

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Konsep Tumor

a. Definisi

Tumor merupakan kelainan genetik yang disebabkan oleh mutasi DNA (sebagian besar) terjadi spontan atau diinduksi oleh pengaruh lingkungan. Tumor sering menunjukkan perubahan epigenetik, seperti peningkatan metilasi DNA fokal dan perubahan modifikasi histon, yang mungkin berasal dari mutasi yang didapat pada gen yang mengatur modifikasi tersebut. Perubahan genetik dan epigenetik ini akan mengubah ekspresi atau fungsi gen kunci yang mengatur proses mendasar pada sel, misalnya pertumbuhan, pertahanan, dan penuaan (Kumar *et al.*, 2018).

Perubahan genetik ini bersifat herediter, diturunkan ke sel anak saat pembelahan. Akibatnya, sel yang membawa perubahan ini tunduk pada seleksi Darwin, dimana sel yang mengandung mutasi akan lebih mudah tumbuh dan lebih tahan, yang akan mengalahkan sel lain sehingga akan mendominasi populasi (Kumar *et al.*, 2018).

Mutasi yang terakumulasi menyebabkan berbagai sifat berubah yang merupakan ciri khas tumor. Termasuk (1) mengatur sendiri sinyal pertumbuhan sehingga pertumbuhan tumor menjadi autonom dan tidak diatur oleh unsur fisiologis; (2) tidak peka terhadap sinyal penghambat pertumbuhan yang mengatur proliferasi sel non-neoplastik seperti hiperplasia; (3) menghindari kematian sel, menyebabkan sel tumor dapat bertahan pada kondisi yang biasanya menginduksi.

b. Mekanisme Molekular Metastasis Tumor

Meskipun dasar genetik tumorigenesis dapat sangat bervariasi antara jenis tumor yang berbeda, tahap seluler dan molekuler yang diperlukan metastase sama untuk semua sel tumor. Mekanisme molekuler yang dapat menimbulkan pertumbuhan invasif dan metastase ditemukan juga pada pertumbuhan embrio. Semakin banyak ditemukan bukti bahwa lingkungan mikro stroma, tempat tumbuhnya sel neoplasma sangat mempengaruhi tahap-tahap progresi tumor, termasuk kemampuan bermetastase (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2020).

Pada karsinoma, pengaruh lingkungan mikro ditandai dengan hubungan timbal balik (adhesi, *survival*, proteolisis, migrasi, *immune escape mechanism*, *limf/angiogenesis*, dan *homing* pada organ target) antara sel tumor epitel dengan sel stroma (fibroblast, endotel) dan sel-sel sistem imun (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2020).

Homeostasis jaringan normal dipertahankan antara sel epitel dan lingkungannya seperti fibroblast, endotel, sel imunokompeten, dan matriks ekstrasel. Selama terjadi transformasi dan progresi keganasan, terjadi interaksi antara sel neoplasma dan sel stroma. Beberapa penelitian membuktikan bahwa gangguan sel stroma dapat mendahului dan menstimulasi pertumbuhan tumor (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2020).

Proses metastasis melibatkan interaksi proses-proses: (1) gangguan adhesi sel, (2) *survival*, (3) proteolisis, (4) migrasi, (5) *limf/angiogenesis*, (6) *immune escape mechanism*, (7) *homing* pada organ target.

c. Proses Invasi dan Metastasis

Proses penyebaran sel tumor memiliki langkah-langkah sekuensial yang disebut kaskade invasi-metastasis. Langkah ini terdiri atas invasi lokal, intravasasi dalam pembuluh darah atau pembuluh limfe, transit melalui sistem pembuluh darah atau pembuluh limfe,

ekstravasasi dari pembuluh darah atau limfe, pembentukan mikro metastasis, dan pertumbuhan mikrometastasis menjadi tumor yang tampak secara makroskopi sekuens ini bisa mengalami gangguan pada tiap stadium oleh faktor yang berkaitan dengan pejamu atau faktor yang berkaitan dengan tumor. Kaskade metastasis dibagi menjadi dua fase, yaitu: (1) invasi ke dalam Matriks Ekstrasel (ECM) dan (2) diseminasi vaskuler serta *homing* sel tumor (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2020).

d. Invasi kedalam Matriks Ekstrasel (ECM)

Proses penyebaran sel tumor memiliki langkah-langkah sekuensial yang disebut kaskade invasi-metastasis. Langkah ini terdiri atas invasi lokal, intravasasi dalam pembuluh darah atau pembuluh limfe, transit melalui sistem pembuluh darah atau pembuluh limfe, ekstravasasi dari pembuluh darah atau limfe, pembentukan mikro metastasis, dan pertumbuhan mikrometastasis menjadi tumor yang tampak secara makroskopi sekuens ini bisa mengalami gangguan pada tiap stadium oleh faktor yang berkaitan dengan pejamu atau faktor yang berkaitan dengan tumor. Kaskade metastasis dibagi menjadi dua fase, yaitu: (1) invasi ke dalam Matriks Ekstrasel (ECM) dan (2) diseminasi vaskuler serta *homing* sel tumor (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2020).

1) Pelepasan sel tumor dari kelompok sel tumor pada tumor primer

Langkah pertama pada tahapan metastasi ialah pelepasan sel tumor dari ikatan (adhesi) antar sel tumor. *E-cadherin* berperan sebagai perekat (lem) antar sel. Bagian sitoplasma *E-cadherin* mengikat *B-cathenin* sehingga dengan demikian *B-cathenin* turut berperan pada pemeliharaan adhesi sel. Disisi lain, *B-cathenin* translokasi ke inti dan mengaktifkan pembelahan sel. Molekul *E-cadherin* yang berdekatan akan berupaya agar sel tetap bersama dan *E-cadherin* juga bisa mengirimkan sinyal anti pertumbuhan dengan memecah *B-cathenin* (Perhimpunan

Onkologi Indonesia, 2020).

Fungsi *E-cadherin* menghilang pada hampir semua tumor sel epitel, bisa terjadi dengan menginaktifkan gen *E-cadherin* melalui pengaktifan gen *B-catenin*, atau dengan ekspresi yang tidak tepat oleh faktor SNAIL dan faktor transkripsi TWIST yang menekan ekspresi *E-cadherin* (Kumar *et al.*, 2018).Sebenarnya tidak hanya gen ini yang berperan pada proses metastasis, gen supressor metastasis juga berperan misalnya nm23. Apabila ekspresinya menurun atau hilang maka potensi metastasis akan meningkat.(Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2020).

