

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Pengertian Kanker Payudara

Kanker payudara adalah tumor ganas yang berawal dari dalam sel-sel payudara. Penyakit ini terjadi hampir seluruhnya pada wanita, tetapi ada beberapa kasus yang terjadi pada pria (WHO, 2016). Menurut Chang et al., (2010) Kanker terjadi karena pertumbuhan atau mutasi gen yang berada didalam sel menyebabkan pertumbuhan sel diluar kendali sinyal dari bagian tubuh lainnya dan sel kanker akan menyebar ke bagian tubuh yang jauh dari tempat asal sel tersebut. Kanker adalah sekelompok penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan dan penyebaran sel abnormal yang tidak terkontrol yang dapat mengakibatkan kematian (Guru Besar Paologi Anatomik FKUI Jakarta, 2002).

Tubuh manusia terdiri dari sel-sel yang selalu tumbuh, pertumbuhan sel yang tidak terkontrol dan membentuk suatu gumpalan, seperti jaringan payudara apabila sel yang rusak, sel tersebut akan mati dan digantikan oleh sel baru, tetapi jika terjadi kelainan sel yang usang tidak langsung mati malah membangun sel tambahan yang tidak sesuai dengan kebutuhan maka terjadilah pertumbuhan sel-sel yang berlebihan, dan membentuk suatu benjolan pada payudara.

Kanker payudara juga dapat dijelaskan sebagai suatu kondisi dimana pertumbuhan sel yang ada di payudara telah kehilangan pengendalian dalam mekanisme normalnya sehingga mengalami pertumbuhan yang tidak normal, cepat dan tidak terkendali (Mulyani NS, 2013). Menurut Saydam S (2012) Kanker payudara bisa berada di dalam kelenjar susu, jaringan lemak ataupun dalam jaringan ikat yang terdapat pada payudara. Kanker payudara terjadi karena kerusakan gen yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sehingga sel tumbuh dan berkembang biak tanpa dapat dikendalikan.

Sel kanker pada payudara hanya tumbuh sebesar 1 cm, pada waktu 8-12 tahun. Sel tersebut bersembunyi dan tanpa diketahui keaktifannya. Sel tersebut diam dalam kelenjar payudara dan dapat menyebarkan melalui aliran darah ke seluruh tubuh. Pertumbuhan jaringan payudara dipengaruhi oleh beberapa hormon, yaitu hormon prolaktin, hormon pertumbuhan, hormon progesteron, serta hormon estrogen (Suryaningsih dan Sukaca, 2009).

B. Jenis Kanker Payudara

Jenis-jenis kanker payudara diantaranya

1. Karsinoma Duktal In Situ (DCIS)

Karsinoma Duktal In Situ (DCIS) adalah jenis kanker payudara yang paling umum dan paling sering terjadi, namun tidak terlalu berbahaya (noninvasive). DCIS hanya terjadi pada *duct* (tabung kecil yang membawa susu dari lobula ke puting) (Pamungkas, 2011). DCIS

diyakini sebagai lesi prakanker. Lesi pra kanker terjadi dalam satu payudara, tetapi berisiko lebih tinggi menderita kanker payudara kontra lateral. Menurut Suyatno (2010) dengan terapi yang tepat dan segera rata-rata survival lima tahun untuk DCIS mencapai 100%.

2. Karsinoma Lobular In Situ (LCIS)

Karsinoma lobular in situ merupakan kelainan payudara yang ditandai dengan adanya perubahan sel dalam lobulus atau lobus. LCIS diyakini bukan merupakan lesi premaligna tetapi wanita yang mengalami LCIS akan mendapatkan risiko kanker payudara di kemudian hari (Suyatno dan Emir, 2010).

3. Karsinoma Invasif

Karsinoma payudara invasive merupakan tumor yang secara histologik heterogen. Mayoritas tumor ini adalah adenokarsinoma yang tumbuh dari terminal duktus. Terdapat lima varian histologik dari adenokarsinoma payudara diantaranya : (Suyatno dan Emir, 2010)

a. Karsinoma Duktal Invasif, 75% dari keseluruhan kanker payudara dan merupakan jenis kanker payudara yang paling sering terjadi (Pamungkas, 2011). Kanker ini bermula dari jalannya susu atau pada duct, kemudian bermetastasis ke kelenjar getah bening aksila, metastasis juga ditemukan di tulang, paru liver, dan otak (Suyatno dan Emir, 2010).

b. Karsinoma Lobular Invasif, 5%-10% dari keseluruhan kanker payudara dan merupakan jenis kanker yang bermula dari kelenjar susu atau lobulus (Pamungkas, 2011). Karsinoma lobular invasive cenderung tumbuh disekitar duktus dan lobulus. Multisentris dan bilateral lebih sering terlihat pada karsinoma lobular dibanding karsinoma ductal. Jenis ini juga mampu menyebar ke bagian tubuh lain (Suyatno dan Emir, 2010).

c. Karsinoma Tubular

Jarang terjadi, karena *metastasis aksilaris* secara *histology* tidak lazim, maka prognosinya sangat baik.

d. Karsinoma Medular

Kanker ini tumbuh dalam kapsul di dalam duktus, tipe tumor ini dapat menjadi besar tetapi meluas dengan lambat.

e. Karsinoma Mucinosa atau colloid

merupakan 3% dari kanker payudara. ditandai dengan akumulasi yang menonjol dari mucin ekstraseluler melingkupi kelompok sel tumor. Karsinoma koloid tumbuh lambat dan cenderung untuk besar ukurannya (Suyatno dan Emir, 2010).

