

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Payudara

2.1.1 Anatomi Payudara

Payudara dimiliki baik oleh pria maupun wanita, terdiri dari jaringan adiposa. Payudara wanita mengandung 12 sampai 20 lobus yang terbagi menjadi lobulus yang lebih kecil. Lobus dan lobulus ini terhubung melalui saluran susu. Jaringan adiposa payudara disuplai oleh jaringan saraf, pembuluh darah, pembuluh getah bening, kelenjar getah bening, dan juga terdiri dari jaringan ikat fibrosa dan ligamen. Payudara wanita dirancang untuk memberikan nutrisi yang baik serta optimal bagi bayi dan memberikan kenikmatan seksual bagi wanita itu sendiri. Setelah wanita melahirkan dan air susunya keluar, ibu mungkin mengalami pembengkakan yang mencolok di bawah lengan akibat pembengkakan jaringan payudara di daerah tersebut (Drake, Vogl and Mitchell, 2014).

Payudara datang dalam berbagai ukuran dan bentuk, seperti halnya puting susu. Kebanyakan wanita memiliki satu payudara yang sedikit lebih kecil dari yang lain. Epidermis areola dan puting sangat berpigmen dan sampai batas tertentu berkerut, dan kulit puting mengandung beberapa kelenjar keringat apokrin dan sebaceous serta rambut yang agak kecil. 15–25 saluran susu masuk ke dasar puting susu, di mana pun mereka mengembang untuk mensintesis sinus susu. Saluran susu ini berfungsi sebagai pembawa susu menuju puting susu. Sedikit di bawah permukaan

puting susu, sinus ini berakhir dengan ampula berbentuk kerucut. Areola berbentuk bola ada di sekitar puting dan berdiameter antara 15 dan 60 mm. (Drake, Vogl and Mitchell, 2014).

Jauh di dalam puting dan areola, beberapa serat otot polos tersusun secara sirkular dan radial di dalam jaringan ikat padat dan secara longitudinal di sepanjang duktus laktiferus yang memanjang hingga ke puting. Serat otot ini menyebabkan pengosongan sinus susu, ereksi puting dan kontraksi areola. Sebagian besar parenkim payudara meluas ke inferior dari titik iga ke-2 atau ke-3 ke lipatan inframammary, yaitu di sekitar titik iga ke-6 atau ke-7, dan menyilang dari batas sternum ke garis aksila anterior. Jaringan mammae juga meluas secara tidak menentu ke aksila sebagai ekor kelenjar spence. Permukaan posterior payudara bertumpu pada segmen fascia otot pektoralis mayor, otot rektus abdominis, oblik perut bagian luar, dan seratus anterior (Akram *et al.*, 2017).

2.1.2 Fisiologi Payudara

Payudara dipengaruhi oleh hormone sehingga setidaknya mengalami 3 macam perubahan. Perubahan pertama dimulai ketika anak-anak, kemudian perubahan selanjutnya terjadi saat masa pubertas, masa fertilitas, klimakterium, lalu menopause. Fase pubertas dimana ovarium mulai memproduksi estrogen dan progesteron dan ditunjang dengan hormon hipofisis menyebabkan berkembangnya duktus dan timbulnya asinus (Setiyawan, 2017).

Estrogen yang merangsang pertumbuhan kelenjar mammae payudara dan deposit lemak membentuk massa payudara. Selain itu,

payudara bertumbuh menjadi lebih besar selama keadaan estrogen tinggi pada kehamilan dan pada saat itulah jaringan kelenjar berkembang sempurna untuk pembentukan air susu. Sepanjang masa kehamilan, sejumlah besar estrogen yang disekresi oleh plasenta menyebabkan sistem duktus payudara tumbuh dan bercabang. Pada saat yang sama, jumlah stroma payudara meningkat dan sejumlah besar lemak terbentuk dalam stroma.

