

## BAB II. LANDASAN TEORI

### A. Tinjauan Pustaka

#### 1. Anatomi Payudara

Payudara merupakan salah satu organ yang tumbuh pada minggu ke enam masa embrio, berupa penebalan ectodermal sepanjang *milk line* yaitu mulai dari aksila sampai dengan pertengahan lipat paha. Dalam perkembangannya penebalan ini hanya menetap di daerah dada saja, hormon estrogen dan progesteron berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan payudara secara normal. Pada masa pubertas, kelenjar payudara mulai membesar dan menekan jaringan lemak payudara, dalam perkembangan ke dewasa kelenjar payudara akan membentuk saluran yang lebih kompleks, dan akan semakin membesar selama proses kehamilan (Osborne and Bool, 2014; Purwanto et al., 2015a).

Berdasarkan anatominya, payudara merupakan elevasi dari jaringan glandular dan lemak yang ditutupi oleh kulit yang terletak pada dinding anterior dada. Struktur payudara berupa jaringan glandular yang terdiri dari 15 – 20 lobus mayor, setiap lobus dialiri duktus lactiferous. Lobus – lobus dikelilingi jaringan lemak dan dipisahkan oleh ligamuntum, suspensorium cooper. Lobus – lobus mayor bercabang menjadi 20 – 40 lobulus, tiap lobulus bercabang menjadi duktus kecil – kecil yang berakhir di 10 – 100 alveoli sekretori. Puting merupakan kulit

berpigmen dan berkerut, menonjol keluar sekitar 1 – 2 cm untuk membentuk areola. Jaringan ikat, pembuluh darah, pembuluh limfe, dan syaraf merupakan bagian dari stroma payudara. Keganasan payudara sendiri dapat berasal dari semua struktur tersebut, baik bersifat invasif maupun non invasif (Osborne and Bool, 2014; Purwanto et al., 2015a).

## 2. Proses Karsinogenesis Kanker

Dalam kondisi normal, pembelahan, proliferasi, dan diferensiasi sel terkontrol secara ketat. Kerusakan genetik nonletal merupakan hal utama dalam karsinogenesis. Kerusakan atau mutasi genetik dapat disebabkan adanya pengaruh lingkungan, seperti zat kimia, radiasi, atau virus, atau diwariskan dalam sel germinativum. Ada empat golongan gen yang memainkan peranan penting dalam mengatur sinyal mekanisme faktor pertumbuhan dan siklus sel itu sendiri, yaitu protoonkogen yang mendorong pertumbuhan, gen penekan kanker (*tumor suppressor gene*) yang menghambat pertumbuhan (antionkogen), gen yang mengatur kematian sel terencana (*programmed cell death*), dan apoptosis dan *DNA repair gen* (Oliveira et al., 2007).

Proses karsinogenesis secara bertahap diawali dengan proses inisiasi, dilanjutkan dengan promosi dan berkembang menjadi proses progresi dari sel normal menjadi sel kanker atau *malignant cell*. Karsinogenesis merupakan proses dimana sel normal berubah menjadi sel ganas dan berulang kali membagi menjadi kanker, proses ini melalui tahapan yang disebut sebagai *multistep carcinogenesis*, baik pada tingkat fenotipe maupun genotype. Suatu neoplasma

ganas memiliki beberapa sifat fenotipik, misalnya pertumbuhan berlebihan, sifat invasi lokal, dan kemampuan metastasis jauh (El-Tanani et al., 2016).

#### a) Inisiasi

Fase inisiasi merupakan tahap awal dimana sel normal berubah menjadi premaligna dan fase ini berlangsung cepat (El-Tanani et al., 2016). Karsinogen adalah mutagen yang mempunyai potensial untuk berinteraksi dengan DNA (Norbury et al., 2004). Karsinogen menyerang asam nukleat (DNA/ RNA) atau protein dalam sel terutama di atom nitrogen, oksigen dan sulfur. Selain itu, air dan glutathione juga diserang, dalam beberapa kasus reaksi ini dikatalisasi oleh enzim seperti *glutathione-S-transferase* (El-Tanani et al., 2016). Karsinogen yang berikatan dengan DNA menghasilkan lesi di materi genetik yang disebut genotoksik sedangkan karsinogen yang tidak berikatan dengan DNA disebut epigenetik. RNA yang berikatan dengan karsinogen bermodifikasi menjadi DNA yang termutasi (Norbury et al., 2004). Waktu yang dibutuhkan dari pertama kali sel diserang karsinogen sampai terbentuk lesi di materi genetik adalah beberapa menit (El-Tanani et al., 2016). Sel berusaha mengoreksi lesi ini dengan detoksifikasi kemudian diekskresi atau dapat terjadi kematian sel atau terjadi reparasi DNA yang rusak tersebut oleh enzim sel sehingga sel menjadi sel normal kembali (Norbury et al., 2004).

Karsinogen dapat didetoksifikasi atau dinonaktifkan kemudian diekskresi atau dapat langsung diekskresi. Tetapi dari proses pengnonaktifan ini dapat

terbentuk metabolit yang karsinogenik lain. Sel yang terinisiasi dapat mengalami kematian. Bila tidak, maka sel dapat masuk ke fase promosi. Pada fase inisiasi ini karsinogen yang merupakan inisiator adalah mutagen, cukup terpapar karsinogen satu kali. Keadaan ini bersifat permanen dan ireversibel. Pada akhir fase inisiasi belum terlihat perubahan sitologis / histologis dan biokimiawi hanya terlihat nekrosis sel dengan meningkatnya proliferasi sel (El-Tanani et al., 2016).

#### **b) Promosi**

Promosi kanker yang merupakan perkembangan awal sel yang terinisiasi membentuk klon melalui pembelahan, berinteraksi melalui komunikasi sel ke sel, stimulasi mitogenik, faktor diferensiasi sel, dan proses mutasi dan non mutasi (epigenetik) yang semuanya mungkin berperan dalam tahap awal pertumbuhan pra-neoplastik. Pada tahap ini sel mengalami sejumlah perubahan tambahan dalam genom yang berpotensi mengakselerasi ketidakstabilan genom sel. Promosi membutuhkan waktu beberapa tahun. Tahap promosi berlangsung lama, bisa lebih dari sepuluh tahun. Melalui mekanisme epigenetik terjadi ekspansi sel-sel rusak membentuk premalignansi dari populasi multiseluler tumor yang melakukan proliferasi (Marshall, 1993; Kartawiguna, 2001).

Senyawa – senyawa yang merangsang pembelahan sel disebut promotor atau epigenetik karsinogen. Sel terinisiasi dapat tetap tenang bila tidak dihidupkan oleh zat yang disebut promotor. Promotor sendiri tidak dapat menginduksi perubahan kearah neoplasma sebelum bekerja pada sel terinisiasi, hal ini telah dibuktikan pada percobaan binatang. Bila promotor ditambahkan pada sel terinisiasi dalam kultur jaringan, sel ini akan berproliferasi. Jadi promotor adalah

zat proliferasi. Promosi adalah proses yang menyebabkan sel terinisiasi berkembang menjadi sel premaligna oleh stimulus zat lain (promotor) (Marshall, 1993; Kartawiguna, 2001).

### c) Progresi

Tahap ini diawali dari transformasi malignansi yang menggambarkan perubahan genomik yang cepat dimana populasi klonal sel yang berevolusi mengarah pada perkembangan keganasan jika tidak dihambat oleh lingkungan mikro dalam sel. Progresi malignansi sebagai fase karsinogenik dengan memperbanyak sel yang telah mengalami transformasi yang tertunda sampai mengalami peningkatan keganasan dan mampu untuk bermigrasi ke jaringan normal di sekitarnya dan yang lebih jauh (metastasis). Kanker yang dapat dideteksi secara klinis membutuhkan waktu beberapa tahun bergantung pada perkembangan vaskularisasi kanker, proses inflamasi dan interaksi dengan lingkungan mikro dan komunitas seluler di sekitar sel transformasi berada. Progresi adalah tahap karsinogenesis yang paling dekat dengan data klinis (Marshall, 1993; Kartawiguna, 2001).

Pada tahap progresi, terjadi instabilitas genetik yang menyebabkan perubahan-perubahan mutagenik dan epigenetik. Proses ini menghasilkan klon baru sel-sel tumor yang memiliki aktivitas proliferasi, bersifat invasif dan potensi metastatisnya meningkat. Selama tahapan ini, sel-sel malignan menembus membrana basalis dan invasi ke tempat lain. Jika tidak ada yang menghalangi pertumbuhannya, terbentuk dalam jumlah yang cukup besar untuk mempengaruhi

fungsi tubuh dan gejala – gejala kanker muncul. Tahap terakhir ini berlangsung selama puluhan tahun (Marshall, 1993: Kartawiguna, 2001).

#### **d) Metastasis**

Metastasis adalah hasil akhir dari proses evolusi yang merupakan gabungan hasil interaksi antara sel kanker dengan lingkungan mikro yang menghasilkan perubahan pada sel sehingga sel mempunyai program yang berlebihan. Sel tumor yang tumbuh dan menempati jaringan baru, menyebabkan disfungsi dan kematian organ. Tumor primer terdiri dari populasi sel yang beragam dengan genetik yang memungkinkan mereka untuk melewati batas fisik, menyebar, berkoloni di organ yang jauh. Inisiasi dan progresi dari tumor bergantung pada kemampuan dari fungsi spesifik sel kanker pada tumor primer maupun tumor metastase (Chiang et al., 2008).

Inisiasi dan metastasis tumor dapat dibagi dalam 4 tahap, yaitu:

- Inisiasi tumor primer

Berhubungan dengan potensi pertumbuhan yang tidak terbatas, daya tahan hidup sel, dan instabilitas genom. Hal ini dapat disebabkan oleh mutasi onkogenik dan inaktivasi dari tumor-supressor gen, dimana onkogen nya lebih dominan.

- Inisiasi metastase

Berhubungan dengan invasi, mobilisasi ke sumsum tulang, angiogenesis, dan transisi epitel ke mesenkimal. Kebanyakan fungsi dari inisiasi tumor dan

metastase penting untuk pertumbuhan sel kanker dan untuk melanjutkan perkembangan metastase.

- Progresi metastase

Pada tahap ini sel tumor mengadakan *remodeling vascular*, menghindari dari sistem imun, dan terjadi ekstrasvasasi. Fungsi dari progresi metastase menyediakan keuntungan lokal untuk tumor primer

- Virulensi metastase

Berhubungan fungsi organ spesifik selama metastase. Fungsi ini membuat keuntungan selektif selama adaptasi dalam mengambil lingkungan mikroorganisme spesifik (Chiang et al., 2008).

Metastasis adalah produk akhir dari proses biologi sel yang multi-langkah yang disebut metastasis invasi- kaskade, yang melibatkan penyebaran sel kanker ke situs organ yang jauh secara anatomi dan adaptasi berikutnya terhadap *microenvironments* jaringan asing. Setiap peristiwa ini didorong oleh akuisisi perubahan genetik dan / atau epigenetik dalam sel tumor dan kooptasi sel stroma non-neoplastik, yang bersama-sama memberikan sel metastatik baru mulai dengan sifat – sifat yang diperlukan untuk menghasilkan metastasis makroskopik (Valastyan et al., 2011).

### 3. Proses Karsinogenesis Kanker Payudara

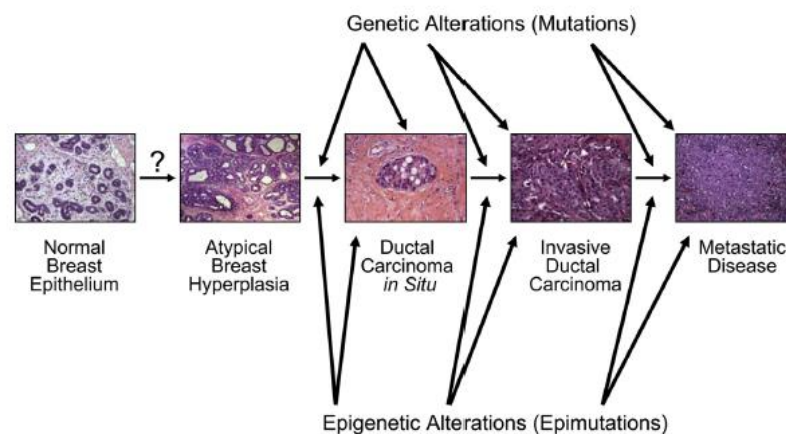
*commit to user*

Kanker payudara adalah penyakit heterogen yang ditandai dengan berbagai ciri patologis, respon yang berbeda pada terapi, serta perbedaan substansial pada kelangsungan hidup jangka panjang pada pasien. Heterogenitas yang diamati pada kanker payudara memperlihatkan suatu pemikiran, bahwa tidak hanya ada satu jenis penyakit dengan beberapa subtype varian, melainkan kanker payudara merupakan penyakit neoplastik yang berasal dari payudara serta seluruh sel penyusun payudara. Sifat dan karakter yang berbeda dari penyakit ini dapat dilihat melalui pemeriksaan patologi anatomi, dan keanekaragaman kanker payudara secara luas dapat dinilai hanya melalui analisis molekuler (Rivenbrak et al., 2013).