4. Penyakit Paget

Insiden kanker payudara ini rendah, mewakili 0,5-3,2% seluruh kanker payudara

(Fowble, 1991 dalam Andrews, 2010). Biasanya, penyakit ini mengenai jaringan epidermis puting dan wanita sering kali mengunjungi dokter karena adanya rabas dari puting; perubahan kulit seperti ekzema, retraksi puting, dan kadang-kadang adanya penebalan pada jaringan dasar payudara. Pengobatan bergantung pada pengobatan yang disetujui oleh wanita dan pilihan tertentu yang ditetapkan oleh dokter bedah. Eksisi pada puting dan jaringan dasar payudara, baik dengan radioterapi pascaoperasi maupun mastektomi, biasa dilakukan. Jika ditangani dengan baik, wanita memiliki kesempatan bagus untuk sembuh dari penyakit tersebut, tetapi luas pembedahan yang harus dilakukan mengandung arti bahwa ia memerlukan dukungan yang sama dengan dukungan yang diperlukan oleh wanita lain yang menderita kanker payudara jenis yang lebih umum (Andrews, 2010).

5. Kanker Payudara Imflamasi

Kanker payudara inflamasi adalah kanker yang tumbuh dengan cepat dan menyebar melalui invasi pada limfatik kulit. Sekitar 4% kanker payudara didiagnosis sebagai kanker payudara inflamasi. Wanita menunjukkan tanda, di antaranya payudara bengkak dan merah, serta edema pada kulit dengan indurasi pada jaringan dasar payudara (peau d'orange). Penyebaran kanker payudara terjadidengan invasi langsung ke parenkim payudara, sepanjang duktus mamaria, pada kulit permukaan dan meluas melalui jaringan limfatik payudara. Kelenjar getahbening regional yang terlibat adalah aksilaris, mamaria interna dan kelenjar supraklavikular. Kelenjar limfe yang terlibat harus ditentukan secara histologis daripada hanya dengan pemeriksaan klinis (Price dan Wilson, 2013).

Secara keseluruhan, pasien kanker ini yang mampu bertahan hidup sangat sedikit. Radioterapi dan kemoterapi merupakan prosedur tetap pengobatan kondisi ini. Akan tetapi, jika tumor pada wanita berespon baik prosedur tetap tersebut dapat ditambah dengan pembedahan agar wanita memperoleh kesempatan terbaik dalam pengendalian penyebaran kanker serta untuk bertahan hidup (Andrews, 2010).

C. Etiologi Kanker Payudara

Karsinogen adalah segala sesuatu yang menyebabkan kanker. Karsinogen menimbulkan perubahan pada DNA yang satuan terkecilnya adalah gen, sehingga karsinogen sering disebut bersifat mutagenic. Penyebab kanker payudara hingga saat ini belum dapat diketahui secara pasti, diduga kanker payudara disebabkan multifaktorial yaitu banyak faktor yang terkait satu sama lain. Faktor endogen yang diduga berperan dalam proses terjadinya kanker adalah hormone esterogen, tetapi bagaimana mekanismenya belum jelas. Esterogen terutama meningkatkan proliferasi dan pertumbuhan sel-sel spesifik pada tubuh dan bertanggung jawab terhadap sebagian

besar sifat seksual sekunder wanita. Pada payudara esterogen dapat menyebabkan pengendapan lemak dalam kelenjar mammae dan pertumbuhan system saluran yang luas (). Beberapa faktor yang menyebabkan terjadinya kanker payudara (Rasjidi, 2010):

1. Faktor hormonal

Faktor hormone yang berpengaruh terhadap kejadian kanker payudara diantaranya :

- a. Faktor edogen

Paparan hormone endogen menjadi salah satu faktor risiko terjadinya kanker payudara pada wanita. Paparan hormone esterogen apabila tidak diimbangi dengan progesteron, hubungan kanker payudara dengan menstruasi pada usia yang masih muda, menopause yang terlambat (Setiawan, 2012).

- b. Faktor Eksogen

Faktor eksogen diantaranya adalah kontrasepsi hormonal. Beberapa studi menunjukan kontrasepsi oral berperan dalam perkembangan kanker bayudara wanita pramenopause, tetapi tidak pada wanita pascamenopause. Menurut Grabick dalam Penggunaan kontrasepsi oral berhubungan dengan peningkatan risiko kanker yang signifikan. Penggunaan kontrasepsi oral akan memberikan efek poliferasi berlebih pada kelenjar payudara. Wanita yang menggunakan kontrasepsi oral dalam waktu yang lama mempunyai risiko untuk mengalami kenker payudara sebelum menopause (Imron, dkk, 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Dewi dan Hendrati (2015) menunjukan bahwa pemakaian kontrasepsi hormonal ≥ 5 tahun ($p=0,028$; OR = 3,266) menunjukan hubunganyang signifikan terhadap kejadian kanker payudara pada wanita.

