

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Payudara

a. Definisi Kanker Payudara

Kanker payudara adalah tumor ganas yang dimulai pada sel di payudara. Tumor ganas adalah sekelompok sel-sel kanker yang dapat berkembang ke jaringan di sekitarnya atau menyebar (metastasis) menuju area yang jauh di badan. Penyakit ini kebanyakan menyerang wanita, namun laki-laki juga memiliki kemungkinan menderita penyakit ini.⁽¹⁹⁾

Payudara wanita dewasa terletak di antara tulang rusuk kedua dan keenam dan antara tepi sternal dan linea midaxillaris. Payudara terdiri dari kulit, jaringan subkutan, dan jaringan payudara, dengan jaringan payudara termasuk elemen epitel dan stroma. Elemen epitel membentuk 10% sampai 15% dari massa payudara, dan sisanya adalah stroma.⁽²⁰⁾

Kanker payudara dapat tumbuh dalam kelenjar susu, saluran susu, jaringan lemak maupun jaringan ikat pada payudara. Setiap payudara terdiri dari 15 sampai 20 lobus dari kelenjar yang didukung oleh jaringan ikat fibrosa. Ruang antara lobus diisi dengan jaringan adiposa, dan jumlah jaringan adiposa berpengaruh dalam perubahan ukuran payudara. Pasokan darah di payudara berasal dari interna payudara dan arteri torakalis lateral.⁽²⁰⁾

a. Etiologi kanker payudara

Kanker payudara adalah tumor ganas pada payudara atau salah satu payudara. Kanker payudara juga merupakan benjolan massa tunggal yang sering terdapat di daerah kuadran atas bagian luar, benjolan ini keras dan bentuknya tidak beraturan dan dapat digerakkan. Kanker payudara adalah suatu penyakit dimana terjadi pertumbuhan atau perkembangan tidak terkontrol dari sel-sel (jaringan) payudara, hal ini bisa terjadi kepada wanita maupun pria.⁽²¹⁾

Kanker payudara (Carcinoma mammae) adalah suatu penyakit neoplasma ganas yang berasal dari parenchyma. Jaringan payudara terdiri

dari kelenjar susu (kelenjar pembuat air susu) dan jaringan penunjang payudara. WHO memasukkan penyakit ini kedalam *International Classification of diseases* (ICD) dengan kode nomor 174. Kanker payudara terjadi karena adanya kerusakan pada gen yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel sehingga sel tumbuh dan berkembang biak tanpa bisa dikendalikan. Penyebaran kanker payudara terjadi melalui kelenjar getah bening sehingga kelenjar getah bening aksila ataupun supraklavikula membesar. Kemudian melalui pembuluh darah kanker menyebar ke organ tubuh lain seperti hati, otak dan paru-paru.⁽²¹⁾

b. Histopatologi Kanker Payudara

Gambaran histopatologi dan molekuler kanker payudara dapat digunakan untuk memprediksi prognosis dan respon terhadap terapi. Standar saat ini untuk menilai prognosis individu dengan melihat stadium I-III pada kanker payudara yang baru didiagnosis adalah menggunakan model prognostik terintegrasi yang mencakup informasi tentang ukuran tumor, tingkat tumor, keterlibatan kelenjar getah bening, reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR), dan status HER-2. Beberapa jenis histopatologi berdasarkan WHO, yaitu :^(1,22)

1. Non-Invasive carcinoma

Pada kanker non-invasif merupakan sel kanker terkunci saluran susu yang tidak menyerang lemak serta jaringan konektif disekitarnya. Non invasive ductal carcinoma merupakan bentuk kanker payudara non-invasif yang lebih umum terjadi. Lobular carcinoma in situ lebih jarang terjadi tetapi justru dapat lebih diwaspadai karena merupakan tanda meningkatnya risiko kanker payudara.

2. Invasive carcinoma

Pada kanker payudara invasif, sel kanker merusak saluran dinding ke kelenjar susu, menyerang lemak dan jaringan konektif disekitarnya. Kanker dapat bersifat invasif atau menyerang (metastatik) ke simpul limfe atau organ lain di dalam tubuh. Kanker payudara berdasarkan tingkat prevalensinya :

1) Jenis kanker payudara yang sering terjadi :

a. Lobular carcinoma In Situ (LCIS)

Pertumbuhan jumlah sel jelas terlihat, berada dalam kelenjar susu (lobules).

b. Ductal carcinoma In Situ (DCIS)

Merupakan tipe kanker payudara non-invasif yang paling sering terjadi. Ductal carcinoma In Situ dapat terdeteksi pada mammogram sebagai microcalcifications (tumpukan kalsium dalam jumlah kecil).

c. Infiltrating lobular carcinoma (ILC)

Infiltrating lobular carcinoma dikenal sebagai invasive lobular carcinoma terjadi sekitar 10-15% dari seluruh kanker payudara. Infiltrating lobular carcinoma mulai terjadi dalam kelenjar susu (lobules) payudara, tetapi sering menyebar ke bagian tubuh lain.

d. Infiltrating ductal carcinoma (IDC)

Infiltrating ductal carcinoma (IDC) dikenal sebagai invasive ductal carcinoma. Sekitar 80% kasus ini terjadi pada dalam saluran susu payudara serta menjebol dinding saluran, menyerang jaringan payudara hingga kemungkinan terjadi pada bagian tubuh lainnya.⁽²³⁾

2) Jenis kanker payudara yang jarang terjadi :

a. Mucinous carcinoma

Mucinous carcinoma disebut juga colloid carcinoma merupakan satu jenis kanker payudara yang jarang terjadi, terbentuk oleh sel kanker yang memproduksi lender (mucus). Wanita yang menderita kanker payudara jenis ini memiliki tingkat ketahanan hidup cukup baik di bandingkan jenis kanker invasif yang lebih umum terjadi.

b. Medullary carcinoma

Jenis kanker ini terjadi sekitar 5% dari seluruh kejadian kanker payudara dan merupakan satu jenis kanker payudara invasif yang

membentuk satu batas yang tidak lazim antara jaringan tumor dan jaringan normal.

c. Tubular carcinoma

Jenis kanker ini terjadi sekitar 2% dari keseluruhan kejadian kanker payudara dan merupakan satu tipe khusus dari kanker payudara invasif. Wanita yang menderita jenis kanker payudara ini, biasanya memiliki harapan kesembuhan yang cukup baik dibandingkan jenis kanker payudara yang lain.

d. Inflammatory breast cancer

Jenis kanker ini terjadi sekitar 1% tetapi jika terjadi maka perkembangannya akan cepat. Inflammatory breast cancer, kondisi dimana payudara terlihat meradang (merah dan hangat) dengan adanya cekungan dan atau pinggirannya yang tebal yang disebabkan oleh kanker yang menyumbat pembuluh limfe kulit pembungkus payudara.

