

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Mammae

##### 1. Anatomi

Mammae (payudara) merupakan kelenjar subkutan yang mulai tumbuh sejak minggu ke enam masa embrio yang berupa penebalan pada ektodermal sepanjang garis mammae yang terbentang dari aksila sampai region inguinal. Kelenjar mammae merupakan sekumpulan kelenjar kulit yang berfungsi menghasilkan susu. Papilla mammae merupakan benjolan kecil yang dikelilingi daerah kulit yang berwarna lebih gelap ( aerola mammae ). Saat usia pubertas mammae pada perempuan mengalami pembesaran karena adanya rangsangan dari hormone ovarium. Pembesaran mammae juga diakibatkan Karena adanya timbunan lemak dibawah jaringan. Dasar mammae terletak dari costa kedua sampai linea axillaruis media. Setiap mammae terdiri dari 15-20 lobus, yang tersusun radier dan berpusat pada papilla mammae. Lobus-lobus kelenjar mammae dipisahkan oleh septa fibrosa. Perdarahan pada mammae mendapatkan pasokan darah dari rami perforans arteria thoracicae interna, arteria axillaris dan arteria intercostalis. Aliran limfe pada mammae dibagi kedalam beberapa kuadran. Ini penting untuk mengetahui jalur penyebaran carcinoma pada mammae.<sup>11,12</sup>

- a. Kuadran lateral, mengalirkan cairan limfe ke nodi axillaris anterios atau kelompok pectoralis.
- b. Kuadran medial, mengalirkan limfe melalui pembuluh-pembuluh yang menembus ruangan intercostalis dan masuk kedalam kelompok nodi thoracales interna.

Mammae pada wanita dewasa disusun oleh sistem kelenjar, duktus, dan stroma yang terdiri dari jaringan ikat fibrosa dan jaringan lemak. Bagian dasar dari setiap lobus tersebut berada di daerah proksimal dekat tulang iga sedangkan bagian puncaknya adalah papilla mammae yang merupakan muara dari duktus setiap lobus. Jadi, setiap duktus laktiferus akan bergabung menjadi sinus laktiferus dan akhirnya bermuara pada papilla mammae (nipple). Diantara kelenjar susu dan fascia pektoralis serta diantara kulit dan kelenjar mammae terdapat jaringan lemak. Diantara lobulus terdapat ligamentum Cooper yang memberi rangka untuk mammae. Setiap lobulus terdiri dari sel-sel asini yang terdiri dari sel epitel kubus dan mioepitel yang mengelilingi lumen. Sel epitel mengarah ke lumen, sedangkan sel mioepitel terletak diantara sel epitel dan membran basalis.<sup>11,12,13</sup>

## 2. Fisiologi

Mammae memiliki tiga macam perubahan yang dipengaruhi oleh hormon. Perubahan pertama ketika kelahiran hingga pubertas, masa fertilisasi hingga masa klimakterium. Perkembangan ini dipicu oleh estrogen dan progesterone yang diproduksi oleh ovarium dan hipofise. Perubahan kedua terjadi sesuai dengan adanya daur haid. Sekitar hari ke-8 haid, mammae jadi lebih besar dan beberapa hari sebelum haid terjadi pembesaran maksimal. Perubahan ketiga terjadi saat kehamilan dan menyusui, terjadinya pembesaran karena terjadi proliferasi duktus alveoli.<sup>5,14</sup>

## B. Carcinoma Mammae

### 1. Epidemiologi

Carcinoma mammae merupakan suatu kelainan sel yang ganas pada sel epitel mammae yang membelah diri dengan cepat dan membentuk suatu kesatuan yang utuh. Sifat ini bisa timbul sebagai akibat adanya gen yang mengalami translokasi kromosom, dan gen normal tapi yang dikemudian menjadi kelainan. Biasanya disebut sebagai proto onkogen yang

kemudian karena adanya mutasi somatik akan menjadi onkogen. Pembelahan ini tidak dapat dikontrol oleh tubuh, sehingga tumbuh tak teratur.<sup>1,4</sup> Pada tahun 2008 kasus carcinoma telah menjadi penyebab utama dan menyumbang 7,6 juta kematian (sekitar 13% dari seluruh penyebab kematian) didunia. Kasus carcinoma yang sering dialami oleh kaum perempuan adalah carcinoma mammae dengan jumlah kasus 1,38 juta didunia. Di Indonesia carcinoma mammae memiliki angka kejadian sebesar 25,5% dari seluruh kasus carcinoma pada perempuan yaitu sebesar 39831.<sup>2</sup> Penelitian di Semarang melaporkan pada tahun 2001 ditemukan kasus carcinoma mammae sebanyak 769 kasus, dan berada pada peringkat kedua tertinggi kasus keganasan pada wanita setelah carcinoma mammae. Angka diatas terus meningkat sejak tahun 1970.<sup>3</sup>