2. Usia

Usia menjadi salah satu faktor yang berhubungan dengan kanker payudara. Sekitar 85% terjadi pada wanita berusia diatas 50 tahun, dan 5% terjadi pada wanita dibawah 40 tahun. Kejadian kanker payudara meningkat cepat pada usia reproduksi dan setelah it meningkat pada laju yang lebih rendah (Rasjidi, 2010). Penelitian yang dilakukan Karima dan Wahyono (2013) menunjukan adanya peningkaan risiko kanker payudara pada usia 35-44 tahun (OR= 3,370;95% CI = 1,390-8,170) dan pada usia 45-54 tahun (OR = 3,690; 95% CI = 1,558-8,739). Tanda yang paling penting pada masa ini adalah menopause. Dari usia rata-rata 40 tahun, ovaruium wanita kurang reseptif terhadap efek FSH dan LH. Efeknya sekresi esterogen menurun dan berfluktuasi, sehingga anovulasi menjadi lebih sering

3. Faktor yang berhubungan dengan diet

Faktor yang berhubungan dengan diet dibagi menjadi dua, yaitu faktor yang memperberat terjadinya kanker dan yang mengurangi terjadinya kanker. Beberapa faktor yang memperberat terjadinya kanker payudara diantaranya :

a. Peningkatan berat badan yang bermakna pada saat pascamenopause

Obesitas berhubungan dengan peningkatan risiko kanker payudara pascamenopause. Setelah menopause, ketika ovarium berhenti memproduksi hormone esterogen, jaringan lemak merupakan tempat utama untuk memproduksi hormone esterogen endogen. Maka, wanita dengan obesitas memiliki level esterogen yang lebih tinggi (Risjidi, 2013)

b. Diet yang berlemak tinggi

Konsumsi makanan yang berlemak tinggi akan menyebabkan obesitas yang berhubungan dengan meningkatnya risiko penyakit kanker termasuk kanker payudara (Utami, 2012). Menurut Pamungkas (2011) wanita yang sudah mengalami kelebihan berat badan akan meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara dan akan meningkat pada saat menopause. Sebelum menopause, ovarium akan memproduksi banyak esterogen, dan jaringan lemak menghasilkan esterogen dalam jumlah kecil. Apabila wanita memiliki jaringan lemak yang lebih setelah menopause akan meningkatkan esterogen yang berebih juga oleh karena itu akan meningkatkan perkembangan kanker payudara.

Asupan lemak yang tinggi dapat menyebabkan tingginya pula asupan kolesterol responden. Hasil metabolisme kolesterol yaitu 27HC, yang meniru hormon estrogen secara independen mendorong pertumbuhan sel – sel kanker. Hormon esterogen berperan sekitar 75% dari semua penyebab kanker payudara, dan 27-hydroxycholesterol atau 27HC memiliki efek yang sama dengan hormon esterogen (Nelson et al,2013). Menurut Canadian Cancer RegistriesEpidemiologi Research Group asupan kolesterol berlebih positif dapat meningkatkan risiko terkena kanker kolon, rektum, pankreas, ginjal, prostat dan payudara (HuJ,et al, 2012).

Jenis lemak makanan yang dikonsumsi serta status menopause, dapat mempengaruhi risiko terjadinya kanker payudara. Berdasarkan studi menunjukkan bahwa risiko kanker payudara yang lebih tinggi pada wanita pasca menopause yang mengkonsumsi makanan tinggi lemak total dan lemak jenuh ganda. Secara biologis, lemak makanan dapat mempengaruhi proses karsinogenesis dengan modulasi kaskade persinyalan intraseluler. Selanjutnya, jaringan adipose yang terakumulasi

dapat menyebabkan sindrom metabolic dan tumorigenesis, melalui jalur yang melibatkan insulin.

c. Mengonsumsi makanan cepat saji

Mengonsumsi makanan cepat saji akan meningkatkan lemak dalam tubuh meningkat jika tidak diimbangi dengan olahraga sehingga akan menyebabkan resistensi insulin. Lemak tubuh yang lebih banyak pula kadar estrogen sehingga pertumbuhan payudara dan menstruasi lebih cepat.

Makanan cepat saji yang diproduksi industri umumnya diolah menggunakan teknologi tinggi dan memberikan berbagai zat adiktif untuk mengawetkan dan memberikan cita rasa bagi produk cepat saji tersebut. Zat adiktif ini akan menyebabkan terbentuknya radikal bebas dalam tubuh. Selain itu, makanan cepat saji yang diawetkan banyak mengandung sodium nitrat yang akan membentuk suatu zat karsinogenik.

Penelitian yang dilakukan oleh Hazanah et, al (2020) Hasil perhitungan analisis uji statistik menunjukkan bahwa fast food dan kejadian payudara kanker mempunyai korelasi bermakna dengan taraf bermakna $p = 0,040$ ($p < 0,05$) hasil analisis Odd ratio (OR) menunjukkan 0,100 artinya responden yang gemar mengonsumsi fast food memiliki resiko mengembangkan kanker payudara stadium akhir dan stadium awal dibandingkan mereka yang tidak menyukai makanan cepat saji. Menurut WHO (23) Ada 10 golongan fast food yang berbahaya bagi kesehatan terdiri dari gorengan, kalengan, dan makanan acar, daging olahan, keju olahan, mi instan, makanan yang dipanggang atau dipanggang, dikeringkan dan dibekukan permen (es krim). Makanan cepat saji selain mengandung zat gizi yang paling dibutuhkan oleh tubuh juga mengandung zat tambahan bahan-bahan seperti pengawet, pemanis, pewarna, perasa yang diduga bersifat karsinogenik bahan dalam jumlah tertentu di tubuh manusia berpotensi dapat menyebabkan kanker payudara.