Pada pelepasan sel tumor berperan juga tekanan mekanik yang meningkat. Pada tumor primer proliferasi sel tumor meningkat menyebabkan tekanan mekanik meningkat (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2020). Sehingga akan meningkatkan kemungkinan mengalami metastasis.

2) Perlekatan sel tumor pada komponen Matriks ekstrasel (ECM)

Perlekatan sel tumor pada komponen matriks seperti laminin dan fibronectin penting pada invasi dan metastasis. Sel epitel normal memperlihatkan reseptor yang berafinitas tinggi pada laminin membran basal yang terkumpul pada permukaan basal sel.Sebaliknya pada karsinoma mempunyai lebih banyak reseptor dan reseptor-reseptor ini tersebar di permukaan membran sel tumor, sehingga perlekatan antara sel tumor dan laminin mudah terjadi (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2020).

Terdapat korelasi antara densitas reseptor laminin pada sel-sel karsinoma payudara dan metastasis pada kelenjar getah bening (KGB). Selain itu sel tumor juga memperlihatkan integrin yang dapat bertindak sebagai reseptor untuk banyak komponen ECM termasuk fibronectin, laminin, kolagen, dan vitonectin (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2020).

3) Penghancuran lokal membran basal dan jaringan interstisium

Setelah sel tumor melekat pada komponen membran basal atau ECM maka selanjutnya harus membuat saluran untuk migrasi (perpindahan) sel tumor. Untuk keperluan ini sel tumor akan mensekresi enzim proteolitik atau merangsang sel stroma (misalnya fibroblas dan sel radang) untuk mensekresi *protease*. Aktivitas protease diatur oleh *antiprotease*. Pada ujung tumor yang invasif memperlihatkan protease yang tinggi. Terdapat 3 golongan protease yaitu *serine*, *cysteine*, dan *matrix metalloproteinase* (MMP) (Kumar *et al.*, 2018). Kolagenase tipe IV termasuk golongan MMP, berfungsi menghancurkan membranbasal epitel dan membran pembuluh darah tetapi juga melepaskanfaktor pertumbuhan ECM. Produk pelepasan kolagen dan proteoglikan juga mempunyai pengaruh kemotaksis, angiogenik, dan pemicu pertumbuhan.

Tumor jinak payudara hanya menunjukkan aktivitas kolagenase tipe IV yang terbatas sedangkan tumor ganas payudara mensekresi enzim ini berlebihan(Kumar *et al.*, 2018). Cathepsin D ialah *proteinase* golongan *cysteine* dan *plasminogen activator* tipe *urokinase* ialah *proteinase* golongan *serine*, menunjukkan aktivitas yang luas menghancurkan protein termasuk fibronectin, laminin, dan proteoglikan. Cathepsin D serum pada tumor payudara mempunyai nilai prognostik. (Perhimpunan Onkologi Indonesia,2020).

4) Migrasi sel tumor

Setelah penghancuran lokal membran basal dan ECM sehingga terbentuk saluran migrasi maka terjadi pergerakan sel tumor, sehingga sel tumor dapat masuk ke dalam pembuluh dan terbawa oleh aliran darah atau aliran limfe. Migrasi merupakan suatu proses yang kompleks, yang melibatkan banyak kelompok reseptor dan protein pemberi sinyal yang akan mengenai

sitoskeleton aktin. Gerakan tersebut diarahkan dan diperkuat oleh sitokin dari sel tumor, seperti faktor motilitas autokrin, hasil pemecahan matriks misalnya, kolagen dan laminin, dan beberapa faktor pertumbuhan mempunyai aktivitas kemotaksis terhadap sel tumor (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2020).

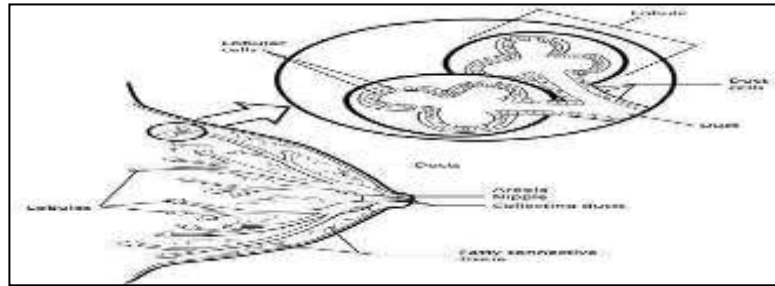
e. Penyebaran vaskuler dan “*homing*” sel tumor

Setelah sel tumor berada di dalam sirkulasi maka sel-sel tersebut menghadapi ancaman penghancuran oleh mekanisme imunologik maupun non imunologik terutama sel NK (*Natural Killer Cell*). Di dalam aliran darah maupun aliran limfe sel-sel tumor cenderung berkelompok baik homotipik (pengelompokkan sel-sel tumor) maupun heterotipik (pengelompokkan sel tumor dengan sel lain misalnya trombosit, leukosit dan lain-lain). Pengelompokkan sel tumor merupakan usaha perlindungan terhadap daya penghacuran sehingga meningkatkan kemungkinan hidup sel tumor. Ekstravasasi baik sel tumor tunggal maupun sebagai emboli sel tumor dimulai dengan perlekatan pada sel endotel yang diikuti oleh penembusan membran basal melalui mekanisme yang sama seperti pada proses invasi (Perhimpunan Onkologi Indonesia, 2020).

2. Konsep Payudara

a. Embriologi Payudara

Payudara atau *mammae* sebagai kelenjar subkutis mulai tumbuh sejak minggu keenam masa embrio, yaitu berupa penebalan ectodermal sepanjang garis yang disebut garis susu yang terbentang dari aksila sampai ke region inguinal. Pada manusia, dua pertiga kaudal dari garis tersebut akan menghilang dan meninggalkan bagian dada saja yang akan berkembang menjadi cikal bakal payudara (Sjamsuhidajat & de Jong, 2020).