## 2. Definisi

Carcinoma merupakan suatu pertumbuhan sel baru yang ganas dan terdiri dari sel-sel epitel yang cenderung menginfiltrasi jaringan sekitar dan menimbulkan metastasis.<sup>10</sup> Tumbuhnya sel abnormal ini memiliki kecenderungan menyerang jaringan sekitarnya. Carcinoma terjadi karena proliferasi sel tak terkontrol yang terjadi tanpa batas dan tanpa tujuan bagi penderita.<sup>14</sup> Carcinoma mammae merupakan kelainan pertumbuhan sel ganas yang tumbuh di dalam jaringan mammae. Carcinoma mammae dapat tumbuh di dalam kelenjar mammae, saluran mammae, jaringan lemak, maupun jaringan ikat pada mammae<sup>13, 14, 15,16</sup>.

Ciri-ciri sel ganas menurut Hanahan dan Weinberg :

- a. Mandiri dalam memberikan sinyal pertumbuhan
- b. Tidak sensitif terhadap sinyal-sinyal perhambatan pertumbuhan
- c. Mampu menghindari apoptosis
- d. Perkembangan sel tak terbatas
- e. Mampu bermestastasis ke jaringan lain<sup>15</sup>

### 3. Faktor risiko

#### a. Aktifitas fisik

Aktifitas fisik ini dapat mempengaruhi timbulnya carcinoma disebabkan adanya aktifitas yang kurang. Sehingga ketika tubuh melakukan aktifitas yang cukup atau dengan kata lain berolah raga maka akan mengurangi pembentukan hormone yang berlebihan dalam tubuh, seperti hormone estrogen yang mana jika kadarnya berlebihan akan dapat merangsang timbulnya carcinoma mammae.

#### b. Pola makanan

Kadar konsumsi lemak yang tinggi dalam tubuh akan menyebabkan penumpukan jaringan adipose. Yang mana jaringan adipose ini akan merangsang produksi estrogen. Sehingga terjadi kenaikan kadar estrogen dalam tubuh dan merangsang pertumbuhan carcinoma mammae.

#### c. Riwayat carcinoma mammae pada keluarga

#### d. Lama menyusui

Ketika masa kehamilan kadar hormone estrogen dan progesterone dalam darah memiliki kadar yang tinggi. Hal ini disebabkan adanya plasenta yang merangsang pembentukan estrogen. Dan kadar ini akan tetap tinggi sampai terjadi kelahiran. Setelah kelahiran kadar hormone estrogen akan rendah dan tetap rendah sampai masa menyusui. Rendahnya kadar hormone estrogen ini akan mengurangi resiko dalam perangsangan proliferasi sel yang tak berguna atau angka kejadian carcinoma mammae.

#### e. Kontrasepsi oral hormonal

Dari banyaknya penggunaan kontrasepsi oral hormonal akan menyebabkan kadar hormone dalam darah juga meningkat. Hal ini akan menyebabkan terjadinya proliferasi jaringan yang berlebihan, hilangnya pengaturan dalam pembelahan dan apoptosis sel.

- f. Konsumsi rokok
  - g. Usia menstruasi awal
  - h. Medan elektromagnetik
  - i. Paparan pestisida
  - j. Riwayat carcinoma yang lain<sup>16, 17, 18, 19, 20</sup>
4. Diagnostik

Beberapa pemeriksaan yang digunakan untuk mendiagnosa kasus carcinoma mammae antara lain :

a. Anamnesa

Anamnesa merupakan dasar awal dalam pemeriksaan dengan cara mencari tahu apa saja mengenai carcinoma mammae dengan cara lisan. Banyak hal yang bisa ditanyakan mengenai carcinoma itu sendiri misal, apa yang dirasakan, sejak kapan timbul, tindakan apa saja yang telah dilakukan.

b. Pemeriksaan fisik

- 1) Inspeksi dan Palpasi
- 2) Pada pemeriksaan palpasi ini akan dapat ditemukan beberapa hal yang akan membantu dan mendiskripsikan gambaran carcinoma secara kasar meliputi :

- a) Ukuran carcinoma mammae
- b) Konsistensinya
- c) Adanya perlekatan dengan dasar
- d) Nyeri
- e) Bentuk dan tekstur

c. Pemeriksaan penunjang

- 1) USG mammae
- 2) Mammografi
- 3) CT mammae
- 4) MRI

d. Pemeriksaan patologi anatomi sebagai pemeriksaan yang menentukan diagnose carcinoma mammae.