e. Phalloides tumor

Jenis ini berkembang pada dalam jaringan konektif payudara serta dapat ditangani dengan operasi pengangkatan. Phalloides tumor merupakan jenis kanker payudara yang bersifat jinak maupun ganas dan sangat jarang terjadi.

f. Paget's disease of the nipple

Jenis kanker ini terjadi hanya sekitar 1% dan wanita dengan jenis kanker ini mempunyai tingkat kesembuhan yang lebih baik.^(21,22)

d. Grading Histopatologi

Penggunaan metode TNM selain untuk menilai ekspansi tumor, para dokter juga menggunakan metode grading dalam menilai suatu keganasan. Cara yang paling umum digunakan untuk menilai kanker payudara adalah cara Nottingham atau Elston-Ellis (modifikasi dari sistem grading Scarff-Bloom-Richardson). Cara tersebut dalam menilai grading adalah dengan menggunakan kategori dibawah ini:

- a) *Tubule formation*: seberapa banyak duktus payudara yang normal yang terdapat di jaringan tumor.
- b) *Nuclear grade*: evaluasi mengenai ukuran dan bentuk inti sel pada sel-sel tumor.
- c) *Mitotic rate*: seberapa banyak jumlah sel yang terlihat sedang membelah diri, terkait dengan kecepatan sel-sel tumor dalam bertumbuh dan membelah diri. Setiap kategori memiliki nilai 1 sampai dengan 3. Skor 1 berarti sel-sel dan jaringan tumor terlihat sama dengan sel-sel dan jaringan yang normal, dan skor 3 berarti sel-sel dan jaringan tumor terlihat sangat tidak normal. Kemudian total skor ketiga kategori tersebut dijumlahkan dan akan menghasilkan skor 3 sampai dengan 9. Hasil tersebut dapat dikelompokkan menjadi 3 grade:
 - a) Skor total: 3-5: G1 (*Low grade atau well differentiated*)
 - b) Skortotal: 6-7: G2 (*Intermediate grade atau moderately differentiated*)
 - c) Skor total: 8-9: G3 (*High grade atau poorly differentiated*)⁽²⁴⁾

c. Patofisiologi

Kanker payudara sering terjadi pada wanita diatas umur 40-50 tahun, merupakan penyakit yang mempunyai banyak faktor terkait dan tergantung pada lokasi jaringan terserang. Kanker payudara dapat menjalar langsung pada struktur tubuh terdekat atau berjarak oleh emboli sel kanker yang dibawa melalui kelenjar getah bening atau pembuluh darah.⁽²¹⁾

Kelenjar getah bening diaxilla, supra clavicula atau mediastinal merupakan tempat penyebaran pertama, sedangkan pada sturuktur lain yaitu: hati, paru, tulang belakang dan tulang pelvis. Diagnosis ini sangat diperlukan dalam keberhasilan pengobatan dan prognosa penyakit ini tergantung dari luasnya daerah yang diserang.⁽²¹⁾

Patofologi kanker payudara terdiri dari :

1. Fase inisiasi

Pada tahap inisiasi terjadi perubahan dalam bahan genetik sel yang memancing sel menjadi ganas. Perubahan dalam bahan genetik sel ini disebabkan oleh suatu agent disebut karsinogen, yang dapat berupa bahan

kimia, virus, radiasi, atau sinar matahari. Tidak semua sel memiliki kepekaan yang sama terhadap suatu agent karsinogen. Kelainan genetik dalam sel atau bahan lainnya disebut promotor, menyebabkan sel lebih rentan terhadap suatu karsinogen, bahan gangguan fisik menahun bisa membuat sel menjadi lebih peka untuk mengalami suatu keganasan.

2. Fase promosi

Pada tahap promosi, suatu sel yang telah mengalami inisiasi akan berubah menjadi ganas. Sel yang belum melewati tahap inisiasi tidak akan terpengaruh oleh promosi, karena itu diperlukan beberapa faktor untuk terjadinya keganasan (gangguan dari sel yang peka dan suatu karsinogen).

3. Fase progresi

Pada tahap ini terjadi instabilitas genetik yang menyebabkan perubahan mutagenik dan epigenetik. Proses ini menghasilkan klon baru sel-sel tumor yang memiliki aktifitas proliferasi, bersifat invasif menyerang jaringan sekitar dan peningkatan potensi metastasis atau menyebar ke tempat lain.⁽²¹⁾

d. Gambaran Klinis

Gambaran klinis kanker payudara dapat berupa :

1. Benjolan pada payudara, umumnya berupa benjolan yang tidak nyeri pada payudara. Benjolan itu mula-mula kecil, semakin lama kan semakin besar, lalu melekat pada kulit atau menimbulkan perubahan pada kulit payudara atau pada puting susu.
2. Erosi atau eksem puting susu.
3. Kulit atau puting susu tadi menjadi tertarik ke dalam (retraksi), berwarna merah muda atau kecoklat-coklatan sampai menjadi oedema hingga kulit kelihatan seperti kulit jeruk (peau d'orange), mengkerut, atau timbul borok (ulkus) pada payudara. Borok itu semakin lama akan semakin membesar dan mendalam sehingga dapat menghancurkan seluruh payudara, sering berbau dan mudah berdarah.⁽²¹⁾

Ciri-ciri lainnya antara lain :

a) Perdarahan pada puting susu

Rasa sakit atau nyeri pada umumnya baru timbul apabila tumor sudah besar, sudah timbul borok, atau bila sudah muncul metastase ke tulang.

b) Kemudian timbul pembesaran kelenjar getah bening diketiak, bengkak (edema) pada lengan, dan penyebaran kanker ke seluruh tubuh.⁽²¹⁾

e. Gejala Klinis

Gejala umum yang terjadi keluhan terdiri dari keluhan benjolan atau massa di payudara, rasa sakit, keluar cairan puting susu, timbulnya kelainana kulit (dimping, kemerahan, ulserasi, peau d'orange), pembesaran kelenjar getah bening atau tanda metastasis jauh. Berdasarkan fase gejala kanker payudara terdiri dari :

1. Fase awal kanker payudara asimptomatik (tanpa tanda gejala). Gejala yang paling umum adalah benjolan dan penebalan pada payudara. Kebanyakan 90% ditemukan pada penderita sendiri. Pada saat stadium dini, kanker payudara tidak menimbulkan keluhan.
2. Fase lanjut :
 - a. Bentuk dan ukuran payudara berubah, berbeda dari sebelumnya.
 - b. Luka pada payudara sudah lama tidak sembuh walau telah diobati.
 - c. Eksim pada puting susu dan sekitarnya sudah lama tidak sembuh walau diobati.
 - d. Puting susu sakit, meneguluarkan darah, nanah atau cairan encer dari puting atau kaluarnya air susu pada wanita yang sedang hamil atau tidak menyusui.
 - e. Puntting susu tertarik ke dalam.
 - f. Kulit payudara mengkerut seperti kulit jeruk
3. Metastase luas, berupa :
 - a. Pembesaran kelenjar getang bening supralavikula dan servikal
 - b. Hasil rontgen thorax abnormal dengan atau tanpa efusi pleura.
 - c. Peningkatan alkali fostatase atau nyeri tulang berkaitan dengan penyebaran ke tulang.

d. Fungsi hati abnormal.