Payudara yang mampu menghasilkan susu memiliki anyaman duktus yang semakin kecil yang bercabang dari puting payudara dan berakhir di lobulus. Setiap lobulus terdiri dari sekelompok kelenjar mirip-kantong yang dilapisi oleh epitel dan menghasilkan susu yang dinamai alveolus. Susu dibentuk oleh sel epitel dan kemudian disekresikan ke dalam lumen alveolus, lalu dialirkan oleh duktus pengumpul susu yang membawa susu ke permukaan puting payudara (Lauralee, 2019).

2.2 Kanker Payudara

2.2.1 Definisi

Kanker payudara adalah penyakit non kulit berbahaya yang paling umum dialami oleh wanita, penyakit tersebut disebabkan oleh beberapa faktor yaitu dari sel dan saluran kelenjar hingga jaringan penopang payudara, kecuali kulit dari payudara (Atthalla, Jovandy and Habibie, 2018).

Kanker payudara adalah penyakit yang terjadi karena pertumbuhan berlebihan atau perkembangan tidak terkontrol dari sel-sel atau jaringan payudara (Nomiko, 2020).

2.2.2 Epidemiologi Kanker Payudara

Saat ini, satu dari dua belas wanita di Inggris berusia antara 1 dan 85 tahun terkena kanker payudara. Dengan satu juta kasus kanker baru yang dilaporkan di dunia, kanker payudara umum terjadi pada wanita dan merupakan 18% dari semua kanker wanita. Insidensi kanker payudara diperkirakan akan meningkat menjadi 85 per 100.000 wanita pada tahun 2021. Pada tahun 2012, 1,67 juta kasus baru kanker payudara terdiagnosa yang merupakan 25% dari seluruh kanker di kalangan wanita. Ferlay dkk. menyatakan bahwa 883.000 kasus berada di negara kurang berkembang dan 794.000 di sebagian besar negara maju. Menurut data, 145,2 wanita di Belgia dan 66,3 di Polandia antara 100.000 menderita kanker payudara. Insiden kanker payudara di Amerika Serikat adalah satu dari delapan wanita dan Di Asia satu wanita menderita kanker payudara dari 35. Di Iran, ada 10 kasus dalam 100.000 populasi dan 7000 kasus baru telah dilaporkan setiap tahunnya. Kanker payudara kebanyakan ditemukan di daerah berpenduduk padat di negara berkembang di Asia Selatan.

2.2.3 Manifestasi Klinis Kanker Payudara

Manifestasi klinis yang utama dari kanker payudara adalah ada benjolan yang berbeda dari jaringan payudara, menjadi lebih besar atau lebih rendah pada salah satu payudara. Terjadi perubahan posisi dan bentuk dari puting, terdapat skin dimpling, adanya discharge dari puting susu, rasa sakit pada bagian payudara atau bengkak dibawah ketiak. Ada juga yang timbul dengan gatal, nyeri, bengkak, inversi puting, kehangatan dan

kemerahan di seluruh puting payudara, serta tekstur seperti kulit jeruk (*Peaud'orange*) (Riski Ramadhani, 2019).

2.2.4 Faktor Risiko Kanker Payudara

Secara konseptual penyebab pasti dari kanker payudara masih belum diketahui sampai saat ini (Nurrohmah et al., 2022). Meskipun demikian, kanker payudara adalah penyakit multifaktorial, dimana terdapat berbagai faktor yang berkontribusi terhadap kejadiannya. Penelitian menyebutkan beberapa faktor yang berhubungan dengan etiologi kanker payudara, yaitu :

1. Umur

Bertambahnya usia merupakan salah satu faktor risiko paling kuat untuk kanker payudara. Semakin bertambahnya usia seseorang, maka kemungkinannya untuk mengalami kanker payudara akan meningkat. Sebagian besar kanker payudara yang didiagnosis adalah setelah menopause (usia 40 – 50 tahun). Menurut *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), kemungkinan wanita terkena kanker payudara sebesar 1 : 8 seumur hidup, dimana terjadi 1 : 26 kasus pada usia 40-59 tahun, dan 1 : 28 kasus pada usia 60-69 tahun namun tidak memungut kemungkinan bahwa usia dibawah 40 tahun bisa terkena kanker payudara. (Mirsyad et al., 2022).

