribu, and T 2018)
2. Karsinoma lobular invasif, merupakan 5%-10% dari keseluruhan *ca mammae*. Secara klinis lesi sering memiliki area abnormal yang menebal (*ill-defined thickening*) di dalam payudara. Secara mikroskopis gambaran yang khas adalah sel kecil tunggal atau Indian file pattern. Karsinoma lobular invasif cenderung untuk tumbuh di sekitar duktus dan lobulus. Multisentris dan bilateral lebih sering terlihat pada karsinoma lobular dibanding karsinoma duktal. Juga metastasis ke kelenjar getah bening aksila, lebih sering metastasis jauh ke tempat yang tidak umum (mening dan permukaan serosa).

Prognosis serupa dengan karsinoma duktal invasif.(Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

3. Karsinoma *tubular*, hanya merupakan 2% dari *ca mammae*. Diagnosis ditegakan bila lebih dari 75% tumor menunjukkan formasi tubule. Jarang metastasis ke kelenjar getah bening aksila. Prognosis sangat lebih bagus dibanding tipe lain.(Suyatno, Pasaribu, and T 2018)
4. Karsinoma *medullar*, merupakan 5%-7% dari *Ca mammae*. Secara histologik lesi ditandai oleh inti dengan differensiasi buruk, *a syncytial growth pattern*, batas tegas, banyak infiltrasi limfosit dan plasma sel, dan sedikit atau tanpa DCIS. Prognosis untuk penderita yang murni karsinoma medullar adalah baik, tapi bila bercampur dengan komponen duktal invasif prognosisnya sama dengan karsinoma duktal. (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)
5. Karsinoma *mucinous* atau koloid, merupakan 3% dari *ca mammae*. Ditandai oleh akumulasi yang menonjol dari mucin ekstraseluler melingkupi kelompok sel tumor. Karsinoma koloid tumbuh lambat dan cenderung untuk besar ukurannya (*bulky*). Bila terdapat predominan musinous, prognosis baik. (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

2.2.4 Patologi *Ca mammae*

Karsinoma ductal in situ atau *Ductal Carcinoma Insitu* (DCIS) merupakan tipe paling sering dari *noninvasive breast cancer,* 15% dari semua kasus baru *ca mammae* di Amerika serikat. In situ berarti di tempat, sehingga duktal karsinoma in situ berarti pertumbuhan sel tak terkontrol yang masih dalam duktus. Oleh karena itu beberapa pakar meyakini DCIS merupakan lesi precancer. Umumnya lesi tunggal, terjadi dalam satu payudara tapi pasien dengan DCIS risiko juga lebih tinggi untuk menderita *ca mammae* kontra lateral. Sangat sedikit kasus DCIS muncul sebagai massa yang teraba, umumnya didiagnosis dengan mamografi gambaran yang sering berupa mikrokalsifikasi yang

berkelompok (*clustered microcalcifications*), DCIS terkadang muncul sebagai *pathologic nipple discharge* dengan atau tanpa massa. Dengan terapi tepat dan segera, rata-rata survival lima tahun (*five-year survival*) untuk DCIS mencapai 100%. (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

2.2.5 Gejala Klinis *Ca mammae*

Tanda dan gejala payudara seringkali diabaikan atau tidak disadari kehadirannya karena sebelum menuju pada tahap tertentu, *carcinoma* tersebut belum memunculkan gangguan pada penderitanya. Hal tersebut diduga disebabkan oleh kurangnya kepekaan penderita terhadap tanda dan gejala atau penundaan pencarian pengobatan.(Krisdianto 2019)

Tanda dan gejala yang mengindikasikan *ca mammae* adalah:

1. Terjadi perubahan ukuran pada payudara, dalam hal ini perubahan ukuran dapat terjadi hanya pada salah satu payudara, baik terlihat lebih kecil atau lebih besar, atau terlihat kecondongan tidak wajar ke suatu arah tertentu. (Krisdianto 2019)
2. Perubahan pada kulit:
    a. Terdapat kerutan atau cekungan pada permukaan kulit payudara. Kondisi kulit yang menebal serta mengerut seperti kulit jeruk disebutjuga sebagai kondisi *peau d'orange*.
    b. Kemerahan, pembengkakan, dan terasa lebih hangat dari suhu normal (seperti tanda-tanda infeksi).
c. Rasa gatal.(Krisdianto 2019)
3. Terdapat benjolan pada payudara:
    a. Benjolan selalu ada, tidak hilang timbul meskipun melewati siklus menstruasi.
    b. Benjolan terasa keras atau dapat juga terasa lembut yang tidak sakit dan tidak bergerak seperti tertambat pada dada.
    c. Benjolan pada ketiak, pada umumnya berukuran sangat kecil dan biasanya menandakan bahwa *ca mammae* telah menyebar

hingga modus limfa. Benjolan umumnya tidak terasa sakit dan lembut.(Krisdianto 2019)

4. Perubahan pada puting
    a. Puting tertarik ke arah dalam, atau terdapat lekukan
    b. Puting mengeluarkan cairan, disertai dengan keluarnya darah (juga merupakan tanda tumor benignan)
    c. Mengeras, terdapat luka atau bisul, serta kulit putting bersisik. (Krisdianto 2019)

2.2.6 Diagnosa *Ca mammae*

Diagnosis *ca mammae* terdiri dari anamnesis, pemeriksaan fisik pemeriksaan penunjang (serta pemeriksaan laboratorium):

a. Anamnesis

Keluhan utama pada penderita *ca mammae* adalah: 1. Keluhan pada payudara berupa adanya benjolan. Umumnya benjolan ini tidak disertai rasa nyeri, 2. Atau ada luka, *nipple discharge*, kulit jeruk, atau puting yang tertarik, atau keluhan-keluhan organ target metastasis seperti nyeri tulang, keluhan paru, atau liver, ataupun otak, 3. Mulai terjadinya keluhan, 4. Menstruasinya (*premenopause* atau sudah post*menopause*), dan 5. Riwayat keluarga yang menderita *carcinoma*. (Ashariati 2019)

b. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik meliputi pemeriksaan status lokalis, regionalis, dan sistemik. Biasanya pemeriksaan fisik dimulai dengan menilai status generalis (tanda vital-pemeriksaan menyeluruh tubuh) untuk mencari kemungkinan adanya metastase dan atau kelainan medik sekunder. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan untuk menilai status lokalis dan regionalis. Pemeriksaan ini dilakukan secara sistematis, inspeksi dan palpasi. Inspeksi dilakukan dengan penderita duduk, pakaian atas dan bra dilepas dan posisi lengan di samping, di atas kepala dan bertolak pinggang. Inspeksi pada kedua payudara,

aksila dan sekitar klavikula yang bertujuan untuk mengidentifikasi tanda tumor primer dan kemungkinan metastasis ke kelenjar getah bening. (Panigroro, Hernowo, and Purwanto 2019)