Kanker payudara sporadis, dimana tidak ada komponen genetik yang dapat dikenali secara kuat, umumnya muncul di kemudian hari (kanker payudara pasca menopause), sedangkan kanker payudara hereditas terjadi pada usia lebih muda (adanya predisposisi genetik). Hubungan antara waktu munculnya penyakit secara klinis dan faktor keturunan atau dasar molekuler yang sporadis dari penyakit telah sering kali dijelaskan melalui dua buah hipotesis kanker dan konsep molekul yang sejenis (Rivenbrak et al., 2013).

Hipotesis terkemuka bagi perjalanan alamiah perkembangan kanker payudara adalah progresi bertahap dari hiperplasia duktal atipikal untuk DCIS, diikuti oleh evolusi dari lesi preinvasif ini menjadi kanker payudara invasif. DCIS merupakan lesi payudara yang umum didiagnosis dan secara definisi adalah noninvasif, tetapi dapat bervariasi dari lesi dengan grade rendah hingga grade tinggi yang mungkin mengandung unsur invasif (Rivenbrak et al., 2013).

DCIS dengan grade tinggi, merupakan faktor risiko perkembangan kanker payudara invasif. Kejadian DCIS meningkat dengan penuaan secara bersamaan dengan peningkatan kejadian kanker payudara invasif, serta banyak kanker payudara invasif yang dihubungkan dengan lesi DCIS yang berdekatan. Meskipun tidak sepenuhnya jelas apakah DCIS merupakan pencetus bagi perkembangan kanker payudara invasif, banyak kanker payudara invasif yang disertai dengan DCIS pada saat diagnosis, dan terdapat konsensus bahwa DCIS pada akhirnya akan berkembang menjadi penyakit invasif tanpa adanya intervensi. Perubahan genetik dan epigenetik dapat menyertai atau diperlukan bagi transisi antara tahap morfologi dan / atau mungkin terjadi antara sel yang berubah, yang terdiri dari lesi patologis selama pertumbuhan dan perkembangan penyakit (Rivenbrak et al., 2013).



Gambar 2.1. Perjalanan Alamiyah Perkembangan Kanker Payudara (Rivenbrak et al., 2013)

Karsinoma duktal invasif adalah subtype morfologi yang paling umum, mewakili 80% dari kanker payudara invasif. Karsinoma lobular invasif adalah subtype berikutnya yang paling umum, yang mewakili sekitar 10% dari

kanker payudara invasif. Subtipe lain umumnya hanya sedikit, yang meliputi mucinous, cribriform, micropapiler, papiler, tubular, medular, metaplastik dan carcinoma inflamasi. Morfologi subtype kanker payudara kanker tersebut dapat dibagi lagi menjadi klasifikasi berdasarkan penanda molekulnya (yaitu, ekspresi protein biomarker atau profil ekspresi gen) (Rivenbrak et al., 2013).

#### a. Ki67

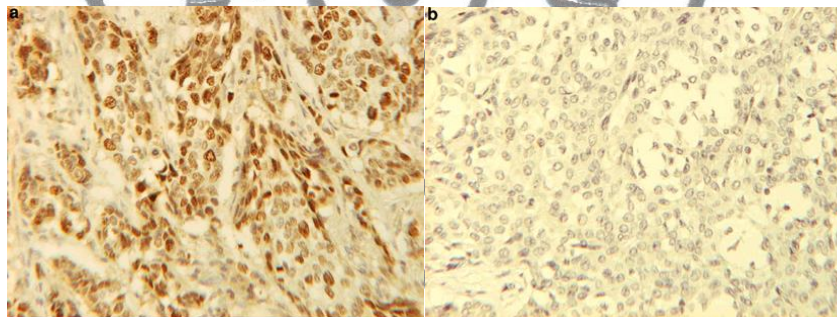
Proliferasi dan pertumbuhan secara autonom merupakan kunci utama dalam pertumbuhan kanker dan kanker payudara menganut hal ini juga. Proliferasi seluler dapat diukur dengan menghitung jumlah mitosis pada preparat histokimia, analisis *flow cytometric* untuk melihat proporsi sel pada fase S siklus sel, pemeriksaan index thymidine, dengan pemeriksaan monoclonal antibody mengevaluasi aktifitas proliferasi dan pertumbuhan dari tumor, salah satunya adalah Ki67 (Albarracin, 2014).

Ki67 ditemukan sejak tahun 1983 oleh Gerdes dengan menggunakan monoclonal antibody tikus yang menderita Hodgkin limfoma. Ki67 merupakan protein non histon yang terdapat pada nuklues yang terikat kuat dan diekspresikan pada siklus sel saat sel mulai membelah. Gen yang mengkode Ki67 terletak pada kromosom 10q25 dan terdiri dari 15 ekson yang berukuran sekitar 67 – 6845 bp dan 14 intron yang berukuran sekitar 87 – 3569 bp. Ekson 13 berisi 16 segmen homolog 366 bp yang berada dipusat gen ini. Gen ini lengkapnya terdiri dari region 74 bp dan 5' dan region 264 bp 3' dalam protein Ki67 (Albarracin, 2014).

Metode pemeriksaan Ki67 menggunakan pemeriksaan imunohistokimia dari antigen Ki67, inti antigen Ki67 diekspresikan pada saat sel berproliferasi

selama pertengahan fase G1, meningkat pada saat memasuki fase S dan G2, dan mencapai puncak pada fase M pada siklus sel, dan dikatabolisme dengan cepat pada akhir fase M dan tidak terdeteksi pada fase G0 dan awal G1, sehingga protein Ki67 ini dapat digunakan sebagai petanda dari kecepatan proliferasi sel pada pertumbuhan sel (Trihia, 2003; Park, 2007; Inwald, 2013; Ingolf, 2014; ).

Pemeriksaan ki67 menggunakan imunohistogikimia antibody Ki67 dengan melihat gambaran nukleus pada inti sel epitel (duktus) payudara yang terwarnai menunjukkan gambaran Ki67 yang positif, sedangkan inti yang tidak terwarnai menunjukkan Ki67 yang negatif ( Tan et al, 2005).



Gambar 2.2. Pewarnaan ki67 pada kanker payudara ( Tan et al, 2005).

Salah satu masalah pemeriksaan Ki67 adalah adanya variasi antar laboratorium dan intraobserver yang besar. Polley dkk, membandingkan level Ki67 di 8 laboratorium paling berpengalaman di dunia dan mengamati adanya variasi yang besar pada laboratorium tersebut, dalam penilaian Ki67, 8 laboratorium tersebut menggunakan antibodi yang berbeda – beda. Uji yang paling umum digunakan untuk menilai Ki67 adalah pewarnaan imunohistokimia (IHC) dengan antibodi MIB-1, laboratorium yang lain menggunakan antibodi yang berbeda pada bagian parafin setelah pengambilan antigen, seperti MM-1, Ki-S5,

SP-6, dan MIB-1, ini yang menyebabkan adanya variabilitas antar labotarium yang cukup besar(Tan et al, 2005).

Skor Ki67 didefinisikan sebagai persentase dari jumlah sel tumor dengan pewarnaan pada inti sel. Variabilitas intraobserver terjadi karena adanya ketidak konsistensian dalam menginterpretasikan ekspresi Ki67 ini. Beberapa ahli patologi menghitung Ki67 dengan memperkirakan persentase pewarnaan inti; sedangkan ahli yang lain menghitung beberapa ratus inti di berbagai area tumor untuk memberikan indeks rata-rata keseluruhan. Analisis dengan menggunakan komputer dapat meningkatkan reprodutifitas penilaian Ki67, tetapi memiliki keterbatasan tidak dapat membaca sel stroma dan sel inflamasi. Dengan menggunakan teknologi microarray jaringan, keandalan dan reprodutifitasnya terbukti dalam penelitian hanya saja standarisasi penilaian patologis Ki67 belum tercapai. Kurangnya konsistensi di laboratorium sejauh ini telah membatasi nilai Ki67 (Ingolf et al.,2014; Kheirandish et al., 2015; Li et al., 2014)

Beberapa penelitian dilakukan untuk menentukan definisi nilai cut-off untuk Ki67 sebagai scoring yang valid. Ingolf membagi tiga kelompok dalam penelitiannya pada tingkat cut-off untuk Ki67 ( $\leq 15\%$ ,  $15-50\%$ , dan  $> 50\%$ ) dan melihat respon setelah kemoterapi neoadjuvant telah dianalisis antara kelompok-kelompok tersebut, hasilnya tidak dapat mendeteksi perbedaan yang signifikan (Ingolf et al.,2014; Kheirandish et al., 2015; Li et al., 2014).

Tahun 2009 di *St Gallen Breast Cancer Conference* , diputuskan pembagian ekspresi ki67 menjadi 3 kelompok, yaitu rendah  $< 15\%$ , intermediate  
*commit to user*

16 – 30% dan tinggi > 30 % didasarkan pada nilai p signifikan terendah menurut kelangsungan hidup menggunakan imunoreaktivitas ki67 dan indeks mitosis standar. Tahun 2011, St. Gallen merekomendasikan ekspresi ki67 dengan nilai cut – off 14% untuk membedakan tumor dengan reseptor estrogen positif ke dalam luminal A dan luminal B. Dan tahun 2013, ditempat yang sama nilai cut – off untuk ekspresi ki67 tinggi adalah 20 – 29% untuk membedakan luminal B (Muftah et al., 2017)

Soliman (2016) mengatakan ekspresi Ki67 dikatakan tinggi bila Ki67  $\geq$  15% dan berhubungan dengan prognosis jelek dan berhubungan dengan ER/PR negative dan Inwald (2013) menambahkan ekspresi Ki67 yang tinggi berhubungan secara signifikan dengan tingginya grading tumor. Tingginya ekspresi Ki67 berhubungan dengan tingginya angka mitosis ( Inglof et al., 2014).

#### **b. Sistem Grading Pada Kanker Payudara**

Gambaran kanker payudara secara klinis dan patologi anatomi akan memberikan gambaran faktor prediksi yang digunakan sebagai pemandu dalam membuat keputusan tindakan yang akan dibuat dalam penanganan kanker payudara. Ada 3 faktor penentu utama yang digunakan secara rutin yaitu status kelenjar getah bening, ukuran tumor dan grading histologi (Rakha et al., 2010).

Scarff-Bloom-Richardson Grading System (SBRG) merupakan salah awal dari grading histologi pada kanker payudara, dimana SBRG ini berdasarkan assesmen formasi tubuli, pleomorphisme nucleus dan aktivitas mitotik. Sistem SBRG banyak yang menentang disebabkan karena *SBRG system* lebih bersifat

subyektif. Elston dan Ellis menyempurnakan *SBRG system* dengan mengukur jumlah formasi tubulus dan jumlah mitosis. Modifikasi dari *SBRG system* ini dikenal sebagai Nottingham Histological Grade (NHG) (Gracio and Bracko, 2002; Rakha et al., 2008; Dalton et al., 2000).

