

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Definisi Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan penyakit dengan keganasan yang muncul di dalam jaringan payudara berasal baik dari epitel maupun duktusnya (Kemenkes RI, 2018). Kanker payudara adalah jenis kanker yang dimulai di payudara. Penyakit kanker ini dapat timbul di salah satu atau kedua belah payudara. Kanker berkembang ketika pertumbuhan sel-sel menjadi tidak terkendali, namun sebagian besar benjolan pada payudara bersifat non-kanker atau bersifat jinak. Tumor payudara tetapi bukan kanker adalah pertumbuhan yang tidak normal, tetapi tidak menyebar ke bagian lain di luar payudara. Benjolan ini tidak membahayakan nyawa, namun beberapa jenis benjolan jinak pada payudara dapat meningkatkan risiko perempuan untuk terkena kanker payudara. Semua benjolan atau perubahan pada payudara perlu diperiksa oleh tenaga kesehatan untuk menentukan apakah itu bersifat non-kanker atau ganas (kanker) serta apakah hal tersebut nantinya akan memengaruhi risiko kanker di masa mendatang (*American Cancer Society*, 2021).

2. Jalur Penyebaran

a. Invasi lokal

Sebagian besar kanker payudara berasal dari sel epitel pada duktus kelenjar. Tumor pada awalnya berkembang di dalam duktus, kemudian menyerang dinding duktus dan area sekitarnya, meluas ke arah anterior memengaruhi kulit, ke arah posterior mencapai otot pektoralis, dan mencapai dinding toraks.

b. Penyebaran ke kelenjar limfe regional

Metastasis yang umum terjadi pada kanker payudara melibatkan kelenjar limfe aksila. Data dari China menunjukkan bahwa 60% pasien kanker payudara pada saat konsultasi awal mengalami metastasis pada kelenjar limfe aksila. Seiring dengan perkembangan stadium penyakit,

tingkat diferensiasi sel menjadi lebih rendah, dan angka metastasis cenderung meningkat. Kelenjar limfe mamaria interna juga merupakan jalur metastasis yang signifikan. Berdasarkan observasi klinik patologis, jika tumor terletak di sisi medial dan kelenjar limfe mamaria interna positif, angka metastasis mencapai 50%, tetapi jika kelenjar limfe aksila negatif, angka metastasis turun menjadi 15%. Karena adanya anastomosis antara pembuluh limfatik dalam kelenjar payudara, beberapa lesi yang terletak di sisi lateral mungkin juga dapat metastasis ke kelenjar limfe mamaria interna. Metastasis pada kelenjar limfe aksila dan kelenjar limfe mamaria interna dapat melanjutkan proses metastasis ke kelenjar limfe supraklavikular.

c. Mesastasis hematogen

Sel kanker dapat menyebar melalui saluran limfatik dan akhirnya memasuki sistem peredaran darah, atau dapat secara langsung menginvasi pembuluh darah, termasuk vena cava atau sistem vena intercostal-vertebral, menyebabkan metastasis hematogen. Data autopsi menunjukkan bahwa lokasi yang paling umum untuk metastasis adalah paru-paru, tulang, hati, pleura, adrenal, dan sebagainya (Desen, 2008).

3. Manifestasi Klinik

Sebagian besar gejala pada penderita kanker payudara terkadang tidak merasakan rasa sakit. Lokasi jaringan abnormal biasanya muncul kebanyakan di kuadran lateral atas, secara umum terletak di bagian lesi soliter dengan batas tidak tegas, konsistensi agak keras, permukaan tidak rata, serta mobilitas kurang (pada stadium akhir kanker payudara mungkin terfiksasi pada dinding toraks). Pertumbuhan jaringan abnormal cenderung meningkat secara bertahap, dengan peningkatan yang nyata dalam beberapa bulan.

Adapun tanda-tanda perubahan dalam kulit:

- a. Tanda lesung: Ketika tumor memengaruhi ligamen glandula mammae, ligamen tersebut mengalami pemendekan sehingga pada area kulitnya terbentuk cekungan yang disebut sebagai tanda lesung.