Palpasi payudara dilakukan pada pasien dalam posisi terlentang (supine), lengan ipsilateral di atas kepala dan punggung diganjal bantal. kedua payudara dipalpasi secara sistematis, dan menyeluruh baik secara sirkular ataupun radial. Palpasi aksila dilakukan dilakukan dalam posisi pasien duduk dengan lengan pemeriksa menopang lengan pasien. Palpasi juga dilakukan pada infra dan supraklavikula. (Panigroro, Hernowo, and Purwanto 2019)

Status lokalis : Payudara kanan atau kiri atau bilateral, massa tumor : lokasi, ukuran, konsistensi, bentuk dan batas tumor. Terfiksasi atau tidak ke kulit, m.pectoral atau dinding dada. Perubahan kulit : kemerahan, *dimpling*, edema/nodul satelit, *peau de orange*, ulserasi. Perubahan puting susu/*nipple*: tertarik, erosi, krusta, *discharge*. (Panigroro, Hernowo, and Purwanto 2019)

Status kelenjar getah bening Kgb aksila: jumlah, ukuran, konsistensi, terfiksir terhadap sesama atau jaringan sekitar. Kgb infraklavikula dan kgb supraklavikula : sama, Pemeriksaan pada daerah metastasis, lokasi : tulang, hati, paru, otak (Panigroro, Hernowo, and Purwanto 2019)

c. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang untuk menegakkan *ca mammae* adalah sebagai berikut:

1) *Mammografi*

Mamografi adalah pencitraan menggunakan sinar X pada jaringan payudara yang dikompresi. Mamogram adalah gambar hasil mamografi. Untuk memperoleh interpretasi hasil pencitraan yang baik, dibutuhkan dua posisi mamogram dengan proyeksi berbeda 45 derajat (kraniokaudal dan mediolateralobligue). Mamografi dapat bertujuan skrining *ca mammae*, diagnosis *ca*

mammae, dan *follow up*/ kontrol dalam pengobatan. Mammografi dikerjakan pada wanita usia diatas 35 tahun, namun karena payudara orang Indonesia lebih padat maka hasil terbaik mamografi sebaiknya dikerjakan pada usia >40 tahun. (Panigroro, Hernowo, and Purwanto 2019)

Pemeriksaan Mamografi sebaiknya dikerjakan pada hari ke 7-10 dihitung dari hari pertama masa menstruasi; pada masa ini akan mengurangi rasa tidak nyaman pada wanita pada waktu di kompresi dan akan memberi hasil yang optimal. Untuk standarisasi penilaian dan pelaporan hasil mamografi digunakan BIRADS yang dikembangkan oleh *American College of Radiology*. (Panigroro, Hernowo, and Purwanto 2019)

2) *MRI*

MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) merupakan instrument yang sensitif untuk deteksi *ca mammae*, karena itu *MRI* sangat baik untuk detek *local recurrence* pasca BCT (*breast conserving treatment*) atau augmentasi payudara dengan implant, deteksi multifocal *cancer* dan sebagai tambahan terhadap mamografi pada kasus tertentu. *MRI* sangat berguna dalam skrining penderita usia muda dengan densitas payudara yang padat yang memiliki risiko *ca mammae* yang tinggi. Sensitivitas *MRI* mencapai 98% tapi spesifisitasnya rendah, biaya pemeriksaan mahal dan waktu pemeriksaan yang lama oleh karena ini *MRI* belum menjadi prosedur rutin. (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

3) Biopsi

Biopsi payudara adalah tes yang mengambil jaringan atau cairan dari area yang mencurigakan. Sel yang dikeluarkan diperiksa di bawah mikroskop dan diuji lebih lanjut untuk memeriksa keberadaan *ca mammae*. Biopsi adalah satu-satunya prosedur diagnostik yang pasti dapat menentukan apakah area yang mencurigakan bersifat *carcinoma*. Kebanyakan wanita tidak

perlu dirawat di rumah sakit untuk prosedur ini. Biasanya, hanya diperlukan anestesi. lokal. Biopsi *ca mammae* dibagi menjadi beberapa jenis yaitu: (1) Biopsi Aspirasi Jarum Halus (*Fine Needle Aspiration Biopsy);* (2) Biopsi Jarum Inti (*Core Needle Biopsy*); dan (3) Biopsi Bedah (*Open Surgical Biopsy*). (Sakura 2018)

Biopsi Aspirasi Jarum Halus ((*Fine needle Aspiration Biopsy* atau FNAB). Dalam biopsi FNAB, jarum yang sangat tipis dan berlubang yang dilekatkan pada syringe yang digunakan untuk menarik (aspirasi) sejumlah kecil jaringan dari area yang dicurigakan. Jarum yang digunakan untuk biopsi FNAB lebih tipis daripada yang digunakan untuk tes darah.

Biopsi Jarum Inti (*Core Needle Biopsy*). Biopsi inti menggunakan jarum yang lebih besar dengan ujung khusus digunakan untuk mengangkat sampel jaringan payudara yang lebih besar . (Sakura 2018)

Biopsi Bedah (*Open Surgical Biopsy*). Dilakukan dengan cara membuat sayatan kecil di kulit dan jaringan payudara untuk mengangkat sebagian atau seluruh benjolan. Biopsi jenis ini dilakukan ketika biopsi jarum tidak dimungkinkan (misalnya, karena tidak ada benjolan yang dirasakan). Ini juga dapat dilakukan setelah biopsi jarum untuk memastikan tidak ada benjolan *carcinoma* yang terlewat. Ada 2 jenis biopsi bedah yaitu: (1) Biopsi insisi dilakukan bila hanya menghilangkan sebagian dari area yang mencurigakan, cukup untuk membuat diagnosis; dan (2) Biopsi eksisi dilakukan bila menghilangkan seluruh tumor atau daerah abnormal, dengan atau tanpa mengambil tepi jaringan payudara yang normal (tergantung pada alasan biopsi). (Sakura 2018)

4) Pemeriksaan Immunohistokimia

Pemeriksaan Imunohistokimia (IHK) adalah metode pemeriksaan menggunakan antibodi sebagai probe untuk mendeteksi antigen dalam potongan jaringan (*tissue sections*) ataupun bentuk preparasi sel lainnya. IHK merupakan standar dalam menentukan subtipe *ca mammae*. Pemeriksaan IHK pada karsinoma payudara berperan dalam membantu menentukan prediksi respons terapi sistemik dan prognosis. (Panigroro, Hernowo, and Purwanto 2019)