Pemeriksaan dari morfologi carcinoma mammae meliputi makroskopik dan mikroskopik. Bahan diambil dari biopsi jaringan bisa dalam biopsi eksisi, insisi dan trunct. Pemeriksaan ini dapat diketahui sifat tumor, derajat differensiasi.<sup>19</sup>

a) **Imunohistokimia**

Merupakan teknik untuk mendeteksi adanya antigen pada jaringan dengan menggunakan antibody yang terikat enzim sehingga presipitat terwarnai dan lokasi antigen dapat dilihat di bawah mikroskop.<sup>14, 18</sup> Hasil Imunohistokimia reseptor estrogen akan didapatkan adanya penggolongan kandungan. Scoring reseptor estrogen hasil pemeriksaan imunohistokimia, diberikan menurut persentase reseptor estrogen yang positif. 0 untuk 0 % sell yang positif, 1 untuk <10 %, 2 untuk 11-50 %, 3 untuk 51-80 %, 4 untuk >80 %.<sup>21, 22</sup>

5. **Penggolongan dan Derajat Differensiasi Carcinoma Mammae**

Carcinoma mammae dibagi menjadi carcinoma yang belum menembus membran basal (noninvasive) dan yang sudah menembus membran basal (invasive). Bentuk carcinoma mammae dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

a. **Noninvasive**

Terdapat dua tipe carcinoma mammae yang noninvasive yaitu: carcinoma duktus in situ (CDIS) dan carcinoma lobulus in situ (CLIS). Penelitian morfologik memperlihatkan bahwa keduanya biasanya berasal dari unit lobulus duktus terminal. CDIS cenderung mengisi, mendistorsi dan membuka lobulus yang terkena sehingga tampaknya melibatkan rongga mirip duktus. Sebaliknya CLIS biasanya meluas, tetapi tidak mengubah arsitektur dasar lobulus. Keduanya dibatasi oleh membran basal dan tidak menginvasi stroma atau saluran limfovaskular.<sup>16, 19</sup>

## b. Invasive

### 1) Carcinoma Duktus Invasive

Merupakan jenis yang paling banyak ditemukan dan mencapai 80% dari carcinoma mammae. Kebanyakan tumor berkembang dari sel-sel epitel yang terdapat pada permukaan duktus. Secara makroskopis tumor berupa massa infiltratif berwarna putih-keabuan yang teraba keras seperti batu dan berpasir. Gurat kapur putih kekuningan merupakan ciri khas carcinoma ini dan dapat terjadi akibat deposit jaringan elastik (elastosis) di sekitar duktus di daerah yang terkena. Fibrosis dapat luas (desmoplasia) dan menghasilkan suatu carcinoma tipe keras (scirrhous). Gambaran morfologinya berbeda-beda dari kasus ke kasus dan sering strukturnya kurang teratur berhubungan dengan tipe spesifik tumor. Bentuk sel-sel tumor dapat tersusun seperti ikatan, kelompokan, trabekula dimana beberapa tumor dikarakteristikan dengan sebagian besar padat dan menginvasi sedikit stroma.

Kasus-kasus diferensiasi kelenjar dapat menunjukkan bentuk tubular dengan central luminal pada kelompok-kelompok sel tumor. Adakalanya, daerah dengan infiltrasi single file atau gambaran targetoid terlihat tetapi ini kurang menunjukkan karakteristik dari sitomorfologi untuk invasive lobular carcinoma. Sel-sel ganas menunjukkan gambaran yang berubah-ubah. Sitoplasmanya selalu banyak dan eosinofilik. Nukleusnya dapat regular, seragam atau pleomorfik yang tinggi dengan nukleoli yang menonjol dan selalu multipel, mitotik hampir dijumpai dan banyak.