Menurut Hazanah et, al (2020) Responden yang memiliki pengetahuan kurang tentang fast food dianggap lebih banyak mengonsumsi fast food sehingga jumlah zat aditifnya yang banyak terakumulasi di dalam tubuh berpotensi menyebabkan kanker. Ibu yang menderita kanker stadium awal tidak memiliki pengetahuan yang baik tentang pengobatan dan pengobatan kanker payudara, sehingga terjadi peningkatan di awal Tahap hingga tahap akhir, sehingga jika seseorang sering mengonsumsinya dalam jumlah banyak, ia akan berisiko menderita dari berbagai penyakit seperti

stroke, tekanan darah tinggi, penyakit jantung dan kanker. Responden yang gemar mengonsumsi fast food bisa mendapatkan risiko efek langsung dari payudara stadium awal dan akhir kanker dibandingkan mereka yang tidak suka mengonsumsi makanan cepatsaji.

d. Konsumsi alkohol

Alkohol dapat menyebabkan hiperinsulinemi yang akan merangsang faktor pertumbuhan pada jaringan payudara, hal ini akan merangsang pertumbuhan yang tergantung pada estrogen (*estrogen independent growth*). Pada lesi prakanker yang selama menopause akan mengalami regenerasi ketika jumlah estrogen menurun. Lesi akan memasuki fase dorman, dimana pada fase ini dapat diaktifasi oleh adanya faktor pemicu seperti alkohol. Kadaan hiperinsulinemia yang disebabkan oleh alkohol menghambat terjadinya regresi spontan dari lesi prakanker selama masa menopause. Pertumbuhan sel ini dapat berubah dari estrogen-dependent menjadi autonom (Rasjidi, 2013).

4. Faktor yang mengurangi terjadinya kanker payudara, seperti:

a. Peningkatan konsumsi serat

Hasil dari beberapa peneliti yakin bahwa serat dapat menghambat pertumbuhan tumor payudara stadium dini dengan mengikat estrogen di usus, yang mempengaruhi metabolisme estrogen dalam tubuh dan menurunkan jumlah estrogen yang berlebih dalam darah. Serat akan menyerap zat – zat yang bersifat karsinogen dan lemak, kemudian membawanya keluar dari tubuh melalui feses atau proses defekasi.

Serat dapat menekan risiko kanker karena serat makanan diketahui memperlambat penyerapan dan pencernaan karbohidrat, juga membatasi insulin yang dilepas ke pembuluh darah. Terlalu banyak insulin (hormone pengatur kadar gula darah) akan menghasilkan protein dalam darah yang menambah risiko munculnya kanker yang disebut insulin growth factor (IGF). Serat dapat melekat pada partikel penyebab kanker lalu membawanya keluar dari dalam tubuh (Puspitasari, 2006).

Serat makanan terdiri dari berbagai monomer pembentuk polimer karbohidrat, yang tidak dapat dicerna dan diserap oleh usus kecil di dalam tubuh manusia. Polimer ini terutama mencakup selulosa, hemiselulosa, pektin, zat koloid hidrofilik, lignin dari dinding sel tumbuhan, dan komponen lain yang tidak dapat didegradasi

oleh enzim pencernaan manusia. Komponen serat makanan ini tidak hanya menyerap dan mempertahankan kelembapan, tetapi yang lebih penting, bergabung dengan zat berbahaya dan karsinogenik di dalam usus dan mendorong pelepasan dan pembusukannya (Vhen et.al, 2016). Serat makanan dapat meningkatkan pertumbuhan probiotik dan menghambat pertumbuhan bakteri patogen, sehingga menghambat produksi karsinogen dan mendorong pembusukannya di usus. Ini juga meningkatkan fagositosis makrofag, memblokir sintesis nitrosamin, dan mengurangi kadar estrogen.

Serat makanan juga dapat meningkatkan asam lemak rantai pendek (SCFA) yang dihasilkan oleh fermentasi bakteri di usus besar. Penelitian telah menunjukkan bahwa SCFA sangat erat kaitannya dengan perkembangan tumor. SCFA dapat menghambat gen anti-apoptosis bcl-2 dan meningkatkan ekspresi gen pro-apoptosis bax. Serat makanan meningkatkan apoptosis sel, sehingga mencegah perkembangan kanker. Serat makanan memiliki fungsi fisiologis penting seperti adsorpsi ion dan senyawa organik serta estrogen bebas yang dibentuk oleh enzim mikroba usus manusia, yang dapat mengurangi risiko kanker payudara. Serat makanan mungkin juga memiliki fungsi untuk mengontrol faktor pertumbuhan mirip insulin dan resistensi insulin, sehingga melindungi terhadap diabetes mellitus tipe 2. Faktor-faktor ini juga dapat mempengaruhi terjadinya kanker payudara. Makanan yang kaya serat makanan diketahui memiliki efek perlindungan pada kanker payudara, dan dengan peningkatan konsumsi serat makanan, efek perlindungannya meningkat. Ini mungkin karena serat dapat menurunkan tingkat hormon payudara wanita dalam darah, yang mengurangi terjadinya karsinoma payudara.

b. Peningkatan konsumsi buah dan sayur

Bahan makanan yang berasal dari sayur dan buah mengandung mineral dan vitamin yang baik untuk tubuh, sayur dan buah juga mengandung antioksidan. Konsumsi sayur dan buah juga turut berperan dalam pencegahan penyakit tidak menular seperti kanker. Secara umum konsumsi sayuran dan buah-buahan sejumlah 400 gr per orang per hari, yang terdiri dari 250 gr sayur dan 150 gr buah. Bagi orang Indonesia dianjurkan konsumsi sayuran dan buah-buahan 400-600 gr per orang per hari bagi remaja dan orang dewasa (WHO, 2003).