- b. Perubahan kulit jeruk atau *peau d'orange*: Jika sel kanker menyumbat vasa limfatik subkutan, penyumbatan dalam aliran limfe dapat menyebabkan pembengkakan. Folikel rambut yang tenggelam terlihat sebagai tanda kulit jeruk.
- c. Nodul satelit kulit: Ketika sel-sel kanker membentuk nodul dan bermetastasis di dalam vasa limfatik, seringkali muncul banyak nodul tersebar di sekitar lesi utama. Secara klinis, kondisi ini dikenal sebagai tanda satelit.
- d. Invasi,ulserasi kulit: Ketika tumor menginvasi di kulit, perubahan warna yang tampak adalah merah atau merah gelap. Saat tumor terus berkembang, daerah tersebut dapat mengalami kondisi iskemik. Ulserasi akan membentuk pola mirip bunga terbalik, yang dikenal sebagai tanda kembang kol.
- e. Perubahan inflamasi: Dalam konteks klinis dikenal sebagai karsinoma mammae inflamatorik, terjadi pada seluruh permukaan kulit payudara yang menjadi merah dan membengkak, kondisi yang mirip dengan peradangan ini disebut sebagai tanda peradangan. Jenis perubahan ini sering terjadi pada kanker payudara selama kehamilan atau masa laktasi.

Adapun perubahan dalam papila payudara yaitu:

- a. Retraksi, distorsi papila payudara: Biasanya disebabkan oleh penetrasi tumor ke dalam jaringan di bawah puting payudara.
- b. Sekret papiler (umumnya *sanguineus*): Umumnya disebabkan oleh keberadaan kanker papilar di dalam duktus besar atau tumor yang mengenai duktus besar.
- c. Perubahan eksematoid: Adalah gejala khusus dari kanker eksematoid (penyakit paget). Secara klinis, tampak pada aerola, dengan tererosi pada papila payudara, deskuamasi sekret dan berkrusta, menyerupai kondisi eksim dengan sangat mendekati.

Pembesaran kelenjar limfe aksilar di sisi yang sama bisa bersifat tunggal atau beberapa. Awalnya, kelenjar-kelenjar tersebut dapat bergerak, namun seiring berjalannya waktu, mereka mungkin bersatu atau

melekat pada jaringan di sekitarnya seiring dengan perkembangan penyakit. Pembesaran kelenjar limfe supraklavikular juga mungkin terjadi. Perlu diingat bahwa sejumlah kecil pasien kanker payudara mungkin hanya menunjukkan pembesaran kelenjar limfe aksilar tanpa adanya gejala yang dapat dirasakan di jaringan abnormal di payudara, kondisi ini dikenal sebagai kanker payudara yang tersembunyi (Desen, 2008).

4. Faktor Risiko Kanker Payudara

Meningkatnya insiden kanker payudara melibatkan faktor-faktor risiko yang meliputi berjenis kelamin perempuan, berusia lebih dari 50 tahun, faktor genetik seperti pembawa mutasi BRCA1 dan BRCA2, ATM, atau TP53 (p53) dan juga riwayat kesehatan keluarga. Faktor risiko juga mencakup riwayat penyakit payudara sebelumnya seperti DCIS pada payudara yang sama, LCIS, densitas tinggi pada mammografi, serta riwayat menstruasi awal (di bawah 12 tahun), riwayat reproduksi seperti tidak memiliki anak dan tidak menyusui, kelebihan berat badan, mengkonsumsi alkohol, pengaruh hormonal, pernah terpapar paparan radiasi pada dinding dada, dan faktor-faktor lingkungan (Kemenkes RI, 2018).

5. Tatalaksana Terapi Kanker Payudara

Sebelum menjalani terapi kanker payudara, langkah pertama yang perlu dilakukan adalah mendapatkan diagnosa yang lengkap dan akurat, termasuk penentuan stadium penyakit. Proses diagnosa dan terapi kanker payudara harus dilakukan dengan pendekatan yang manusiawi dan menyeluruh. Hal ini bertujuan agar pemahaman terhadap seluruh aspek terapi kanker payudara dapat diperoleh dengan lebih mudah dan bermakna.