Berdasarkan berat dan ringannya terdiri dari berbagai stadium yaitu:

1. Stadium I : Tumor terbatas pada payudara dengan ukuran <2 cm, tidak terfiksasi pada kulit atau otot pektoralis, tanpa dugaan metastasis aksila.
2. Stadium II : Tumor dengan diameter <2 cm, dengan metastasis aksila atau tumor dengan diameter 2-5 cm dengan atau tanpa metastasis aksila.
3. Stadium IIIa: Tumor dengan diameter >5 cm, tapi metastasis bebas dari jaringan sekitarnya dengan atau tanpa metastasis aksila yang masih bebas satu sama lainnya atau tumor dengan metastasis aksila yang melekat.
4. Stadium IIIb: Tumor dengan metastasis infra atau supra klavikula atau tumor yang telah menginfiltrasi kulit atau dinding toraks.
5. Stadium IV : Tumor yang telah mengadakan metastasis jauh.⁽²¹⁾

g. Prognosis

Komplikasi kebanyakan timbul akibat operasi, radiasi dan kemoterapi, atau penggunaan obat tamoxifen, yang efektif dalam pencegahan agar kanker tidak kembali lagi (*recurrence*), tetapi dapat meningkatkan risiko wanita tersebut untuk mendapat kanker endometrium (rahim) dan penyakit thrombo-embolik. Komplikasi tersebut antara lain:⁽²¹⁾

1. Terbatasnya pergerakan bahu
2. Peningkatan besar parut operasi.
3. Inflamasi (peradangan) jaringan ikat pada lengan yang terlibat.
4. Tumor melingka (ganas) pada pembuluh limfe di daerah lengan yang terlibat.
5. Penumpukan cairan dalam payudara, pembengkakan jaringan dilengan.
6. Perubahan warna pada kulit akibat radiasi timbulnya bercak-bercak merah-hitam.
7. Inflamasi (peradangan) paru akibat radiasi.
8. Kematian sel-sel lemak dibawah jaringan payudara
9. Kanker tumbuh lagi (*recurrence*).

Prognosis dari penderita kanker payudara bergantung pada indikator terbaik untuk menentukan prognosis penyakit ini. Angka kelangsungan hidup 5 tahun pada penderita kanker payudara yang telah menjalani pengobatan yang sesuai mendekati:

1. 95% untuk stadium 0
2. 88% untuk stadium I.
3. 66% untuk stadium II.
4. 36% untuk stadium III.
5. 7% untuk stadium IV.

Yunisna Olfah dkk, menjelaskan bahwa prognosis kanker payudara berdasarkan stadiumnya dibagi menjadi 5 yaitu :⁽²¹⁾

1. Stadium I : 90%-80%
2. Stadium II : 70%-50%
3. Stadium III : 20%-11%
4. Stadium IV : 0%
5. Stadium Ca in situ : 96%

h. Stadium

Stadium kanker payudara ditentukan berdasarkan sistem TNM dari AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), terbaru dengan edisi 7 dipublikasikan tahun 2010.

Tabel. 2.1 Tumor Primer (T)

TX	Tumor primer tidak bisa diperiksa
T0	Tumor primer tidak terbukti
Tis	Karsinoma in situ
Tis (DCIS)	ductal carcinoma in situ
Tis (LCIS)	lobular carcinoma in situ
Tis (Paget)	Paget's disease pada puting payudara tanpa tumor
T1	Tumor 2 cm atau kurang pada dimensi terbesar.
T1mi	Mikroinvasi 0.1 cm atau kurang pada dimensi terbesar
T1a	Tumor lebih dari 0.1 cm tetapi tidak lebih dari 0.5 cm pada dimensi terbesar
T1b	Tumor lebih dari 0.5 cm tetapi tidak lebih dari 1 cm pada dimensi terbesar
T1c	Tumor lebih dari 1 cm tetapi tidak lebih dari 2 cm pada dimensi terbesar

T2	Tumor lebih dari 2 cm tetapi tidak lebih dari 5 cm pada dimensi terbesar
T3	Tumor berukuran lebih dari 5 cm pada dimensi terbesar.
T4	Tumor berukuran apapun dengan ekstensi langsung ke dinding dada / kulit
T4a	Ekstensi ke dinding dada, tidak termasuk otot pectoralis
T4b	Edema (termasuk peau d'orange) atau ulserasi kulit payudara atau satellite skin nodules pada payudara yang sama
T4c	Gabungan T4a dan T4b
T4d	Inflammatory carcinoma

DCIS = ductal carcinoma in situ; LCIS = Lobular Carcinoma In Situ (Kesehatan).

Klasifikasi T dibuat berdasarkan kriteria klinis (pemeriksaan fisik dan radiologi) patologis atau keduanya. Ukuran tumor diukur dengan skala milimeter. Jika ukuran mendekati cut off klasifikasi T, maka direkomendasikan untuk dibulatkan ke milimeter terdekat titik potong dari (cut off) klasifikasi T. Invasi hanya ke dermis tidak termasuk pada kualifikasi T4. Dalam klasifikasi P atau Patologi hanya pada ductal dan Lobular carcinoma in situ (DCIS, LCIS) dan *Isolated Paget's disease* yang diklasifikasikan sebagai pTis.^(24,25)

Isolated tumor cell (ITC) adalah kelompok kecil dari sel-sel tumor dengan ukuran yang tidak lebih dari 2 mm, atau sekelompok sel tumor yang tidak lebih dari 200 sel pada satu potongan histologi dari kelenjar getah bening. Stadium I dikelompokkan menjadi stadium IA stadium IB, stadium IB mencakup tumor kecil (T1) dengan mikrometastasis pada kelenjar getah bening (N1mi).^(24,25)

Tabel 2.2 Kelenjar Getah Bening Regional (N)