Porsi sayuran dalam bentuk tercampur yang dianjurkan sehari untuk orang dewasa adalah sebanyak 150-200 gram dan porsi buah yang dianjurkan sehari untuk dewasa adalah sebanyak 200-300 gram. Dalam jangka panjang sedikit konsumsi

sayuran dan buah-buahan dapat menyebabkan penyakit kronis misalnya kanker, hipertensi, PJK, diabetes dan obesitas. Konsumsi sayur dan buah memberikan jumlah serat yang dibutuhkan oleh tubuh. Konsumsi makanan tinggi serat dapat menurunkan 11% resiko kanker payudara (Ruiz dan Hernandez, 2013).

Konsumsi sayuran dan buah-buahan dalam diet mediterania menyediakan sejumlah besar polifenol dan serat, keduanya telah disarankan untuk mencegah arsinogenesis. Mekanisme kerja potensial polifenol terletak pada kemampuan untuk melawan stress oksidatif dan peradangan. Beberapa polifenol telah ditemukan untuk melawan sinyal esterogen, baik dengan menghambat aromatase, yang bertanggungjawab untuk sintesis esterogen, atau meningkatkan reseptor ER, sehingga mengatur proliferasi sel tumor. Melalui mekanisme kerja yang serupa, serat dapat mencegah karsinogenesis dengan mengikat esterogen dan mengurangi kadar serumnya atau dengan meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi penambahan berat badan (Marzbani, 2019).

Konsumsi sayuran dianjurkan karena sifat antioksidannya. Kemungkinan kanker payudara meningkat seiring dengan penurunan konsumsi sayuran. Misalnya, kemungkinan kanker payudara meningkat ketika konsumsi sayur menurun dari konsumsi harian menjadi konsumsi mingguan atau bulanan. Boffetta dkk (2010) memperoleh hasil serupa dalam sebuah studi yang bertujuan untuk membandingkan asupan buah dan sayuran dan risiko kanker di antara negara-negara Uni Eropa. Dalam penelitian ini, analisis pola respon dosis menunjukkan bahwa kemungkinan kanker payudara menurun karena konsumsi buah dan sayuran meningkat menjadi 90 porsi per bulan, tetapi kemudian meningkat dengan tingkat konsumsi yang lebih tinggi. Hal ini mungkin disebabkan oleh faktor lain, seperti peningkatan asupan kalori yang melebihi kebutuhan tubuh.

5. Faktor reproduksi

Faktor reproduksi yang mempengaruhi pertumbuhan sel kanker payudara, antara lain :

a. Usia Menarche dan siklus menstruasi

Menarche dini atau menstruasi pada usia relative muda (< 12 tahun) berhubungan dengan risiko kanker payudara. Semakin cepat wanita mengalami pubertas, maka semakin panjang pula jaringan payudaranya dapat terkena unsure berbahaya yang menyebabkan kanker, seperti bahan kimia, esterogen atau radiasi (Mulyani, 2013).

b. Usia Melahirkan Anak Pertama

Risiko kanker payudara menunjukkan peningkatan seiring dengan peningkatan usia kehamilan pertama atau melahirkan anak pertama pada usia relative tua (> 35 tahun). Hal ini diperkirakan karena adanya rangsangan pematangan dari sel-sel pada payudara yang diinduksi oleh kehamilan, yang membuat sel-sel lebih peka terhadap transformasi yang bersifat karsinogenik. Dalam sebuah penelitian ditemukan bahwa adanya peningkatan dua kali lipat risiko kanker payudara pada wanita yang usia saat hamil > 30 tahun dibandingkan dengan yang lebih muda (Rasjidi, 2010).

c. Jumlah anak

Studi metaanalisis dilaporkan bahwa wanita nulipara mempunyai risiko 30% untuk berkembang menjadi kanker dibandingkan dengan wanita multipara. Sementara itu, dari studi lain menunjukkan adanya risiko penurunan kanker payudara dengan peningkatan jumlah paritas.

d. Menyusui

Menyusui lebih lama memberikan efek yang mampu dalam menurunkan risiko kanker payudara, sebab menyusui akan menurunkan level estrogen dan sekresi bahan karsinogenik. Menurut Cancer Research UK (2010) dalam wanita yang tidak menyusui akan berisiko lebih besar terkena kanker payudara dibandingkan dengan wanita yang menyusui. Semakin lama seorang wanita menyusui risiko mengidap kanker payudara berkurang 4,3% dalam 12 bulan menyusui, karena pada saat menyusui tubuh akan memproduksi hormon oksitoksin yang dapat mengurangi hormon estrogen.