### 2) Carcinoma Lobulus Invasive

### 3) Carcinoma Medularis

### 4) Carcinoma Koloid (Carcinoma Musinosa)

### 5) Carcinoma Tubulus<sup>16,19,20</sup>

## Derajat Histopatologi & Stadium Klinis

Prognostik carcinoma mammae ditentukan oleh derajat maupun stadium dari carcinoma mammae. Adapun sistem yang banyak digunakan adalah berdasarkan Scarff-Bloom Richardson Grading System dengan menilai formasi tubulus, inti pleomorfik serta derajat mitosis. Untuk menghitung skor total dengan cara menjumlahkan nilai dari tabel di bawah ini sebagai konfirmasi grading.<sup>16,19, 20</sup>

**Tabel 2.1 Derajat Histologi Skor**<sup>19, 20</sup>

No	Derajat	Skor
1	Derajat I	Skor 3-5
2	Derajat II	Skor 6-7
3	Derajat III	Skor 8-9

**Tabel 2.2 Gambaran Histologi Skor**<sup>19, 20</sup>

Gambaran	Skor
<b>Formasi tubulus</b>	
Mayoritas pada tumor	1
Moderate	2
Minimal < 10%	3
<b>Inti pleomorfik</b>	
Inti kecil, regular	1
Moderate, peningkatan ukuran	2
Adanya variasi pada ukuran, nucleoli, kromatin kasar dan lain-lain	3
<b>Derajat mitosis</b>	
<10 per 10 HPF	1
10-20 per 10 HPF	2
>20 per HPF	3

## 6. Penatalaksanaan

### a. Pembedahan

Pembedahan dilakukan guna mengeluarkan seluruh bagian carcinoma yang berada di mammae. Pembedahan dilakukan dengan eksisi sebagian atau seluruh tergantung dari derajat yang ada. Eksisi keseluruhan dapat dilakukan adanya pembedahan juga terhadap jaringan limfe mammae.

- 1) Pembedahan primer
- 2) Pembedahan sekunder
- 3) Pembedahan jalan masuk terapi
- 4) Pembedahan kelainan prakarzinoma
- 5) Pembedahan diagnostik
- 6) Pembedahan sitoreduktif
- 7) Pembedahan beku dan kuratase
- 8) Bedah laser<sup>13, 15, 18</sup>

### b. Radioterapi

Diadakan penyinaran ionisasi pada sel target carcinoma yang telah ada. Bila sinar yang diberikan cukup atau terlalu kuat untuk mematikan carcinoma maka beberapa jaringan tubuh yang lain bisa terkena dampak penyinaran. Penyinaran yang sering dipakai adalah dengan cara brakiterapi, yaitu penyinaran dengan jarak yang sangat dekat<sup>13, 15</sup>.

### c. Kemoterapi

### d. Hormonal<sup>13, 15</sup>

## C. Reseptor Estrogen

Estrogen merupakan hormone steroid kelamin yang diproduksi oleh ovarium, korteks adrenal, hipofise, plasenta. Estrogen merupakan hormon penting pada wanita untuk proses ovulasi, fertilisasi, metabolisme lipid dan implantasi. Estrogen disintesa dari androstenedio dan testosterone secara langsung dengan bantuan aromatesa. Estrogen alamiah yang terpenting adalah estradiol ( $E_2$ ), estron ( $E_1$ ), dan estriol ( $E_3$ ). Estrogen menstimulasi proliferasi sel

mammae normal sehingga estrogen juga memacu proliferasi sel carcinoma yang memiliki reseptor estrogen. Kerja suatu hormon dimulai dengan adanya pengikatan hormon pada reseptor spesifik di sel target. Sel yang tidak memiliki reseptor untuk hormon tersebut tidak akan berespons. Ketika hormon terikat pada reseptornya, hal tersebut akan menginisiasi serangkaian reaksi di dalam sel, dengan setiap tahap reaksi yang semakin teraktivasi.<sup>5</sup>

Reseptor hormon merupakan protein berukuran besar, dan setiap sel yang distimulasi biasanya memiliki sekitar 2.000-100.000 reseptor. Reseptor estrogen adalah reseptor yang bertugas untuk mengikat hormon estrogen dalam tubuh. Reseptor estrogen mempunyai dua sub tipe, yaitu reseptor estrogen (ER $\alpha$ ) dan reseptor estrogen (ER $\beta$ ) yang diekspresikan pada jaringan yang berbeda. Sebagian besar ER $\alpha$  diekspresi pada sel-sel epitel mammae, sementara sebagian besar ER $\beta$  diekspresi pada sel-sel epitel endometrial uterus.<sup>5, 13</sup>