Pemeriksaan imunohistokimia yang standar dikerjakan untuk *ca mammae* adalah: 1. Reseptor hormonal yaitu reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR) 2. HER2 3. Ki-67 Pemeriksaan ER dan PR dilakukan pada material dari blok parafin (*spesimen core biopsy* dan eksisi), dan dapat juga dari hapusan sitologi atau *cell block*. Pemeriksaan harus dilakukan pada spesimen yang difiksasi dengan *Neutral Buffer Formalin* (NBF) 10%.Hasil dinyatakan positif apabila > 1% inti sel terwarnai (baik dengan intensitas lemah, sedang, ataupun kuat). Pemeriksaan status HER2 (c-erbB-2, HER2/neu) saat ini telah direkomendasikan untuk karsinoma payudara invasif (DCIS tidak dievaluasi untuk HER2). Pemeriksaan HER2 harus dilakukan pada blok paraffin dari jaringan yang difiksasi dengan NBF 10% dan tidak dapat dilakukan dari hapusan sitologi. Hasil dinyatakan HER2 positif pada HER2 +3, sedangkan HER2 +2 memerlukan pemeriksaan lanjutan berupa hibridisasi in situ. (Panigroro, Hernowo, and Purwanto 2019)

5) *Bone Scan, Fhoto Thorax*, USG Abdomen

Pemeriksaan *bone scan* bertujuan untuk evaluasi metastasis di tulang. Pemeriksaan ini dianjurkan pada kasus, *advanced local disease*, *lymfe node metastases*, *distant metastases* dan ada simptom pada tulang. *Bone scan* secara rutin tidak dianjurkan

pada stadium dini yang asimtommatis karena berdasarkan beberapa penelitian hanya 2% hasil yang positif pada kondisi ini. Berbeda halnya pada yang simtomatis stadium III, insiden positif *bone scan* mencapai 25% oleh karenanya pemeriksaan bone scann secara rutin sangat bermanfaat. Protokol PERABOI (Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi Indonesia) merekomendasikan pemeriksaan ini bila sitologi sangat mencurigai pada lesi diatas 5 cm. Foto torak dan USG abdomen rutin dilakukan untuk melihat adanya metastasis di paru, pleura, mediastinus dan organ viseral (terutama hepar). (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

d. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium darah yang dianjurkan adalah darah rutin alkaline phospatase, SGOT, SGPT dan tumor marker. Kadar alkaline phospatase yang tinggi dalam darah mengindikasikan adanya metastatiska liver, saluran empedu dan tulang. SGOT dan SGPT merupakan gambaran fungsi liver, kadar yang tinggi dalam darah mengindikasikan kerusakan atau metastasis pada liver. Tumor marker untuk *ca mammae* yang dianjurkan *American Society of Clinical Oncology* adalah *carcinoembryonic antigen* (CEA), *cancer antigen* (CA) 15-3, dan CA 27.29. Pemeriksaan ini sensitif tapi tidak spesifik oleh karena itu dianjurkan untuk follow up Pemeriksaan genetika BRCA-1 dan BRCA-2 dianjurkan pada penderita dengan keluarga tingkat pertama menderita *ca mammae* atau ovarium. (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

2.2.7 Stadium *Ca mammae*

Stadium *ca mammae* perlu ditentukan sebelum memulai pengobatan. Pada umumnya, stadium ditentukan berdasarkan klasifikasi TNM dari *The American Joint Comittee on Cancer* (AJCC). Dalam

penentuan stadium, *carcinoma* dikategorikan berdasarkan tahap T, N, dan M

1. Kategori T (Tumor)
    a. TX Tumor primer tidak bisa diperiksa
    b. T0 Tumor primer tidak terbukti
    c. Tis Karsinoma in situ.
        1) Tis (DCIS) = *ductal carcinoma in situ*
        2) Tis (LCIS) = *lobular carcinoma in situ*
        3) Tis (Paget's) = *Paget's disease* pada puting payudara tanpa tumor
    d. T1 Tumor 2 cm atau kurang pada dimensi terbesar
        1) T1mic Mikroinvasi 0.1 cm atau kurang pada dimensi terbesar
        2) T1 a Tumor lebih dari 0.1 cm tetapi tidak lebih dari 0.5 cm pada dimensi terbesar
        3) T1b Tumor lebih dari 0.5 cm tetapi tidak lebih dari 1 cm pada dimensi terbesar
        4) T1c Tumor lebih dari 1 cm tetapi tidak lebih dari 2 cm pada dimensi terbesar
    e. T2 Tumor lebih dari 2 cm tetapi tidak lebih dari 5 cm padadimensi terbesar
    f. T3 Tumor berukuran lebih dari 5 cm pada dimensi terbesar
    g. T4 Tumor berukuran apapun dengan ekstensi langsung ke dinding dada / kulit
        1) T4a Ekstensi ke dinding dada, tidak termasuk otot pectoralis
        2) T4b Edema (termasuk *peau d'orange*) atau ulserasi kulit payudara atau *satellite skin nodules* pada payudara yang sama
        3) T4c Gabungan T4a dan T4b
        4) T4d *Inflammatory carcinoma*

2. Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N)
    a. Nx KGB regional tak dapat dinilai (seperti: sudah diangkat)
    b. N0 Tak ada metastasis KGB regional
    c. N1 Metastasis pada KGB aksila ipsilateral level I dan II yang masih dapat digerakkan
        1) pN1mi Mikrometastasis >0,2 mm < 2 mm
        2) pN1a 1-3 KGB aksila
        3) pN1b KGB mamaria interna dengan metastasis mikro melalui *sentinel node biopsy* tetapi tidak terlihat secara klinis
        4) pN1c T1-3 KGB aksila dan KGB mamaria interna denganmetastasis mikro melalui sentinel node biopsy tetapi tidakterlihat secara klinis
    d. N2 Metastasis pada KGB aksila ipsilateral yang terfiksir atau matted, atau KGB mamaria interna yang terdekteksi secara klinis jika tidak terdapat metastasis KGB aksila secara klinis.
        1) N2a Metastatis pada KGB aksila ipsilateral yang terfiksir satu sama lain (*matted*) atau terfiksir pada struktur lain
        2) pN2a 4-9 KGB aksila
        3) N2b Metastasis hanya pada KGB mamaria interna yang terdekteksi secara klinis (Terdeteksi secara klinis maksudnya terdeteksi pada pemeriksaan imaging (tidak termasuk *lymphoscintigraphy*) atau pada pemeriksaan fisik atau terlihat jelas pada pemeriksaan patologis) dan jika tidak terdapat metastasis KGB aksila secara klinis.
        4) pN2b KGB mamaria interna, terlihat secara klinis tanpa KGB aksila
    e. N3 Metastatis pada KGB infraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila, atau pada KGB mamaria interna yang terdekteksi secara klinis dan jika terdapat metastasis KGB aksila secara klinis; atau metastasis pada KGB supraklavikula

ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila atau mamaria interna

1) N3a Metastasis pada KGB infraklavikula ipsilateral
2) pN3a > 10 KGB aksila atau infraklavikula
3) N3b Metastasis pada KGB mamaria interna ipsilateral dan KGB aksila
4) pN3b KGB mamaria interna, terlihat secara klinis, dengan KGB aksila atau >3 KGB aksila dan mamaria interna dengan metastasis mikro melalui *sentinel node biopsy* namun tidak terlihat secara klinis
5) N3c Metastasis pada KGB supraklavikula ipsilateral
6) pN3c KGB supraklavikula

3. Metastasis Jauh (M)
    a. Mx Metastasis jauh tak dapat dinilai
    b. M0 Tak ada metastasis jauh
    c. M1 Terdapat Metastasis jauh. (Panigroro, Hernowo, and Purwanto 2019)

Tabel 2.3. Stadium *Ca mammae* (Panigroro, Hernowo, and Purwanto 2019)

Stadium	T	N	M
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	N1-2	M0
Stadium IIIB	T4	N0-2	M0
Stadium IIIC	Semua T	N3	M0
Stadium IV	Semua T	Semua N	M1

Dijelaskan lebih rinci tentang stadium *ca cammae*, yaitu :

1. Stadium 0 : Pada stadium ini, *carcinoma* tidak atau belum menyebar keluar dari pembuluh atau saluran payudara dan kelenjar-kelenjar (*lobular*) susu pada payudara. Stadium inilah yang disebut dengan DCIS atau *carcinoma* yang tidak invasif..
2. Stadium 1 : Pada stadium ini, tumor masih sangat kecil dan tidak menyebar serta tidak ada titik pada pembuluh getah bening. Besarnya tumor tidak lebih dari 2-2,25cm, dan tidak terdapat penyebaran (*metastase*) pada kelenjar getah bening ketiak. Pada stadium I ini, kemungkinan penyembuhan secara sempurna adalah 70%. Untuk memeriksa ada atau tidak metastase ke bagian tubuh lain, harus diperiksa dilaboratorium.
3. Stadium IIA : Pada stadium ini, penderita mengalami hal-hal ssebagai berikut:
    a) Diameter tumor lebih kecil atau sama dengan 2 cm dan telah ditemukan pada titik-titik pada saluran getah bening diketiak.
    b) Diameter tumor lebih lebar dari 2 cm, tapi tidak lebih dari 5 cm. Belum menyebar ketitik-titik pembuluh getah bening pada ketiak.
    c) Tidak ada tanda-tanda tumor pada payudara, tapi ditemukan pada titik-titik di pembuluh getah bening ketiak.
4. Stadium IIB : Pada stadium ini, penderita *ca mammae* akan mengalami atau berada pada kondisi sebagai berikut:
    a) Diameter tumor lebih lebar dari 2 cm tapi tidak lebih dari 5cm
    b) Telah menyebar pada titik-titik di pembuluh getah bening ketiak,dan
    c) Diameter tumor lebih lebar dari 5 cm, tapi belum menyebar.
5. Stadium IIIA : Pada stadium ini, penderita *ca mammae* berada dalam kondisi sebagai berikut:
    a) Diameter tumor lebih kecil dari 5 cm dan telah menyebar ke titik-titik pada pembuluh getah bening ketiak

b) Diameter tumor lebih besar dari 5cm dan telah menyebar ke titik-titik pada pembuluh getah bening ketiak

6. Stadium IIIB: Pada stadium ini, tumor telah menyebar ke dinding dada atau menyebabkan dan bisa terdapat luka bernanah di payudara atau di diagnosa sebagai *inflammatory breast cancer*. Bisa juga sudah menyebar ketitik-titik pada pembuluh getah bening diketiak dan lengan atas, tetapi tidak menyebar ke bagian lain dari organ tubuh.
7. Stadium IIIC : Pada stadium ini, kondisinya hampir sama dengan stadium III b, tetapi *carcinoma* telah menyebar ke titik-titik pada pembuluh getah bening dalam grup N3. *Carcinoma* telah menyebar lebih dari 10 titik disaluran getah bening di bawah tulang selangka.
8. Stadium IV: Pada tahap ini, kondisi penderita tentu sudah mencapai tahap parah yang sangat kecil kemungkinannya bisa disembuhkan. Pada stadium ini, ukuran tumor sudah tidak bisa ditentukan lagi dan telah menyebar atau bermetastasis ke lokasi yang jauh, seperti pada tulang, paru-paru, liver, tulang rusuk, atau organ-organ tubuh lainnya. (Krisdianto 2019)

2.2.8 Penatalaksanaan *Ca mammae*

Pengobatan *ca mammae* bertujuan untuk mendapatkan kesembuhan yang tinggi dengan kualitas hidup yang baik. Oleh karena itu terapi dapat bersifat kuratif atau paliatif. Terapi kuratif ditandai oleh adanya periode bebas penyakit (*disease free interval*) dan peningkatan harapan hidup (*overall survival*), dilakukan pada *ca mammae* stadium 1, II dan III. Terapi paliatif bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup tanpa adanya periode bebas penyakit, umumnya dilakukan pada stadium IV Kesembuhan yang tinggi dengan kualitas hidup yang baik akan tercapai bila *carcinoma* diterapi pada stadium dini. (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

Terapi pada *ca mammae* harus didahului dengan diagnosa yang lengkap dan akurat (termasuk penetapan stadium). Diagnosa dan terapi pada *ca mammae* haruslah dilakukan dengan pendekatan humanis dan komprehensif. Terapi pada *ca mammae* sangat ditentukan luasnya penyakit atau stadium dan ekspresi dari agen biomolekuler atau biomolekuler-signaling. (Panigroro, Hernowo, and Purwanto 2019)

Terapi pada *ca mammae* selain mempunyai efek terapi yang diharapkan, juga mempunyai beberapa efek yang tak diinginkan (*adverse effect*), sehingga sebelum memberikan terapi haruslah dipertimbangkan untung ruginya dan harus dikomunikasikan dengan penderita dan keluarga. Selain itu juga harus dipertimbangkan mengenai faktor usia, *comorbid, evidence-based, cost effective*, dan kapan menghentikan seri pengobatan sistemik termasuk *end of life isssues*. Pembedahan merupakan terapi yang paling awal dikenal untuk pengobatan *ca mammae*. (Panigroro, Hernowo, and Purwanto 2019)

1. Operasi (Pembedahan)

   Terapi pembedahan yaitu terapi atas masalah lokal dan regional: Mastektomi, *breast conserving surgery*, diseksi aksila dan terapi terhadap rekurensi lokal/regional. Terapi pembedahan dengan tujuan terapi hormonal : ovariektomi, adrenalektomi, dsb. Terapi terhadap tumor residif dan metastase, dan terapi rekonstruksi, terapi memperbaiki kosmetik atas terapi lokal/regional, dapat dilakukan pada saat bersamaan (*immediate*) atau setelah beberapa waktu (*delay*). (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