KGB regional tak dapat dinilai (mis.: sudah diangkat)	
N0	Tak ada metastasis KGB regional
N1	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral level I dan II yang masih dapat digerakkan
pN1mi	Mikrometastasis >0,2 mm < 2 mm
pN1a	1-3 KGB aksila
pN1b	KGB mamaria interna dengan metastasis mikro melalui <i>sentinel node biopsy</i> tetapi tidak terlihat secara klinis
pN1c	T1-3 KGB aksila dan KGB mamaria interna dengan metastasis mikro melalui <i>sentinel node biopsy</i> tetapi tidak terlihat secara klinis
N2	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral yang terfiksir atau matted, atau KGB mamaria interna yang terdektesi secara klinis* jika tidak terdapat metastasis KGB aksila secara klinis.
N2a	Metastatis pada KGB aksila ipsilateral yang terfiksir satu sama lain (<i>matted</i>) atau terfiksir pada struktur lain
pN2a	4-9 KGB aksila
N2b	Metastasis hanya pada KGB mamaria interna yang terdektesi secara klinis* dan jika tidak terdapat metastasis KGB aksila secara klinis
pN2b	KGB mamaria interna, terlihat secara klinis tanpa KGB aksila
N3	Metastatis pada KGB infraklavikula ipsilateral dengan

	atau tanpa keterlibatan KGB aksila, atau pada KGB mamaria interna yang terdeteksi 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
N3a	Metastasis pada KGB infraklavikula ipsilateral
pN3a	> 10 KGB aksila atau infraklavikula
N3b	Metastasis pada KGB mamaria interna ipsilateral dan KGB aksila
pN3b	KGB mamaria interna, terlihat secara klinis, dengan KGB aksila atau >3 KGB aksila dan mamaria interna dengan metastasis mikro melalui <i>sentinel node biopsy</i> namun tidak terlihat secara klinis
N3c	Metastasis pada KGB supraklavikula ipsilateral
pN3c	KGB supraklavikula

(Suyatno and Pasaribu, 2014)

Tabel 2.3 Metastasis Jauh (M)

Mx	Metastasis jauh tak dapat dinilai
M0	M0 Tak ada metastasis jauh
M1	M1 Terdapat Metastasis jauh

(Suyatno and Pasaribu, 2014)

Tabel 2.4 Stadium Kanker Payudara

Stadium Kanker	Kriteria
Stadium I	Tumor terbatas pada payudara dengan ukuran <2 cm, tidak ada penyebaran getah bening.
Stadium IIa	Tumor dengan diameter <2 cm tetapi sudah menyebar pada kelenjar getah bening.
Stadium IIb	Tumor dengan diameter 2-5 cm tetapi sudah menyebar pada kelenjar getah bening atau tumor dengan diameter >5 cm yang belum menyebar pada kelenjar getah bening.
Stadium IIIa	Tumor dengan diameter <5 cm sudah menyebar pada kelenjar getah bening disertai perlengketan struktur lainnya atau tumor dengan diameter >5 cm dan sudah menyebar pada kelenjar getah bening.
Stadium IIIb	Tumor yang telah menginfiltrasi kulit atau dinding toraks atau menyebar pada kelenjar getah bening.
Stadium IIIc	Tumor sudah menyebar sampai kebagian dalam payudara dan kelenjar di bawah lengan juga meliputi daerah disekitar dada.

(cancer, 2010)

i. Faktor Risiko

Penyebab secara pasti dari penyakit kanker payudara belum dapat diketahui secara pasti, namun dapat dilihat berdasarkan faktor risikonya. Berikut adalah faktor risiko dari penyakit kanker payudara :

1. Umur

Sebagian besar wanita penderita kanker payudara berusia 50 tahun ke atas. Risiko terkena kanker payudara meningkat seiring bertambahnya usia. Pada wanita yang mengalami menopause terlambat, setelah umur 55 tahun dapat meningkatkan risiko terkena kanker payudara mencapai puncaknya pada usia lebih dari 60 tahun.

2. Usia saat menstruasi pertama (menarche)

Seorang wanita mengalami menstruasi diusia dini sebelum 12 tahun wanita, akan memiliki peningkatan risiko kanker payudara, karena semakin cepat seorang wanita mengalami pubertas maka makin panjang pula jaringan payudaranya dapat terkena oleh unsur berbahaya yang menyebabkan kanker seperti bahan kimia, esrogen, ataupun radiasi.

3. Riwayat keluarga dengan kanker payudara

Jika terdapat anggota keluarga seperti ibu, saudara perempuan, adik, kaka yang memiliki riwayat kanker payudara (terutama sebelum usia 40 tahun), risiko terkena kanker payudara lebih tinggi. Risiko dapat berlipat ganda jika ada lebih satu anggota keluarga inti yang terkena kanker payudara dan semakin muda ada anggota keluarga terkena kanker maka akan semakin besar penyakit tersebut bersifat keturunan.

4. Riwayat kanker payudara

Seorang wanita yang pernah memiliki kanker salah satu payudaranya, akan berisiko lebih tinggi untuk payudara lainnya juga akan terkena.

5. Perubahan payudara

Hampir setiap wanita mengalami perubahan pada payudaranya. Sebagian besar perubahan itu bukan kanker. Tetapi ada beberapa perubahan yang mungkin merupakan tanda-tanda kanker. Jika seseorang wanita memiliki perubahan jaringan payudara yang dikenal sebagai hiperplasia atipal (sesuai hasil biopsi), maka seseorang memiliki peningkatan risiko kanker payudara.

6. Terapi radiasi di dada

Sebelum usia 30 tahun, seorang wanita yang harus menjalani terapi radiasi di dada (termasuk payudara) akan memiliki kenaikan risiko terkena kanker payudara. Semakin tinggi risiko untuk terkena kanker payudara dikemudian hari.

7. Penggunaan hormon estrogen dan progestin

Seorang wanita yang mendapatkan terapi penggantian hormon estrogen saja atau estrogen plus progestin selama lima tahun atau lebih setelah menopause akan memiliki peningkatan risiko mengembangkan kanker payudara. Penggunaan kontrasepsi hormonal juga dikaitkan dalam risiko terkena kanker payudara. Kandungan estrogen dan progesteron pada kontrasepsi hormonal akan memberi efek proliferasi berlebih pada duktus epitelium payudara, berlebihnya proses proliferasi bila diikuti dengan hilangnya kontrol atas proliferasi sel dan pengaturan kematian sel yang terprogram akan mengakibatkan sel payudara berproliferasi secara terus-menerus tanpa adanya batas kematian.

Hilangnya fungsi kematian sel yang terprogram ini akan menyebabkan ketidakmampuan mendeteksi perubahan sel akibat adanya kerusakan pada DNA, sehingga sel abnormal akan

berproliferasi secara terus menerus tanpa dapat dikendalikan. Kadar hormon yang tinggi selama masa reproduktif wanita, terutama jika tidak diselingi oleh perubahan hormonal karena kehamilan, tampaknya meningkatkan peluang tumbuhnya sel yang secara genetik telah mengalami kerusakan dan menyebabkan kanker. Wanita yang menggunakan obat ini untuk waktu yang lama mempunyai risiko tinggi untuk mengalami kanker payudara sebelum menopause. Sel yang sensitif terhadap rangsangan hormonal mungkin mengalami perubahan degenerasi jinak atau menjadi ganas.