Unit lobuler saluran terminal dari jaringan mammae wanita-wanita muda sangat responsif dengan estrogen. Pada jaringan mammae, estrogen menstimulasi pertumbuhan dan diferensiasi saluran epitelium, menginduksi aktivitas mitotik saluran sel-sel silindris, dan menstimulasi pertumbuhan jaringan penyambung. Estrogen juga menghasilkan efek seperti histamin pada mikrosirkulasi mammae. Densitas reseptor estrogen pada jaringan mammae sangat tinggi pada fase folikuler dari siklus menstruasi dan menurun setelah ovulasi. Estrogen menstimulasi pertumbuhan sel-sel carcinoma mammae. Pada wanita-wanita postmenopause dengan carcinoma mammae, konsentrasi estradiol tumor tinggi, karena aromatisasi in situ, meskipun ada kekonsentrasi estradiol serum yang rendah juga<sup>7, 8</sup>. Sehingga dari wacana tersebut diketahui peranan hormonal dalam pertumbuhan carcinoma mammae<sup>9</sup>.

Terapi hormonal pada carcinoma mammae

#### 1. Tamoxifen

Merupakan golongan trifeniletilen yang bersifat anti estrogenik di kelenjar mammae dan agonis pada tulang dan endometrium. Tamoxifen didalam tubuh akan berikatan dengan ER, sehingga akan terjadi

translokasi ER-tamoxifen ke inti sel dan berikatan dengan estrogen respon element. Ikatan ini mencegah aktivasi transkrip gen yang responif estrogen. Dan kemudian akan terjadi blok sehingga memperlambat proliferasi. SERM pertama yang menerima persetujuan dari FDA dalam perawatan carcinoma mammae. Beberapa sel-sel carcinoma mammae adalah peka terhadap estrogen (estrogen sensitive), yang berarti mereka mempunyai apa yang disebut reseptor estrogen (sel yang peka rangsangan estrogen, tempat terikatnya estrogen) dan memerlukan estrogen untuk tumbuh dan membelah. Namun estrogen harus megikatkan diri pada reseptor estrogen dari sel-sel carcinoma ini untuk menstimulasi mereka. Tamoxifen memblokir aksi dari estrogen pada sel carsinoma dengan menduduki reseptor estrogen, jadi mencegah terjadinya ikatan antara estrogen dan reseptor estrogen, sehingga memberhentikan pertumbuhan dan multiplikasi dari sel carsinoma. Obat ini telah terbukti bermanfaat pada penderita carcinoma mammae dalam mengurangi kemungkinan-kemungkinan mengembangnya carcinoma pada mammae yang keduanya.<sup>16, 23</sup>