   Jenis pembedahan pada *ca mammae*:

   a. Mastektomi Radikal Modifikasi (MRM)

      MRM adalah tindakan pengangkatan tumor payudara dan seluruh payudara termasuk kompleks puting-areola, disertai diseksi kelenjar getah bening aksilaris level I sampai II secara *en bloc*. Indikasi: *ca mammae* stadium I, II, IIIA dan IIIB. Bila diperlukan pada stadium IIIb, dapat dilakukan setelah terapi

neoajuvan untuk pengecilan tumor. (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

b. Mastektomi Radikal Klasik (*Classic Radical Mastectomy*)

CRM adalah operasi pengangkatan seluruh jaringan payudara beserta tumor, *nipple* areola komplek, kulit diatas tumor, otot pektoralis mayor dan minor serta diseksi aksila level I-III. Operasi ini dilakukan bila ada infiltrasi tumor ke *fascia* atau otot pektoral tanpa ada metastasis jauh. Jenis operasi ini mulai ditinggalkan karena morbiditas tinggi sementara nilai kuratifitas sebanding dengan MRM. (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

c. Mastektomi Simpel

Mastektomi simpel adalah pengangkatan seluruh payudara beserta kompleks puting-areolar,tanpa diseksi kelenjar getah bening aksila.

Indikasi: Tumor *phyllodes* besar, keganasan payudara stadium lanjut dengan tujuan paliatif menghilangkan tumor, Penyakit Paget tanpa massa tumor, dan DCIS.

d. *Breast Conserving Therapy* (BCT)

Pengertian BCT secara klasik meliputi: BCS *(Breast Conserving Surgery)*, dan Radioterapi (*whole breast dan tumor sit*). BCS adalah pembedahan atas tumor payudara dengan mempertahankan bentuk (*cosmetic*) payudara, dibarengi atau tanpa dibarengi dengan rekonstruksi. Tindakan yang dilakukan adalah lumpektomi atau kuadrantektomi disertai diseksi kelenjar getah bening aksila level 1 dan level 2. Tujuan utama dari BCT adalah eradikasi tumor secara onkologis dengan mempertahankan bentuk payudara dan fungsi sensasi. BCT merupakan salah satu pilihan terapi lokal *ca mammae* stadium awal. Beberapa penelitian RCT (*Randomized Controlled Trial*) menunjukkan DFS (*Disease Free Survival*) dan OS (*Overall*

survival) yang sama antara BCT dan mastektomi. Namun pada *follow up* 20 tahun rekurensi lokal pada BCT lebih tinggi dibandingkan mastektomi tanpa ada perbedaan dalam OS. Sehingga pilihan BCT harus didiskusikan terutama pada penderita *ca mammae* usia muda. Secara umum, BCT merupakan pilihan pembedahan yang aman pada penderita *ca mammae* stadium awal dengan syarat tertentu. Tambahan radioterapi pada BCS dikatakan memberikan hasil yang lebih baik.

Indikasi : *ca mammae* stadium I dan II dan *ca mammae* stadium III dengan respon parsial setelah terapi neoajuvan.

Kontraindikasi : *ca mammae* yang multisentris, terutama multisentris yang lebih dari 1 kwadran dari payudara, *ca mammae* dengan kehamilan, penyakit vaskuler dan kolagen (relatif), dan tumor di kuadran sentral (relatif). (Panigroro, Hernowo, and Purwanto 2019)

e. Mastektomi dengan teknik onkoplasti

Rekonstruksi bedah dapat dipertimbangkan pada institusi yang mampu ataupun ahli bedah yang kompeten dalam hal rekonstruksi payudara tanpa meninggalkan prinsip bedah onkologi. Rekonstruksi dapat dilakukan dengan menggunakan jaringan autolog seperti *Latissimus Dorsi* (LD) *flap* atau *Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous* (TRAM) *flap*; atau dengan prosthesis seperti silikon. Rekonstruksi dapat dikerjakan satu tahap ataupun dua tahap, misal dengan menggunakan *tissue expander* sebelumnya. (Panigroro, Hernowo, and Purwanto 2019)

f. Mastektomi Subkutan (*Nipple-skin-sparing mastectomy*)

Mastektomi subkutan adalah pengangkatan seluruh jaringan payudara, dengan preservasi kulit dan kompleks puting-areola, dengan atau tanpa diseksi kelenjar getah bening aksila

Indikasi: Mastektomi profilaktik dan prosedur onkoplasti (Panigroro, Hernowo, and Purwanto 2019)

2. Kemoterapi

Kemoterapi adalah proses pemberian obat-obat anti *carcinoma* dalam bentuk kapsul atau melalui infus yang bertujuan membunuh sel *carcinoma*. Kemoterapi berdampak membunuh sel *carcinoma* dan dapat menurunkan metastase. Kemoterapi sering digunakan sebagai tambahan pembedahan, dan juga digunakan untuk tujuan-tujuan paliatif. Terapi ini menyebabkan penekanan sumsum tulang, yang menyebabkan kelelahan, anemia, kecenderungan perdarahan dan peningkatan risiko infeksi. Tujuan kemoterapi adalah menghancurkan sel-sel tumor tanpa kerusakan berlebih pada sel-sel normal. Beberapa jenis *carcinoma* dapat disembuhkan dengan kemoterapi bahkan stadium lanjut hanya 10% dari semua jenis tumor. Penggunaan obat kemoterapi ditujukan dalam tiga area yaitu kuratif, kontrol dan paliatif. Pemberian obat kemoterapi pada area paliative tidak dapat memberikan hasil yang maksimal, tetapi hanya dapat berperan menguarangi gejala dan memperpanjang waktu survival. (Krisdianto 2019)

Obat ini umumnya bekerja dengan menghambat atau mengganggu sintesa DNA dalam siklus sel. Pengobatan kemoterapi bersifat sistemik, berbeda dengan pembedahan atau radiasi yang lebih bersifat lokal/setempat. Ada 3 jenis setting kemoterapi yakni *adjuvant, neoadjuvant* dan primer (paliatif). (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

Adjuvant kemoterapi adalah terapi tambahan setelah terapi utama (pembedahan). Tujuannya adalah untuk mendapatkan penyembuhan yang sempurna (kuratifitas) dan memperlama timbulnya metastasis. *Adjuvant* kemoterapi menurunkan 25% mortalitas *ca mammae*. Indikasi adjuvant kemoterapi adalah: ukuran tumor lebih dari 2 cm, kelenjar getah bening aksila positif metastasis

1 atau lebih, dan kelenjar getah bening aksila negatif tapi penderita berusia kurang dari 35 tahun atau grading tumor 2-3 atau terdapat invasi vaskular atau overekspresi HER2 atau ER/PR negatif. (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