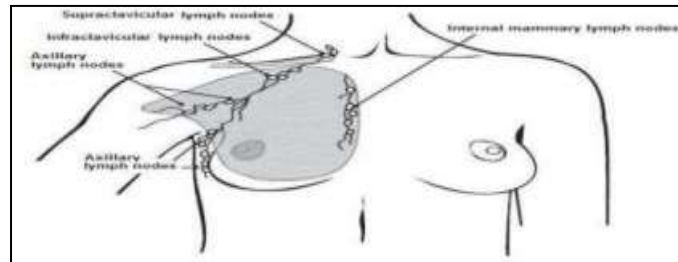
(Gambar 2.1 Anatomi Payudara Normal)

b. Anatomi Payudara

Payudara menempati bagian antara iga ketiga dan ketujuh serta terbentang lebarnya dari linea parasternalis sampai axillaris anterior atau media. Setiap payudara terdiri dari 12 sampai 20 lobulus kelenjar tubuloalveolar yang masing-masing mempunyai saluran ke puting susu yang disebut duktus laktiferus. Diantara kelenjar susu dan fascia pektoralis serta diantara kulit dan kelenjar payudara terdapat jaringan lemak. Diantara lobulus terdapat ligamentum Cooper yang memberi rangka untuk payudara. Setiap lobulus terdiri dari sel-sel asini yang terdiri dari sel epitel kubus dan mioepitel yang mengelilingi lumen. Sel epitel mengarah ke lumen, sedangkan sel mioepitel terletak diantara sel epitel dan membran basalis (Sjamsuhidajat & de Jong, 2020).

Perdarahan payudara terutama berasal dari cabang a. perforantes anterior dari a. mammae interna, a. torakalis lateralis yang bercabang dari a. aksila, dan beberapa a. interkostalis. Kulit payudara dipersarafi oleh cabang pleksus servikalis dan n. interkostalis. Jaringan kelenjar payudara sendiri diurus oleh saraf simpatik. Aliran limfe dari payudara sekitar 75% menuju ke aksila, sisanya ke kelenjar parasternal, terutama dari bagian medial, dan juga interpektoralis. Saluran limfe dari seluruh payudara mengalir ke kelompok anterior aksila, kelompok sentral aksila, kelenjar aksila bagian dalam, yang lewat sepanjang vena aksilaris dan yang berlanjut ke kelenjar

servikal bagian kaudal dalam di fosa supraklavikularis (Sjamsuhidajat & de Jong, 2020).



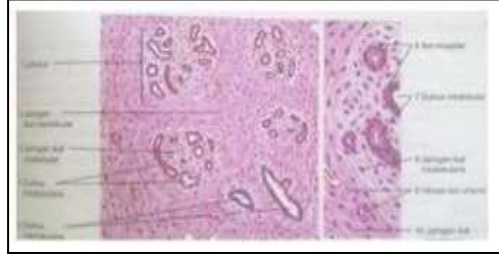
(Gambar 2.2 Limfoni Payudara)

Payudara juga terdiri atas dua jenis jaringan yaitu jaringan kelenjar dan jaringan stromal. Jaringan kelenjar meliputi lobus dan duktus. Sedangkan jaringan stromal meliputi jaringan lemak dan jaringan ikat. Payudara terdapat dalam fascia superfisialis dinding torakventral yang berkembang menonjol tegak dari subklavikula sampai dengan costae atau intercostae kelima sampai keenam (Sjamsuhidajat & de Jong, 2020).

Secara umum struktur payudara terdiri dari beberapa jaringan dan lobus, yaitu (1) jaringan *glandular* yang terdiri dari 15-20 lobus mayor, setiap lobus dialiri *ductus laktiferus*nya sendiri yang membesar menjadi sinus laktiferus (ampula) sebelum muncul untuk memporasi puting dengan 15-20 mulut. (2) lobus-lobus dikelilingi oleh jaringan adiposa dan ligamentum suspensorium cooper. Ligamentum ini merentang dari fascia dalam pada otot pektoralis sampai *fasia superfisialis* yang terdapat tepat dibawah kulit. (3) lobus mayor membentuk menjadi 20 sampai 40 lobulus, setiap lobulus kemudian bercabang menjadi duktus-duktus kecil yang berakhir di alveoli sekretori. (4) Puting dikelilingi oleh area kulit berpigmen dengan diameter sekitar 3 cm yang disebut dengan areola. Diatas permukaan areola tersebut terdapat beberapa kelenjar sebacea yang berguna sebagai penghasil lubrikasi puting ketika menyusui (Moonkhouse, 2023).

c. Histologi Payudara

Struktur histologi kelenjar *mammae* bervariasi sesuai dengan jenis kelamin, usia dan status fisiologis (Junquera & Carneiro, 2023).



(Gambar 2.3 Histologi Kelenjar Payudara Tidak Aktif)

Sebelum pubertas, kelenjar payudara terdiri atas sinus laktiferus dan beberapa cabang sinus ini, yaitu duktus laktiferus. Struktur khas kelenjar dan lobus pada wanita dewasa berkembang pada ujung duktus terkecil. Sebuah lobus terdiri atas sejumlah duktus yang bermuara ke dalam satu duktus terminal dan terdapat dalam jaringan ikat longgar. Duktus laktiferus menjadi lebar dan membentuk sinus laktiferus di dekat papilla mammae. Sinus laktiferus dilapisi epitel berlapis gepeng pada muara luarnya yang kemudian berubah menjadi epitel berlapis silindris atau berlapis kuboid. Lapisan duktus laktiferus dan duktus terminal merupakan epitel selapis kuboid dan dibungkus sel mioepitel yang berhimpitan (Junqueira & Carneiro, 2023).

d. Fisiologi Payudara

Payudara wanita mengalami tiga jenis perubahan yang dipengaruhi oleh hormon. Perubahan pertama dimulai dari masa hidup anak melalui masa pubertas sampai menopause. Sejak pubertas, estrogen dan progesteron menyebabkan berkembangnya duktus dan timbulnya sinus. Perubahan kedua, sesuai dengan siklus haid. Beberapa hari sebelum haid, payudara akan mengalami pembesaran maksimal, tegang, dan nyeri. Oleh karena itu pemeriksaan payudara tidak mungkin dilakukan pada saat ini. Perubahan ketiga terjadi pada masa hamil dan menyusui. Saat hamil payudara akan membesar akibat

proliferasi dari epitel duktus lobul dan duktus alveolus, sehingga tumbuh duktus baru. Adanya sekresi hormon prolaktin memicu terjadinya laktasi, dimana alveolus menghasilkan ASI dan disalurkan ke sinus kemudian dikeluarkan melalui duktus ke puting susu (Sjamsuhidajat & De Jong, 2020).