2. Riwayat Keluarga dan Faktor Genetik

Genetik dan riwayat keluarga merupakan faktor risiko utama kejadian kanker payudara. Hal ini berkaitan dengan perubahan genetik yaitu mutasi gen proto-onkogen (HER2) dan gen supresor tumor (BRAC1 dan BRAC2) pada epitel payudara. Mutasi ini menyebabkan sel dapat

berkembang biak secara terus menerus tanpa terkendali, sehingga timbulah kanker.

3. Faktor Reproduksi

Riwayat reproduksi dan hormonal juga merupakan faktor risiko penting karena berkaitan dengan paparan hormon estrogen yang memiliki fungsi proliferasi sel-sel payudara. Adapun riwayat reproduksi dan hormonal yang berisiko meliputi: usia menarche di bawah 12 tahun (Arifin, 2019), usia menopause di atas 55 tahun, kehamilan pertama pada usia diatas 35 tahun (Tirtawati, 2019).

4. Gaya hidup

Gaya hidup merupakan faktor yang tidak dapat dilepaskan dari berbagai penyakit. *Sedentary lifestyle* atau gaya hidup menetap berkaitan dengan kanker payudara karena dapat menyebabkan penumpukan adiposa yang merupakan jaringan tempat produksi sekunder dari hormone estrogen. Selain *sedentary lifestyle*, terlalu banyak konsumsi lemak, obesitas, dan merokok juga dapat meningkatkan risiko kanker payudara (Suardita, Chrisnawati and Agustina, 2016).

5. Nulipara

Nulipara atau wanita yang belum pernah melahirkan ataupun tidak memiliki anak mempunyai resiko kanker payudara. Hal ini disebabkan karena hormon estrogen yang memapar tubuh lebih tinggi dibandingkan dengan wanita yang memiliki anak. Adanya tingkat estrogen yang lebih

tinggi pada wanita mengembangkan resiko kanker payudara dibandingkan wanita yang tidak terkena kanker payudara.