Menurut Kementerian Kesehatan Tahun 2018 tentang moda terapi kanker payudara yaitu moda terapi terbagi menjadi tiga kategori utama, yaitu terapi lokal, regional, dan terapi sistemik. Terapi lokal dan regional melibatkan prosedur pembedahan dan radioterapi. Sementara itu, terapi

sistemik mencakup berbagai jenis, seperti terapi kemo, terapi hormon, terapi imun, terapi target, terapi genetika, dan komplementer.

6. Tatalaksana menurut Stadium

- a. Kanker payudara pada stadium dini atau dapat dioperasi (stadium I dan II) dapat menjalani tindakan operasi BCT sesuai dengan kriteria tertentu, yang dilengkapi dengan terapi adjuvan seperti kemoterapi dan atau radioterapi. Kemoterapi adjuvan diberikan dalam kasus histopatologi tumor dengan *grade* III, TNBC, peningkatan Ki 67, berusia muda, (KGB) > 3, emboli limfatik dan vaskular. Radioterapi adjuvan dilakukan ketika setelah operasi terbatas (BCT), tepi sayatan dekat atau tidak bebas tumor, tumor sentral/medial, KGB (+) > 3, atau terdapat ekstensi ekstrakapsuler. Radiasi eksterna dimulai dengan dosis 50 Gy, diikuti dengan booster pada tumor bed sebesar 10-20 Gy dan kelenjar sebesar 10 Gy. Kriteria BCT melibatkan tumor dengan ukuran tidak lebih dari 3 cm, tidak bersifat ganda, atau mikrokalsifikasi yang luas, serta letaknya sentral. Ukuran T dan simetri payudara harus memungkinkan untuk tindakan kosmetik, dan kondisi tersebut bukan DCIS atau LCIS. Persyaratan lain untuk BCT mencakup belum pernah menjalani radiasi di daerah dada, tidak memiliki SLE atau skleroderma, dan mempunyai alat radiasi yang memadai.
- b. Kanker payudara lanjut (lokal) (lokal secara umum dikelompokkan menjadi dapat dioperasi (III A) atau tidak dapat dioperasi (III B). Untuk kasus kanker payudara lokal yang masih dapat dioperasi, opsi pengobatan melibatkan mastektomi sederhana ditambah radioterapi, disertai kemoterapi adjuvan dengan atau tanpa dilakukannya terapi hormonal, serta dengan atau tanpa dilakukannya terapi target. Alternatifnya adalah mastektomi radikal modifikasi ditambah radioterapi, diikuti dengan kemoterapi adjuvan, dengan atau tanpa terapi hormonal, dan dengan atau tanpa terapi target. Kemudian, ada juga opsi kemoradiasi praoperatif yang dapat dilanjutkan dengan atau tanpa dilakukannya BCT atau mastektomi sederhana, dengan atau tanpa terapi hormonal, dan dengan atau tanpa terapi target. Untuk

kanker payudara lanjut (lokal) yang tidak dapat dioperasi, pilihan pengobatan mencakup radiasi praoperatif dengan atau tanpa operasi yang ditambah kemoterapi dan terapi hormonal. Alternatif lainnya adalah kemoterapi praoperatif/neoadjuvan dengan atau tanpa operasi, ditambah kemoterapi, radioterapi, terapi hormonal, dan dengan atau tanpa terapi target, atau kemoradiasi praoperatif/neoadjuvan dengan atau tanpa operasi, dengan atau tanpa radiasi adjuvan, ditambah kemoterapi dan dengan atau tanpa terapi target. Radioterapi eksternal pasca-mastektomi diberikan dengan dosis awal 50 Gy, kemudian diikuti dengan pemberian booster pada tumor bed sebesar 10-20 Gy dan kelenjar sebesar 10 Gy.