8. Stress

Literatur medis menyebutkan bahwa stress dapat meningkatkan risiko kanker payudara. Tetapi penelitian tentang hal ini masih bersifat kontroversial. Namun tidak ada salahnya untuk memulai cara mengatasi stress dalam hidup anda melalui meditasi, yoga, tai chi, berkebun atau kegiatan santai lainnya.

9. Gaya Hidup

Diet dan berat badan merupakan beberapa faktor gaya hidup yang berhubungan dengan risiko kanker payudara. Terdapat korelasi antara kejadian kanker payudara dengan *dietary fat intake*. Obesitas pada masa pasca menopause meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara, sebaliknya obesitas pra menopause justru menurunkan risikonya. Hal ini disebabkan oleh efek tiap obesitas yang berbeda terhadap kadar hormon estrogen. Walaupun menurunkan kadar hormon seks terikat globulin dan menurunkan paparan terhadap estrogen, obesitas pra menopause meningkatkan kejadian anovulasi sehingga menurunkan paparan payudara terhadap progesteron. Aktifitas fisik pun mengambil peran penting dalam gaya hidup seseorang. Olahraga selama 4 jam setiap minggu menurunkan risiko sebesar 30%. Olahraga rutin pada paska menopause juga menurunkan risiko sebesar 30-40%. *American Cancer Society* merekomendasikan olahraga selama 45-60 menit setiap harinya.

10. Lama Menderita.⁽²¹⁾

j. Penatalaksanaan

Pengobatan kanker payudara sangat dibutuhkan dengan tujuan mendapatkan kesembuhan dengan kualitas hidup yang baik. Terapi merupakan salah satu bentuk pengobatan. Terapi pada kanker payudara 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 pasien dan keluarga. Selain itu juga harus dipertimbangkan mengenai faktor usia, komorbid, *evidence-based*, *cost effective*, dan kapan menghentikan seri pengobatan sistemik termasuk end of life issues. Pembedahan merupakan terapi yang paling awal dikenal untuk pengobatan kanker payudara. Terapi pembedahan dikenal sebagai berikut :

- a) Terapi atas masalah lokal dan regional : Mastektomi, breast conserving surgery, diseksi aksila dan terapi terhadap rekurensi lokal/regional.
- b) Terapi pembedahan dengan tujuan terapi hormonal : ovariektomi, adrenaletomi, dsb.
- c) Terapi terhadap tumor residif dan metastase.
- d) Terapi rekonstruksi, terapi memperbaiki kosmetik atas terapi lokal/regional, dapat dilakukan pada saat bersamaan (*immediate*) atau setelah beberapa waktu (*delay*).⁽²⁶⁾

Ada 3 syarat yang harus terpenuhi dalam pemilihan jenis terapi ini yakni tepi sayatan bebas tumor (dibuktikan dengan potong beku), radioterapi dapat dilakukan dan kosmetik bisa diterima. Kontra indikasi yang tidak memenuhi ke 3 syarat tersebut adalah:

- 1) Tumor yang multisentris, sehingga margin tidak bebas tumor atau bebas tapi kosmetik tidak tercapai
- 2) Mikrokalsifikasi yang luas/difus

- 3) Riwayat radiasi sebelumnya
 - 4) Penyakit kolagen (SLE, Scleroderma) terutama yang ketergantungan terhadap steroid
 - 5) Ukuran tumor yang besar sedangkan payudaranya kecil.
 - 6) Letak sentral atau di bawah
 - 7) Pada wanita hamil trimester kedua atau ketiga tidak merupakan kontra indikasi karena radiasi dapat ditunda hingga melahirkan.
 - 8) Pada riwayat keluarga (+) dan pada umur muda ditakutkan radiasi akan menimbulkan kanker sekunder.⁽²⁶⁾
- a. Terapi Siskemik :
- 1) Kemoterapi

Kemoterapi adalah proses pemberian obat-obatan anti kanker dapat berupa oral dan intravenous. Kemoterapi diberikan secara bertahap, biasanya sebanyak 6 – 8 siklus agar mendapatkan efek yang diharapkan dengan efek samping yang masih dapat diterima. Pengobatan kemoterapi bersifat siskemik, berbeda dengan pembedahan atau radiasi yang lebih bersifat lokal/setempat. Obat sitostatika dibawa melalui aliran darah atau diberikan langsung ke dalam tumor, jarang menembus *blood-brain barrier* sehingga obat ini sulit mencapai sistem saraf pusat. Ada 3 jenis *setting* kemoterapi yakni adjuvan, neoadjuvan dan primer (paliatif).⁽²⁴⁾

Adjuvan kemoterapi adalah terapi tambahan setelah terapi utama (pembedahan). Tujuannya adalah untuk mengendalikan *occult micrometastic disease* sehingga menurunkan risiko timbulnya kekambuhan dan metastasis jauh. Indikasi kemoterapi adjuvan ditentukan oleh ekspresi HER-2 dan ER/PR, ukuran tumor, grading tumor, metastasis kelenjar getah bening dan ada tidaknya invasi *lymphovascular*. Indikasi kemoterapi adjuvan pada protokol PERABOI 2003 adalah penderita dengan kelenjar getah bening aksila positif atau penderita kelenjar getah bening negatif tapi pasien dalam kelompok

high risk (usia < 40 tahun, *high grade*, ER/PR negatif, invasi limfatik atau vaskular, *high thymidin index*).⁽²⁴⁾

Pemberian kemoterapi kombinasi lebih superior dibanding kemoterapi tunggal dalam *setting* adjuvan. Pada pasien dengan KGB positif metastasi, stadium dini, kombinasi kemoterapi yang mengandung anthracycline (misal FAC) merupakan terapi pilihan untuk *first line* kemoterapi. Namun untuk penderita dengan gangguan jantung (ejection fraction <60%) anthracycline harus diganti dengan regimen lain seperti methotrexate atau taxane. Lama pemberian kemoterapi adjuvan menurut konsep terbaru, 6 bulan kemoterapi ekuivalen dengan durasi yang lebih lama. Namun, masih kontroversi apakah apakah 4 bulan kemoterapi (AC, 4 siklus) ekuivalen dengan 6 bulan.⁽²⁴⁾