Kelenjar payudara dalam peranannya sangat dipengaruhi oleh hormon dari berbagai kelenjar endokrin seperti hipofisis anterior, adrenal, dan ovarium. Kelenjar pada hipofisis anterior mempunyai dan *luteinizing hormone* (LH). Sedangkan kelenjar ovarium menghasilkan hormon estrogen dan progesteron yang berfungsi pada hormon siklus haid, hal ini yang akan berdampak pada tegangnya payudara, payudara membesar sehingga dapat menimbulkan sensasi nyeri. Pada masa pramenopause dan perimenopause sistem keseimbangan hormonal siklus haid dapat terganggu yang akan berdampak pada perkembangan dan involusi siklik sistem fisiologis, seperti jaringan parenkim atrofi diganti dengan jaringan stroma payudara, dapat pula timbul fenomena kista kecil dalam susunan lobular atau *cystic change* yang merupakan proses penuaan (Sabiston, 2021).

e. Definisi dan Epidemiologi Tumor Payudara

Tumor payudara merupakan tumor ganas yang menyerang jaringan payudara. Jaringan payudara terdiri dari kelenjar susu (kelenjar pembuat air susu), saluran kelenjar (saluran air susu), dan jaringan penunjang payudara. Tumor payudara tidak menyerang kulit payudara yang berfungsi sebagai pembungkus. Tumor payudara menyebabkan sel dan jaringan payudara berubah bentuk menjadi abnormal dan bertambah banyak secara tidak terkendali (Lina, 2019).

Menurut Mane (2020), tumor Payudara merupakan suatu penyakit heterogen dengan perbedaan dengan sejarah alam yang berbeda yang dapat diklasifikasi berdasarkan parameter klinis dan patologis. Hal ini membantu dalam memprediksi respon dari berbagai

jenis terapi tumor payudara (Mane, 2020).

Tumor payudara merupakan masalah yang dihadapi oleh negara berkembang dan negara maju. Menurut Data Globocan 2023, penyebab kematian yang paling sering tumor pada wanita di negara berkembang (324.000 kematian, 14.3% dari total), sekarang penyebab kedua kematian akibat tumor di negara maju (198.000 kematian, 15.4%) setelah tumor paru-paru (Globocan, 2023).

Di Indonesia sendiri, diperkirakan terdapat 100 penderita tumor baru untuk setiap 100.000 penduduk per tahunnya (Wan, 2021). Menurut Data Riset Kesehatan Dasar Indonesia tahun 2018, prevalensi tertinggi tumor payudara berada di D.I. Yogyakarta, sebesar 2,4% (Depkes, 2020).

f. Faktor Risiko dan Prognosis Tumor Payudara

Tumor payudara merupakan Tumor paling sering didiagnosis pada wanita dan penyebab utama kematian akibat tumor di seluruh dunia yaitu 23% (1,38 juta) dari total kasus tumor baru dan 14% (458.400) dari total kematian akibat tumor pada tahun 2018. Separuh kasus tumor payudara dan 60% kematian terjadi di negara berkembang (Jemal *et al.*, 2021).

Menurut WHO (2024), faktor-faktor tertentu meningkatkan risiko tumor payudara termasuk bertambahnya usia, obesitas, penggunaan alkohol yang berbahaya, riwayat tumor payudara dalam keluarga, riwayat paparan radiasi, riwayat reproduksi (seperti usia dimulainya periode menstruasi dan usia kehamilan pertama), penggunaan tembakau dan terapi hormon pascamenopause. Sekitar setengah dari tumor payudara terjadi pada wanita yang tidak memiliki faktor risiko tumor payudara yang dapat diidentifikasi selain jenis kelamin (wanita) dan usia (di atas 40 tahun).

Tumor payudara terjadi 100 kali lebih sering pada wanita daripada pria. Hal ini dipicu oleh faktor-faktor yang berkaitan dengan tingginya paparan estrogen misalnya *menarche* di usia dini,

menopause lebih lambat, usia melahirkan pertama kali >30 tahun (Sharma *et al.*, 2020). Wanita dengan riwayat tumor payudara pada ibu kandung, saudara perempuan, anak perempuan 2 kali lebih berisiko terkena tumor payudara (ACS, 2023). Faktor lainnya yaitu mutasi BRCA1 (kromosom 17q21) atau BRCA2 (kromosom 13q12-13q13), ErbB2 dan usia >40 tahun (Dizon *et al.*, 2019; Sharma *et al.*, 2020). Mutasi gen tersebut dapat disebabkan oleh paparan radiasi dan agen mikroba (Kumar *et al.*, 2018). Mutasi yang paling sering pada gen ErbB2 adalah insersi pada *frame* A775- G776insYVMA didalam exon 20 (Stephen *et al.* 2019). Insersi tersebut menyebabkan terjadinya perubahan formasi pada *autoinhibitoric* α C- β 4 *loop* yang akan menyebabkan penyempitan celah pengikatan ATP dan meningkatkan aktivitas protein kinase (Fan *et al.* 2018). Mutasi gen ErbB2 ini selain ditemukan pada tumor payudara juga ditemukan pada tumor lambung dan kolorektal (Lee *et al.* 2021)

Karsinoma duktal invasif payudara mempunyai 35-50% *10-years survival rate* (Tavassoli et Devilee, 2024). Prognosis karsinoma payudara umumnya baik apabila ditemukan di stadium awal dengan 5- years survival rate 87-92% (AJCC, 2023). Beberapa faktor mempengaruhi prognosis karsinoma payudara menurut Sharma *et al.* (2020):

1) Jumlah limfonodi aksilla yang positif mengandung sel tumor.

2) Ukuran tumor

Tumor berukuran <1 cm memiliki prognosis lebih baik pada pasien tanpa metastasis ke limfonodi.

3) Derajat histologis tumor

Pasien dengan derajat 3 (diferensiasi buruk) memiliki prognosis yang buruk.

4) Status ER/PR

Tumor dengan reseptor estrogen dan/atau progesteron positif memiliki prognosis lebih baik dan dapat menerima terapi

endokrin.

5) Ekspresi HER-2 menandakan prognosis buruk.

g. Patologi Tumor Payudara

Karsinoma payudara adalah keganasan yang berasal dari sel epitel pada *terminal duct-lobular unit* (TDLU). Klasifikasi histologi WHO tahun 2024 mengelompokkan tumor epitel payudara menjadi karsinoma ductal invasif NOS, Karsinoma lobular invasif, karsinoma lobular insitu, karsinoma duktal insitu, karsinoma tubuler, dan lain-lain (Tavassoli etDevilee, 2024).