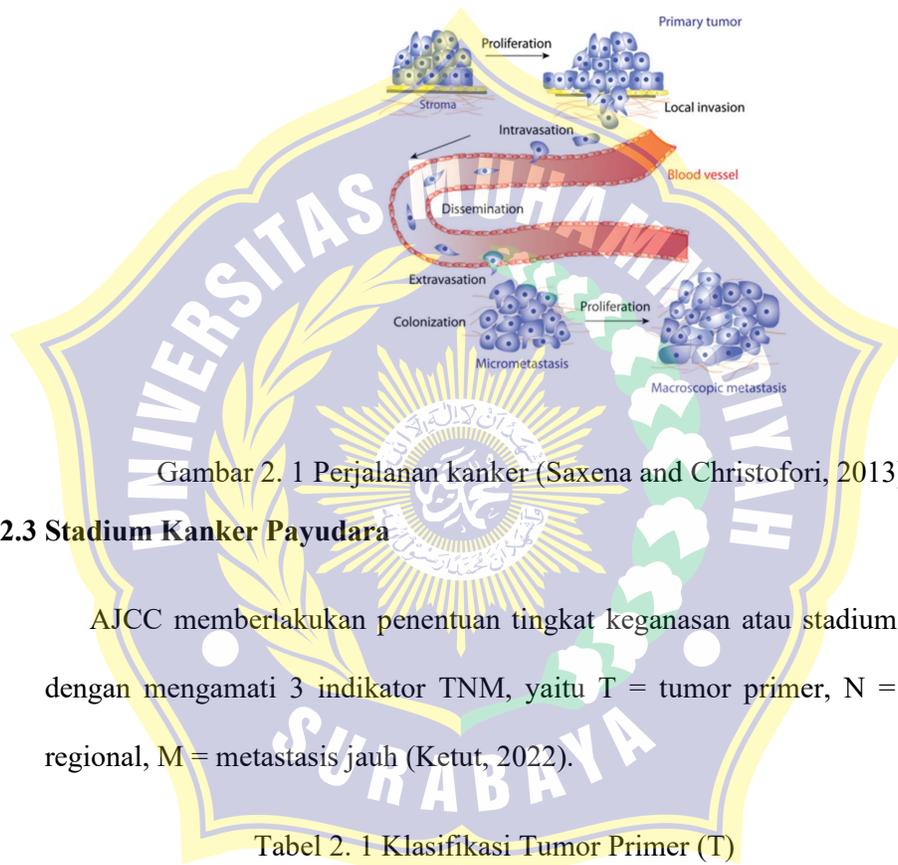
2.2.5 Patofisiologi Kanker Payudara

Kanker muncul dari lesi genetik yang menyebabkan pertumbuhan atau pembelahan sel yang berlebihan yang tidak diiringi dengan kematian sel yang adekuat. Kegagalan diferensiasi selular menyebabkan perubahan posisi selular dan kapasitas untuk berproliferasi. Pertumbuhan sel ini kemudian menyebabkan mutasi lebih lanjut. Saat mutasi menumpuk, tumor menjadi semakin ganas dan lebih sulit diobati..

Beberapa sel yang bermutasi dan menyebabkan kanker dipengaruhi oleh mekanisme Transisi epitelial-mesenkimal (EMT). Saat EMT berkembang, sel-sel kehilangan polaritas dan bentuk kuboid endogenya, dan mengadopsi morfologi seperti anggur (non-invasif) hingga *stellate* (invasif) yang lebih tidak teratur bergantung pada agresivitas. Di jaringan payudara, satu atau beberapa lapisan sel epitel melapisi membran dasar untuk membentuk lumen. Namun, setelah EMT, sel mengisi lumen ini dan membentuk DCIS, di mana terjadi hambatan pada aliran darah. Hal ini menghasilkan lingkungan mikro hipoksia di inti tumor sehingga mengarah ke tumor yang lebih agresif (Saxena and Christofori, 2013).

Keberhasilan metastasis kanker payudara bergantung pada kemampuan sel tumor untuk memodulasi interaksinya dengan sel endogen. Saat tumor berkembang, sel-sel ini mengaktifkan sel-sel stroma, mengubahnya menjadi tumor (atau kanker) terkait fibroblas (TAFs) dan adiposit (TAA), yang mengarah ke peningkatan ekspresi protein seperti

alfa-smooth muscle actin (α -SMA) dan matrix metalloproteinases (MMPs), dan meningkatkan invasi tumor. Sel-sel tumor yang bermetastasis dapat berinteraksi dengan sel-sel kekebalan dan menginduksi pelepasan sitokin immunosupresif, yang membantu mereka menghindari sistem kekebalan sehingga sel tumor dapat bermetastasis dengan bebas (Bahcecioglu *et al.*, 2020).



Gambar 2. 1 Perjalanan kanker (Saxena and Christofori, 2013)

2.3 Stadium Kanker Payudara

AJCC memberlakukan penentuan tingkat keganasan atau stadium kanker dengan mengamati 3 indikator TNM, yaitu T = tumor primer, N = nodule regional, M = metastasis jauh (Ketut, 2022).