Sistem Nottingham Histological Grade (NHG) meliputi :

#### Differensiasi Glandular (acinar) / Tubuler

- Skor 1 :  $>75\%$  dari tumor terdiri dari struktur glandular / tubuler
- Skor 2 : 10 – 75% dari tumor berbentuk struktur glandular / tubuler
- Skor 3 :  $< 10\%$  dari tumor terdiri dari struktur glandular / tubuler

#### Pleomorphisme Nuklues

- Skor 1: Inti kecil dengan sedikit peningkatan ukuran dibandingkan dengan sel normal payudara epitel, garis tepi regular, nukleus kromatin seragam, sedikit variasi dalam ukuran.
- Skor 2 : Sel-sel yang lebih besar dari normal dengan inti terbuka vesikular, nukleolus terlihat, dan variabilitas moderat baik dalam ukuran dan bentuk
- Skor 3 : inti vesikular, sering dengan nukleolus menonjol, menunjukkan variasi dalam ukuran dan bentuk, kadang-kadang dengan bentuk yang sangat besar dan aneh

#### Jumlah Mitosis

Kriteria skor jumlah mitosis bervariasi tergantung pada diameter bidang mikroskop yang digunakan oleh ahli patologi. Ahli patologi akan menghitung berapa banyak angka mitosis terlihat di 10 lapang pandang. Menggunakan diameter bidang daya tinggi 0,50 mm, kriteria adalah sebagai berikut

- Skor 1 : kurang dari atau sama dengan 7 mitosis per 10 lapang pandang
- Skor 2 : 8 – 14 mitosis per 10 lapang pandang
- Skor 3: sama atau lebih besar dari 15 mitosis per lapang pandang.

Secara keseluruhan system NHG menilai derajat keganasan kanker payudara dengan menjumlah antara differensiasi glandular / tubuler, pleomorfisme nuklues dan jumlah mitosis.

- Grade 1 : skor 3,4 dan 5

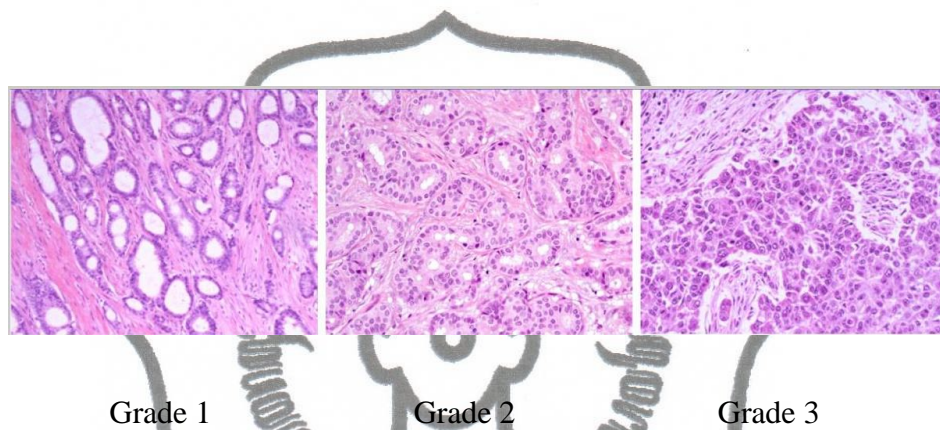
Tumor berdiferensiasi baik, ditunjukkan dengan homologi yang tinggi antara glandular dan tubulus, gambaran struktur glandular / tubulus > 75 %, derajat ringan dari pleomorfisme nukleus, dan jumlah mitosis rendah

- Grade 2 : skor 6 atau 7

Tumor berdiferensiasi sedang, ditunjukan dengan gambaran struktur glandular / tubulus 10 - 75 %, derajat sedang dari pleomorfisme nukleus, dan jumlah mitosis sedang.

- Grade 3 : skor 8 atau 9

Tumor dengan diferensiasi buruk, ditandai banyaknya pleomorfisme nuklues dan sering mitosis dan tidak ada pembentukan tubulus (<10%). (Gracio and Bracko, 2002; Rakha et al, 2008; Rakha et al, 2010)



Gambar 2.3. Grading histologi kanker payudara berdasarkan Nottingham Grading System (Rakha et al., 2010).

#### 4. Faktor Risiko Kanker Payudara

Sampai saat ini belum diketahui secara pasti penyebab terjadinya kanker payudara, dan setiap penderita kanker payudara penyebabnya tidak sama. Banyak penelitian telah dilakukan, dan semua berkesimpulan bahwa penyebab dari kanker payudara adalah multifaktorial. Estrogen memegang peranan penting sebagai faktor risiko dan pencetus terjadinya kanker payudara ini (Purwanto et al., 2015b).

Faktor risiko adalah segala sesuatu yang mempunyai efek terhadap tubuh sehingga terjadi suatu penyakit, seperti halnya kanker. Faktor risiko untuk kanker payudara ada 2 macam, faktor risiko yang tidak dapat berubah dan faktor risiko

yang dapat berubah. Faktor risiko yang tidak dapat berubah adalah umur dan ras, sedangkan faktor risiko yang dapat berubah adalah semua yang berhubungan dengan gaya hidup manusia, yaitu obesitas, diabetes mellitus, kurang olahraga atau aktivitas, diet, konsumsi alkohol, perokok, *hormon replacement therapy*, penggunaan kontrasepsi oral dan faktor lingkungan (Purwanto et al., 2015b).

#### a) **Faktor Risiko Yang Dapat Berubah**

##### a. **Obesitas**

Berat badan berlebih (terutama di bagian pinggang) yaitu IMT (Indeks Masa Tubuh) lebih dari 25, berhubungan dengan peningkatan risiko kanker payudara, terutama untuk wanita setelah menopause. Jaringan lemak merupakan sumber utama estrogen tubuh setelah menopause ketika ovarium berhenti memproduksi hormon. Memiliki jaringan lemak yang lebih banyak berarti memiliki kadar estrogen yang lebih tinggi, yang dapat meningkatkan risiko kanker payudara. Berat badan berlebih juga dapat meningkatkan risiko kanker payudara untuk kambuh kembali (rekuren) pada wanita yang telah memiliki penyakit tersebut. Selain itu, penelitian telah menunjukkan bahwa wanita obesitas lebih mungkin untuk memiliki tumor dengan ukuran besar, keterlibatan kelenjar getah bening yang lebih besar, dan prognosis kanker payudara yang lebih buruk dengan risiko kematian 30% lebih tinggi. Namun, hubungan antara berat badan berlebih dan kanker payudara adalah rumit dan dipengaruhi oleh faktor-faktor lainnya. Misalnya, lokasi dari berat badan yang berlebih juga penting. Lemak berlebih di

sekitar perut dapat meningkatkan risiko besar lebih dari lemak berlebih di sekitar paha atau pinggul dengan jumlah yang sama (Lakshmi et al., 2012).

#### **b. Diabetes Mellitus**

Wanita dengan tipe 2 DM dengan hiper insulinemia lebih mungkin untuk mengembangkan kanker payudara dibandingkan wanita non DM. Wanita dengan DM tipe 2 memiliki risiko 14% lebih tinggi dari kanker payudara pada diabetes dibandingkan pada wanita nondiabetes. Hiperinsulinemia juga memiliki secara tidak langsung efek pada jaringan payudara dengan meningkatkan endogen tingkat estrogen dan androgen serta penurunan kadar plasma dari hormon seks pengikat globulin (Anothaisintawee et al., 2013).

#### **c. Kurang Olahraga Atau Aktivitas**

Penelitian menunjukkan bahwa olahraga dapat menurunkan risiko kanker payudara. *The American Cancer Society* merekomendasikan 45 – 60 menit latihan fisik 5 hari atau lebih dalam seminggu. Latihan fisik dapat mengontrol gula darah dan membatasi kadar *insulin growth factor* dalam darah, hormon yang dapat mempengaruhi pertumbuhan sel epitel payudara. Orang yang berolahraga secara teratur cenderung lebih sehat dan lebih mungkin untuk mempertahankan berat badan yang sehat dan memiliki lebih sedikit atau tidak ada kelebihan lemak dibandingkan dengan orang yang tidak berolahraga (Lakshmi et al., 2012).

#### **d. Diet**

Diet merupakan faktor risiko yang diduga berperan pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara. Baik untuk membatasi sumber daging merah

dan lemak hewan lainnya (termasuk lemak dalam keju, susu, dan es krim), karena mungkin mengandung hormon, faktor pertumbuhan lain, antibiotik, dan pestisida. Menkonsumsi terlalu banyak kolesterol dan lemak lainnya merupakan faktor risiko untuk kanker, dan studi menunjukkan bahwa makan banyak daging merah dan / atau daging yang diproses berhubungan dengan risiko lebih tinggi terkena kanker payudara. Diet rendah lemak, kaya buah – buahan dan sayuran lebih direkomendasikan. Satu studi baru menunjukkan bahwa diet rendah lemak secara signifikan dapat mengurangi risiko kanker payudara serta kambuhnya kanker payudara (Lakshmi et al., 2012).

#### **e. Konsumsi Alkohol**

Penelitian telah menunjukkan risiko kanker payudara yang meningkat seiring dengan jumlah alkohol yang dikonsumsi oleh wanita. Mekanisme utama alkohol menyebabkan kanker payudara yaitu meningkatnya kadar estrogen. Alkohol dapat membatasi kemampuan untuk mengontrol kadar hormon estrogen dalam darah. Alkohol juga dapat meningkatkan risiko kanker payudara dengan cara merusak DNA dalam sel. Dibandingkan dengan wanita yang tidak minum alkohol sama sekali, wanita yang mengkonsumsi minuman beralkohol 3 kali per minggu memiliki risiko kanker payudara 15% lebih tinggi dibanding dengan wanita yang tidak mengkonsumsi alkohol. Diperkirakan bahwa risiko kanker payudara naik 10% untuk setiap minuman tambahan yang dikonsumsi per hari. Sebuah studi pada lebih dari satu juta wanita Inggris setengah baya menyimpulkan bahwa setiap minuman beralkohol yang dikonsumsi setiap hari

meningkatkan kejadian kanker payudara sebesar 11 kasus per 1000 wanita (Lakshmi et al., 2012).

#### **f. Perokok**

Merokok dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara. Merokok akan menyebabkan sejumlah penyakit dan dikaitkan dengan risiko terkena kanker payudara lebih tinggi pada wanita premenopause dengan usia lebih muda. Penelitian juga telah menunjukkan bahwa mungkin ada hubungan antara perokok pasif yang sangat berat dengan risiko kanker payudara pada wanita menopause. Merokok pasif meningkatkan risiko kanker payudara 70% pada perempuan usia muda terutama premenopause. Ada beberapa bukti bahwa paparan asap tembakau yang paling berpengaruh pada masa antara pubertas dan persalinan pertama. Jaringan payudara tampaknya paling sensitif terhadap bahan kimia karsinogen pada fase ini karena sel-sel payudara belum sepenuhnya berdiferensiasi sampai laktasi. Merokok juga dapat meningkatkan komplikasi dari pengobatan kanker payudara, termasuk:

- Kerusakan paru-paru dari terapi radiasi
- Kesulitan penyembuhan setelah operasi dan rekonstruksi payudara
- Risiko bekuan darah yang lebih tinggi saat menjalani terapi hormonal

(Lakshmi et al., 2012).

#### **g. Hormon Replacement Therapy**

Penggunaan terapi penggantian hormon atau *hormon replacement therapy* (HRT) memiliki risiko tinggi untuk didiagnosa dengan kanker payudara. Kanker payudara terkait HRT memiliki karakteristik prognosis yang buruk (stage yang

lebih lanjut dan tumor yang lebih besar) dibandingkan dengan kanker yang terjadi pada kelompok plasebo. Penggunaan hormon jangka pendek untuk pengobatan gejala menopause menunjukkan sedikit atau tidak ada risiko kanker payudara. Ada dua jenis utama HRT dan masing-masing jenis HRT tampaknya memiliki efek yang berbeda pada risiko kanker payudara (Lakshmi et al., 2012).

- HRT Kombinasi mengandung hormon estrogen dan progesterone

HRT Kombinasi meningkatkan risiko kanker payudara sekitar 75%, bahkan ketika digunakan untuk waktu yang singkat. Kombinasi HRT juga meningkatkan kemungkinan kanker ditemukan pada stadium lebih lanjut, serta meningkatkan risiko kematian pada wanita yang didiagnosis dengan kanker payudara. Risiko kanker payudara meningkat paling tinggi saat 2 sampai 3 tahun pertama pemakaian HRT kombinasi. Risiko kanker payudara kembali turun ke nilai rata-rata sekitar 2 tahun setelah berhenti mengonsumsi HRT kombinasi. HRT Estrogen meningkatkan risiko kanker payudara, tetapi hanya bila digunakan selama lebih dari 10 tahun (Lakshmi et al., 2012).