Karsinoma payudara invasif adalah sekelompok tumor epitelial ganas yang menembus membrana basalis, menginvasi stroma di sekitarnya sehingga muncul respon desmoplasmik, dan mampu metastasi ke organ lain (Ellis *et al.*, 2024). Metode Elson-Ellis digunakan untuk mengevaluasi derajat histologi tumor. Derajat histologi ditentukan dari 3 faktor yaitu bentuk tubuler, pleomorfismenukleus, dan hitung mitosis. Tiap faktor memiliki skor 1 sampai 3. Setelah ketiga faktor diberi skor lalu dijumlahkan dan dikelompokkan menjadi 3 derajat yaitu derajat 1 (diferensiasi baik) dengan total skor 3-5, derajat 2 (diferensiasi sedang) dengan total skor 6-7, dan derajat 3(diferensiasi buruk) dengan total skor 8-9 (Dillon *et al.*, 2020; Dizon *et al.*, 2019).

Karsinoma payudara invasif terbanyak berdasarkan tipe histologisnya adalah karsinoma duktal invasif (sekitar 80%). Istilah karsinoma duktal invasif sering ditambah dengan frase NOS (no special type) untuk membedakan dengan tipe payudara invasif lainnya yang memiliki gambaran histologis spesifik dan relatif lebih jarang misalnya karsinoma medular (3%), karsinoma tubular (2%), karsinoma mucinosus (3%), karsinoma papiler (2%), dan lain-lain (Dillon *et al.*, 2020; Walker, 2019).

Secara makroskopis, karsinoma duktal invasif tampak sebagai

massa padat, keras, tapi ireguler hingga bulat, dan permukaan putih keabu-abuan yang berpasir jika dipotong. Tampak tersebut bukan dihasilkan oleh sel tumor melainkan stroma desmoplastik (Dillon *et al.*, 2020). Respon desmoplastik pada stroma menggantikan jaringan lemak normal payudara dengan massa yang keras dan dapat diraba (Kumar *et al.*, 2020). Beberapa karsinoma duktal invasif menunjukkan sedikit reaksi desmoplastik stroma sehingga tumor tampak lunak dan coklat (Dillon *et al.*, 2020).

Gambaran mikroskopis karsinoma duktal invasif NOS agak heterogen, meliputi tumor dengan tubulus yang terbentuk dengan baik dan *low grade nuclei* sampai dengan tumor yang terdiri dari lembaran-lembaran sel anaplastik (Kumar *et al.*, 2020). Sel-sel tumor dapat tersusun berpola glandular, *cord*, kluster, dan trabekuler. Banyaknya stroma diantara sel-sel tumor bervariasi. Beberapa tumor memiliki sedikit stroma dengan infiltrasi sel tumor yang dominan, namun pada karsinoma dengan stroma yang mendominasi, stroma paling nyata terdapat di tengah, sedangkan daerah perifer lebih seluler. Karsinoma duktal invasif derajat 1 lebih kurang agresif daripada karsinoma duktal invasif derajat 3 yang tersusun dari lembaran-lembaran sel pleomorfik dan banyak terdapat mitosis patologis (Walker, 2019). Sitoplasma sel tumor banyak dan eosinofilik, nukleus reguler, monomorfik atau sangat pleomorfik dengan beberapa nukleolus prominen (Ellis *et al.*, 2024). banyak tes yang dilakukan hasilnya akan semakin akurat (Ross, *et al.*, 2020).

h. Faktor Penyebab Terjadi Tumor Payudara

1) Faktor usia

Risiko tumor payudara meningkat seiring dengan penambahan usia. Dari beberapa studi diketahui faktor faktor yang berhubungan dengan tumor/tumor payudara antara lain umur tua (aging), perempuan 100 kali lebih berisiko dibandingkan dengan lakilaki, adanya faktor genetik seperti

riwayat keluarga menderita tumor/tumor payudara terutama ibu dan saudaraperempuan, riwayat menstruasi dini, usia makin tua saat menopause, hamil pertama di usia tua, menggunakan kontrasepsi hormonal, obesitas dan asupan rendah serat, tinggi lemak khususnya lemak jenuh.

2) Jenis kelamin

Wanita lebih berisiko menderita tumor payudara dibandingkan dengan pria. Prevalensi tumor payudara pada pria hanya 1% dari seluruh tumor payudara. Wanita memiliki jaringan payudara yang lebih berkembang dan kompleks dibandingkan dengan pria, yang membuat mereka lebih rentan terhadap pertumbuhan sel-sel tumor.

3) Riwayat keluarga

Wanita yang memiliki keluarga tingkat satu penderita tumor payudara berisiko tiga kali lebih besar untuk menderita tumor payudara.

4) Faktor genetic

Mutasi gen BRCA1 pada kromosom 17 dan BRCA2 pada kromosom 13 meningkatkan risiko tumor payudara sampai 85%.

5) Faktor hormonal

Kadar hormonal yang tinggi selama masa reproduktif, terutama jika tidak diselingi oleh perubahan hormon akibat kehamilan, dapat meningkatkan risiko terjadinya tumor payudara. Hormon, terutama estrogen, memainkan peran penting dalam perkembangan tumor payudara. Wanita memiliki kadar estrogen yang jauh lebih tinggi daripada pria, dan tingkat estrogen yang tinggi dapat meningkatkan risiko tumor payudara.

6) Usia saat kehamilan pertama

Hamil pertama pada usia 30 tahun berisiko dua kali lipat dibandingkan dengan hamil pada usia kurang dari 20 tahun.

7) Terpapar radiasi

Misalnya pada pasien atau petugas yang sering terpapar sinar X saat melakukan pemeriksaan ronsen.

8) Pemakaian kontrasepsi hormonal

Pemakaian kontrasepsi hormonal (Oral, Implant, dan suntik) dapat meningkatkan risiko tumor payudara. Penggunaan pada usia kurang dari 20 tahun berisiko lebih tinggi dibandingkan dengan penggunaan pada usia lebih tua (Kemenkes, 2018).