Pada pasien dengan stadium lokal lanjut (stadium IIIA, IIIB, IIIC) dianjurkan neoadjuvan kemoterapi, 3 siklus sebelum operasi dan 3 siklus pasca operasi. Neoadjuvan kemoterapi adalah pemberian kemoterapi pada penderita kanker dengan *high grade malignancy* dan belum pernah mendapat tindakan *loco-regional* dengan bedah atau radiasi. Neoadjuvan kemoterapi bertujuan untuk memperkecil ukuran tumor (shrinkage tumor) dan kontrol mikrometastasis, disamping itu neoadjuvan dapat memberikan informasi tentang respon regimen kemoterapi. Rasional ilmiah yang dinyatakan oleh Frei,1985; Norton,1985; Schilsky,1985; Ragaz et al,1986, menyatakan bahwa pemberian *Neo Adjuvant Chemotherapy* dapat mencegah multiplikasi tumor dan memungkinkan regresi yang signifikan pada tumor primer sehingga tindakan bedah selanjutnya tidak perlu terlalu radikal.⁽²⁴⁾

Kemoterapi primer (paliatif) diberikan pada stadium lanjut (stadium IV), untuk mengendalikan gejala yang ditimbulkan oleh penyakit kanker. 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. Faktor prediktor dari respon buruk (*poor response*) terhadap kemoterapi pada *metastatic breast cancer* adalah status performa yang jelek, metastasis multiple dan atau visseral, disease-free interval pendek dan riwayat respon kemoterapi yang buruk.⁽²⁴⁾

2) Terapi Hormonal

Pemeriksaan imunohistokimia memegang peranan penting dalam menentukan pilihan kemoterapi atau hormonal sehingga diperlukan validasi pemeriksaan tersebut dengan baik. Terapi hormonal diberikan pada kasus-kasus dengan hormonal positif. Terapi hormonal bisa diberikan pada stadium I sampai IV. Pada kasus kanker dengan luminal A (ER+,PR+,Her2-) pilihan terapi ajuvan utamanya adalah hormonal bukan kemoterapi. Kemoterapi tidak lebih baik dari hormonal terapi. Pilihan terapi tamoxifen sebaiknya didahulukan dibandingkan pemberian aromatase inhibitor apalagi pada pasien yang sudah menopause dan Her2-. Lama pemberian ajuvan hormonal selama 5-10 tahun.⁽²⁷⁾

b. Terapi target

Pemberian terapi anti target hanya diberikan di rumah sakit tipe A/B, Pemberian anti-Her2 hanya pada kasus-kasus dengan pemeriksaan IHC yang Her2 positif. Pilihan utama anti-Her2 adalah herceptin, lebih diutamakan pada kasus-kasus yang stadium dini dan yang mempunyai prognosis baik (selama satu tahun: tiap 3 minggu).

1) Radioterapi

Radioterapi merupakan salah satu modalitas penting dalam tatalaksana kanker payudara. Radioterapi dalam tatalaksana kanker payudara dapat diberikan sebagai terapi kuratif ajuvan dan paliatif.

2) Radiasi

Saat ini terapi radiasi digabungkan dengan operasi konservasi payudara sudah menjadi standar penanganan kanker payudara stadium dini.

Terapi tersebut terbukti dapat menurunkan angka kematian akibat kanker payudara.⁽²⁶⁾

B. Metastasis Pada Kanker Payudara

Kanker payudara muncul sebagai penyakit pada sel epitel susu yang dapat tumbuh secara tidak normal selama bertahun-tahun potensi ini akan tetap berada didalam saluran lobulus payudara atau kanker payudara non invasif. Dikarenakan sel-sel ganas tetep terkandung didalam saluran lobulus payudara, dilaportkan kelangsungan hidup pasien relatif lebih tinggi yaitu 98% dari pasien kanker payudara diagnosis dengan kanker payudara lokal kemungkinan kecil memiliki kekambuhan dalam 5 tahun. Sebaliknya prognosis kanker payudara sangat memburuk dalam hal ini dikarenakan sel menyerang daerah ducto-lobular keluar ke stroma (kanker payudara invasif). Dengan demikian kelangsungan hidup 5 tahun untuk kanker payudara invasif yaitu kanker payudara yang telah menyebar ke daerah kelenjar getah bening , hanya 83% (menunjukkan penurunan 15% dari kanker payudara lokal). Setelah pindah dari saluran atau lobulus, sel kanker dapat bermetastasis melalui darah atau sistem limfatik ke organ yang jauh seperti paru-paru, hati, atau tulang. Kehadiran metastasis jauh pada saat di diagnosis menyajikan prognosis yang buruk yaitu hanya 23% pasien yang dapat bertahan hidup 5 tahun setelah di diagnosis.⁽²⁷⁾

Proses metastasis yang meliputi migrasi sel dan kolonisasi adalah peristiwa multistep molekuler yang diarahkan oleh mutasi gen dan ekspresi yang diubah. Metastasis terdiri dari beberapa langkah yaitu :

- a. Sel-sel tumor melepaskan dan berimigrasi jauh dari tumor primer
- b. Menyerang jaringan sekitar dan menembus melalui membran basement
- c. Masuk ke dalam aliran darah atau pembuluh limfatik
- d. Banyak sel-sel yang berhasil intravasasi mati karena jenis spesifik apoptosis yang disebut anoikis.
- e. Keluar dari darah atau pembuluh limfatik pada organ
- f. Membentuk odul mikrometastatik

g. beradaptasi dan memprogram ulang stroma di sekitarnya, dan membentuk makrometastasis.

Sel metastasis bermigrasi termasuk invasi lokal, intravasasi, diseminasi, dan ekstravasasi di mana sebagai infiltrasi jaringan jauh, menghindari pertahanan kekebalan tubuh, dan beradaptasi untuk mendukung kedudukan untuk bertahan hidup sebagai pemicu tumor yang akhirnya pecah untuk mengganti jaringan host adalah langkah kunci untuk kolonisasi metastasis.⁽²⁸⁾

Lokasi metastasi pada organ :

a. Metastasis Tulang

Metastasis tulang adalah jenis metastasis yang terbanyak pada beberapa kanker. Dua kanker yang sering mengalami metastasis tulang adalah kanker payudara dan kanker prostat. Diperkirakan sebanyak 80% dari semua metastasis tulang berasal dari kedua kanker tersebut. Terdapat lebih dari 50% pasien kanker payudara stadium lanjut mengalami metastasis ke tulang yang mengalami metastasis ke tulang akan memiliki gejala seperti nyeri, patah tulang, kompresi medula spinalis, dan tingkat kalsium dalam darah yang tinggi. Nyeri tulang merupakan gejala awal pada pasien metastasis tulang.⁽²⁹⁾

b. Metastasis Hati

Metastasi pada hati menyebabkan gangguan fungsi yang dapat membahayakan kehidupan pasien. jika tidak diobati, metastasis hati (LM) dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang buruk mulai dari 4 hingga 8 bulan. Pengobatan yang dilakukan dapat berupa terapi hormon siskemik atau kemoterapi.⁽³⁰⁾

c. Metastasi Paru-Paru

Metastasis kanker payudara pada paru dan pleura sekitar (15-20%), tinggi frekuensi gen matriks ekstraseluler yang ditemukan secara signifikan yang diatur secara diferensial dapat membuat spesifik lingkungan mikro yang mengelilingi sel-sel yang bermetastasis, diperlukan untuk menyerang dalam berkembang biaknya di jaringan paru-paru.⁽³¹⁾

d. Metastasis Otak

Proses terjadinya metastasi otak merupakan proses yang kompleks memerlukan invasi sel kanker payudara pada jaringan dan pembuluh darah, masuk ke dalam sirkulasi serta melakukan kolonisasi parenkim otak. Pada kanker payudara, proses ini memerlukan waktu median 32 bulan dari diagnosis awal, yang menunjukkan bahwa sel kanker payudara, tidak seperti sel kanker lainnya, membutuhkan waktu yang lebih panjang untuk penetrasi sawar darah otak dan berkoloni di otak.⁽³²⁾