- c. Pada stadium akhir kanker payudara, pendekatan terapeutik bersifat paliatif, dengan terapi sistemik seperti kemoterapi dan terapi hormonal menjadi fokus utama. Prosedur lokoregional seperti radiasi dan bedah mungkin diterapkan sesuai kebutuhan, sementara perawatan *hospice home care* juga dapat dipertimbangkan (Kemenkes RI, 2018).

7. Kemoterapi

Kemoterapi merupakan penerapan obat-obatan anti-kanker, yang juga dikenal sebagai sitostatika, dengan tujuan menghancurkan sel-sel kanker. Biasanya, cara kerja obat ini melibatkan penghambatan atau gangguan terhadap sintesis DNA selama siklus sel. Terapi kemoterapi bersifat sistemik, berbeda dengan pendekatan pembedahan atau radioterapi yang lebih bersifat lokal atau terbatas pada area tertentu. Obat sitostatika diantarkan melalui aliran darah atau diberikan langsung ke dalam tumor, namun secara umum sulit menembus sawar darah otak, mengakibatkan kesulitan obat mencapai sistem saraf pusat.

Terdapat tiga jenis kemoterapi yang digunakan dalam pengobatan kanker payudara:

- a. Kemoterapi adjuvan adalah bentuk terapi tambahan setelah prosedur pembedahan, yang bertujuan untuk mengendalikan penyakit mikrometastasis tersembunyi sehingga mengurangi risiko kekambuhan dan penyebaran penyakit ke area yang jauh. Beberapa faktor seperti

usia, karakter biologis tumor, ukuran tumor, dan status kelenjar getah bening menjadi penentu dalam keputusan pemberian kemoterapi. Kemoterapi paling efektif pada tumor yang kecil dan masih berada dalam fase pertumbuhan linier. Kemoterapi adjuvan dapat mengurangi mortalitas pada kanker payudara sebesar 25%. Konsep terbaru menyatakan bahwa pemberian kemoterapi adjuvan selama 6 bulan setara dengan durasi yang lebih panjang. Meskipun masih diperdebatkan, apakah pemberian kemoterapi selama 4 bulan (AC *Adriamycin* dan *Cyclophosphamide*, 4 siklus) setara dengan pemberian selama 6 bulan.

b. Kemoterapi neoadjuvan merujuk pada pemberian kemoterapi kepada pengidap kanker dengan tingkat keganasan tinggi dan belum pernah menjalani prosedur lokoregional seperti operasi atau radioterapi. Tujuan dari kemoterapi neoadjuvan adalah untuk mengurangi ukuran tumor dan mengendalikan penyakit mikrometastasis. Selain itu, kemoterapi neoadjuvan dapat memberikan informasi tentang respons terhadap regimen kemoterapi. Bagi pasien dengan (stadium IIIA, IIIB, IIIC), disarankan untuk menjalani kemoterapi neoadjuvan.

c. Kemoterapi primer (paliatif)

Diberikan pada stadium lanjut (stadium IV) untuk mengatasi gejala yang muncul akibat penyakit kanker, yang tujuannya adalah untuk menjaga kualitas hidup yang lebih baik, mengontrol perkembangan tumor, dan memperpanjang harapan hidup lebih lama. Respon terbaik sering dicapai dengan pemberian kemoterapi pada tahap awal dan kombinasi regimen tertentu. Salah satu kombinasi regimen yang sering direkomendasikan melibatkan penggunaan *anthracycline* bersama dengan *taxane* (Suyatno & Pasaribu, 2014).

8. Pemeriksaan Laboratorium dan *Tumor Marker* Kanker Payudara

Pemeriksaan laboratorium darah yang direkomendasikan untuk pasien kanker payudara melibatkan pemeriksaan darah lengkap, SGOT, SGPT, ALP dan pemeriksaan laboratorium penanda tumor. SGOT dan SGPT mencerminkan fungsi hati, kadar ALP yang tinggi dapat

menunjukkan adanya metastasis ke hati, saluran empedu dan juga tulang. Serta tingginya kadar dalam darah dapat mengindikasikan kerusakan atau metastasis pada hati. *American Society of Clinical Oncology* merekomendasikan pemeriksaan CEA sebagai salah satu *tumor marker* pada pasien kanker payudara. Meskipun pemeriksaan ini bersifat sensitif, namun kurang spesifik, sehingga diinginkan untuk melakukan tindak lanjut atau *follow up* (Suyatno & Pasaribu, 2014).