- *Estrogen-only HRT*

Peningkatan kadar estrogen berperan dalam perkembangan kanker payudara, dengan menginduksi stres genotoksik dan mutasi pada jaringan payudara. Hormon eksternal (misalnya, kontrasepsi oral dan HRT) yang berisi estrogen dapat menyebabkan risiko kanker payudara. Hipotesis ini didukung oleh meta analisis bahwa pengguna kontrasepsi oral dan HRT, masing-masing memiliki risiko 10% dan 23% lebih tinggi dari payudara kanker bila dibandingkan dengan non pengguna. Durasi paparan mungkin juga

mempengaruhi jika saat paparan adalah 10 tahun atau lebih (Lakshmi et al, 2012).

#### **h. Penggunaan Kontrasepsi Oral**

Menggunakan kontrasepsi oral tampaknya sedikit meningkatkan risiko wanita untuk terkena kanker payudara, tetapi hanya untuk jangka waktu tertentu. Wanita yang berhenti menggunakan kontrasepsi oral lebih dari 10 tahun lalu tidak memiliki risiko kanker payudara yang meningkat. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa wanita yang mulai menggunakan kontrasepsi hormonal sebelum usia 20 mengalami peningkatan risiko kanker payudara (Lakshmi et al., 2012).

#### **i. Faktor lingkungan**

Mekanisme utama yang menyebabkan senyawa lingkungan meningkatkan risiko kanker payudara adalah bertindak seperti hormon, terutama estrogen, atau mempengaruhi kerentanan terhadap carcinogenesis. Bukti umumnya mendukung adanya hubungan antara kanker payudara dan *polycyclic aromatic hydrocarbons*(PAH) dan *polychlorinated biphenyls*dioxins (PCBs)dan pelarut organik. Di sisi lain, bukti yang ada masih didasarkan pada studi yang relatif sedikit (Lakshmi et al., 2012).

#### **b) Faktor Risiko Yang Tidak Dapat Berubah**

##### **a. Jenis Kelamin**

Menjadi seorang wanita adalah faktor risiko yang paling signifikan untuk terjadinya kanker payudara. Meskipun laki-laki bisa terkena kanker payudara, sel

payudara perempuan terus berubah dan tumbuh, terutama karena aktivitas hormon wanita yaitu estrogen dan progesteron. Laki-laki memiliki risiko jauh lebih rendah untuk terkena kanker payudara dibandingkan wanita. Pada negara berkembang, sekitar 99% dari kasus kanker payudara didiagnosa di perempuan; pada beberapa negara Afrika (yang mewakili insiden tertinggi kanker payudara pada laki – laki), 5 – 15% dari kasus kanker payudara terjadi pada laki-laki. Prognosis keseluruhan lebih buruk untuk laki-laki daripada perempuan (Lakshmi et al., 2012;Purwanto H et al., 2015b).

#### **b. Umur**

Usia merupakan faktor risiko yang paling penting. Risiko untuk kanker payudara dengan bertambahnya usia, akan meningkat sebesar 12,5% sepanjang hidupnya, disamping adanya pengaruh faktor risiko lain seperti obesitas dan penggunaan terapi hormon. (Purwanto H et al., 2015b). Di Amerika Serikat, kanker payudara ditemukan pada wanita muda kurang dari 45 tahun berupa kanker payudara invasif sebanyak 1 dari 8 kasus yang ditemukan, sementara 2 dari 3 kasus kanker payudara invasif ditemukan pada usia 55 tahun atau lebih tua (American Cancer Society, 2015).

Risiko terkena kanker payudara meningkat seiring usia. Ini disebabkan semakin lama usia hidup, maka lebih banyak kesempatan untuk terjadi kerusakan genetik (mutasi) di dalam tubuh. Dan semakin tua, tubuh menjadi kurang mampu memperbaiki kerusakan genetik. Seorang wanita lebih dari 100 kali mempunyai risiko berkembang menjadi kanker payudara di usia 60-an daripada di usia 20-an.

Walaupun probabilitas kanker payudara meningkat seiring dengan usia, tapi kanker payudara cenderung lebih agresif pada pasien usia muda (Lakshmi et al, 2012; Laamiri et al., 2015).

### c. Riwayat Menstruasi

Wanita dengan menarche pada usia kurang dari 12 tahun, memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker payudara di kemudian hari, peningkatan risiko kanker payudara sebesar 5% untuk setiap menstrausi yang terjadi setahun lebih awal. Hal yang sama berlaku bagi wanita yang mengalami menopause, ketika menopause terjadi pada usia lebih dari 55 tahun, terjadi peningkatan risiko kanker payudara sebesar 2,9 % untuk menopause yang setahun lebih lambat. Selama 15 tahun terakhir, perempuan mengalami masa pubertas diusia lebih muda. Pertumbuhan payudara bahkan telah dimulai lebih awal dari periode menstruasi. Pergeseran tak terduga ini dikaitkan dengan epidemi obesitas dan paparan yang luas terhadap pengacau hormon, karena kenaikan hormon memicu pertumbuhan payudara dan pubertas. Semakin lama wanita menstruasi, semakin tinggi juga paparan terhadap hormon estrogen dan progesteron. Semua faktor ini dikaitkan dengan risiko lebih tinggi terkena kanker payudara di kemudian hari (Lakshmi et al, 2012; Purwanto et al., 2015b; American Cancer Society, 2015).

### d. Riwayat Kehamilan

Usia melahirkan anak pertama yang lebih muda (dibandingkan dengan usia rata – rata 24 tahun) dan memiliki lebih banyak anak akan menurunkan risiko kanker payudara sekitar 7% per anak. Wanita yang belum memiliki kehamilan aterm atau memiliki anak pertama mereka setelah usia 30 memiliki risiko lebih

tinggi terkena kanker payudara dibandingkan dengan wanita yang melahirkan sebelum usia 30. Sel-sel payudara pada masa remaja belum matang dan sangat aktif sampai kehamilan pertama cukup bulan. Sel-sel payudara yang belum matang berrespon terhadap hormon estrogen serta zat kimia pengacau hormon. Kehamilan *full-term* pertama membuat sel-sel payudara sepenuhnya matang dan tumbuh dalam cara yang lebih teratur. Ini adalah alasan utama mengapa kehamilan membantu melindungi payudara terhadap kanker (Lakshmi et al., 2012).

#### **e. Riwayat Menyusui**

Bagi wanita yang memiliki anak, ASI dapat sedikit menurunkan risiko kanker payudara mereka, terutama jika mereka terus menyusui selama 1,5– 2 tahun. Ada beberapa alasan mengapa ASI melindungi kesehatan payudara:

- Produksi ASI terus menerus dapat mencegah sel payudara tumbuh abnormal
- Kebanyakan wanita memiliki siklus menstruasi yang lebih sedikit ketika mereka menyusui sehingga tingkat estrogen lebih rendah
- Banyak wanita cenderung makan makanan yang lebih bergizi dan ikuti pola hidup sehat (membatasi rokok dan penggunaan alkohol) selama menyusui.

Wanita yang melahirkan dan menyusui pada usia 20 tahun memiliki perlindungan yang lebih besar. Diferensiasi jaringan payudara yang terjadi selama menyusui juga mungkin memainkan peran dalam etiologi kanker payudara.

Jaringan payudara berdiferensiasi lebih cenderung rentan karsinogen sehingga melanjutkan ke transformasi neoplastic (Anothaisintawee et al., 2013).

Selain itu, menyusui menghambat ovulasi dan dengan demikian menurunkan hormon dari siklus ovulasi. Akibatnya, jaringan payudara kurang terkena hormon selama masa menyusui. Oleh karena itu, wanita yang tidak menyusui memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker payudara daripada wanita menyusui. Konsep ini didukung oleh temuan bahwa setelah ASI mengakibatkan risiko sekitar 11% lebih rendah dari kanker payudara dan efek ini masih bertahan bahkan setelah paritas. Selanjutnya, efek proteksi meningkat menjadi 28% jika masa menyusui adalah 12 bulan atau lebih. Faktor hormonal lainnya, seperti insulin atau insulin-seperti faktor pertumbuhan, mungkin memiliki asal-usul tumor efek dengan mengikat dengan reseptor insulin dalam sel jaringan payudara (Anothaisintawee et al., 2013).

Hiperinsulinemia juga memiliki secara tidak langsung efek pada jaringan payudara dengan meningkatkan endogen tingkat estrogen dan androgen serta penurunan kadar plasma dari hormon seks pengikat globulin (Anothaisintawee et al., 2013).

#### **f. Faktor Genetik**

Risiko perkembangan kanker payudara meningkat jika memiliki riwayat sakit serupa pada keluarganya. Pada studi reanalisis yang membandingkan insidensi kanker pada kanker payudara relatif kasus dan kontrol, kanker payudara meningkat dengan peningkatan angka pertama relatifitasnya. Jika dibandingkan dengan wanita yang tidak memiliki riwayat, terutama pada wanita dengan satu

atau dua riwayat. Wanita yang lebih muda jika dibandingkan dengan yang lebih tua, relatif lebih mudah terdiagnosis kanker pada wanita muda. Pada wanita kembar, kembar monozigot berisiko dua kali lebih besar, karena mereka membagi semua gennya dibandingkan dengan kembar dizigotik yang membagi hanya sebagian gennya (Anothaisintawee et al., 2013).

Sekitar 5% sampai 10% dari kasus kanker payudara dianggap turun-temurun, yang berarti bahwa ada mutasi gen yang diwarisi dari orangtua. Gen yang berpengaruh adanya BRCA<sub>1</sub> dan BRCA<sub>2</sub>. Wanita dengan mutasi gen BRCA<sub>1</sub> mempunyai risiko 48% untuk terjadinya kanker payudara di usia 80 tahun, sedangkan mutasi BRCA<sub>2</sub> mempunyai risiko 74% (Purwanto et al., 2015b; American Cancer Society, 2015).

Empat gen yang berhubungan dengan kanker payudara adalah BRCA<sub>1</sub>, BRCA<sub>2</sub>, TP53, dan CDH1. Mutasi pada BRCA<sub>1</sub> dan TP53 berhubungan dengan terjadinya IDC, sedangkan mutasi pada BRCA<sub>2</sub> berhubungan dengan IDC dan ILC, sementara mutasi pada CDH1 secara eksklusif berhubungan dengan ILC. Mutasi pada PTEN dan STK11 menyebabkan *Cowden and Peutz-Jaeger syndrome*, dan risiko tinggi kanker payudara (Anothaisintawee et al., 2013).

- **Gen BRCA<sub>1</sub>, BRCA<sub>2</sub>**

BRCA<sub>1</sub>, BRCA<sub>2</sub> berperan dalam integritas DNA. Pada kanker payudara usia lebih dari 70 tahun, mutasi pada gen berisiko 60% pada BRCA<sub>1</sub> dan 55% pada BRCA<sub>2</sub>. Meskipun demikian tidak semua keluarga yang memiliki kanker payudara dan kanker ovarium membawa mutasi gen tersebut. Beberapa karakteristik fenotip memengaruhi kemungkinan carrier mutasi pada gen ini. *The*

*CIMBA consortium* menganalisis bahwa 2,2% tumor berhubungan dengan BRCA<sub>1</sub> adalah ILC. Sebaliknya proporsi ILC pada BRCA<sub>2</sub> carier mutasi hanyalah 8,4%, lebih dekat pada karakteristik kanker payudara dari populasi yang lebih luas (Anothaisintawee et al., 2013).

*Li-Fraumeni sindrom* merupakan onset awal pada beberapa tumor. Hal ini disebabkan oleh mutasi pada tumor supresor gen TP53. Individu yang mengalami mutasi ini memiliki risiko tinggi terjadinya sarcoma, premenopause kanker payudara, kanker otak, kanker adrenokortikal, leukimia, limphoma, *germ cell tumor*, melanoma, kanker paru dan kanker pada saluran cerna. Risiko kanker pada usia 45 tahun sekitar 41% pada laki-laki dan 84% pada perempuan. Risiko harapan hidup 73% pada laki-laki dan mendekati 100% pada perempuan. Kebanyakan kanker pada wanita adalah kanker payudara, dan kebanyakan kanker didiagnosis sebelum usia 45 tahun. TP53 merupakan predisposisi terjadinya IDC dan tidak terjadi pada ILC (Anothaisintawee et al., 2013).