C. Faktor-Faktor Terkait Metastasis Kanker Payudara

Metastasis jauh dapat terjadi dengan atau tanpa adanya kekambuhan lokal dipayudara. Onset waktu terjadinya metastasis seperti usia dan status menopause, keterlibatan kelenjar getah bening, status hormonal, status HER2, invasi limfovaskuler, derajat histopatologi, dan juga penyakit penyerta yang diderita.^(33,34)

a. Usia dan Menopause

Usia menjadi salah satu faktor risiko terjadinya kanker payudara dan mempengaruhi terjadinya metastasis. Pada studi di temukan 24% penderita kanker payudara mengalami metastasis otak. Rata-rata usia pasien waktu terdiagnosis kanker adalah 50,3 tahun sementara rata-rata umur pada waktu terdiagnosis metastasis otak adalah 48,8 tahun. Waktu antara diagnosis kanker dan teridentifikasinya metastasi otak bervariasi dari 1-97 bulan. Waktu dari terdiagnosis metastasis otak sampai kematian berada pada interval 1-55 bulan. Tiga puluh persen penderita berada pada kondisi premenopause pada saat terdiagnosis dan 46% pada fase paska menopause.⁽³⁵⁾

b. Usia Pertama Melahirkan

Usia yang lebih muda saat menarche, paritas, dan usia yang lebih tua saat pertama kali kehamilan cukup mapan sebagai faktor risiko kanker payudara. Saat seorang perempuan melahirkan anak, setelah terjadi peningkatan risiko sementara setelah kehamilan berakhir, paritas memberikan perlindungan seumur hidup terhadap kanker payudara hingga 50%.^(36,37) Semakin tua usia

seorang ibu pada saat melahirkan pertamanya, semakin sedikit efek proteksi terhadap kanker payudara yang diinduksi oleh kehamilan. Usia melahirkan pertama di atas 30 tahun menjadi risiko kanker payudara hanya pada tipe kanker payudara yang memiliki reseptor estrogen dan reseptor progesteron pada sel kankernya, yang lazim dituliskan ER (+) dan PR (+) yang dapat mengarahkan pada metastasis.⁽³⁸⁾

c. Keterlibatan Kelenjar Getah Bening

Stadium klinis T dan N adalah faktor risiko untuk metastasis jauh. Beberapa laporan menunjukkan hubungan peningkatan keterlibatan kelenjar getah bening dengan prognosis yang lebih buruk pasien. Sebuah studi baru-baru ini mengungkapkan bahwa kelangsungan hidup bebas perkembangan 5 tahun secara signifikan lebih buruk pada pasien dengan FNAB (+) IMN metastasis.⁽⁹⁾

d. *Lymphovascular Invasion (LVI)*

LVI menandakan adanya sel kanker pada aliran pembuluh darah sehingga meningkatkan kemungkinan untuk metastasis. Patologi dari LVI merupakan penyebaran ke kelenjar getah bening yang mengalirkan jaringan tempat tumor muncul. Sebaliknya kanker dengan penyebaran kelenjar getah bening atau dikenal sebagai metastasis kelenjar getah bening memiliki LVI. Metastasis ke kelenjar getah bening axilla ditemukan hubungan yang signifikan, LVI menyebabkan peningkatan yang signifikan terhadap kejadian metastasis kelenjar getah bening axilla karena LVI merupakan syarat penyebaran tumor primer menuju kelenjar getah bening axilla dan memiliki prognosis yang buruk.⁽³⁹⁾

e. *Human Epidermal Receptor (HER-2)*

HER-2 merupakan protokogen yang berfungsi sebagai reseptor membran sel. HER-2 berperan dalam regulasi pertumbuhan, proliferasi dan pembelahan sel normal, namun mengekspresikan reseptor dipermukaan sel dalam jumlah sedikit. HER-2 meningkatkan properti sel-sel kanker metastasis, seperti angiogenesis, angiogenesis dan menyebabkan respon buruk terhadap terapi. HER-2 yang positif sering diasosiasikan dengan metastasis

ke kelenjar getah bening, rekurensi, dan tingkat kematian yang tinggi sehingga prognosisnya buruk.⁽⁴⁰⁾

f. Grade Histopatologi

Grade histopatologi dikenal sebagai indikator prognostik metastasis kanker payudara, efek dari prognostik grade histologis pada pasien dengan metastasis jelas merupakan cerminan dari ukuran tumor dengan tingkat pertumbuhan yang berbeda. Misalnya, kasus tumor derajat 3 lebih cepat mengalami metastasis dengan hasil yang menurun pasien bertahan hidup.⁽⁴¹⁾

g. Penyakit Penyerta

Penyakit penyerta atau komorbiditas merupakan salah satu prediktor yang signifikan pada kelangsungan hidup pasien dengan metastasis.

1) Diabetes Mellitus Tipe 2

Penyakit diabetes mellitus juga dikenal dengan istilah penyakit kencing manis atau kencing gula. Diabetes mellitus tergolong penyakit tidak menular yang penderitanya tidak dapat secara otomatis mengendalikan tingkat gula (glukosa) dalam darahnya.⁽⁴²⁾

Diabetes mellitus tipe 2 untuk mengarah pada metastasis kanker payudara membutuhkan proses angiogenesis. Proses angiogenesis diperlukan bagi neoplasma tidak hanya untuk tumbuh, melainkan juga untuk proses metastasis. Pada proses angiogenesis menghasilkan pembuluh darah baru yang mendukung progresi dan invasi sel tumor. Proses angiogenesis berperan menyediakan sejumlah pembuluh darah sebagai pengantar oksigen dan nutrisi ke sel tumor dapat bertahan hidup dan berkoloni di lokasi metastasis.⁽⁴³⁾