e. Usia Menopause

Menopause lambat akan meningkatkan siklus ovulasi. Setelah menopause, ketika ovarium berhenti memproduksi hormone estrogen, produksi hormone endogen terdapat pada jaringan lemak, oleh karena itu wanita yang sudah menopause dan memiliki berat badan berlebih mempunyai level estrogen yang tinggi. Setiap satu tahun peningkatan usia masa menopause, risiko kanker payudara meningkat sekitar 3%

6. Faktor genetic

Faktor genetic terjadinya kanker payudara dikarenakan mutasi yang paling banyak terjadi pada gen BRCA1 dan BRCA 2. Pada sel normal dapat membantu mencegah

terjadinya kanker dengan jalan menghasilkan protein yang dapat mencegah pertumbuhan abnormal. Wanita dengan mutasi gen BRCA 1 dan BRCA 2, memiliki peluang 80% untuk berkembang menjadi kanker payudara selama hidupnya. Kanker payudara dan kanker ovarium memiliki hubungan yang dekat secara genetik. Wanita dengan mutasi gen BRCA 1 dan BRCA 2, tidak hanya berisiko kanker payudara juga berisiko kanker ovarium (Rasjidi, 2010). Wanita yang memiliki riwayat keluarga dengan kanker payudara berisiko 2-3 kali lebih besar, sedangkan apabila yang terkena bukan saudara perempuan maka risiko menjadi 6 kali lipat lebih tinggi. Ini artinya jika ada anggota yang sedarah (ibu, anak, atau saudara sekandung perempuan) yang menderita kanker di payudara pun berpotensi tinggi terkena kanker

D. Patofisiologi Kanker Payudara

Kanker payudara terjadi karena hilangnya control atau proliferasi sel payudara dan apoptosis sehingga sel payudara berproliferasi secara terus menerus, peningkatan jumlah sel tidak normal umumnya membentuk benjolan yang disebut tumor (Fatmawati 2019). Sel abnormal membentuk klon dan mulai berproliferasi secara abnormal mengabaikan sinyal yang mengatur pertumbuhan dalam lingkungan sel. Kemudian dicapai suatu tahanan dimana sel mendapatkan ciri-ciri invasif, dan terjadi perubahan pada jaringan sekitarnya. Sel-sel tersebut menginfiltrasi jaringan sekitar dan memperoleh akses ke limfe dan pembuluh darah, kemudian sel-sel terbawa ke area lain dalam tubuh untuk metastase (penyebaran kanker) pada bagian tubuh yang lain.

Kanker payudara berasal dari jaringan epitelial, dan paling sering terjadi pada sistem duktal. Berawal terjadi hiperplasia sel dengan perkembangan sel-sel atipik. Kemudian berlanjut menjadi karsinoma in situ dan menginvasi stroma. Kanker membutuhkan waktu 7 tahun untuk tumbuh dari sel tunggal sampai menjadi massa yang cukup besar untuk dapat diraba pada ukuran diameter 1 cm. Kanker ditemukan jika sudah teraba dan yang paling sering adalah cairan yang keluar dari muara duktus satu payudara, dan mungkin berdarah. Jika penyakit berlanjut dapat pecahnya benjolan-benjolan pada kulit ulserasi (Fatmawati, 2019).

Transformasi maligna diduga mempunyai sedikitnya tiga tahapan proses selular, diantaranya inisiasi dimana inisiator atau karsinogen melepaskan mekanisme enzimatik normal dan menyebabkan perubahan dalam struktur genetik asam deoksiribonukleat selular (DNA), promosi dimana terjadi pemejanaan berulang terhadap agen yang mempromosikan dan menyebabkan ekspresi informasi abnormal atau genetik mutan bahkan setelah periode laten yang lama, progresi dimana sel-sel yang telah mengalami perubahan bentuk selama inisiasi dan promosi mulai menginvasi jaringan yang berdekatan dan bermetastase menunjukkan perilaku maligna (Mary,

2008 dalam).

Menurut Mary (2008) dalam Metastase adalah transplatasi sel-sel ganas dari organ yang satu ke oragn yang lain. Proses metastasis tidak terjadi secara acak-acakan atau sembarangan, tetapi merupakan sususna kejadian yang rumit. Sekitar 30% tumor telah bermetatasis ketika kanker terdiagnosis. Sel-sel kanker dapat bergerak ke jaringanlain tanpa terkendali. Penyebaran ke jaringan sekitar dapat menimbulkan perdarahannokrosis, pembentukan ulkus, dan penggantian dengan jaringan fibrotic. Hal ini menimbulkan gumpalan yang besar, berakar di tempat, kadang ada ulkus dengan pendarahan, menyebabkan distorsi pada struktur dan penarikan kulit sekitar seperti yang tampak pada kanker payudara. Infiltrasi setempat dapat disertai dengan infeksi.

E. Tanda dan Gejala Kanker Payudara

Tanda dan gejala pertumbuhan kanker payudara tidka mudah unk terdeteksi kaena awal pertumbuhan sel kanker payudara tidak dapat diketahui dengan gejala umumnya baru diketahui setelah stadium kanker berkembang lanjut. Sebelum stadium kanker berkembang lanjut biasanya tidak menimbulkan keluhan. Dengan sulit terdeteksi adanyakanker payudara dan biasanya penderita kanker payudara mengetahui setelah stadium lanjut pengobatan juga dilakukan setelah terdeteksi stadium lanjut. Bila kanker payudaradapat diketahui secara dini maka akan lebih mudah dilakukan pengobatan. Tetapi, tandayang paling memungkinkan munculnya kanker stadium dini adalah adanya benjolankecil di payudara yang tidak terasa nyeri.