Tabel 2. 1 Klasifikasi Tumor Primer (T)

T KATEGORI	T KRITERIA
TX	Tumor Primer tidak dapat dievaluasi
T0	Tidak ada tumor primer
TIS	Tumor Primer in situ
T1	Tumor ≤ 20 mm
T2	Tumor > 20 mm ≤ 50 mm
T3	Tumor > 50 mm

T4	Tumor dengan ekstensi langsung pada dinding dada dan atau kulit
----	---

Tabel 2. 2 Klasifikasi Nodule Regional (N)

N KATEGORI	N KRITERIA
NX	Nodule regional tidak dapat dievaluasi
N0	Tidak ada metastasis ke nodule regional
N1	Nodule regional positif, mobile
N2	Nodule regional positif, sudah ada perlekatan
N3	Nodul juxtraregional atau bilateral

Tabel 2. 3 Klasifikasi Metastasis Jauh (M)

M KATEGORI	M KRITERIA
M0	Tidak ada metastasis jauh
M1	Ada metastasis jauh

Tabel 2. 4 Stadium kanker payudara

STADIUM	TNM
STADIUM 0	Tis, N0, M0
STADIUM I	T1, N0, M0
STADIUM II A	T0, N1, M0
	T1, N1, M0
STADIUM II B	T2, N0, M0
	T2, N1, M0
STADIUM III A	T3, N0, M0
	T0, N2, M0
	T1, N2, M0
	T2, N2, M0
	T3, N1, M0
	T3, N2, M0

STADIUM III B	T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0
STADIUM III C	Any T, N3, M0
STADIUM IV	Any T, Any N, M1

Stadium 0

Tahap ini adalah tahap dimana tumor non invasive menunjukkan sel kanker dan non kanker berada dalam batas – batas bagian payudara yang mulai tumbuh dan tidak ada bukti yang ditemukan invasi pada jaringan sekitar (Akram *et al.*, 2017).

Stadium 1

Tahap ini digambarkan sebagai karsinoma payudara invasif dan invasi mikroskopis dimungkinkan pada tahap ini (Akram *et al.*, 2017).

Stadium 2

Terdiri dari kategori, yaitu stadium 2A dan 2B. Stadium 2A menjelaskan bahwa tumor ditemukan di kelenjar getah bening aksila atau kelenjar getah bening sentinel tetapi tidak ditemukan tumor di payudara. Namun stadium 2B menjelaskan bahwa tumor bisa lebih besar dari 5 cm tetapi tidak dapat mencapai kelenjar getah bening aksila (Akram *et al.*, 2017).

Stadium 3

Terdiri menjadi beberapa kategori, yaitu 3A, 3B dan 3C. Stadium 3A meliputi tidak ada tumor yang ditemukan di payudara tetapi dapat ditemukan di 4-9 kelenjar getah bening aksila atau sentinel sedangkan

stadium 3B meliputi tumor dengan ukuran berapa saja tetapi telah menyebabkan pembengkakan atau ulkus pada kulit payudara dan dapat menyebar hingga 9 kelenjar getah bening aksila atau ke kelenjar getah bening sentinel. Stadium 3C yaitu penyebaran tumor hingga 10 atau lebih dari 10 kelenjar getah bening aksila dan di sekitar klavikula (Akram *et al.*, 2017).

Stadium 4

Ini adalah stadium kanker lanjut dan metastatik. Stadium ini menggambarkan penyebaran ke organ tubuh lain yaitu paru-paru, tulang, hati, otak, dan lain – lain (Akram *et al.*, 2017).

2.4 Penuaan dengan Kanker

Usia adalah salah satu faktor risiko terpenting untuk keganasan pada manusia, termasuk kanker payudara. Selain itu, usia saat diagnosis telah terbukti menjadi indikator independen dari prognosis kanker payudara. Sekitar 80% dari semua kanker payudara terjadi pada wanita yang lebih tua dari usia 50 tahun. Kemungkinan 10 tahun berkembangnya kanker payudara invasif meningkat dari 4% pada usia 70 tahun, yang mengakibatkan dalam waktu hidup kumulatif risiko 13,2% dan hampir sembilan kali lipat insiden lebih tinggi pada wanita yang lebih tua dari usia 50 dibandingkan dengan rekan mereka yang lebih muda. Kanker payudara ER positive dengan penuaan kanker yang lebih umum mendalilkan bahwa fenotipe rawan kanker payudara dari wanita yang lebih tua dihasilkan dari ketidakstabilan genomik dan akumulasi beban mutasi usia akibat disfungsi telomerik dan atau kerusakan DNA progresif. (Mishra *et al.*, 2013).