Insulin-like growth factor (IGF-1) dan hiperinsulinemia adalah suatu karakteristik dari diabetes mellitus tipe 2 dan terlibat dalam transformasi sel epitel payudara. Terdapat penelitian yang menemukan bahwa insulin atau *insulin-like growth factor* (IGF-1) yang tinggi dapat memicu terbentuknya sel kanker dan pertumbuhan tumor. Peningkatan kadar serum IGF-1 juga terkait dengan tingginya tingkat metabolisme sebagai penanda sindrom seperti kolesterol LDL, trigliserida, glukosa, indeks

massa tubuh (IMT) dan rendahnya tingkat HDL yang pada akhirnya akan menambah lebih banyak risiko dalam perkembangan kanker. Jalur potensial lainnya adalah paparan akut terhadap hiperglikemia dapat meningkatkan permeabilitas sel endotel karena peningkatan generasi spesies oksidatif reaktif dan perubahan struktural pada membran basal, yang akhirnya meningkatkan kemungkinan metastasis.⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾

Peningkatan risiko penyakit stadium akhir pada wanita dengan diabetes mellitus yaitu (OR, 1,17; 95% CI, 1,08 hingga 1,27). Dalam studi oleh van de Poll-Franse et al, ditemukan bahwa penderita diabetes dan payudara kanker didiagnosis lebih sering dengan penyakit stadium III atau IV (19% v 12%).^(46,47)

Diagnosis, menurut PERKENI tahun 2015 keluhan dapat ditemukan pada penyandang diabetes seperti berikut :

1. Keluhan klasik DM berupa: poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya
2. Keluhan lain dapat berupa: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita.

Kriteria diagnosis diabetes mellitus menurut PERKENI,2015 :

1. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah asupan kalori minimal 8 jam. Atau
2. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. Atau
3. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik (Poliuria, polidipsia, polifagiadan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya). Atau Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin standarization program* (NGSP).^(48,49)

2) Anemia

Anemia pada penyakit keganasan, merupakan suatu komorbiditas yang sering terjadi dan dapat memperberat kondisi penyakit keganasan

itu sendiri. Anemia secara umum didefinisikan sebagai berkurangnya konsentrasi hemoglobin didalam tubuh. Anemia defisiensi besi (ADB) adalah anemia yang disebabkan oleh kekurangan zat besi yang dibutuhkan untuk sintesis hemoglobin.⁽⁵⁰⁾

Anemia pada pasien kanker terjadi karena adanya aktivasi sistem imun dan inflamasi oleh keganasan tersebut. Beberapa sitokin yang dihasilkan oleh sistem imun dan inflamasi seperti interferon (INF), *tumor necrosin factor* (TNF) dan interleukin-1 (IL-1) merupakan bahan-bahan yang merangsang untuk terjadinya anemia. Disamping itu, kanker tersebut juga dapat mempunyai efek langsung untuk terjadinya anemia.⁽¹³⁾

Anemia memungkinkan menjadi hasil dari etiologi sebagai kekurangan nutri, efek kemoterapi dan terapi radiasi. efek penyakit langsung, hemolisis kehilangan darah, radang penyakit kronis. Studi terkait kanker dan anemia menunjukkan bahwa HIF-1 (*hypoxic induced factor-1*) dan VEGF merupakan yang paling dominan dan berperan dalam proses angiogenesis, merangsang proses neovaskularisasi tumor untuk menyediakan oksigen dan nutrisi yang cukup untuk propogansi dan metastasis.^(13,51) Transfusi sel darah merah menjadi penanganan anemia selama kemoterapi pertama atau kedua metastasis kanker payudara. Diagnosi anemia berdasarkan umur (dewasa) dan jenis kelamin yaitu, Seseorang dikatakan anemia jika level hemoglobinnya, Pria : < 13 g/dL dan Wanita: < 12 g/dL.^(52,53)

3) Hipertensi

Tekanan darah tinggi (hipertensi) adalah suatu peningkatan tekanan darah di dalam arteri. Hipertensi ini sering terjadi pada usia lanjut. Sejalan dengan bertambahnya usia, hampir setiap orang mengalami kenaikan tekanan darah, tekanan sistolik terus meningkat sampai usia 55-60 tahun, kemudian berkurang secara perlahan atau bahkan menurun drastis. Klasifikasi tekanan darah berdasarkan JNC (*The joint National*

Committee On Prevention, Detection Evaluational and treatment of high blood preassure).⁽⁵⁴⁾

Tabel 2.5 Klasifikasi Tekanan Darah Menurut JNC

Klasifikasi tekanan darah	Tekanan darah sistolik TDS (mmHg)	Tekanan darah diastolik TDD (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Tinggi	120-129	< 80
Hipertensi derajat 1	130-139	80-89
Hipertensi derajat 2	≥140	≥90

JNC, 2017

Peningkatan angiotensin II pada hipertensi diyakini dapat menyebabkan peningkatan dari *reactive oxygen species* (ROS) yang nantinya akan menyebabkan kerusakan dari pembuluh darah. Apabila terjadi peningkatan dari kadar ROS memungkinkan terjadinya stress oksidatif. Stress oksidatif inilah diyakini dapat memicu mutase genetic pada sel. Selain itu stress oksidatif juga berperan penting dalam metastasis sel tumor, melalui proses angiogenesis. Oksigen radikal menyebabkan peningkatan produksi dari angiogen faktor IL-8 dan peningkatan *vascular endothelial growth factor* (VEGF).^(55,56)

4) Indeks Massa Tubuh (IMT)

Obesitas dikaitkan dengan risiko kanker payudara pada wanita pascamenopause yang sering terjadi dibandingkan dengan wanita premenopause. Obesitas ditandai dengan pengukuran Indeks Massa tubuh (IMT) ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$ atau $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ untuk orang Asia).⁽⁵⁷⁾

Obesitas juga merupakan faktor prognostik yang buruk. Enzim aromatase yang ada pada jaringan adiposa mengubah androgen menjadi estrogen karena itu, diharapkan subjek pada jaringan adiposa tidak berlebihan. Apalagi, kadar hormon pengikat hormon globulin (SHBG) menurun pada wanita postmenopause. Obesitas dapat meningkatkan estrogen risiko pada kanker payudara.⁽⁵⁷⁾

Obesitas dan Diabetes mellitus tipe 2 memiliki risiko yang sama dan metabolisme kronis dan gangguan hormonal, seperti hormon metabolisme steroid dan jalur faktor pertumbuhan seperti insulin. Peningkatan risiko penyakit stadium akhir pada wanita dengan diabetes mellitus. Dalam studi oleh van de Poll-Franse et al, ditemukan bahwa penderita diabetes dan payudara kanker didiagnosis lebih sering dengan penyakit stadium III atau IV (19% v 12%) yang mengarah pada metastasis.⁽⁴⁶⁾