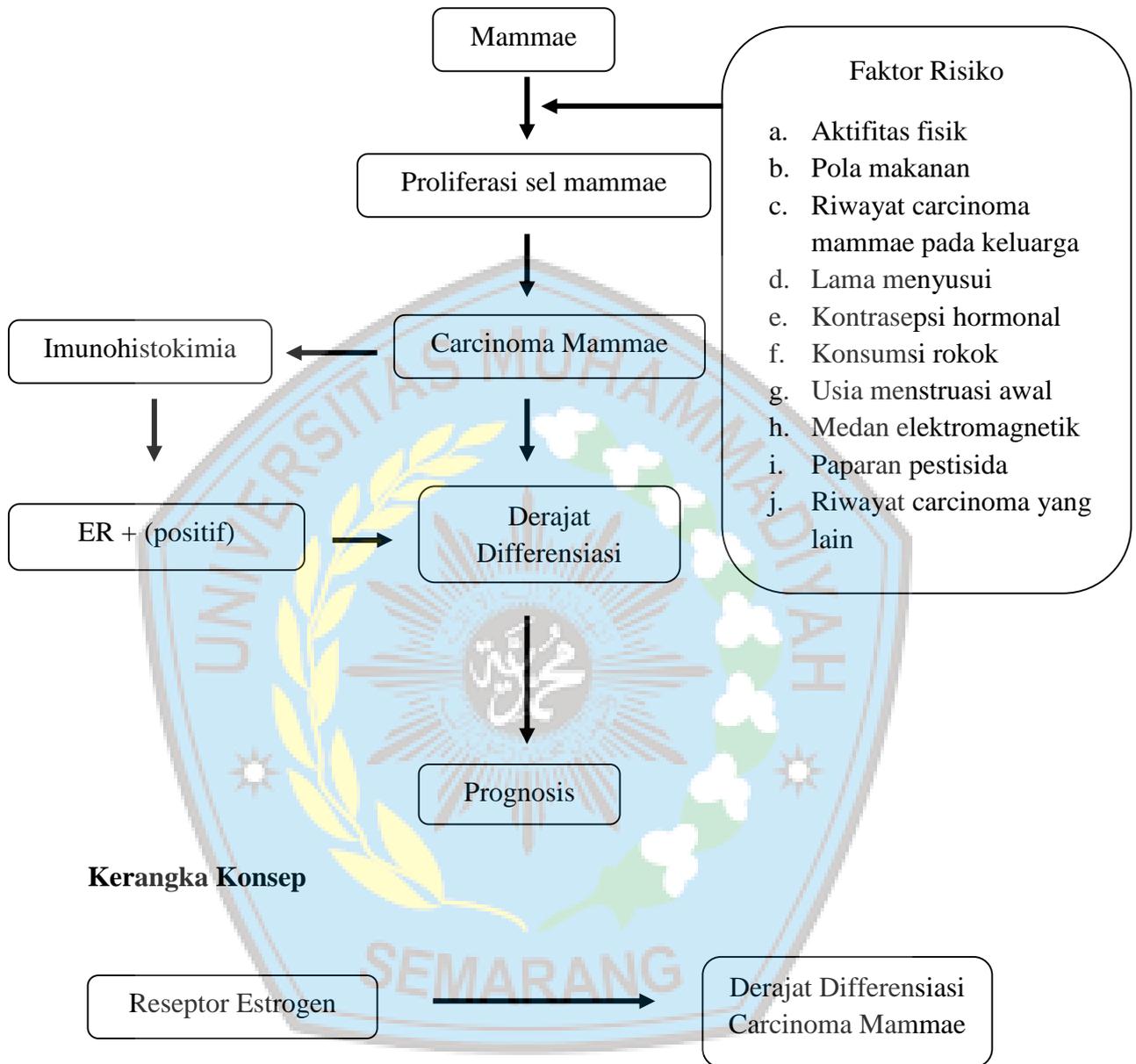
## 2. Raloxifen

Raloxifen merupakan SERM kedua yang disetujui oleh FDA. Data menganjurkan bahwa raloxifene, seperti tamoxifen, dapat mengurangi kemungkinan terjadinya carcinoma mammae. Studi yang memeriksa efek dari tamoxifen dan raloxifene menunjukkan bahwa kedua obat ini menurunkan kejadian carcinoma mammae dalam suatu cara yang serupa. Beberapa data menunjukkan bahwa raloxifene tidak seefektif tamoxifen dalam mencegah perkembangan dari carsinoma, maka dari itu lebih sering digunakan tamoxifen sebagai terapi.<sup>16, 23</sup>

#### **D. Hubungan Antara Derajat Differensiasi Carcinoma Mammae dan Reseptor Estrogen**

Prognosis carcinoma mammae ditentukan dari nilai skor, sesuai dengan table yang digunakan menentukan tingkat derajat differensiasi, seperti yang telah dipaparkan di pembahasan sebelumnya. Semakin tinggi derajat atau semakin jelek carcinoma mammae yang diderita maka akan memberikan gambaran status kesehatan tersebut jelek juga. Ketika status kesehatan buruk maka harapan hidup juga akan menurun. Setelah dilakukannya pemeriksaan immunohistokimia terhadap reseptor estrogen pada penderita carcinoma mammae maka akan diketahui distribusi kepositifan. Dimana jika derajat differensiasi carcinoma mammae baik ( I ) maka angka kepositifan reseptor estrogen semakin tinggi dan jika semakin jelek (III) derajat differensiasi carcinoma mammae maka angka kepositifan akan rendah. Dari sini dapat diketahui hubungan antara reseptor estrogen dan derajat differensiasi pada penderita carcinoma mammae, yang kemudian bisa digunakan sebagai acuan dalam pemberian terapi hormonal.<sup>5, 10, 19</sup> Pada penelitian yang sama mengenai carcinoma mammae, didapatkan hasil yang berbeda dengan teori, dimana jumlah reseptor estrogen memiliki kepositifan yang lebih tinggi pada derajat differensiasi yang jelek (III). Karena adanya perbedaan hasil penelitian dan teori, maka penelitian ini ingin menganalisa kebenaran teori dan penelitian sebelumnya dengan sampel dan waktu yang berbeda<sup>9, 10</sup>.

## Kerangka Teori



## Kerangka Konsep

## Hipotesis

Adakah hubungan antara reseptor estrogen dengan derajat differensiasi pada penderita carcinoma mammae jenis duktus invasive di RSUP.Dr.Kariadi Semarang.