3. Konsep Usia

a. Definisi

Menurut Lasut (2019), usia adalah usia individu yang dihitung mulai saat dilahirkan sampai dengan berulang tahun. Semakin cukup usia, tingkat kematangan, dan kekuatan seseorang akan lebih matang dalam berfikir dan bekerja. Dari segi kepercayaan masyarakat, seorang yang lebih dewasa dipercaya dari orang yang belum tinggi kedewasaannya. Hal ini sebagai pengalaman dan kematangan jiwa.

b. Kategori Usia

Hasil penelitian Firasi (2019) menyatakan bahwa Sekitar 60% tumor payudara terjadi pada usia diatas 60 tahun, risiko terbesar ditemukan pada wanita berusia diatas 75 tahun. Khususnya setelah menopause yang memuncak pada usia 80 tahun. 75% dari wanita yang terkena kanker payudara berusia lebih dari 50 tahun, dan hanya 5% wanita yang terkena kanker payudara berusia 40 tahun (kumar et al., 2017). Wanita yang berumur lebih dari 50 tahun mempunyai risiko kanker payudara lebih besar dibanding perempuan yang berumur kurang dari 50 tahun. Banyak kasus kanker payudara ditemukan terjadi pada wanita berumur 40-64 tahun (Arini, 2015). Menurut komite penanggulangan kanker nasional (2017), Faktor risiko yang erat kaitanya dengan peningkatan insiden kanker payudara antara lain jenis kelamin wanita dan usia >50 tahun. Risiko

ututama kanker payudara adalah bertambahnya umur individu tersebut. Semakin lama seseorang hidup, semakin tinggi resiko kanker payudara karena tubuh akan menurun kesempurnaannya dan mudah menjadi abnormal (Laamiri et al.,2015). Model yang dia kembangkan berdasarkan telaah yang dilakukannya itu mengungkapkan bahwa kehidupan orang dewasa menyangkut serangkaian krisis atau peralihan pribadi dan yang berkaitan dengan karir yang terjadi dalam setiap jangka waktu antara lima sampai dengan sepuluh tahun yang berentetan dan hampir dapat diramalkan.

1) Usia 22-28 (memasuki dunia dewasa)

Individu telah menyelesaikan pendidikannya dan mulai membuat komitmen untuk masa depan. Suatu gaya hidup dan karir dipilih. Menurut istilah Levinson, individu mulai memusatkan perhatiannya untuk memasuki dunia dewasa. Bagi orang yang merasa tidak menentu dengan jalan hidup yang ingin mereka tempuh, masa ini mungkin ditandai oleh pencarian yang tidak mengenal lelah akan tujuan karir yang memuaskan.

2) Usia 28-33 (peralihan usia 30)

Pada suatu saat selama masa ini individu meninjau kembali kemajuan menuju tujuan pribadi dan karir yang telah ditentukan sebelumnya. Jikalau kemajuan tersebut memuaskan, individu dapat terus pada lintasan yang sama. Jikalau tidak, dapat mengakibatkan perubahan radikal dan kekacauan. Pindah ke tempat tinggal baru, pindah pekerjaan atau karir, atau perceraian terhitung lazim pada masa ini. Bahkan individu yang tampaknya berhasil mungkin merasa bahwa ia hanya mempunyai satu kesempatan terakhir untuk keluar dari polanya yang mapan dan melakukan apa yang sesungguhnya ingin ia lakukan terhadap kehidupannya.

3) Usia 33-40 (masa tenang)

Dalam masa ini, segala sesuatu yang lain dikemudikan demi pekerjaan dan kemajuan karir. Individu berjuang untuk menjadi dirinya sendiri. Kontak sosial dan persahabatan dihilangkan atau dikurangi sehingga memungkinkan individu memusatkan perhatian pada pekerjaan. Individu yang tidak senang dengan tokoh berwenang mungkin mengalami masa yang sangat sulit untuk mencari dan berhubungan dengan seorang sponsor tingkat yang lebih tinggi.

4) Usia 40-45 (peralihan tengah baya)

Masa ini merupakan masa peralihan kedua dimana individu menilai kembali kemajuan karirnya. Manajer yang puas dengan arah perkembangan karirnya akan terus bekerja secara efektif. Sesungguhnya, mulai berkembang kebanggaan tertentu akan prestasi dan pengalaman seseorang. Namun apabila kemajuan tidak sesuai dengan impian dan harapan semula, suatu “krisis tengah baya” dapat terjadi. Perasaan benci, sedih, atau kecewa dapat menyebabkan seorang individu kehilangan keseimbangan emosional.

5) Usia 45-50 (memasuki masa dewasa pertengahan)

Penilaian kembali yang dilakukan selama krisis tengah baya di konsolidasi. Individu memantapkan perspektifnya yang baru atau yang ditegaskan kembali mengenai karirnya. Mereka memberikan perhatian pada persahabatan yang lama dan mengembangkan persahabatan baru dengan lebih sadar. Bagi sebagian orang, masa ini merupakan masa yang makin menyita perhatian akan kemerosotan dan kendala yang dialami di tempat kerja dan dalam kehidupan pribadinya. Bagi yang lain, masa ini dapat sangat memuaskan dengan rasa pemenuhan dan kreativitas yang matang.

6) Usia 50-55 (peralihan usia 50)

Pada masa ini muncul persoalan atau tugas yang tidak ditangani secara memuaskan dalam awal usia 30 atau peralihan usai tengah- baya. Individu yang sedikit sekali mengalami perubahan dalam peralihan usia tengah-baya dan menata struktur hidup secara tidak memuaskan mungkin mengalami krisis. Menurut Levinson, paling tidak suatu ketika krisis yang moderat akan terjadi entah dalam masa tengah-baya atau dalam peralihan usia 50.

7) Usia 55-60 (puncak masa dewasa pertengahan)

Masa ini relatif stabil, sama dengan masa tenang pada masa dewasa awal. Apakah ambisi seseorang individu terpenuhi atau tidak, ia harus kenyataan bahwa karirnya sudah sampai pada titik akhir dan mulai menyiapkan diri untuk pensiun. Individu yang mampu meremajakan dirinya dan memperkaya kehidupannya dapat mengalami pemenuhan diri yang besar pada masa ini.

8) Usia 60-65 (peralihan masa dewasa akhir)

Kebanyakan orang berhenti bekerja, dan pensiun sering mempunyai pengaruh yang berarti terhadap cara orang memandangdirinya sendiri dan dipandang oleh orang lain. Bagi banyak orang masa ini merupakan masa refleksi yang dalam sebagian orang dengan senang hati meninggalkan karirnya, hanya apabila mereka menikmati karirnya dan merasa berhasil dengan karirnya itu. Orang lain mengalami peralihan tersebut sebagai sesuatu yang menyakitkan dan berusaha untuk menghindari melakukan hal tersebut.

9) Usia >65 (masa dewasa akhir)

Masa penilaian dan penyimpulan. Setelah bebas dari tanggungjawab untuk pergi kerja, banyak orang benar-benar menikmati waktu luangnya dan memusatkan perhatiannya untuk mengejar apa yang telah mereka abaikan di masa mudanya. Yang

lain mengalami kesulitan keuangan dan gangguan kesehatan. Banyak hal yang masih perlu dipelajari mengenai masa ini.