2.5 Kontrasepsi Hormonal

Berdasarkan BKKBN tahun 2021, Metode kontrasepsi dibagi menjadi tiga yaitu berdasarkan kandungan, masa perlindungan, cara modern dan tradisional. Pada metode kontrasepsi berdasarkan kandungan, terbagi menjadi dua yaitu hormonal dan non hormonal. Untuk kontrasepsi hormonal meliputi Implan, Suntik, dan Pil. Sedangkan untuk non hormonal meliputi AKDR Cu, Kondom, tubektomi, vasektomi, metode amenore laktasi, sadar masa subur, dan senggama terputus.

Kontrasepsi implan berupa batang plastic kecil seperti batang korek api yang melepaskan progesterin menyerupai progesterone alami dalam tubuh perempuan.

Kontrasepsi suntik kombinasi, mengandung dua hormon yaitu progesterin dan estrogen yang bekerja menekan ovulasi, mengganggu penetrasi sperma dengan membuat lendir serviks mengental. Sedangkan kontrasepsi suntik progesterin dimana hanya mengandung progesterin saja dengan cara kerja menekan ovulasi, mengentalkan lendir serviks sehingga menurunkan kemampuan penetrasi sperma, dan menjadikan selaput lendir rahim tipis dan atrofi.

Kontrasepsi pil juga terdapat dua macam yang pertama ada pil kombinasi yang mengandung 2 macam hormon berdosisi rendah yaitu progesterin dan estrogen. Cara kerja dari kontrasepsi ini yaitu menekan ovulasi. Yang kedua pil progesterin yang hanya mengandung progesterin saja dengan dosis yang sangat rendah. Cara kerjanya dengan mencegah ovulasi, mengentalkan lendir serviks, dan menjadikan dinding endometrium tipis dan atrofi (BKKBN, 2021).

2.6 Lama Penggunaan Kontrasepsi Hormonal dengan Kanker

Penggunaan kontrasepsi hormonal selama lebih dari 5 tahun dapat meningkatkan risiko terkena kanker payudara dibandingkan dengan yang tidak pernah menggunakan kontrasepsi hormonal (Winda Maulinasari Nasution, Asfriyati and Fazidah Aguslina Siregar, 2018). Kandungan estrogen dan progesterone pada kontrasepsi hormonal akan memberikan pengaruh proliferasi berlebih pada duktus ephitelium payudara yang jika diikuti dengan hilangnya kontrol dari proliferasi sel dan pengaturan kematian sel akan mengakibatkan sel payudara berproliferasi secara berkelanjutan dan akan berproliferasi secara terus menerus tanpa dapat dikendalikan (Megawati and RR. Sri, 2021).

Menurut Kemenkes RI (2018), pola dalam pemilihan jenis alat kontrasepsi sebagian besar peserta KB Aktif memilih suntikan dan pil sebagai alat kontrasepsi bahkan sangat dominan (lebih dari 80%) dibanding metode lainnya (Kemenkes RI, 2020).

Penggunaan kontrasepsi hormonal dapat meningkatkan risiko kanker kanker payudara, terutama akan meningkat signifikan pada penggunaan jenis oral atau pil karena pada kontrasepsi oral mengandung hormon progesteron yang dapat memengaruhi kerja dari hormon estrogen. Adanya peningkatan paparan hormon estrogen tersebutlah yang dapat menyebabkan peningkatan jumlah adiposit dalam tubuh sehingga memicu pertumbuhan sel pada kelenjar payudara yang tidak normal dan dapat menimbulkan adanya kanker (Nissa, Widjajanegara and Purbaningsih, 2017).