- **Gen CDH 1**

CDH1 berlokasi pada kromosom 16q22 dan mengkode E-cadherin protein. E-cadherin terdiri dari jaringan integritas yang memediasi sel-sel adesi. Juga terdapat bukti bahwa ekspresi protein menghambat pertumbuhan sel kanker melalui mekanisme yang belum diketahui, dan protein tersebut berfungsi mengontrol proliferasi sel sebagai tambahan dari peralatan anti invasif. Supresi tumor ini terbatas pada kanker payudara tipe lobuler. Inaktivasi E-cadherin merupakan awal terjadinya kanker gaster yang difus yang mana karakteristik histologinya sama dengan ILC, dengan sel neoplastic pada mukosa dan dinding

sel signet-ring atau pada kluster kecil dalam pertumbuhan infiltrative (Lakshmi et al., 2012).

#### **g. Riwayat Keluarga Dengan Kanker Payudara**

5% dari kasus kanker payudara, ada risiko *inherited-familial* yang kuat. Wanita dengan kerabat dekat yang telah didiagnosa dengan kanker payudara memiliki risiko lebih tinggi menderita penyakit itu. Jika memiliki salah satu saudara perempuan (adik/kakak, ibu, anak perempuan) didiagnosis dengan kanker payudara, risiko meningkat dua kali lipat. Jika 2 saudara perempuan (adik/kakak, ibu, anak perempuan) telah didiagnosa, risiko mereka adalah 5 kali lebih tinggi. Jika saudara laki-laki atau ayah seseorang telah didiagnosis dengan kanker payudara, risiko lebih tinggi (Purwanto et al., 2015b).

Dua gen autosomal dominan, BRCA<sub>1</sub> dan BRCA<sub>2</sub>, berperan dalam sebagian besar kasus kanker payudara familial. Wanita yang membawa mutasi BRCA berbahaya memiliki risiko 60%- 80% untuk terkena kanker payudara dalam hidup mereka. Keganasan lain yang terkait termasuk kanker ovarium dan kanker pancreas (Anothaisintawee et al., 2013).

Secara keseluruhan, 15% wanita dengan kanker payudara memiliki riwayat keluarga dengan kanker payudara, sedangkan 85% tidak memiliki riwayat keluarga dengan kanker payudara (American Cancer Society, 2015).

#### **h. Riwayat Penyakit Kanker Payudara**

Seorang wanita dengan kanker pada satu payudara memiliki 3 – 4 kali lipat peningkatan risiko terjadi kanker baru pada payudara atau di bagian lain dari

payudara yang sama. Hal ini berbeda dengan kekambuhan dari kanker pertama (Purwanto et al., 2015b).

Disamping itu, wanita yang sebelumnya telah didiagnosis kanker payudara, ovarium, rahim, atau kanker usus memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker payudara di masa depan. Ibu dari anak-anak dengan sarkoma jaringan lunak mungkin memiliki peningkatan risiko kanker payudara. Pria dengan kanker prostat mungkin memiliki risiko kanker payudara yang meningkat, meskipun risiko absolut masih rendah. Jika seseorang telah didiagnosis kanker payudara, maka risiko 3–4 kali, lebih rentan untuk mengidap kanker baru di payudara sebelahnya atau bagian yang berbeda dari payudara yang sama. Risiko ini berbeda dengan risiko kanker yang asli datang kembali (disebut risiko kekambuhan atau *risk of recurrence*) (Lakshmi et al, 2012).

#### **i. Radiasi Ke Dada Atau Wajah Sebelum Usia 30 Tahun**

Wanita yang menjalani terapi kanker pada masa anak-anak dengan terapi radiasi ke daerah dada memiliki risiko lebih tinggi untuk terkena kanker payudara di kemudian hari. Risiko ini adalah sama seperti pada wanita yang memiliki gen kanker payudara abnormal. Bervariasi dengan usia pasien ketika mereka menjalani terapi radiasi. Jika kemoterapi juga diberikan, hal itu mungkin menghentikan produksi hormon ovarium untuk beberapa waktu, sehingga menurunkan risiko kanker payudara. Risiko tertinggi terkena kanker payudara akibat radiasi pada dada terjadi jika radiasi diberikan selama remaja, ketika payudara masih berkembang (Lakshmi et al., 2012).

#### **j. Ras Dan Suku**

Secara keseluruhan, wanita kulit putih mempunyai risiko kanker payudara lebih rendah dari yang wanita Afrika–Amerika. Wanita Kaukasia mempunyai risiko lebih tinggi dari wanita Afrika–Amerika. Wanita Asia, Hispanik, dan penduduk asli Amerika memiliki risiko lebih rendah kanker payudara (American Cancer Society, 2012).

Kanker payudara wanita Afrika – Amerika lebih banyak ditemukan pada usia kurang dari 45 tahun. Wanita Afrika – Amerika juga lebih sering mengalami kematian akibat kanker payudara. Hal ini mungkin disebabkan karena akses untuk mamografi dan perawatan medis yang berkualitas rendah, serta berbagai pola hidup (kebiasaan makan, masalah berat badan dll) yang lebih umum di beberapa kelompok etnis dari pada etnis lainnya (Lakshmi et al., 2012).

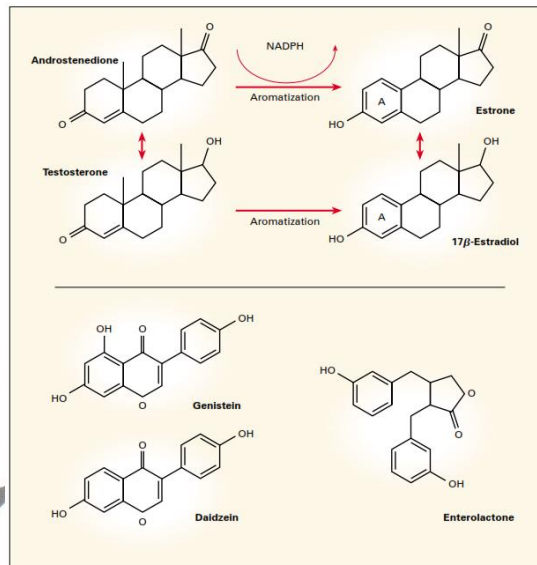
## 5. Estrogen

Hormon estrogen merupakan salah satu hormon steroid kelamin, mempunyai struktur kimia berintikan steroid, yang diproduksi secara fisiologi oleh kelenjar endokrin sistim reproduksi wanita. Estrogen juga diproduksi pada pria tetapi dalam jumlah yang lebih sedikit. Hormon steroid termasuk ikatan hormon hydrogen, yang mempunyai bermacam – macam pengaruh yang khas, tergantung dari susunan gugus metalnya, ikatan rangkap, hidroksi atau kelompok keton. Hormon ini termasuk zat lipofil yang sedikit larut dalam air (Gruber et al., 2002).

Fungsi utama hormon estrogen berhubungan erat dengan fungsi alat kelamin primer dan sekunder wanita. Pada usia subur, estrogen akan dihasilkan secara langsung oleh ovarium secara siklik dan berperan dalam mempersiapkan kehamilan. Estrogen juga berperan dalam proses perubahan habitus seorang anak perempuan menjadi wanita dewasa, dan pada akhir masa reproduksi, produksi estrogen mulai menurun dan sekresinya tidak lagi bersifat siklik (Gruber et al., 2002).

Tahun 1926 *Loewe dan Frank* melaporkan pertama kali adanya afinitas estrogen dalam darah manusia, *Frank dan Goldberger* pada tahun yang sama berhasil menemukan kondisi “double peak” selama siklus menstruasi normal dengan menggunakan teknik bioassay. Tahun 1935 *Mac Corquadale*, pertama kali mendapatkan kristal estradiol dari cairan folikel ovarium dan juga estron dalam jumlah yang lebih sedikit (Gruber et al., 2002).

Estrogen alami ada 3 macam  $17\beta$  – estradiol ( $E_2$ ), estron ( $E_1$ ) dan estriol ( $E_3$ ), dimana ketiganya merupakan  $C_{18}$  steroid yang berasal dari kolesterol.  $17\beta$  – estradiol merupakan hormon yang paling aktif, dengan perbandingan  $E_2 : E_1 : E_3 = 10 : 5 : 1$ . Semua hormon steroid mempunyai struktur yang sama, hanya mempunyai perbedaan kimiawi yang mengakibatkan perbedaan aktifitas biokimiawi. Struktur dasar dari hormone estrogen adalah molekul *siklopentanolperhidrofenantren*, molekul ini terdiri dari 3 buah cincin dari 6 atom karbon dan sebuah cincin dari 5 atom karbon (Gruber et al., 2002).

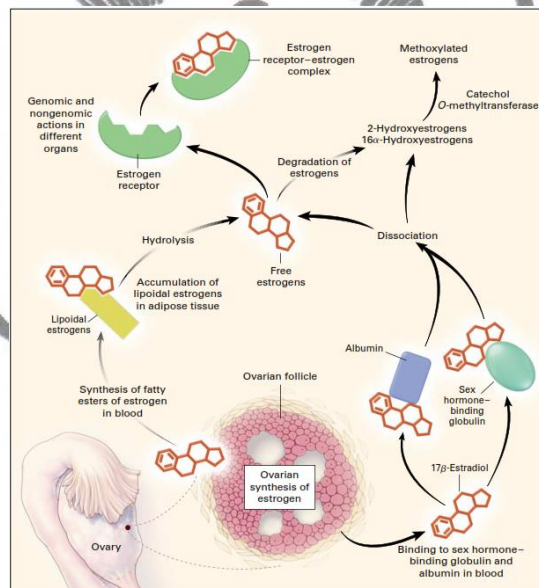


Gambar 2.4. Struktur dan Produksi dari Estrogen (Gruber et al., 2002).

#### a) Metabolisme Estrogen

Hormon estrogen terbentuk di dalam sel theka dan sel granulosa ovarium, dimana kolesterol berperan sebagai zat pembakal, pembentukannya melalui beberapa rangkaian reaksi enzimatik. Tahun 1959 *Ryan dan Smith* mengemukakan hipotesa 2 sel yaitu mekanisme produksi hormon steroid dalam ovarium, hipotesa ini menerangkan kerjasama antara sel theka dan sel granulosa didalam pembentukan hormon. LH berperan dalam sel theka untuk meningkatkan aktivitas enzim pembelah rantai sisi kolesterol melalui pengaktifan ATP menjadi cAMP dan melalui beberapa proses enzimatik terbentuklah androstenedion, yang kemudian berfungsi ke sel granulosa dan melakukan aromatisasi membentuk estron dan estradiol 17β – hidrogenase. Aktivitas 17β – hidrogenase akan mengkonversi andostenedion menjadi testoteron, dimana ini merupakan salah satu jalur produksi dari estrogen berupa eston dalam jumlah kecil yang bukan

dihasilkan oleh ovarium. Testosteron akan mengalami demetilasi pada posisi C<sub>19</sub> dan proses aromatisasi menjadi estradiol yang merupakan estrogen yang terbanyak diproduksi oleh ovarium. Estradiol juga meningkat sampai mencapai jumlah yang banyak dari andostenedion melalui eston. Estriol sendiri merupakan metabolit perifer dari eston dan estradiol dan bukan merupakan sekresi ovarium. Pembentukan estriol merupakan konversi di jaringan perifer untuk menjadi bebas, misalnya di kulit dan sel lemak (Gruber et al., 2002).



Gambar 2.5. Metabolisme Estrogen (Gruber et al., 2002)

Estrogen pada wanita merupakan sekresi dari ovarium secara langsung berupa estradiol dan estron, ditambah konversi dari precursor C<sub>19</sub>. Sejumlah estrogen ditemukan didalam cairan folikel, urin, darah, feses, plasenta, dan kandung empedu wanita. Di dalam sirkulasi darah, estrogen terdapat dalam bentuk terikat dan tidak terikat, sebagian besar terikat pada globulin (69%). Beberapa penelitian pada hewan pengerat, menunjukkan estrogen dan produk

metabolit cathecol – nya merupakan bahan karsinogen pada jaringan yang berbeda – beda, yaitu ginjal, hati, uterus dan kelenjar mammae (Gruber et al., 2002).

Pada wanita premenopause, ovarium dibawah pengaruh kontrol siklus dari gonadotropin akan menghasilkan serum estradiol dalam jumlah terbesar dan sebagian kecil serum estrogen akan dihasilkan oleh organ perifer. Konsentrasi serum estradiol pada masa pubertas naik menjadi 15 – 35 pg per milimeter ( 55 – 128 pmol per liter). Pada siklus menstruasi, produksi estradiol bervariasi secara siklik dan mencapai angka tertinggi pada fase pre ovulasi, produksi serum estradiol paling rendah sebelum menstruasi (Gruber et al., 2002).