9. Carcinoembryonic Antigen (CEA)

Carcinoembryonic Antigen (CEA) adalah suatu glikoprotein dengan berat molekul sebesar 180.00 dalton. Selama fase perkembangan embrio, CEA diproduksi di saluran gastro-intestinal dan pankreas sebagai antigen pada sel permukaan, kemudian dilepaskan ke dalam cairan tubuh. Meskipun pada orang dewasa sintesis CEA masih berlangsung, jumlahnya sangat sedikit dan kadarnya tidak melebihi 2,5 ng/mL (Rasjidi, 2009).

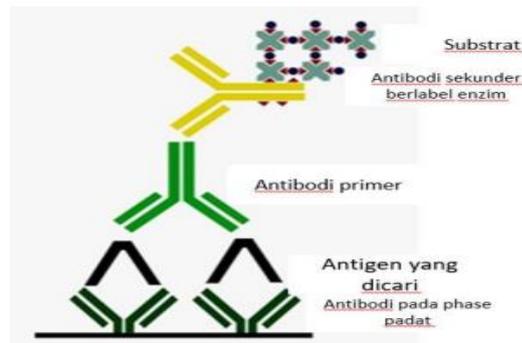
Pada beberapa penderita kanker seperti kanker payudara, kanker pankreas, kanker kolon, kanker lambung dan kanker paru kadar CEA biasanya meningkat diatas 2,5 ng/mL (Baratawidjaja & Rengganis, 2018).

10. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Kadar CEA dapat di uji menggunakan ELISA. ELISA merupakan sebuah metode biokimia yang umumnya digunakan dalam bidang imunologi untuk mengidentifikasi keberadaan antibodi atau antigen dalam sampel tertentu. Teknik ELISA termasuk dalam kategori teknik imunologi yang bertujuan untuk menentukan atau mengukur tingkat aktivitas atau respons ekspresi protein, serta status reaksi imun pada tingkat individu atau respon imun.

Salah satu jenis metode ELISA yang digunakan adalah ELISA *Sandwich*, dalam metode ELISA *sandwich* untuk berinteraksi dengan antigen yang ada di dalam sampel digunakan antibodi primer yang kemudian berinteraksi dengan antibodi sekunder yang berlabel enzim. Pada ELISA *sandwich* bagian antigen yang akan dicari tidak perlu dipurifikasi seperti pada jenis ELISA lainnya. Kompleks antigen-antibodi primer dan antibodi sekunder ini, setelah substrat ditambahkan, akan

membentuk endapan yang berwarna. Intensitas warna yang dihasilkan mencerminkan konsentrasi antibodi yang terkandung dalam sampel.