Gejala yang dapat diamati atau dirasakan oleh orang yang terkena penyakit payudara adalah adanya benjolan yang tumbuh pada payudara, lama kelamaan bisa menimbulkan rasa nyeri yang berdenyut-denyut. Beberapa tanda dan gejala kanker payudara diantaranya :

1. Benjolan Kecil Pada Payudara

Benjolan tidak menimbulkan rasa nyeri dan ukuranya kecil, kemudian membesar dan menempel pada kulit dan menimbulkan perubahan warna pada putting susu atau kulit payudara

2. Eksema Atau Erosi Pada Putting

Kulit atau putih tertari kedalam (retraksi), warna pink atau kecoklatan samapi menjadi edema yang menjadi seperti kulit jeruk, mengkerut dan menjadi borok. Borok membesar dan mendalam hingga merusak payudara dan menyebabkan busuk dan berdarah. Ciri lainnya adalah terjadinya pendarahan pada puting nyeri apabila tumor sudah membesar dan timbul borok. Terjadinya pembesaran pada ketiak yaitu getah kelenjar, terjadi pembengkakan pada lengan. Kemudian kanker penyebar ke seluruh tubuh. Pada kanker stadium lanjut adanya

pada kulit payudara yang cukup luas, serta adanya nodul satelit, adanya edema pada lengan, metastase jauh, terjadi ulserasi kulit, edema kulit, kulit terfiksasi, adanya kelenjar getah bening aksila.

3. *Nipple discharge* atau keluarnya cairan

Keluarnya cairan yang tidak wajar dan spontan dari puting yang disebut dengan *nipple discharge*. Cairan-cairan ini, berdarah encer, warna merah atau coklat, keluar sendiri tanpa dipijit. Keluar dengan terus-menerus pada satu payudara (unilateral), dan cairan selain air susu

- a. Adanya benjolan-benjolan kecil di dalam kulit payudara (nodul satelit)
- b. Ada luka puting di payudara yang sulit sembuh
- c. Payudara terasa panas, memerah dan bengkak
- d. Terasa sakit atau nyeri
- e. Benjolan yang keras tidak bergerak dan tidak terasa sakit awal-awalnya
- f. Adanya benjolan di aksila dengan atau tanpa masa di payudara
- g. Berwarna kemerahan, bersisik, atau menebal pada kulit puting payudara

Pada stadium awal jika ditekan dengan jari tangan benjolan tersebut, dengan mudah dapat digerakkan di bawah kulit. Namun sewaktu benjolan itu semakin melekat pada dinding dada atau kulit disekitarnya. Lama-kelamaan benjolan ini semakin membengkak dan jadi borok di sekitar payudara. Kulit di atas benjolan semakin mengkerut dan warnanya semakin merah seperti kulit jeruk. Jika kondisinya sudah demikian, maka benjolan itu akan sampai ke ketiak, bentuk payudara sudah berubah termasuk ukurannya semakin tidak nyaman lagi. Bila sudah demikian biasanya kanker itu sampai mengeluarkan cairan dari puting susu.

F. Stadium Kanker Payudara

Menurut Rasjidi (2010) pembagian kanker payudara secara sederhana dibagi menjadi empat tingkatan prognosis, yaitu stadium I, II, III dan IV. Penentuan stadium ini sangat penting sebelum melakukan tindakan definitif setelah diagnosa ditegakkan. Dengan penentuan stadium ini, berarti diketahui besarnya tumor, ekstensi tumor apakah masih lokal, sudah keregional atau sudah bermetastase; yang sangat berguna dalam menentukan pilihan terapi. Pembagian kanker payudara berdasarkan stadium klinis kanker payudara:

1. Stadium 0 : tahap sel kanker payudara tetap di dalam kelenjar payudara, tanpa invasi ke dalam jaringan payudara normal yang berdekatan.
2. Stadium I : terdapat tumor dengan ukuran 2 cm atau kurang dan batas yang jelas (kelenjar getah bening normal).