Neoadjuvant kemoterapi adalah pemberian kemoterapi pada penderita *carcinoma* dengan high grade malignancy dan belum pernah mendapat tindakan loco-regional dengan bedah atau radiasi. Neoadjuvant kemoterapi bertujuan untuk memperkecil ukuran tumor (*shrinkage* tumor) dan kontrol mikrometastasis, disamping itu neoadjuvant dapat memberikan informasi tentang respon regimen kemoterapi. (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

Respon terhadap kemoterapi didefinisikan dalam : 1. *Complete response*. Berarti seluruh *carcinoma* atau tumor menghilang; Tidak terlihat lagi adanya *carcinoma* maupun metastasis. Tumor marker turun ke angka normal. Respon ini bertahan lebih dari satu bulan. 2.*Partial response*. Volume *carcinoma* mengecil lebih dari 50%, tidak ada lesi baru ataupun metasasis. Tumor marker angkanya menurun, tapi penyakit masih ada dan respon bertahan lebih dari satu bulan. 3.*Stable disease*/minimal *response*. Volume *carcinoma* mengecil kurang dari 25% atau *carcinoma* tidak mengecil, juga tidak tumbuh membesar. Tumor marker juga tidak berubah secara signifikan. 4.*Disease progression*. *Carcinoma* terlihat tumbuh membesar. Penyakit menunjukkan peningkatan ukuran volume, juga peningkatan yang signifikan dari tumor marker. (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

Kemoterapi primer (paliatif) diberikan pada stadium lanjut (stadium IV), untuk mengendalikan gejala yang ditimbulkan oleh penyakit *carcinoma*. Tujuannya adalah untuk mempertahankan kualitas hidup yang baik, kontrol progresi tumor, dan memperlama harapan hidup. Respon terbaik diperoleh dengan *first line* kemoterapi dan kombinasi regimen. Kombinasi yang sering

dianjurkan adalah anthracycline dengan taxane. (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

3. Radioterapi

Ratioterapi (RT) berfungsi menghancurkan sel-sel tumor menggunakan radiasi ionisasi. Radiasi biasanya digunakan sebagai tindakan tambahan pada pembedahan, untuk memperkecil ukuran tumor atau tujuan-tujuan paliatif. Namun efek sampingnya adalah dapat membuat sel normal dapat terbunuh akibat terapi radiasi. Selain itu dapat terjadi pembentukan jaringan parut pada jaringan normal, timbul fibrosis dan penurunan fungsi organ. Sekitar 60 persen pasien *carcinoma* biasanya akan di rawat dengan terapi radiasi.

RT dapat digunakan sebagai penatalaksanaan primer, adjuvan, atau paliatif. Radiasi sebagai terapi primer dilakukan untuk mendapatkan kesembuhan lokal dari *carcinoma*. Radiasi sebagai terapi tambahan diberikan sebelum dan sesudah operasi untuk membantu dalam menghancarkan sel *carcinoma* dan dapat dipakai beriringan dengan kemoterapi untuk terapi penyakit pada tempat yang tidak dapat diakses pada kemoterapi. Radiasi sebagai terapi paliative dipakai untuk mengurangi nyeri yang berhubungan dengan obstruksi, fraktur patologis, kompresi spinal. Radiasitidak dapat digunakan pada kondisi *carcinoma* yang sudah menyebar karena akan meyebabkan banyak kerusakan jaringan normal.

Pengobatan dengan radiasi dapat memberikan efek samping baik lokal maupun general. Beberapa efek samping general menyebabkan gangguan pada kulit, reaksi kulit akibat radiasi dapat berupa *erythema* atau hiperpigmentasi, dermatitis, *dry desquamation* atau *moist desquamation*. Efek samping lokal pada pasien yang menjalani radiasi bergantung pada tempat dilakukan radiasi. Radiasi yang dilakukan pada kepala dan leher dapat menyebabkan mukositis, *xerostomia* (mulut kering) sebagai salah

satu yang paling memberatkan, perubahan rasa *caries* gigi dan membusuk, osteoradionecrosis. Efek samping pada radiasi dada menyebabkan esophagitis, batuk yang tidak produktif, pneumonitis, fibrosis. Efek samping pada radiasi abdomen mual dan muntah. Radiasi pelvis menyebabkan diare, sistitis, disfungsi ereksi, dapat menyebabkan infertil. Pada otak dapat menyebabkan *cerebral* edema, *alopecia*, iritasi pada kulit kepala, disfungsi kognitif. (Krisdianto 2019)

4. Hormon terapi

Hormonal terapi yang mulai dikembangkan sejak satu abad yang lalu, masih paling efektif dan paling jelas targetnya dari terapi sistemik untuk *ca mammae*. *Adjuvant* hormonal terapi diindikasikan hanya pada payudara yang menunjukkan ekspresi positif dari estrogen reseptor (ER) dan atau progesteron reseptor (PR) tanpa memandang usia, status menopase, status kelenjar getah bening aksila maupun ukuran tumor. ER positif pada sepertiga penderita *ca mammae* dan sepertiga kasus rekurren sedang PR positif pada 50% ER positif. Pemberian terapi hormonal pada pada ER atau PR negatif tidak akan memperbaiki OS ataupun DFS dan bahkan merugikan pada *premenopause*. (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

Tujuan terapi hormonal pada *ca mammae* adalah untuk menghilangkan atau mengurangi estrogen dalam sel tumor (*estrogen deprivation*). Hal ini dapat diperoleh dengan: blockade reseptor dengan *selective estrogen receptor modulator* (SERM), misalnya tamoxifen atau toremifen. Supresi sintesis estrogen pada wanita *postmenopause* dengan aromatase inhibitor, misal anastrozole, letrozole, exemestane atau dengan analoge LHRH (*luteinizing hormone-releasing hormone*) pada wanita *premenopause*. Ablasi ovarium dengan *oophorectomy* atau radiasi eksterna pada premenopaouse. (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

Tamoxifem merupakan adjuvant hormonal yang paling banyak digunakan dan merupakan terapi standar untuk wanita *premenopause*. Terapi ini menurunkan rekurensi hingga 50% dan menurunkan 28% mortalitas *ca mammae* sedangkan ablasi ovarium menghasilkan keuntungan yang serupa dengan kemoterapi pada *premenopause* dengan reseptor hormone positif. (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

Tamoxifen diberikan 20 mg/hari, diberikan selama 5 tahun lebih superior dibanding jangka waktu yang lebih pendek. Pemberian tamoxifen lebih 5 tahun masih belum dapat ditentukan keuntungan dan kerugiannya. Dosis untuk aromatase inhibitor adalah: Anastrozole (Arimidex) 1 mg/ hari per oral, Letrozole (femara) 2,5 mg/hari per oral dan Exemestane (Aromasin) 25 mg/hari per oral. (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