Sebaliknya pada wanita post menopause, estradiol yang dihasilkan sedikit, konsentrasi estradiol serum sebesar kurang dari 20 pg per millimeter (73 pmol per liter), dihasilkan oleh proses aromatisasi dari adrenal dan androgen ovarium pada jaringan ekstragonadal. Dan mekanisme kontrol untuk produksi estrogen tidak jelas, cytochrome CYP17 (P-450 17 $\alpha$  – Hydroxylase) dan cytochrome CYP19 (P-450aromatase ) berperan dalam biosintesis estrogen. Pada wanita masa reproduksi, estradiol diproduksi sebanyak 0,09-0,25 mg/hari, estron 0,11-0,26 mg/hari. Kadar estradiol dalam darah berkisar antara 20-500 pg/ml dan estron 50-400 pg/ml, sedangkan pada wanita masa menopause kadar estrdiol dibawah 10 pg/ml, dan kadar estron dibawah 30 pg/ml, sebagai perbandingan diketahui kadar estradiol pada laki-laki berkisar antara 15-25 pg/ml dan kadar estron 40-75 pg/ml. Kadar estradiol mencapai puncaknya pada saat 2 hari sebelum ovulasi dengan kadar mencapai 150-400 pg/ml. Setelah ovulasi kadar estradiol menurun, untuk

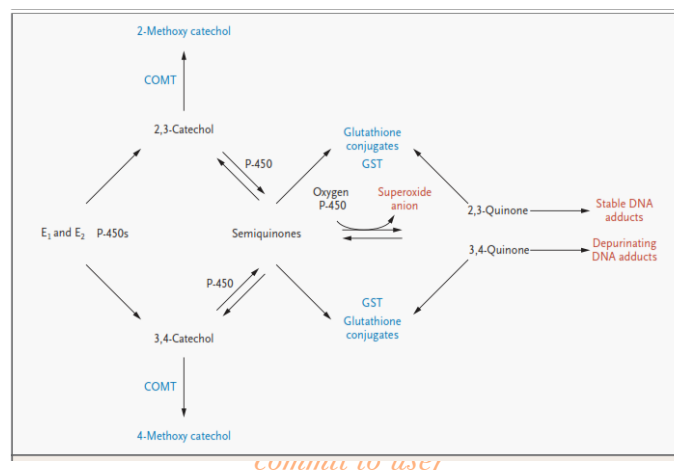
kemudian meningkat lagi sampai kira-kira hari ke 21, selanjutnya hormon ini menurun lagi sampai akhir siklus (Gruber et al., 2002).

PHASE	17 $\beta$ -ESTRADIOL		ESTRONE		ESTRIOL	
	SERUM CONCENTRATION	DAILY PRODUCTION	SERUM CONCENTRATION	DAILY PRODUCTION	SERUM CONCENTRATION	DAILY PRODUCTION
	pg/ml	$\mu$ g	pg/ml	$\mu$ g	pg/ml	$\mu$ g
Follicular	40–200	60–150	30–100	50–100	3–11	6–23
Preovulatory	250–500	200–400	50–200	200–350	—	—
Luteal	100–150	150–300	50–115	120–250	6–16	12–30
Premenstrual	40–50	50–70	15–40	30–60	—	—
Postmenopausal	<20	5–25	15–80	30–80	3–11	5–22

Gambar 2.6. Konsentrasi Estrogen Dalam Serum Pada Siklus Menstruasi Wanita Normal (Gruber Et Al., 2002).

### b) Sintesa Dan Katabolisme Estrogen

Di dalam serum, estradiol akan berikatan dengan globulin, sedangkan  $\beta$  – globulin akan berikatan dengan albumin dengan afinitas yang lebih kecil dengan cara nonisometrik (Clemons dan Goss, 2001).



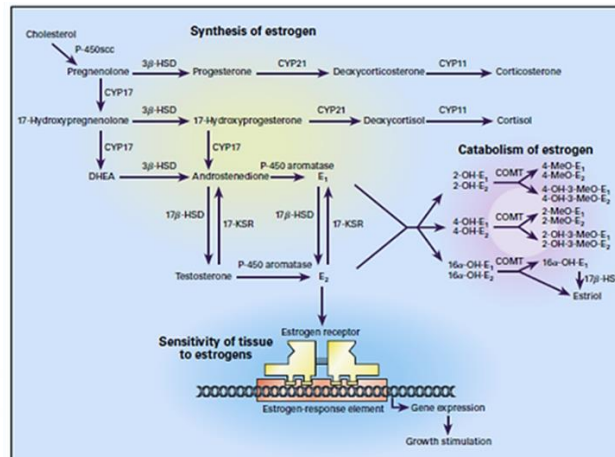
Gambar 2.7. Metabolisme Oksidatif Estrogen Melalui Jalur Catechol (Yager, 2006).

Proses sintesis estrogen melalui jalur catechol, ada 2 fase. Fase I yaitu fase metabolis, pada manusia, hewan pengerat, fase metabolis akan melibatkan beberapa sitokrom P-450 yang mengkatalisasi sebagian besar metabolisme oksidatif estron dan estradiol terhadap estrogen *2-hydroxycathechol* (sitokrom P-4501A1, 1A2,3A) atau terhadap estrogen *4-hydroxycathechol* (sitokrom P-4501B1). Sitokrom P-4501B1 secara normal diekspresikan pada payudara, ovarium, kelenjar adrenal, uterus dan beberapa jaringan lainnya. Estrogen *3,4quinone* dapat membentuk adduksi tidak stabil dengan adenine dan gaunin pada DNA, mengakibatkan depurinisasi dan mutasi invivo dan invitro. Reduksi estrogen quinone kembali menjadi *hydroquinone* dan *cathechol* untuk proses siklus reduksi selanjutnya, menghasilkan oksigen reaktif dan kemungkinan berperan terhadap kerusakan oksidatif pada lipid dan DNA yang dihubungkan dengan pengobatan estrogen (Gruber et al., 2002; Clemons dan Goss, 2001; Yager, 2006).

Fase II Jalur detoksifikasi, pada jalur ini termasuk proses sulfasi, metilasi dan reaksi glutathion. Jalur detoksifikasi aktif pada jaringan payudara sebagai protektor melawan kerusakan yang disebabkan oleh metabolit reaktif bahan – bahan kimia endogen dan eksogen. Metilasi *cathechol* estrogen yang dikatalisasi oleh *cathechol O-methyltransferase* dan estrogen *semiquinone* dan reaksi *quinone* dengan glutathion dapat muncul (Gruber et al., 2002; Clemons dan Goss, 2001).

*4-hydroxyequilenin* merupakan sebuah metabolit *catechol equilenin* reaktif yaitu estrogen *quine* yang terdapat pada preparat terapi pengganti hormon, akan menghambat detoksifikasi enzim – enzim seperti *glutathione S-transferase P1-1* dan *catechol O-methyltransferase*. *Catechol O-methyltransferase* rekombinan dengan aktivitas rendah ditemukan lebih sensitif dibandingkan enzim asli pada penghambatan oleh *4-hydroxyequilenin* (Gruber et al., 2002; Clemons dan Goss, 2001).

Pada proses katabolisme, estrogen akan diubah melalui proses hydroxylation yang akan menghasilkan 2-hydroxyestron dan 2-hydroxyestradiol, 4-hydroxyestron dan 4-hydroxyestradiol dan 16 $\alpha$ -hydroxyestron dan 16 $\alpha$  - hydroxyestradiol. Dari senyawa ini 4-hydroxyestron dan 16 $\alpha$ -hydroxyestradiol bersifat estrogenic dan dianggap sebagai karsinogenik. Sedangkan 2-hydroxyl dan 4 hydroxyl akan diubah menjadi metabolit metoksilasi anti karsinogenik oleh *catechol o – transferase* dalam bentuk 2-metoxiestron dan 2-metoxiestradiol, 2 - hydroxyestron dan 2-hydroxyestradiol 3-metil eter, 4-metoxiestron dan 4 - metoxiestradiol, 4-hydroxyestron dan 4-hydroxyestradiol 3-metil eter. Sehingga 2 hydroxilation dan 16 $\alpha$ -hydroxylation berfungsi mengontrol jumlah metabolit karsinogenik dan anti karsinogenik yang terbentuk (Gruber et al., 2002; Clemons dan Goss, 2001; Yager, 2006)



Gambar 2.8. Sintesa Dan Katabolisme Estrogen (Clemon dan Goss, 2001).

### c) Efek Fisiologis Estrogen Terhadap Jaringan Payudara

Estrogen secara normal akan merangsang pertumbuhan, aliran darah dan retensi cairan pada organ – organ kelamin. Lobulus – lobulus dari duktus terminal payudara sangat responsif terhadap estrogen. Estrogen merangsang pertumbuhan dan diferensiasi epitel duktus dan juga akan merangsang aktivitas mitosis pada sel silindris duktus dan juga merangsang jaringan ikat pada payudara. Estrogen juga mempunyai sifat seperti histamine terhadap sirkulasi jaringan payudara(Gruber et al., 2002).

Estrogen merangsang pertumbuhan sel – sel kanker payudara. Pada penderita kanker payudara post menopause, kadar konsentrasi estradiol dalam tumor tinggi karena adanya aromatisasi in situ walaupun konsentrasi didalam serum rendah (Gruber et al., 2002).

#### d) Mekanisme reseptor estrogen

Estrogen dapat menyebabkan kanker payudara melalui mekanisme reseptor dependent. Melalui aksi yang diperantai oleh reseptor, estradiol akan meningkat proliferasi sel sebagai factor perkembangan kanker payudara. Adanya kesalahan pada replikasi DNA akan meningkatkan pari pasu yaitu peningkatan jumlah sel. perbaikan mutasi biasanya kurang efektif ketika pembelahan sel terjadi dengan cepat dan waktu terbatas untuk perbaikan. Pada pembelahan sel yang cepat, DNA yang bergabung maupun yang membelah dapat bermutasi secara menetap dan menghasil keturunan yang telah bermutasi juga. Pembelahan sel merupakan suatu kebutuhan untuk konversi kerusakan DNA rantai ganda atau tunggal untuk bermutasi. Aktivitas melalui reseptor estrogen akan mengakibatkan aktivasi protoonkogen atau onkogen yang mana dapat bersinergi dengan aktifitas mutasional lainnya. Adanya ikatan estrogen dan resptor sebagai aktivitas awal mutagenic dan hilangnya alel normal pada gen supresor tumor membutuhkan pembelahan sel. mekanisme ini yang menyebabkan terjadinya karsinogenesis melaui jalur respetor estrogen (Yue, 2012).

## 6. Polimorfisme Genetik

Polimorfisme adalah varian dalam sekuens DNA yang dapat menyebabkan perubahan penyandian protein dalam tubuh, tetapi tubuh mampu membentuk mekanisme kompensasi untuk menormalkan fungsinya. Oleh karenanya, orang yang mempunyai polimorfisme ini tetap dapat mewariskan gennya ke keturunannya, sehingga frekuensinya di dalam populasi adalah lebih dari 1% (Dunning et al., 1999; Wedren et al., 2003).

Saat ini dikenal ada dua macam polimorfisme, yaitu polimorfisme protein dan polimorfisme DNA. Contoh polimorfisme protein antara lain adalah sistem golongan darah. Polimorfisme DNA merupakan suatu polimorfisme pada tingkat yang lebih awal dibandingkan polimorfisme protein, yaitu di tingkat kode genetik (Dunning et al., 1999; Wedren et al., 2003).

Polimorfisme banyak muncul di alam dan terkait dengan biodiversitas, variasi genetik, serta adaptasi. Fungsi umum dari polimorfisme adalah untuk menjaga variasi bentuk dalam populasi yang berdiam di lingkungan yang bervariasi (Dunning et al., 1999; Wedren et al., 2003).

Mutasi juga merupakan segala bentuk perubahan pada sekuens DNA yang menyebabkan perubahan penyandian protein dalam tubuh. Berbeda dengan polimorfisme, orang yang mempunyai mutasi gen tidak memiliki kompensasi untuk menormalkan fungsi tubuhnya. Oleh karena itu, orang dengan mutasi gen tidak mewariskan gennya ke keturunannya sehingga di dalam populasi frekuensinya kurang dari 1% (Dunning et al., 1999; Wedren et al., 2003).