4. Hubungan Usia Dengan Kejadian Tumor Payudara

Usia menjadi faktor risiko tumor payudara adalah perubahan hormonal yang terjadi seiring bertambahnya usia. Wanita yang mengalami menopause pada usia yang lebih tua memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengembangkan tumor payudara. Selama menopause, produksi hormon estrogen menurun secara signifikan. Estrogen berperan penting dalam pertumbuhan dan perkembangan sel payudara. Ketika kadar estrogen menurun, risiko terjadinya mutasi sel payudara yang abnormal juga meningkat.

Penelitian telah menunjukkan bahwa ada hubungan antara usia dan risiko terkena tumor payudara. Namun, perlu diingat bahwa tumor payudara adalah penyakit kompleks yang dipengaruhi oleh banyak faktor, dan usia hanyalah salah satu dari mereka. Berikut adalah beberapa hal yang perlu dipertimbangkan dalam hubungan antara usia dan kejadian tumor payudara:

a. Risiko Bertambah Seiring Bertambahnya Usia

Tumor payudara lebih umum terjadi pada wanita yang lebih tua. Risiko ini cenderung meningkat seiring bertambahnya usia. Sebagian besar kasus tumor payudara terjadi pada wanita yang berusia di atas 50 tahun.

b. Usia Menarche (Awal Haid)

Usia pertama kali menstruasi (menarche) juga dapat mempengaruhi risiko tumor payudara. Jika seorang wanita mengalami menarche pada usia yang lebih muda, maka risiko tumor payudara dapat sedikit lebih tinggi.

c. Menopause

Menopause, yaitu berhentinya siklus menstruasi, juga berperan dalam hubungan ini. Wanita yang mengalami menopause pada usia yang lebih tua cenderung memiliki risiko yang lebih tinggi

terkena tumor payudara.

d. Hormon Seks Wanita

Hormon seperti estrogen dan progesteron dapat memengaruhi pertumbuhan sel-sel tumor payudara. Wanita yang terus-menerus terpapar hormon ini dalam jangka waktu yang lama (misalnya, melalui terapi hormon pasca-menopause) memiliki risiko yang lebih tinggi.

e. Faktor Genetik

Faktor-faktor genetik, seperti riwayat keluarga dengan tumor payudara atau mutasi gen BRCA1 dan BRCA2, juga memengaruhi risiko. Faktor ini dapat meningkatkan risiko tumor payudara bahkan pada usia muda.

f. Gaya Hidup

Gaya hidup sehat, seperti pola makan yang seimbang, aktivitas fisik yang teratur, dan tidak merokok, dapat membantu mengurangi risiko tumor payudara, terlepas dari usia.

g. Deteksi Dini

Penting untuk diingat bahwa risiko adalah satu hal, tetapi deteksi dini tumor payudara sangat penting untuk prognosis yang lebih baik. Mammografi dan pemeriksaan payudara rutin dapat membantu mendeteksi tumor payudara pada tahap awal, bahkan pada wanita yang lebih tua (Dewi, 2020).

Secara keseluruhan, usia adalah faktor risiko yang signifikan untuk tumor payudara, tetapi risiko ini dipengaruhi oleh berbagai faktor lainnya. Oleh karena itu, penting bagi wanita untuk menjalani pemeriksaan rutin dan mengadopsi gaya hidup sehat guna mengurangi risiko tumor payudara, terlepas dari usia mereka. Selain itu, penelitian dan advokasi mengenai tumor payudara terus dilakukan untuk memahami lebih lanjut hubungan ini dan mencari cara-cara untuk mengurangi risiko dan meningkatkan pengobatan.

Proses pembentukan tumor tumor payudara dapat berbeda

tergantungan pada usia seseorang. Inilah beberapa cara di mana usia dapat memengaruhi proses tersebut (Suryani, 2020):

- a. **Perkembangan Sel Abnormal:** Sel payudara yang mengalami perubahan genetik atau mutasi dapat menjadi awal dari pembentukan tumor. Proses ini bisa berlangsung selama bertahun-tahun. Pada wanita yang lebih tua, ada lebih banyak peluang bagi sel-sel ini untuk mengalami mutasi akibat paparan lingkungan dan faktor-faktor lainnya selama bertahun-tahun, yang bisa meningkatkan risiko pembentukan tumor.
- b. **Hormon:** Perubahan hormon terkait dengan usia dapat memengaruhi perkembangan tumor payudara. Misalnya, setelah menopause, produksi estrogen oleh ovarium menurun secara signifikan. Beberapa jenis tumor payudara, yang dikenal sebagai tumor payudara hormon-positif, berkembang dengan merespons hormon estrogen. Karena itu, risiko tumor payudara hormon-positif dapat meningkat setelah menopause.
- c. **Deteksi Dini:** Usia juga dapat memengaruhi deteksi dini tumor payudara. Wanita yang lebih tua mungkin lebih cenderung menjalani pemeriksaan rutin seperti mammografi, yang dapat membantu mendeteksi tumor payudara pada tahap awal. Oleh karena itu, pada wanita yang lebih tua, tumor payudara dapat terdeteksi lebih awal, sehingga memungkinkan perawatan yang lebih efektif.
- d. **Pertumbuhan Tumor yang Lebih Lambat:** Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tumor payudara pada wanita yang lebih tua mungkin cenderung memiliki pertumbuhan tumor yang lebih lambat dibandingkan dengan wanita yang lebih muda. Ini dapat memengaruhi tingkat pertumbuhan dan penyebaran tumor.

Namun, penting untuk diingat bahwa tumor payudara dapat memengaruhi wanita dari berbagai kelompok usia, dan risiko individu dapat sangat bervariasi tergantung pada faktor-faktor