Indikasikan apabila: tanpa pemeriksaan reseptor*, premenopause*, *menopause* 1-5 tahun dengan efek estrogen positif, dan perjalanan penyakit slow dan intermediated growing. (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

5. *Targeted* terapi

Terapi ini ditujukan untuk mengganggu proses yang berperan dalam pertumbuhan sel-sel *carcinoma*. Yang termasuk terapi ini untuk *ca mammae* adalah :

a. Transtuzumab (Herceptin)

Trastuzumab merupakan antibodi monoklonal yang bekerja langsung di receptor HER2/neu (*Human Epidermal Growth Factor Receptor*), dan terbukti secara signifikan memiliki aktivitas anti tumor pada metastasic *breast cancer* dengan overekspresi HER2/neu (25% dari *ca mammae*). Rata-rata respon 30-35% pada *metastasic breast cancer* yang menerima single agent trastuzumab sebagai *first line therapy*. Risiko kematian relatif menurun 20% dengan median *follow up* 30

bulan bila transtuzumab diberikan sebagai kombinasi dengan kemoterapi. Namun kombinasi dengan doxorubicin signifikan meningkatkan kardiotoksisitasnya, oleh karena itu hindari kombinasi trastuzumab dengan doxorubicin. (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

Mekanisme kerja trastuzumab masih dalam perdebatan. Trastuzumab menginduksi penurunan regulasi HER2/neu dan mencegah heterodimerisasi, reestablishing sensitivitas sel *carcinoma* terhadap hormonal terapi dan kemoterapi. Sebagai akibat dari penurunan regulasi ini, p27 diinduksi mengakibatkan siklus sel terhenti (arrest) pada fase G1. selanjutnya trastuzumab mengikat reseptor di *Extra Cytoplasmic Domain* (ECD) biasanya dipisah (cleaved) oleh metalloproteinase. Pemisahan ECD mengakibatkan lebih agresif; hal ini dicegah oleh pengikatan trastuzumab. Akhirnya trastuzumab mungkin menginduksi *antibody dependent cytotoxicity*, mengakibatkan kematian sel. Karena tidak adanya efek samping yang serius, beberapa onkolog cenderung menggunakan trastuzumab pada *metastatic breast cancer* sampai progresi. Lama pemberian trastzumab yang optimal untuk *setting adjuvant* masih belum disepakati. Dosis inisial 4 mg/kg selama 90 menit, dosis *maintenance* 2 mg/kg selama 30 menit. Sebaiknya kombinasi dengan kemoterapi. (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

b. Bevacizumab (Avastin)

Bevacizumab merupakan monoklonal antibodi manusia yang didisain untuk mem-*block* aksi dari *vascular endothelial growth factor* (VEGF). VEGF disekresi sel maligna dan sel nonmaligna hipoksik dan mestimulasi pembentukan pembuluh darah baru dengan pengikatan reseptor spesifik. Toxisitas yang sering adalah hipertensi, epistaksis. proteinuria, demam, sakit

kepala dan menggigil (*chill*). Dosis 3-10 mg/kg iv setiap 2 minggu dalam kombinasi dengan kemoterapi. (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

c. Lapatinib ditosylate (Tykerb)

Lapatinib merupakan antibodi monoklonal yang mampu menghambat dua reseptor dalam sel *carcinoma* (HER1/neu dan HER 2/neu). Diindikasikan pada pada breast cancer yang overekspresi HER1/neu dan atau HER 2. Direkomendasikan untuk dikombinasi dengan capecitabine (2000mg) m^2/hari dalam dua kali pemberian). Dosis lapatinib 1250 mg/ hari dalam dosis tunggal. Keduanya diberikan peroral. Toksisitas: menurunkan *left venticular ejection fraction*, anoreksia, pneumonitis, diare, *nausea, vomitus*, dispepsia dan *rash*. (Suyatno, Pasaribu, and T 2018)

2.2.9 Pencegahan *Ca mammae*

Pencegahan primer adalah usaha agar tidak terkena *ca mammae*. Pencegahan pri mer berupa mengurangi atau meniadakan faktor-faktor risiko yang diduga sangat erat kaitannya dengan peningkatan insiden *ca mammae*. Pencegahan primer atau supaya tidak terjadinya *carcinoma* secara sederhana adalah mengetahui faktor-faktor risiko *ca mammae*, seperti yang telah disebutkan di atas, dan berusaha menghindarinya.

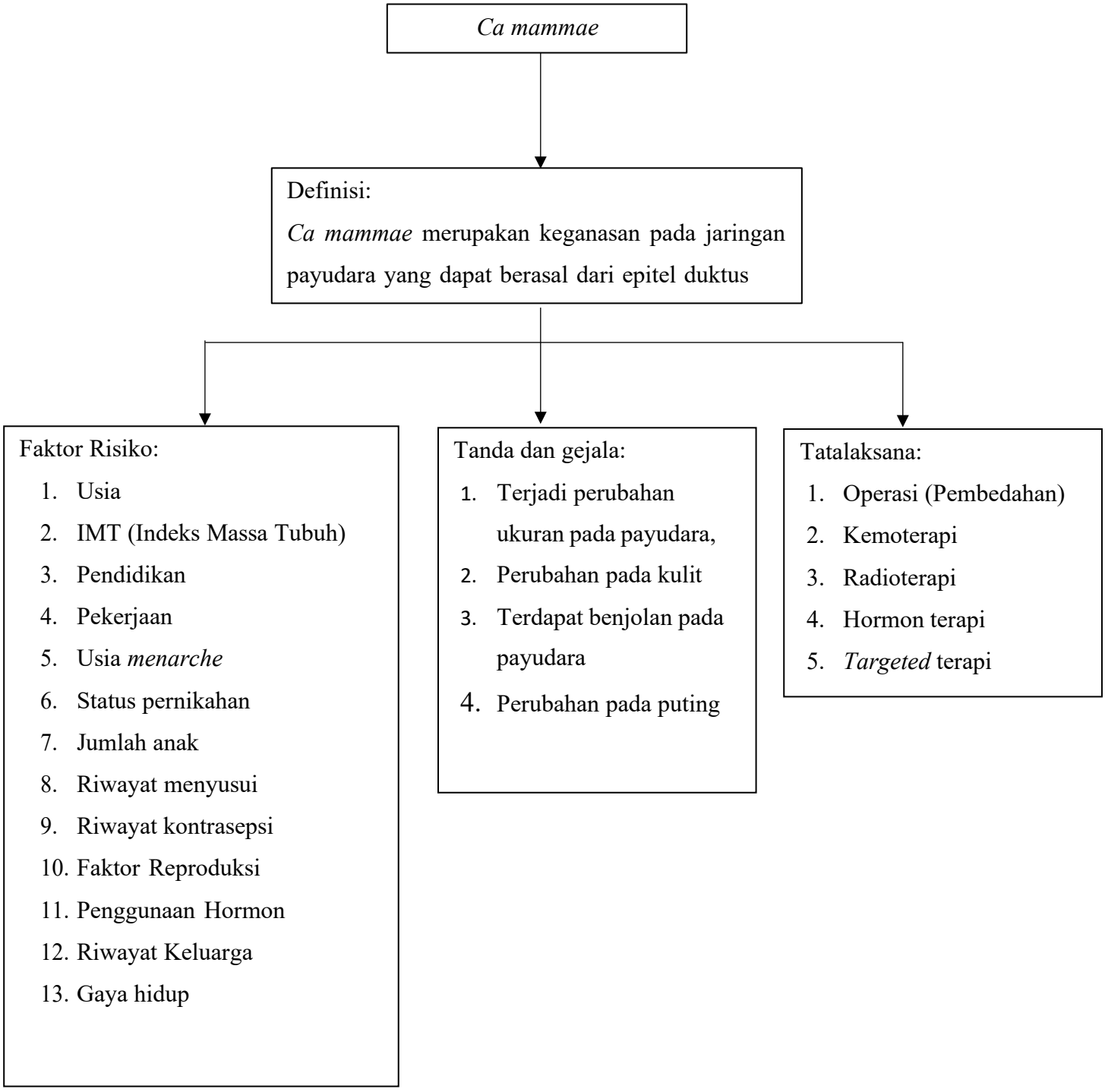
Pencegahan sekunder adalah melakukan skrining *ca mammae*. Skrining *ca mammae* adalah pemeriksaan atau usaha untuk menemukan abnormalitas yang mengarah pada *ca mammae* pada seseorang atau kelompok orang yang tidak mempunyai keluhan. Tujuan dari skrining adalah untuk menurunkan angka morbiditas akibat *ca mammae* dan angka kematian. Pencegahan sekunder merupakan primadona dalam penanganan *carcinoma* secara keseluruhan. (Panigroro, Hernowo, and Purwanto 2019)