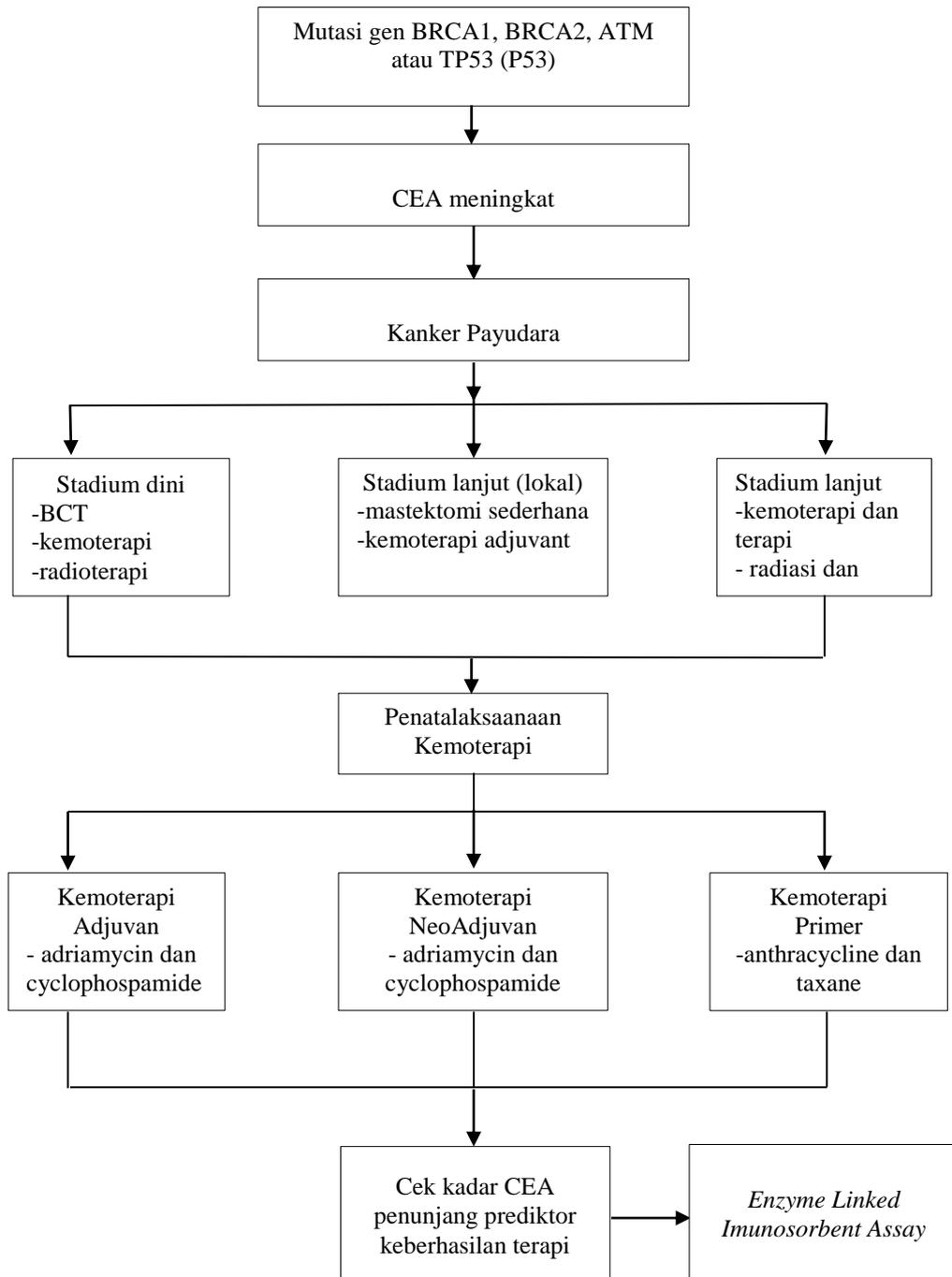


Sumber: (Santosa, 2020)

Gambar 1.2 Prinsip Kerja ELISA *Sandwich*

Dalam teknik ELISA *sandwich*, antigen yang digunakan bersifat multivalen, seperti polisakarida atau protein yang memiliki minimal 2 sisi antigenik agar dapat berinteraksi dengan antibodi primer yang spesifik dan antibodi sekunder yang berlabel enzim. Antibodi primer juga disebut sebagai antibodi penangkap, sementara antibodi sekunder disebut sebagai antibodi deteksi. Teknik ELISA *sandwich* menunjukkan tingkat sensitivitas yang tinggi, sehingga biasanya digunakan untuk mendeteksi keberadaan antigen pada kadar yang rendah, terutama pada sampel dengan tingkat kontaminasi yang tinggi (Santosa, 2020).