Polimorfisme genetik adalah salah satu mutasi yang menyebabkan terjadinya kanker. Sel kanker adalah sel normal yang mengalami mutasi (perubahan) genetik dan tumbuh tanpa terkoordinasi dengan sel tubuh lain. Karsinogenesis sendiri merupakan kejadian somatik dan sejak lama diperkirakan sebagai faktor genetik dan epigenetik. Perubahan genetik sendiri berupa aktivasi proto onkogen dan atau inaktivasi gen penekan tumor yang dapat memicu tumorogenesis dan mempercepat progresifitas tumor. Polimorfisme gen juga

dapat memicu terjadinya berbagai penyakit seperti kardiovaskuler, sindrom metabolik dan lainnya (Dunning et al., 1999).

Ada 2 bentuk polimorfisme, yaitu *Single Gene Disorder (SNP)* dan *Multifaktorial gene disorder (MNP)*. SNP adalah mutasi pada *critical site*, bersifat bialel, biasanya menghasilkan 3 kelas genotype yang berbeda alel homozygote umum, alel heterozygote dan alel homozygote langka (Dunning et al., 1999).

Sedangkan MNP, mutasi gen bersamaan dengan faktor lain sebagai pencetusnya, baik lingkungan, nutrisi atau komorbid lainnya seperti hipertensi. Berbagai macam cara penelitian tentang polimorfisme genetik yang berhubungan dengan risiko terjadinya kanker payudara, hal ini tergantung dari sifat polimorfismenya. Pada kanker payudara penelitian polimorfisme sudah banyak dikerjakan, hanya saja berbagai macam jenis polimorfisme yang digunakan sebagai acuan, dimana sebagian besar adalah penelitian polimorfisme yang berhubungan dengan risiko kanker payudara yaitu estrogen (Dunning et al., 1999).

Polimorfisme pada kanker payudara yang berhubungan dengan estrogen ada berbagai macam, diantaranya yaitu:

#### **a) Gen Metabolisme Hormon Steroid**

Beberapa faktor dapat mengubah paparan hormon endogen, misalnya usia saat menarche, usia saat kehamilan pertama, jumlah kehamilan, dan usia saat menopause, ini semua akan mengubah risiko terjadinya kanker payudara. Gen yang terlibat dalam metabolisme hormon seks merupakan kandidat kuat untuk gen kerentanan terhadap kanker payudara. Hanya hormon yang bekerja dalam

biosintesis hormon seks yang dapat mempengaruhi produksi dan paparannya, yaitu estrogen yang paling aktif estradiol (Dunning et al., 1999).

Gen yang masuk dalam pathway ini adalah CYP17, CYP19 dan 17 $\beta$  – hydroxysteroid dehydrogenase tipe 2. Bioavailabilitas hormon ini sebagian dikendalikan oleh katabolisme dan estrogen catechol (2 hydroxy estrogen) merupakan hasil produk pemecahan utama estrogen. COMT adalah enzim yang bekerja pada fase II yang akan mempengaruhi proses metilasi estrogen katekol selama konjugasi dan proses inaktivasi. Ada 2 bentuk yaitu membranbound dan sitosol, keduanya diekspresikan pada jaringan payudara dan bersama – sama berperan dalam polimorfisme, hanya saja perbedaan keduanya dalam hal aktivitas metilasinya (Dunning et al., 1999).

Hormon seks juga mengontrol aktivasi dari respon genetik dengan cara berikatan dengan reseptor spesifik dan membentuk kompleks yang dapat menurunkan ikatan pada squensen gen hormon responsive. Dengan demikian gen reseptor hormon steroid seperti ER, PR, dan AR, juga merupakan gen yang rentan untuk terjadinya kanker payudara (Dunning et al., 1999).

#### **b) Gen Metabolisme Karsinogenesis**

Beberapa enzim telah berevolusi untuk detoksifikasi senyawa xenobiotic, sehingga ekspresi gennya menginduksi sebagai respon bila ada senyawa lainnya. 2 enzim fase I, CYP1A1 dan CYP2D6 bersifat karsinogen ditemukan pada tembakau. Keduanya memiliki perbedaan baik polimorfismenya maupun carakernjanya. Enzim CYP1A1 yaitu enzim yang memetabolisme etanol juga

menunjukkan risiko kanker payudara pada wanita dengan konsumsi alkohol (Brauner et al., 2014).

Golongan GST, enzim fase II yang merupakan detoksifikasi karsinogen dan zat reaktif yang dihasilkan oleh CYP1A1, yang akan memfasilitasi terjadinya konjugasi glutathione dan ekskresi berikutnya. N – acetyl transferase (NAT 1 dan NAT2) juga merupakan enzim fase II, yang berperan dalam detoksifikasi arylamine, merupakan komponen utama karsinogen dari asap rokok (Dunning et al., 1999).

#### c) Gen Lainnya

Mutasi pada TP53 dan gen BRCA berhubungan dengan risiko tinggi kanker payudara dan kanker lainnya. TP53 merupakan gen suppressor tumor, dimana protein yang dihasilkan akan menanggapi kerusakan DNA akibat radiasi atau genotoksik obat, sehingga penangkapan siklus sel di G1 dan induksi jalur yang mengarah perbaikan DNA atau terjadi apoptosis. BRCA sendiri fungsi proteinnya sampai sekarang belum jelas, hanya mutasi yang terjadi akan menghasilkan protein yang terpotong yang cenderung memiliki aktivitas berat berkurang. Banyak diyakini adanya hipotesa bahwa asam amino diluar fungsi domain utama, meningkatkan risiko kanker payudara lebih tinggi (Dunning et al., 1999).

### 7. Polimorfisme Catechol O – Methyltransferase (COMT)

Catechol O – methyltransferase (COMT) merupakan enzim yang berperan dalam fase II proses katabolisme catechol estrogen. COMT ditemukan dalam

jumlah banyak di dalam hati dan ginjal, sedangkan otak, sel-sel darah merah, endometrium rahim dan kelenjar susu, COMT ditemukan dalam jumlah yang signifikan (Peterson et al., 2010).

Gen COMT, terletak pada kromosom 22q11.1 - q11.2, mengandung polimorfisme nukleotida tunggal ( $G \rightarrow A$ ) di kodon 158 dari membran terikat / bentuk sitosol. Hasil nukleotida transisi single di perubahan asam amino, valin akan berubah menjadi methionine, yang telah terbukti untuk menentukan alel tinggi dan rendah aktivitas enzim. Enzim dengan aktivitas rendah bersifat labil terhadap panas dan memiliki aktivitas 4 – 5 kali lipat lebih rendah dibandingkan produk dari alel aktivitas tinggi ( $COMT^{HH}$ ). Rangkaian alel berbeda dengan 1 bp, transisi G ke A dalam ekson 4 akan menghasilkan valin – methionine dan membentuk situs *Nla*III baru. SNP dapat mempengaruhi aktivitas enzim COMT secara umum. Fungsional SNP (Ekson 4 – 12  $G > A$ ; rs4680) menyebabkan valin untuk substitusi asam amino metionin dan berhubungan dengan penurunan akumulasi estrogen catechol karsinogenik (Steven, 1999; Peterson et al., 2010).

Kemungkinan akumulasi 4 – OHE, disebabkan oleh aktivitas COMT yang meningkat, dan hal ini memberikan peningkatan risiko kanker payudara. Metabolit estrogen yang bersifat toksik yaitu estrogen catechol akan di katalisis ke methoxyestrogen non toksik oleh enzim COMT, detoksifikasi ini akan terjadi di liver (Jongestrom dan Wingren, 2001; Qin et al., 2012; Peterson et al., 2010).

Pada percobaan hamster, untuk melihat peran estrogen sebagai pencetus kanker payudara dengan menginduksi hamster dengan COMT, COMT ditemukan

pada sel epitel tubulus proximal ginjal hamster, ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan pada tikus. Hamster diperlakukan dengan terapi estrogen dalam hal ini estron dan estradiol, hasilnya tumbuh tumor di kortek renal. Terjadinya karsinogenesis pada hamster ini disebabkan karena peningkatan muatan catechol, adanya kadar yang tinggi dari 2 dan 4 hydroxylase catechol estrogen untuk oksidasi metabolisme di kortek renal dan adanya relative insuffisiensi dari COMT. Sedangkan pada hamster control, COMT didapatkan pada sitoplasma dari tubulus proksimal. COMT terbukti tidak hanya ditemukan pada sel kanker hamster saja, tapi juga pada sel hamster normal, COMT ditemukan pada sel epitel mamaria (Raftogianis et al., 2000; Qin et al., 2012).

Pada jaringan payudara manusia mempunyai kemampuan untuk mensintesis 2 dan 4 hydroxyestrogen, dimana cytochrome P-450 akan mengkatalisis 2 metabolit tersebut pada sel epitel duktus manusia. COMT ditemukan berlebihan pada wanita dengan kerusakan DNA, sama seperti yang ditemukan pada hamster yang diterapi dengan estrogen (Raftogianis et al., 2000).

Aktifitas COMT diturunkan secara genetik dengan sifat resesif autosomal, 25% orang kulit putih adalah homozigot untuk alel aktivitas rendah (COMT<sup>LL</sup>). Lavigne dkk, meneliti hubungan COMT dengan risiko kanker payudara pada 115 kasus kanker payudara dan 115 kontrol yang sama dalam hal usia, ras, waktu pengambilan darah dan status menopause. Hasilnya perbandingan wanita yang memiliki COMT<sup>HH</sup>, COMT<sup>HL</sup> (OR 1.3; 95% CI 0.7 – 2.7) atau COMT<sup>LL</sup> (OR 1.4; 95% CI 0.7 – 2.9) tidak berhubungan dengan kanker payudara (Wedren et al., 2003).

Namun, hasil dari beberapa studi epidemiologi menunjukkan adanya ketidakkonsisten dalam upaya untuk menjelaskan lebih lanjut tentang apakah COMT genotipe memiliki pengaruh terhadap risiko kanker payudara atau tidak (Wedren et al., 2003).

#### **8. Pengaruh Estrogen Dan Polimorfisme Cathecol – O– Methyltransferase (COMT) Dalam Proses Karsinogenesis Kanker Payudara**

Penelitian tentang hubungan konsentrasi estrogen serum dengan risiko kanker payudara pada wanita pre menopause memberikan hasil yang saling bertentangan, tapi dalam beberapa studi epidemiologi, konsentrasi estrogen serum yang rendah berhubungan dengan risiko kanker payudara yang rendah, sebaliknya konsentrasi estrogen serum yang tinggi berhubungan dengan risiko tinggi kanker payudara. Penelitian pada kanker payudara post menopause tentang konsentrasi estrogen serum juga mengalami perdebatan, hal ini disebabkan sulitnya mengukur konsentrasi estrogen yang rendah pada wanita post menopause (Yager dan Davidson, 2006; Wedren et al., 2003).

Pada hewan percobaan, estrogen akan menghasilkan metabolit oksidatif estrogen yang berpotensi genotoksik, mutagen, transformasi dan karsinogenik, sehingga dapat disimpulkan estrogen juga dapat menginisiasi proses karsinogenik pada manusia. Ada 2 hipotesis yang mendukung yaitu bahwa metabolit estrogen yang bersifat genotoksik akan menimbulkan kanker payudara tergantung

pembentukan dan keberadaan mereka di dalam jaringan payudara (Yager dan Davidson, 2006; Wedren et al., 2003).