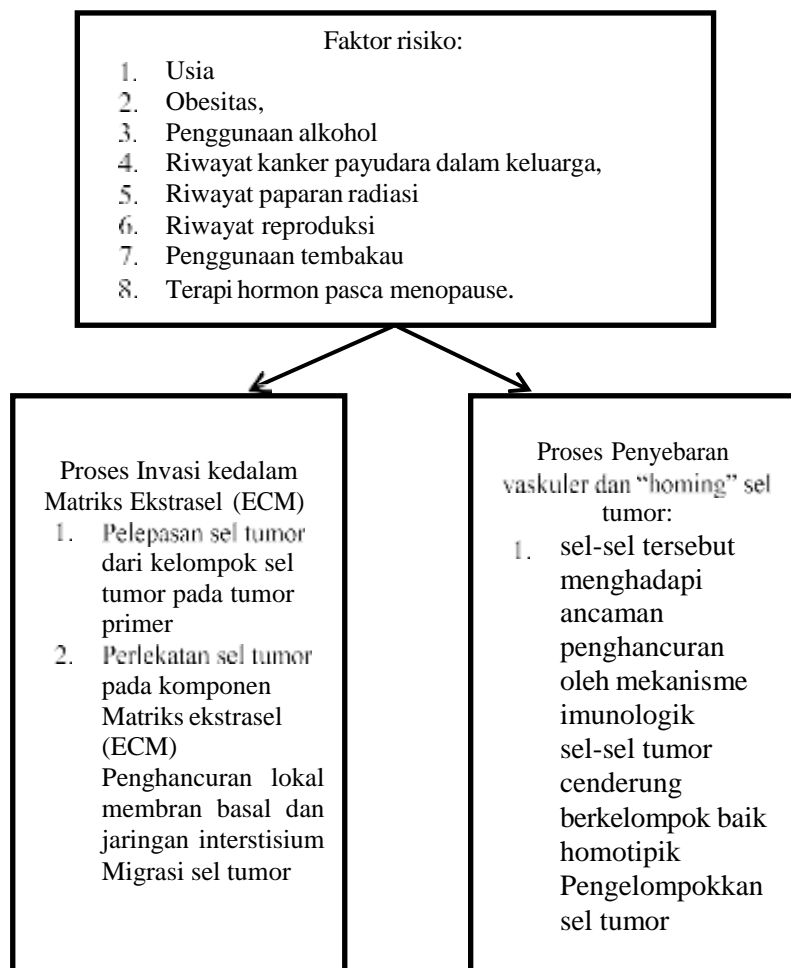
genetik, lingkungan, dan gaya hidup. Deteksi dini dan perawatan yang tepat tetap kunci dalam mengatasi tumor payudara, terlepas dari usia seseorang. Wanita dari semua kelompok usia harus menjalani pemeriksaan rutin dan mengadopsi gaya hidup sehat untuk mengurangi risiko tumor payudara (Suryani, 2020).

B. Penelitian Terkait

1. Studi yang dilakukan oleh Siwi dan rekan-rekan pada tahun 2020 menemukan hubungan statistik yang signifikan antara usia pertama menarche yang kurang dari atau sama dengan 12 tahun dan peningkatan risiko kanker payudara di kalangan wanita usia subur. Analisis mereka menunjukkan bahwa wanita dengan riwayat menarche pada usia ≤ 12 tahun memiliki risiko kanker payudara yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang mengalami menarche di usia yang lebih tua. Hasil tersebut didukung oleh nilai p yang sangat signifikan sebesar 0,005 dan odds ratio (OR) sebesar 4,015, dengan interval kepercayaan 95% (CI) antara 1,618 dan 9,966. Ini mengindikasikan bahwa memiliki riwayat menarche pada usia ≤ 12 tahun memang berkaitan erat dengan peningkatan kejadian kanker payudara pada wanita usia subur.
2. Hasil penelitian Andra (2018), tentang "Hubungan Usia dengan Kejadian Tumor Payudara" Setelah dilakukan uji korelasi Spearman's rho menunjukkan bahwa pada taraf kepercayaan 95%, terdapat korelasi usia dengan kejadian tumor payudara di RSUP H. Adam Malik Medan tahun 2014-2015 dengan nilai probabilitas sebesar 0,001 ($p < 0,05$), yang berarti bahwa kejadian tumor payudara berhubungan lurus dengan penambahan usia.
3. Penelitian yang dilaksanakan oleh Isnaini, N., dan Elpiana, E. pada tahun 2018 berhasil mengidentifikasi hubungan signifikan antara usia, usia menarche, dan riwayat keluarga dengan insiden kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Provinsi Lampung selama tahun 2015. Temuan ini menekankan peran penting faktor-faktor tersebut dalam meningkatkan risiko kanker payudara. Studi ini melibatkan 312 responden yang dipilih menggunakan metode simple random sampling.

Penelitian berlangsung dari Februari hingga Juni 2016, dengan data dikumpulkan menggunakan lembar checklist dan dianalisis menggunakan metode univariat dan bivariat (chi-square). Dari jumlah responden, 108 (34,6%) berada pada usia risiko, 108 (34,6%) pada usia menarche yang berisiko, dan 204 (65,4%) tidak memiliki riwayat keluarga kanker. Terdapat korelasi signifikan antara usia dan kejadian kanker payudara (p-value: 0,000; OR 3,160), usia menarche (p-value: 0,000; OR 3,110), serta riwayat keluarga (p-value: 0,000; OR 2,961) dengan kejadian kanker payudara di RSUD Dr. Abdul Moeloek di Bandar Lampung pada tahun 2015.

C. Kerangka Teori

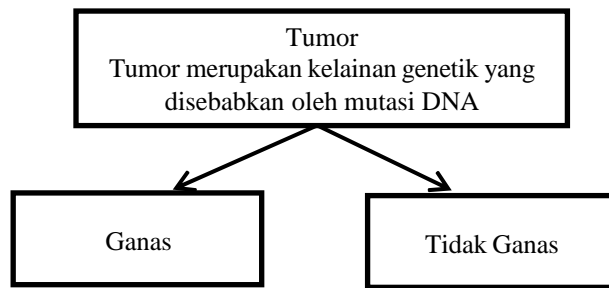


3.

2.

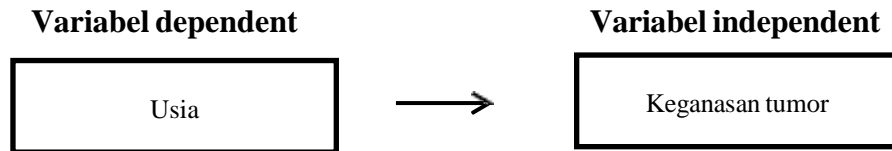
4.

3.



Gambar 2.4 Kerangka Teori

Sumber: Perhimpunan Onkologi Indonesia (2020),
Sjamsuhidajat & deJong, 2020), Kemenkes (2018), WHO (2024).

D. Kerangka Konsep

Gambar 2.5 Kerangka Konsep

E. Hipotesis

1. H_a = Terdapat Hubungan Usia Dengan Tingkat Keganasan Tumor Payudara Di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2024
2. H_0 = Tidak Terdapat Hubungan Usia Dengan Tingkat Keganasan Tumor Payudara Di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2024.