Skrining untuk *ca mammae* adalah mendapatkan orang atau kelompok orang yang terdeteksi mempunyai kelainan/abnormalitas yang mungkin *ca mammae* dan selanjutnya memerlukan diagnosa konfirmasi. Skrining ditujukan untuk mendapatkan *ca mammae* dini sehingga hasil pengobatan menjadi efektif; dengan demiki anak menurunkan kemungkinan ke kambuhan, menurunkan mortalitas dan memperbaiki kualitas hidup (level -3). (Panigroro, Hernowo, and Purwanto 2019)

Beberapa tindakan untuk skrining adalah :

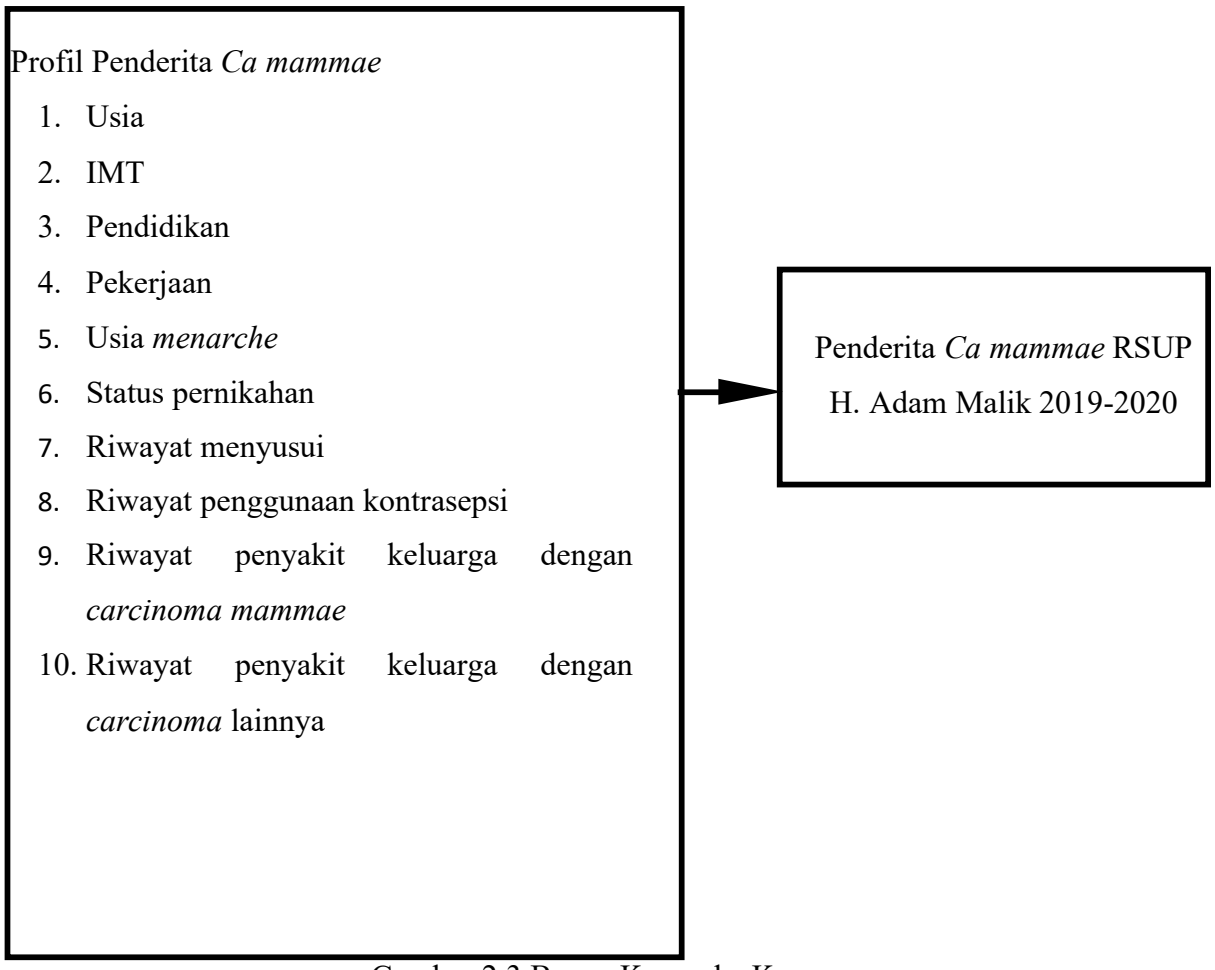
1. Periksa Payudara Sendiri (SADARI)
2. Periksa Payudara Klinis (SADANIS)
3. Mammografi skrining. (Panigroro, Hernowo, and Purwanto 2019)

2.3 Kerangka Teori



Gambar 2.2 Bagan Kerangka Teori

2.4 Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Bagan Kerangka Konsep