3. **Stadium IIA** : tumor tidak ditemukan pada payudara tapi sel-sel kanker ditemukan di kelenjar getah bening ketiak, atau tumor dengan ukuran 2 cm atau kurang dan telah menyebar ke kelenjar getah bening ketiak/aksiller, atau tumor yang lebih besar dari 2 cm, tapi tidak lebih besar dari 5 cm dan belum menyebar ke kelenjar getah bening ketiak.
4. Stadium IIB: tumor dengan ukuran 2-5 cm dan telah menyebar ke kelenjar getah bening yang berhubungan dengan ketiak, atau tumor yang lebih besar dari 5cm tapi belum menyebar ke kelenjar getah bening ketiak.
5. Stadium IIIA: tidak ditemukan tumor di payudara. Kanker ditemukan di kelenjar getah bening ketiak yang melekat bersama atau dengan struktur lainnya, atau kanker ditemukan di kelenjar getah bening di dekat tulang dada, atau tumor dengan ukuran berapa pun yang telah menyebar ke 16 kelenjar getah bening ketiak, terjadi perlekatan dengan struktur lainnya, atau kanker ditemukan di kelenjar getah bening di dekat tulang dada.
6. Stadium IIIB: tumor dengan ukuran tertentu dan telah menyebar ke dinding dada dan/atau kulit payudara dan mungkin telah menyebar ke kelenjar getah bening ketiak yang terjadi perlekatan dengan struktur lainnya, atau kanker mungkin telah menyebar ke kelenjar getah bening di dekat tulang dada. Kanker payudara inflamatori (berinflamasi) dipertimbangkan paling tidak pada tahap IIIB.
7. Stadium IIIC: ada atau tidak tanda kanker di payudara atau mungkin telah menyebar ke dinding dada dan/atau kulit payudara dan kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening baik di atas atau di bawah tulang belakang dan kanker mungkin telah menyebar ke kelenjar getah bening ketiak atau ke kelenjar getah bening di dekat tulang dada. h. Stadium IV: kanker telah menyebar atau metastasis ke bagian tubuh lain. Stadium kanker payudara ditentukan berdasarkan Sistem Klasifikasi Tumor Nodus Metastasis (TNM) American Joint Committee on Cancer (AJCC) Tahun 2010. Klasifikasi stadium kanker payudara disajikan pada tabel 1. Selain itu juga dilakukan pengelompokan stadium kanker payudara. Pengelompokan stadium kanker payudara disajikan pada tabel 2.

Tabel 1. Klasifikasi Stadium Kanker Payudara

Klasifikasi	Definsi
T : Ukuran Tumor Primer	
Tx	Tumor Primer Tidak Dapat Dinilai
T0	Tumor Primer tidak Terbukti

Tis Tis (DCIS) Tis (LCIS) Tis (Paget's)	Karsinoma in Situ Ductal carcinoma in situ Lobular carcinoma in situ Paget's disease pada puting tanpa adanya tumor
TI TImic TI a TI b TI c	Tumor ≤ 2 cm Mikroinvasif $\leq 0,1$ cm Tumor $> 0,1 - < 0,5$ cm Tumor $> 0,5 - < 1$ cm $< 1 - < 2$ cm
T2	Tumor $> 2 - > 5$ cm
T3	Tumor > 5 cm
T4 T4a T4b T4c T4d	Tumor ukuran berapapun dengan perlekatan/ekstensi langsung ke dinding dada/kulitMelekat/ekstensi ke dinding dada, tidak termasuk otot pektoralis Edema (termasuk peau d'orange) atau ulserasi kulitatau nodul satellite paada payudara yang sama Gabungan T4a dan T4b Inflamtori carcinoma
N : Kelenjar Getah Bening (KGB) Regional	
Nx	KGB regional tidak dapat dinilai
N0	tidak ada metastasis KGB regional
N1	Tidak ada metastasis KGB aksila ipsilateral, daoatdigerakkan
Klasifikasi	Definsi
N2 N2a N2b	Merastasis pada KGB ipsilateral terfiksir atau digerakan Metastasis pada KGB aksila ipsilateral terfiksir satu sama lain atau melekat ke struktur lain Metastasis hanya pada KGB mamaria interna

	ipsilateral dan tidak terdapat metastasis pada KGB Aksila
N3 N3a N3b N3c	Metastasis pada KGB infraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa metastasis KGB aksila atau pada KGB mamaria interna atau pada KGB supraklavikula ipsilateral Metastasis pada KGB infraklavikular ipsilateral Metastasis pada KGB mamaria interna ipsilateral dan KGB aksila Metastasis pada KGB supraklavikula ipsilateral
M : Metastasis Jauh	
Mx	Metastasis jauh tidak dapat dinilai
M0	Metastasis jauh tidak terbukti
MI	Terdapat metastasis jauh

Tabel. 2 Pengelompokan Stadium Kanker Payudara

Standium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N1, N2	M0
IIIC	Tapapun	N3	M0
IV	T apapun	N apapun	M1

Sebagian besar penderita kanker payudara datang ke rumah sakit untuk memeriksakan diri pada stadium III (Uswatun dan Yuliyani, 2016). Hal ini terjadi karena pada tahap awal kanker payudara, biasanya penderita tidak merasakansakit atau tidak ada tanda-tandanya sama sekali.

Apabila terjadi gangguan payudara, seorang wanita pada awalnya tidak terlalu mengacuhkannya sampai keadaannya menjadi serius (Sinaga, dkk, 2015).

Faktor-faktor yang diduga menyebabkan banyaknya pasien kanker payudara di rumah sakit datang dengan stadium III tidak diketahui, antara lain skrining terhadap kanker payudara di Indonesia masih bersifat individual sehingga program deteksi dini masih belum efektif dan efisien. Kurangnya informasi, pendidikan, banyaknya iklan pengobatan alternatif, kurangnya alat diagnostik, seperti mamografi, USG, dan kurangnya keterampilan tenaga medis mendiagnosis keganasan payudara memungkinkan penderita kanker sudah berada pada stadium III. Proporsi terbanyak pada stadium III menunjukkan bahwa kesadaran responden untuk melakukan pengobatan pada gejala awal masih sangat rendah. Kebanyakan responden tidak mengetahui gejala kanker payudara, cara mendeteksi kanker payudara secara dini, pencarian pengobatan serta cara pencegahannya (Liana dan Lirauka, 2013).