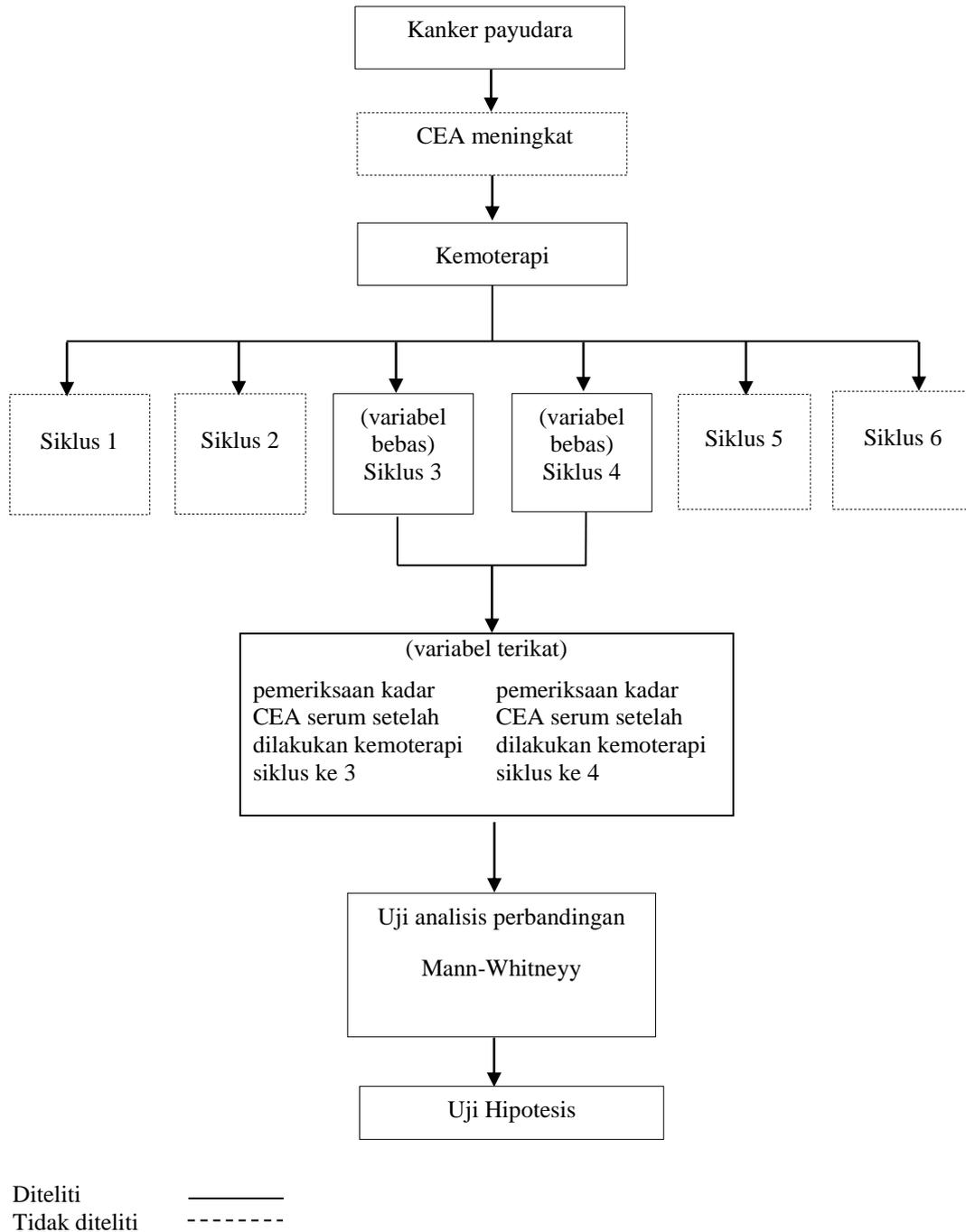
B. Kerangka Teori



Sumber: Kemenkes RI, 2018, Santosa 2020, Suyatno & Pasaribu, 2014

Gambar 2.2 Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Kerangka Konseptual

D. Hipotesis

H_0 :Tidak ada perbedaan kadar CEA pada pasien kanker payudara yang menjalankan kemoterapi siklus ke III dan ke IV di RSUD Dr H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

H_1 :Ada perbedaan kadar CEA pada pasien kanker payudara yang menjalankan kemoterapi siklus ke III dan ke IV di RSUD Dr H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.