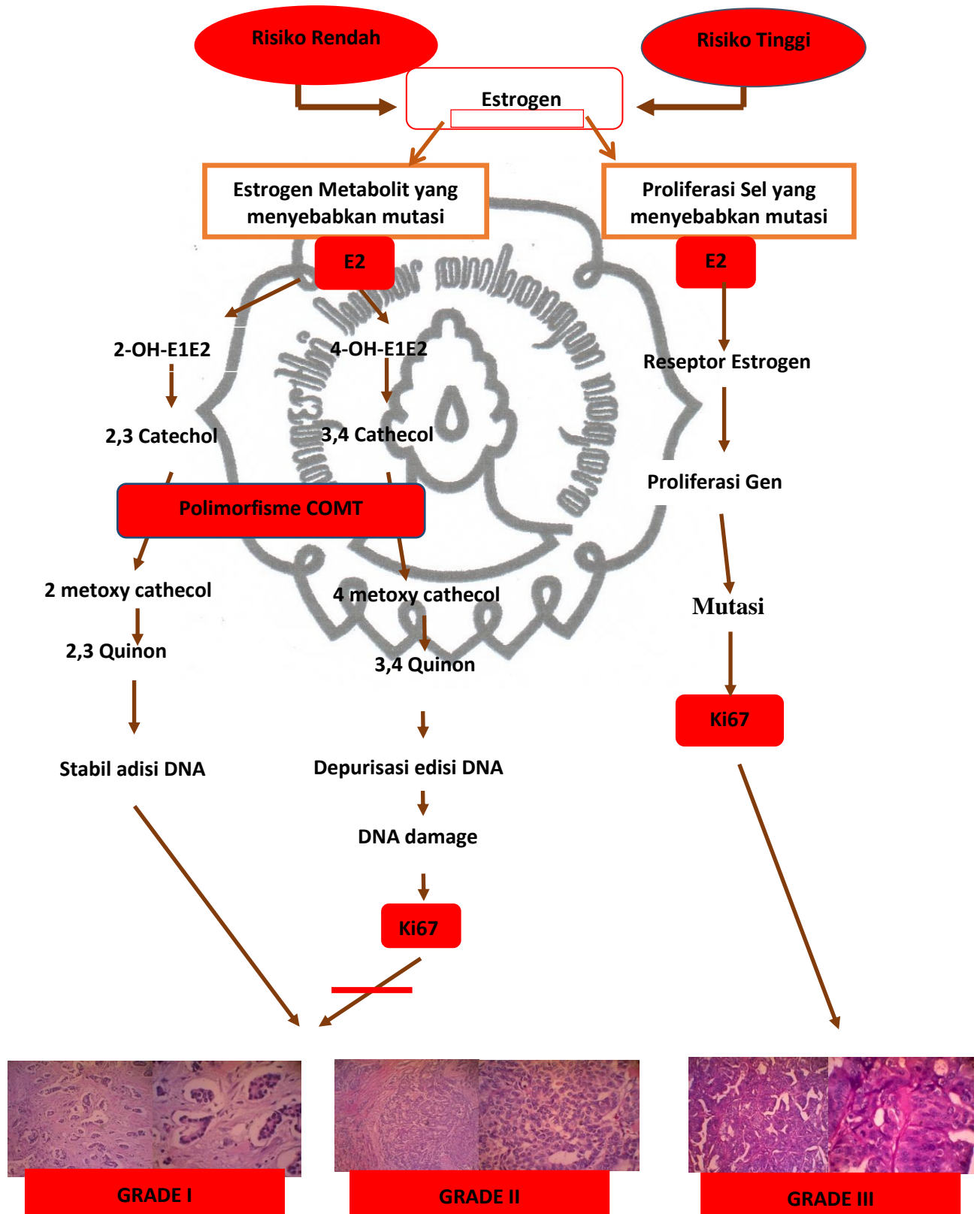
Pada menopause, kadar estrogen dalam jaringan payudara 10 – 50 kali kadar di dalam darah, dan konsentrasi estradiol lebih tinggi pada jaringan ganas daripada jinak, hal ini disebabkan adanya aktivitas aromatase dalam jaringan payudara. Kadar metabolik estrogen dan konjugatnya berkisar 3-13 pmol pergram terdeteksi pada jaringan payudara manusia yang menunjukkan adanya proses oksidasi estrogen (Yager dan Davidson, 2006).

Hipotesis yang kedua, adanya peran metabolit estrogen pada kanker payudara melalui proses polimorfisme enzim – enzim penyandi gen yang terlibat dalam proses sintesa estrogen dan metabolisme. Penelitian tentang hubungan kombinasi 10 polimorfisme SNP pada catechol – o – methyltransferase, cytochrome P-4501A1 dan 1B1, dan glutathione S – transferas M1 dan T1 dengan risiko kanker payudara, menyimpulkan bahwa interaksi antara varian catechol – o – methyltransferas yang berafinitas rendah, 2 varian cytochrome P-450 1B1 dan 1 varian cytochrome P-4501A1 secara signifikan berhubungan dengan risiko terjadinya kanker payudara (Yager dan Davidson, 2006).

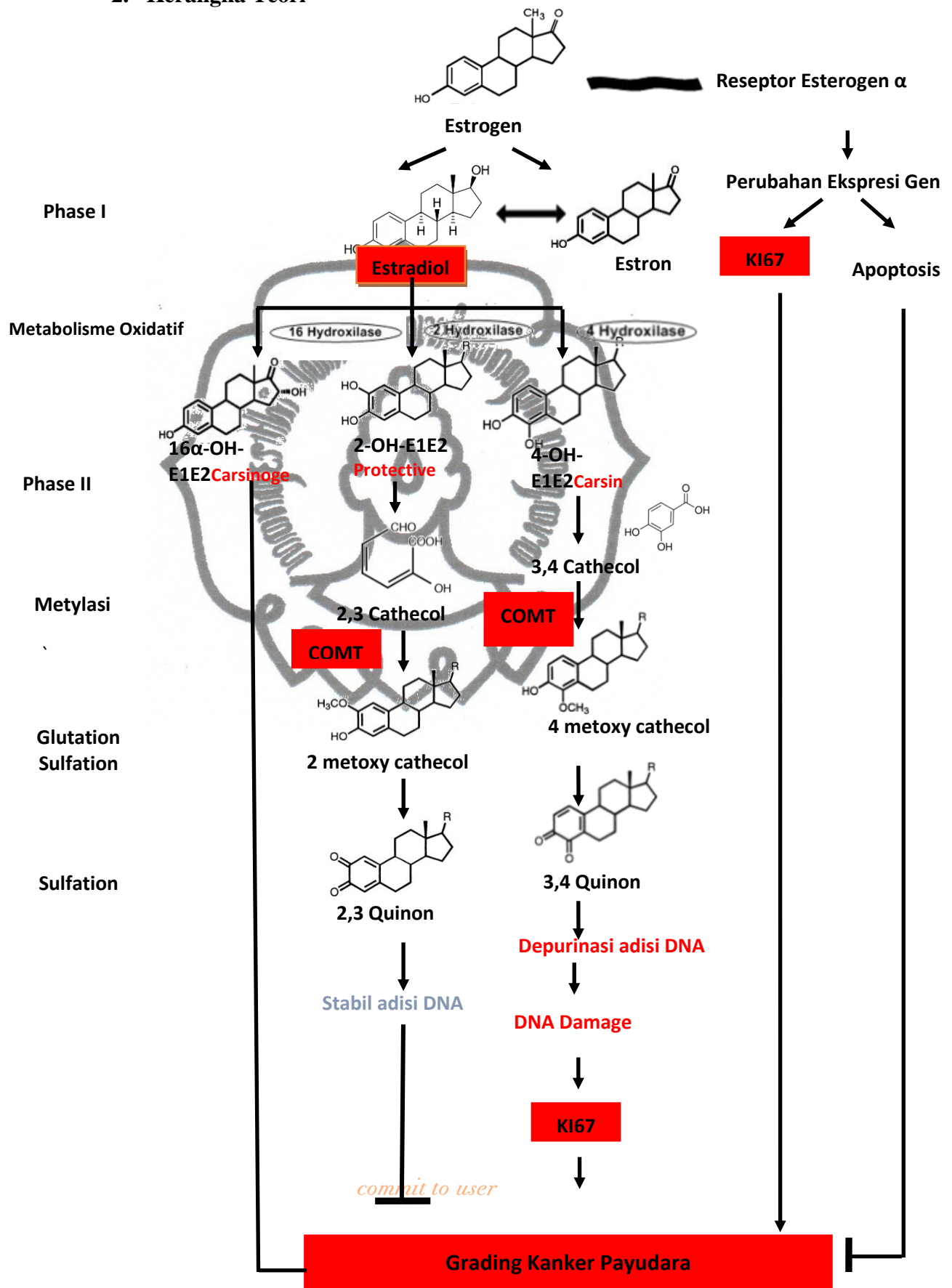
Clemons et al. (2001) mengatakan polimorfisme COMT berhubungan dengan risiko tinggi terjadinya kanker payudara pada wanita yang memiliki genotype risiko tinggi. Risiko akan lebih tinggi pada wanita dengan wanita yang memiliki paparan estrogen jangka panjang, hal ini sesuai dengan kaidah bahwa kanker payudara dapat terinisiasi karena paparan estrogen dari luar.

## B. Kerangka Konseptual

### 1. Kerangka Konsep



## 2. Kerangka Teori



Estrogen yang berupa estradiol dalam darah pada proses metabolisme oksidatif akan menghasilkan estrogen metabolit, berupa 2 dioksi estradiol, 4 dioksi estradiol dan 16 dioksi estradiol, dimana 16 dioksi estradiol bersifat sebagai karsinogen. 2 dan 4 dioksi estradiol dalam proses methilasi akan berubah menjadi 2,3 cathecol dan 3,4 cathecol, dengan bantuan enzim COMT, 2,3 cathecol akan menjadi 2 metoxy cathecol yang akan berfungsi sebagai proliferasi sel. 3,4 cathecol dengan bantuan enzim COMT akan menjadi 4 metoxy cathecol yang bersifat karsinogen. Semiquinon dihasilkan dari 2,3 cathecol dan 3,4 cathecol dari proses COMT yang akan menghasilkan 2,3 quinon yang bersifat menstabilkan DNA, sedangkan 3,4 quinon menghasilkan 3,4 quinon yang akan menyebabkan kerusakan DNA (Raftogianis et al., 2000).

Dengan adanya polimorfisme COMT, 2 metoxy cathecol dan 4 metoxy cathecol akan menurun jumlahnya, sehingga terjadi penurunan jumlah proliferasi sel (Ki67 akan negatif), yang akibatnya tidak terjadi promosi dari sel payudara untuk berkembang menjadi kanker (Yager dan Davidson, 2006).

Estradiol selain produk metabolitnya, estrogen akan berikatan pada reseptor estrogen yang akan menyebabkan proliferasi sel (Ki67 meningkat), berakibat terjadi mutasi dari gen dan menyebabkan terjadinya kanker (Dunning et al., 1999).

Adanya proliferasi sel (Ki67) yang berlebihan baik melalui jalur estrogen metabolit, maupun dari jalur ikatan dengan reseptor, akan menyebabkan grading dari kankernya semakin tinggi (Yager dan Davidson, 2006).

## C. Hipotesis

### 1. Hipotesis Mayor

- a. Pada wanita risiko tinggi, kadar estradiol plasma darah akan meningkat dan paparan estradiol semakin panjang, di ikuti adanya polimorfisme COMT akan mengakibatkan ekspresi Ki67 memberikan gambaran yang positif, akibatnya grading kanker sermakin tinggi
- b. Pada wanita risiko rendah, kadar estradiol plasma darah normal, dan lama paparan pendek, di ikuti adanya polimorfisme COMT akan mengakibatkan ekspresi Ki67 jaringan kanker negatif, akibatnya grading kanker payudara rendah.

### 2. Hipotesis Minor

- a. Kadar estradiol plasma darah yang tinggi dan semakin panjang lama paparan ekstradiol pada wanita risiko tinggi kanker payudara mempengaruhi tingginya grading kanker.
- b. Kadar estradiol plasma darah yang normal dan semakin pendek lama paparan ekstradiol pada wanita risiko rendah kanker payudara mempengaruhi rendahnya grading kanker.
- c. Tidak adanya polimorfisme *cathecol - o - methyltransferase* (COMT) pada wanita risiko tinggi mempengaruhi tingginya grading kanker.

- d. Adanya polimorfisme *cathecol – o – methyltransferase (COMT)* pada wanita risiko rendah kanker payudara mempengaruhi rendahnya grading kanker.
- e. Ekspresi Ki67 jaringan kanker yang positif pada wanita risiko tinggi kanker payudara mempengaruhi tingginyagradings kanker.
- f. Ekspresi Ki67 jaringan kanker yang negatif pada wanita risiko rendah kanker payudara mempengaruhi rendahnyagrading kanker.
- g. Tingginya estradiol,tidak adanya polimorfisme *cathecol – o – methyltransferase (COMT)*dan ekspresi Ki67 yang positif pada wanita risiko tinggi kanker payudara mempengaruhi tingginya grading kanker.
- h. Estradiol normal, adanya polimorfisme *cathecol – o – methyltransferase (COMT)*dan ekspresi Ki67 yang negatif pada wanita risiko rendah kanker payudara mempengaruhi rendahnya grading kanker.